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

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

(11) **1-0049747**

(51)[7] **C07D 471/18**; A61P 25/00; A61P 29/00; A61P 3/00; C07D 493/18; A61P 9/00; C07D 487/18; A61K 31/4188; A61P 35/00

(13) **B**

(21) 1-2017-01559
(22) 02/10/2015
(86) PCT/EP2015/072868 02/10/2015
(87) WO 2016/050975 A1 07/04/2016
(30) 14290299.8 03/10/2014 EP; 15162641.3 07/04/2015 EP; 15171036.5 08/06/2015 EP
(45) 25/08/2025 449
(43) 27/11/2017 356A
(73) 1. UCB BIOPHARMA SPRL (BE)
Allée de la Recherche 60, B-1070 Brussels, Belgium
2. SANOFI (FR)
54 rue la Boétie, F-75008 Paris, France

(72) DE HARO GARCIA, Teresa (ES); DELIGNY, Michael (BE); HEER, Jag Paul (GB); QUINCEY, Joanna Rachel (GB); XUAN, Mengyang (CN); ZHU, Zhaoning (US); BROOKINGS, Daniel Christopher (GB); CALMIANO, Mark Daniel (GB); EVRARD, Yves (BE); HUTCHINGS, Martin Clive (GB); JOHNSON, James Andrew (GB); JADOT, Sophie (BE); KEYAERTS, Jean (BE); MAC COSS, Malcolm (US); SELBY, Matthew Duncan (GB); SHAW, Michael Alan (GB); SWINNEN, Dominique Louis Léon (BE); SCHIO, Laurent (FR); FORICHER, Yann (FR); FILOCHE-ROMME, Bruno (FR).

(74) Công ty TNHH Dịch vụ Sở hữu trí tuệ KENFOX (KENFOX IP SERVICE CO.,LTD.)

(54) HỢP CHẤT IMIDAZOL NĂM VÒNG NGƯNG TỤ VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(21) 1-2017-01559

(57) Sáng chế đề cập đến các hợp chất imidazol năm vòng ngưng tụ, là chất điều biến tiềm năng có hoạt tính TNFα ở người, hữu ích trong việc điều trị và/hoặc phòng ngừa các loại bệnh khác nhau ở người, bao gồm các rối loạn tự miễn dịch và rối loạn viêm; rối loạn thần kinh và rối loạn thoái hóa thần kinh; rối loạn gây đau và rối loạn cảm thụ đau; rối loạn tim mạch; rối loạn chuyển hóa; rối loạn thị giác; và rối loạn ung thư. Cụ thể, sáng chế đề cập đến các hợp chất 6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on và các dẫn xuất tương tự.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất imidazol năm vòng ngưng tụ và dược phẩm chứa hợp chất này. Cụ thể hơn là, sáng chế đề cập đến dẫn xuất benzimidazol năm vòng ngưng tụ được thay thế có hoạt tính dược lý và các dẫn xuất tương tự. Cụ thể là, sáng chế đề cập đến các chất dẫn xuất 6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H) và các dẫn xuất tương tự.

Các hợp chất theo sáng chế là chất điều biến phát tín hiệu TNFα, và theo đó hữu ích với vai trò là các dược chất, đặc biệt là trong điều trị các rối loạn tự miễn dịch và viêm nhiễm có hại, rối loạn thần kinh và rối loạn thoái hóa thần kinh, rối loạn gây đau và rối loạn cảm thụ đau, rối loạn tim mạch, rối loạn chuyển hóa, rối loạn thị giác, và rối loạn ung thư.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

TNFα là nhân tố nguyên thủy thuộc họ yếu tố hoại tử khối u (Tumour Necrosis Factor - TNF) của các protein có cùng chức năng chính là điều hòa quá trình sống sót của tế bào và quá trình chết của tế bào. Một đặc điểm cấu trúc chung cho tất cả các thành viên đã biết thuộc họ TNF là sự hình thành của các phức khảm liên kết với nhau, và các thụ thể thuộc họ TNF hoạt hóa, các thụ thể thuộc họ TNF cụ thể. Ví dụ như, TNFα tồn tại dưới dạng hòa tan và dạng xuyên màng và các tín hiệu thông qua hai thụ thể, được biết đến là TNFR1 và TNFR2, với các điểm cuối chức năng khác biệt.

Các sản phẩm khác nhau có khả năng điều biến hoạt tính TNFα đã sẵn có trên thị trường. Tất cả các sản phẩm đều được chấp thuận cho việc điều trị viêm và rối loạn tự miễn dịch, chẳng hạn như các bệnh viêm khớp dạng thấp và bệnh Crohn. Tất cả các sản phẩm được chấp thuận hiện nay là các đại phân tử và tác động bằng cách ức chế sự liên kết TNFα ở người với các thụ thể của TNFα. Các chất ức chế TNFα đại phân tử điển hình bao gồm các kháng thể kháng TNFα; và các protein ngưng tụ thụ thể TNFα dạng hòa tan. Ví dụ về các kháng thể kháng TNFα có sẵn trên thị trường bao gồm các kháng thể hoàn toàn thuộc người chẳng hạn như adalimumab (Humira®) và golimumab (Simponi®), kháng thể khảm như infliximab (Remicade®) và các mảnh Fab' được PEG hóa như certolizumab pegol (Cimzia®). Ví dụ về protein ngưng tụ thụ thể TNFα dạng hòa tan có

sẵn trên thị trường là etanercept (Enbrel®).

Các thành viên liên họ TNF, bao gồm chính TNFα, liên quan đến nhiều chức năng sinh lý và bệnh lý khác nhau được cho là đóng vai trò trong một loạt các điều kiện có tầm quan trọng đáng kể trong y học (xem, ví dụ như, tài liệu M.G. Tansey & D.E. Szymkowski, Drug Discovery Today, 2009, 14, trang 1082-1088; và F.S. Carneiro và đồng tác giả, J. Sexual Medicine, 2010, 7, trang 3823-3834).

Do đó, các hợp chất theo sáng chế, là các chất điều biến tiềm năng có hoạt tính TNFα ở người, có lợi trong việc điều trị và/hoặc phòng ngừa các loại bệnh khác nhau ở người. Các bệnh này bao gồm rối loạn tự miễn dịch và gây viêm; rối loạn thần kinh và rối loạn thoái hóa thần kinh; rối loạn gây đau và rối loạn cảm thụ đau; rối loạn tim mạch; rối loạn chuyển hóa; rối loạn thị giác; và rối loạn ung thư.

Ngoài ra, các hợp chất theo sáng chế có thể có lợi trong việc làm các tiêu chuẩn dược để dùng trong việc phát triển các xét nghiệm sinh học mới và trong việc tìm kiếm các tác nhân dược lý mới. Do đó, theo một phương án, các hợp chất theo sáng chế có thể hữu ích để dùng làm các chất phóng xạ trong các thử nghiệm để phát hiện các hợp chất có hoạt tính dược lý. Theo phương án thay thế, các hợp chất nhất định theo sáng chế có thể hữu ích cho việc kết hợp với phân tử huỳnh quang để tạo ra các tiếp hợp huỳnh quang có thể được sử dụng trong các thử nghiệm (ví dụ, thử nghiệm phân cực huỳnh quang) để phát hiện ra các hợp chất có hoạt tính dược lý.

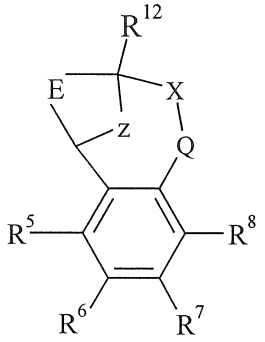
Các công bố đơn quốc tế số WO2013/186229 A1, WO2014/009295 A1 và WO2014/009296 A1 đề cập đến các dẫn xuất imidazol ngưng tụ, các dẫn xuất này là các chất điều biến tín hiệu TNFα.

Các công bố đơn quốc tế số WO2015/086525 và WO2015/086526 được công bố vào ngày 18/6/2015 đề cập đến các dẫn xuất imidazol ba vòng ngưng tụ, các dẫn xuất này là các chất điều biến tín hiệu TNFα.

Tuy nhiên, cho đến nay, chưa có giải pháp kỹ thuật đã biết nào đề cập đến hoặc gợi ý nhóm cấu trúc chính xác của các dẫn xuất imidazol năm vòng ngưng tụ như được đề xuất bởi sáng chế.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vì các lý do nêu trên, mục đích của sáng chế là đề xuất hợp chất có công thức (I) hoặc N-oxit của hợp chất này, hoặc muối dược dụng của hợp chất này:



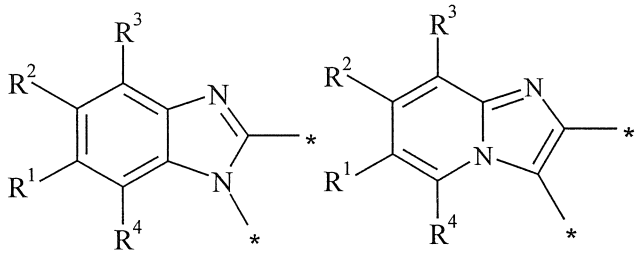
(I)

trong đó:

-X-Q- là -O-, -O-C(O)-, -O-C(=CH-CN)-, -S-, -SO-, -SO_2- hoặc N(R^g)-, -N(R^f)-CO-, -N(R^f)-SO_2-, -O-CH_2-, CH_2-S-, -CH_2-SO-, -CH_2-SO_2-, -N(R^g)-CH_2-, -N(R^f)-C(S)-, -N=S(O)(CH_3)- -O-C(=CH_2)- hoặc -S(=N-CN)-, bất kỳ nhóm nào trong số các nhóm này có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ halogen, (C_{1-6})alkyl, carboxy, triflometyl, (C_{2-6})alkylcarbonyl, (C_{2-6})alkoxycarbonyl, và hydroxy(C_{1-6})alkyl;

Z là metylen;

E là hệ dị vòng thơm ngưng tụ được chọn từ các nhóm có công thức (Ea) và (Eb)



(Ea) (Eb)

trong đó dấu sao (*) là vị trí gắn E với phần còn lại của phân tử;

R^1 là halogen hoặc xyano; hoặc aryl, (C_{3-7})heteroxycloalkyl, (C_{3-7})heteroxycloalkenyl, heteroaryl, (C_{3-7})xycloalkyl-heteroaryl-, (C_{3-7})heteroxycloalkyl-heteroaryl-, (C_{4-9})heterobixycloalkyl-heteroaryl-, (C_{4-9})spiroheteroxycloalkyl-heteroaryl- hoặc (C_{3-7})heteroxycloalkenyl-aryl-, bất kỳ nhóm nào trong số các nhóm này có thể được thế tùy ý bằng một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn từ halogen, xyano, xyano(C_{1-6})alkyl, C_{1-6} alkyl, diflometyl, triflometyl, hydroxy, (hydroxy)(C_{1-6})alkyl, amino, (amino)(C_{1-6})alkyl, C_{1-6} alkoxy, (C_{1-6}) alkoxy(C_{1-6})alkyl, C_{2-6} alkylcarbonyl, C_{2-6} alkoxycarbonyl, (C_{2-6}) alkoxycarbonyl-amino-C_{1-6} alkyl, phosphat(C_{1-6})alkyl, C_{1-6} alkylthio, C_{1-6} alkylsulphonyl, oxo, (C_{1-6})alkylsulphoximinyl, (C_{1-6})alkylsulphinyl-amino-, di(C_{1-6})alkylamino (C_{1-6})alkyl, (C_{2-6})alkylcarbonylamino(C_{1-6})alkyl, di(C_{1-6})alkenylamino (C_{1-6})alkyl, (C_{2-6})alkylcarbonylamino(C_{1-6})alkyl, C_{1-6} alkylsulphonyl-

amino-C_{1-6} alkyl, tetrahydrofuranyl, sulphat(C_{1-6})alkyl, và carboxy-(C_{1-6})alkyl-carbonyloxy-(C_{1-6})alkyl;

R^2 là hydro hoặc halogen;

R^3 là hydro hoặc triflometyl;

R^4 là hydro hoặc triflometyl;

R^5 là halogen, diflometoxy, triflometoxy hoặc $-OR^a$;

R^6 là hydro, halogen hoặc triflometyl;

R^7 là hydro hoặc triflometyl;

R^8 là hydro, halogen hoặc triflometyl;

R^{12} là hydro hoặc C_{1-6} alkyl;

R^a là C_{1-6} alkyl

R^f là hydro; hoặc C_{1-6} alkyl, nhóm này có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ triflometyl, carboxy và hydroxy; và

R^g là hydro; hoặc C_{1-6} alkyl, -CO-(C_{1-6})alkyl, -SO_2-(C_{1-6})alkyl, -CO-(C_{3-7})heteroxycloalkyl, -SO_2-(C_{3-7})xycloalkyl, -SO_2-aryl hoặc -SO_2-heteroaryl, heteroaryl hoặc (C_{2-6})alkoxycacbonyl, bất kỳ nhóm nào trong số các nhóm này có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ halogen, C_{1-6} alkyl, carboxy, C_{1-6} alkoxycarbonyl, triflometyl, C_{4-9} heterobixycloalkyl, (C_{1-6} alkyl)sulphonyl, tri(C_{1-6} alkyl)silyloxy, hydroxy và (C_{1-6})alkoxy.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức (I) như nêu trên hoặc N-oxit của hợp chất này, hoặc muối dược dụng của hợp chất này, được sử dụng để điều trị bệnh.

Theo khía cạnh khác, sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức (I) như nêu trên hoặc N-oxit của hợp chất này, hoặc muối dược dụng của hợp chất này, được sử dụng trong việc điều trị và/hoặc phòng ngừa các rối loạn cần phải sử dụng tác nhân điều biến chức năng TNFα.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) như nêu trên hoặc N-oxit của hợp chất này, hoặc muối dược dụng của hợp chất này để sử dụng trong việc điều trị và/hoặc phòng ngừa các rối loạn tự miễn dịch hoặc gây viêm, rối loạn thần kinh hoặc rối loạn thoái hóa thần kinh, cơn đau hoặc rối loạn cảm thụ đau, rối loạn tim mạch, rối loạn chuyển hóa, rối loạn thị giác, hoặc rối loạn chức năng sinh lý.

Theo khía cạnh khác, sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức (I) như nêu trên, hoặc N-oxit của hợp chất này, hoặc muối dược dụng của hợp chất này, để sản xuất thuốc hữu dụng cho việc điều trị và/hoặc phòng ngừa các rối loạn cần phải sử dụng

chất điều biến chức năng TNFα.

Theo khía cạnh khác, sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức (I) như nêu trên, hoặc N-oxit của hợp chất này, hoặc muối dược dụng của hợp chất này, để sản xuất thuốc hữu dụng cho việc điều trị các rối loạn tự miễn dịch hoặc gây viêm, rối loạn thần kinh hoặc rối loạn thoái hóa thần kinh, cơn đau hoặc rối loạn cảm thụ đau, rối loạn tim mạch, rối loạn chuyển hóa, rối loạn thị giác, hoặc rối loạn chức năng sinh lý.

Sáng chế cũng mô tả phương pháp điều trị và/hoặc phòng ngừa các rối loạn cần sử dụng chất điều biến chức năng TNFα, phương pháp này bao gồm việc cho bệnh nhân cần điều trị một lượng hữu hiệu hợp chất có công thức (I) như nêu trên, hoặc N-oxit của hợp chất này, hoặc muối dược dụng của hợp chất này.

Theo khía cạnh khác, sáng chế mô tả phương pháp điều trị và/hoặc phòng ngừa rối loạn tự miễn dịch hoặc gây viêm, rối loạn thần kinh hoặc rối loạn thoái hóa thần kinh, cơn đau hoặc rối loạn cảm thụ đau, rối loạn tim mạch, rối loạn chuyển hóa, rối loạn thị giác, hoặc rối loạn chức năng sinh lý, phương pháp này bao gồm việc cho bệnh nhân cần điều trị một lượng hữu hiệu hợp chất có công thức (I) như nêu trên hoặc N-oxit của hợp chất này, hoặc muối dược dụng của hợp chất này.

Trong trường hợp bất kỳ nhóm nào trong các hợp chất có công thức (I) trên đây được nêu là được tùy ý thay thế, nhóm này có thể thay thế, hoặc được thay thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế. Thông thường, các nhóm như vậy sẽ không được thay thế, hoặc được thay thế bằng một hoặc hai phần tử thế. Các phần tử thế thích hợp cho từng nhóm cụ thể của các hợp chất có công thức (I) được mô tả thêm dưới đây trong bản mô tả này.

Mô tả chi tiết sáng chế

Trong phạm vi của sáng chế, sáng chế bao gồm các muối của các hợp chất có công thức (I) nêu trên. Để sử dụng trong thuốc, các muối của các hợp chất có công thức (I) là các muối dược dụng. Tuy nhiên, các muối khác có thể rất hữu ích trong phương pháp điều chế các hợp chất sử dụng trong sáng chế hoặc của các muối dược dụng. Những nguyên lý cơ bản theo tiêu chuẩn của việc lựa chọn và điều chế muối dược dụng được mô tả, ví dụ như, trong tài liệu Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use, do P.H. Stahl & C.G. Wermuth chủ biên, Wiley-VCH, 2002.

Trong phạm vi của sáng chế, sáng chế còn bao gồm các solvat của các hợp chất có công thức (I) nêu trên. Các solvat này được tạo thành với các solvat hữu cơ chúng hoặc nước.

Trong phạm vi của sáng chế, sáng chế cũng bao gồm các đồng tinh thể các hợp chất có công thức (I) nêu trên. Khái niệm kỹ thuật "đồng tinh thể" được sử dụng để mô tả tình huống mà trong đó các thành phần phân tử trung hòa có mặt trong hợp chất dạng tinh thể theo tỷ lệ tỷ lượng xác định. Việc điều chế các đồng tinh thể dược phẩm cho phép các biến đổi được thực hiện đối với dạng tinh thể của thành phần dược phẩm hoạt tính, điều này lần lượt có thể thay đổi đặc tính hóa lý của thành phần này mà không gây ảnh hưởng đến hoạt tính sinh học chủ định của thành phần này (xem Pharmaceutical Salts and Co-crystals, do J. Wouters & L. Quere chủ biên, Nhà xuất bản RSC, 2012).

Trong phạm vi của sáng chế, sáng chế bao gồm các N-oxit của các hợp chất có công thức (I) nêu trên. Các ví dụ cụ thể của N-oxit theo sáng chế bao gồm pirimidin N-oxit và pyridin N-oxit như được minh họa trong các Ví dụ. Thuật ngữ "alkyl" được sử dụng trong bản mô tả dùng để chỉ các nhóm aliphatic hydrocacbon có thể là mạch thẳng hoặc mạch chia nhánh và có thể có 1 đến 20 nguyên tử cacbon trong mạch, thích hợp là từ 1 đến 15 nguyên tử cacbon trong mạch, thích hợp hơn là từ 1 đến 10 nguyên tử cacbon trong mạch. Các nhóm alkyl thích hợp có thể có mặt trên các hợp chất được sử dụng trong sáng chế bao gồm các nhóm (C_{1-6})alkyl mạch thẳng và mạch chia nhánh, ví dụ như các nhóm (C_{1-4})alkyl. Các nhóm alkyl minh họa bao gồm các nhóm metyl và etyl, và các nhóm propyl, butyl và pentyl mạch thẳng hoặc mạch chia nhánh propyl. Các nhóm alkyl thích hợp bao gồm metyl, etyl, n-propyl, và isopropyl. Các cụm từ được suy ra, chẳng hạn như "(C_{1-6})alkoxy", "(C_{1-6})alkylthio", "(C_{1-6})alkylsulphonyl" và "(C_{1-6})alkylamino", cần được hiểu theo đó.

Thuật ngữ "(C_{3-7})xycloalkyl" được sử dụng trong bản mô tả dùng để chỉ các nhóm có hóa trị một có từ 3 đến 7 nguyên tử cacbon được dẫn xuất từ hydrocacbon đơn vòng no. Các nhóm (C_{3-7})xycloalkyl thích hợp có thể bao gồm các chất tương tự được ngưng tụ với benzo của các nhóm này. Các nhóm (C_{3-7})xycloalkyl minh họa bao gồm xyclopropyl, xyclobutyl, xyclobutenylbenzoxyclobutenyl, xyclopentyl, indanyl, xyclohexyl và xycloheptyl.

Thuật ngữ "(C_{4-9})bixycloalkyl" được sử dụng trong bản mô tả dùng để chỉ các nhóm có hóa trị một nguyên tử cacbon có từ 4 đến 9 nguyên tử cacbon được dẫn xuất từ hydrocacbon vòng đôi no. Thuật ngữ "(C_{4-7})xycloalkenyl" được sử dụng trong bản mô tả dùng để chỉ các nhóm có hóa trị một có từ 4 đến 7 nguyên tử cacbon thu được từ một phần hydrocacbon đơn vòng không no. Các nhóm (C_{4-7})xycloalkenyl minh họa bao gồm xyclobutenyl, xyclopentenyl, xyclohexenyl và xycloheptenyl.

Thuật ngữ "aryl" được sử dụng trong bản mô tả dùng để chỉ nhóm vòng cacbon thơm không no có từ 6 đến 14 nguyên tử cacbon có vòng đơn (ví dụ như phenyl) hoặc đa vòng được ngưng tụ (ví dụ như naphthyl). Các nhóm aryl minh họa bao gồm phenyl.

Các nhóm aryl(C_{1-6})alkyl minh họa bao gồm benzyl, phenyletyl và phenylpropyl.

Thuật ngữ "(C_{3-7})heteroxycloalkyl" được sử dụng trong bản mô tả dùng để chỉ các nhân vòng đơn no chứa nguyên tử cacbon có từ 3 đến 7 nguyên tử cacbon và ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ oxy, lưu huỳnh và nitơ, và có thể bao gồm các chất tương tự được ngưng tụ với benzo của các nhóm này. Các nhóm heteroxycloalkyl đã minh họa bao gồm oxetanyl, azetidinyl, tetrahydrofuranyl, dihydrobenzo-furanyl, dihydrobenzothienyl, pyrrolidinyl, indolinyl, dihydroisoindolinyl, isoindolinyl, oxazolidinyl, thiazolidinyl, isothiazolidinyl, imidazolidinyl, tetrahydropyranyl, chromanyl, tetrahydro-thiopyranyl, piperidinyl, 1,2,3,4-tetrahydroquinolinyl, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinyl, piperazinyl, 1,2,3,4-tetrahydroquinoxalinyl, hexahydro-[1,2,5]thiadiazolo[2,3-a]pyrazinyl, homopiperazinyl, morpholinyl, benzoxazinyl, thiomorpholinyl, azepanyl, oxazepanyl, diazepanyl, thiadiazepanyl, azocanyl, (imino)(oxo)thiazinanyl, (oxo)thiazinanyl, (dioxo)thiazinanyl, tetrahydrothiophenyl, (oxo)tetrahydrothiophenyl, (dioxo)tetrahydrothiophenyl và (oxo)thiomorpholinyl.

Thuật ngữ "(C_{3-7})heteroxycloalkenyl" như được sử dụng trong bản mô tả dùng để chỉ các vòng đơn không no đa nguyên hoặc không no đơn nguyên có từ 3 đến 7 nguyên tử cacbon và ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ oxy, lưu huỳnh và nitơ, và có thể bao gồm các chất tương tự được ngưng tụ với benzo của các nhóm này. Các nhóm heteroxycloalkenyl minh họa bao gồm thiazolinyl, imidazolinyl, dihydropyranyl, dihydrothiopyranyl,1,2,3,6-tetrahydropyridinyl, 1,2-dihydropyridinyl và 1,2-dihydropyrimidinyl. Thuật ngữ "(C_{4-9})heterobixycloalkyl" được sử dụng trong bản mô tả dùng để chỉ (C_{4-9})bixycloalkyl như được xác định trong bản mô tả này, trong đó một hoặc nhiều trong số các nguyên tử cacbon đã được thay thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử được chọn từ oxy, lưu huỳnh và nitơ. Các nhóm heterobixycloalkyl minh họa bao gồm 3-azabixyclo[3.1.0]hexanyl, 2-oxa-5-azabixyclo[2.2.1]heptanyl, 6-azabixyclo[3.2.0]heptanyl, 3-azabixyclo[3.1.1]heptanyl, 3-azabixyclo[4.1.0]heptanyl, 2-oxabixyclo[2.2.2]octanyl, quinuclidinyl, 2-oxa-5-azabixyclo-[2.2.2]octanyl, 3-azabixyclo[3.2.1]octanyl, 8-azabixyclo[3.2.1]octanyl, 3-oxa-8-azabixyclo[3.2.1]octanyl, 3,8-diazabixyclo[3.2.1]octanyl, 3,6-diazabixyclo[3.2.2]nonanyl, 3-oxa-7-azabixyclo[3.3.1]nonanyl và 3,9-diazabixyclo[4.2.1]nonanyl. Các nhóm

heterobixycloalky minh hoạ còn bao gồm 3,7-dioxa-9-azabixyclo[3.3.1]non-9-yl.

Thuật ngữ "(C_{4-9})spiroheteroxycloalkyl" như được sử dụng trong bản mô tả dùng để chỉ các hệ nhân vòng đôi no có từ 4 đến 9 nguyên tử cacbon và ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ oxy, lưu huỳnh và nitơ, mà trong đó hai vòng được liên kết lại với nhau bằng một nguyên tử thường. Các nhóm spiroheteroxycloalkyl minh họa bao gồm 5-azaspiro[2.3]hexanyl, 5-azaspiro-[2.4]heptanyl, 2-azaspiro[3.3]heptanyl, 2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptanyl, 2-oxa-6-azaspiro-[3.4]octanyl, 2-oxa-6-azaspiro[3.5]nonanyl, 7-oxa-2-azaspiro[3.5]nonanyl, 2-oxa-7-azaspiro[3.5]nonanyl và 2,4,8-triazaspiro[4.5]decanyl.

Thuật ngữ "heteroaryl" như được sử dụng trong bản mô tả là các nhóm vòng cacbon thơm có từ 5 đến 14 nguyên tử cacbon có vòng đơn hoặc đa vòng được ngưng tụ, trong đó một hoặc nhiều trong số các nguyên tử cacbon đã nêu đã được thay thế bằng bằng một hoặc nhiều nguyên tử khác loại được chọn từ oxy, lưu huỳnh và nitơ. Các nhóm heteroaryl minh họa bao gồm các nhóm furyl, benzofuryl, dibenzofuryl, thienyl, benzothienyl, thieno[2,3-c]pyrazolyl, thieno[3,4-b][1,4]dioxinyl, dibenzothienyl, pyrrolyl, indolyl, 2,3-dihydro-1H-isoindolyl, pyrrolo[2,3-b]pyridinyl, pyrrolo[3,2-c]pyridinyl, pyrrolo[3,4-b]pyridinyl, pyrazolyl, pyrazolo[1,5-a]pyridinyl, pyrazolo[3,4-d]pyrimidinyl, indazolyl, 4,5,6,7-tetrahydroindazolyl, oxazolyl, benzoxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, benzothiazolyl, isothiazolyl, imidazolyl, benzimidazolyl, imidazo[2,1-b]thiazolyl, imidazo[1,2-a]pyridinyl, imidazo[4,5-b]pyridinyl, purinyl, imidazo[1,2-a]pyrimidinyl, imidazo[1,2-a]pyrazinyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, triazolyl, [1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidinyl, benzotriazolyl, tetrazolyl, pyridinyl, quinolinyl, isoquinolinyl, naphthyridinyl, pyridazinyl, cinnolinyl, phthalazinyl, pyrimidinyl, quinazolinyl, pyrazinyl, quinoxalinyl, pteridinyl, triazinyl và chromenyl.

Thuật ngữ "halogen" như được sử dụng trong bản mô tả hàm ý bao gồm các nguyên tử flo, clo, brom và iot, thông thường là các nguyên tử flo, clo hoặc brom.

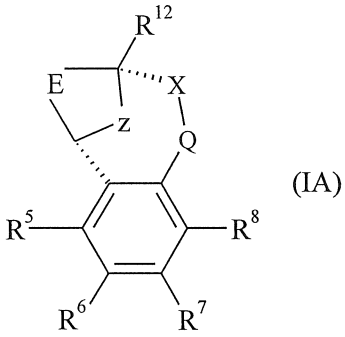
Trong trường hợp các hợp chất có công thức (I) có một hoặc nhiều tâm không đối xứng, các hợp chất này có thể tồn tại dưới dạng các đồng phân đối quang. Trong trường hợp các hợp chất được sử dụng trong sáng chế có hai hoặc nhiều tâm không đối xứng, các hợp các này còn có thể tồn tại dưới dạng chất đồng phân không đối quang. Sáng chế cần được hiểu là để mở rộng đến việc sử dụng tất cả các chất đồng phân đối quang và chất đồng phân không đối quang, và hỗn hợp của chúng theo bất kỳ tỷ lệ nào, bao gồm các chất triệt quang. Công thức (I) và các công thức được thể hiện dưới đây được hàm ý thể

hiện tất cả các chất đồng phân lập thể riêng lẻ và tất cả các hỗn hợp có thể của chúng, trừ khi được nêu ra hoặc thể hiện khác đi. Ngoài ra, các hợp chất có công thức (I) có thể tồn tại dưới dạng đồng phân hỗ biến, ví dụ như các chất đồng phân hỗ biến keto ($CH_2C=O$)↔enol (CH=CHOH) hoặc các chất đồng phân hỗ biến amit (NHC=O)↔hydroxyimin (N=COH). Công thức (I) và các công thức được thể hiện dưới đây được hàm ý thể hiện tất cả các chất đồng phân hỗ biến riêng lẻ và tất cả các hỗn hợp có thể của chúng, trừ khi được nêu ra hoặc thể hiện khác đi.

Ví dụ minh họa chất đồng phân hỗ biến theo sáng chế là 2-oxo-(1H)-pyridinyl, đây là chất đồng phần hỗ biến của 2-hydroxy-pyridinyl.

Ví dụ minh họa khác của chất đồng phân hỗ biến theo sáng chế là 2-oxo-(1H)-pyrimidinyl, đây là chất đồng phân hỗ biến của 2-hydroxy-pyrimidinyl.

Nhóm phụ cụ thể của các hợp chất theo sáng chế là các nhóm phụ của các hợp chất có công thức (IA), hoặc N-oxit của các hợp chất này, hoặc muối dược dụng của các hợp chất này,



(IA)

trong đó E, Z, -X-Q-, R^5, R^6, R^7 R^8 và R^{12} như được định nghĩa trên đây.

Cần hiểu rằng mỗi nguyên tử riêng có mặt trong công thức (I), hoặc trong các công thức được thể hiện dưới đây, trên thực tế có thể có mặt dưới dạng bất kỳ đồng vị nào trong số các đồng vị tìm thấy trong tự nhiên, với (các) đồng vị dư thừa nhất được ưu tiên. Do đó, thông qua ví dụ, mỗi nguyên tử hydro riêng có mặt trong công thức (I), hoặc trong các công thức được thể hiện dưới đây, có thể có mặt dưới dạng nguyên tử ^1H, ^2H (đoteri) hoặc ^3H (triti), tốt hơn là ^1H. Tương tự, thông qua ví dụ, mỗi nguyên tử cacbon riêng có mặt trong công thức (I), hoặc trong các công thức được thể hiện dưới đây, có thể có mặt là nguyên tử ^{12}C, ^{13}C hoặc ^{14}C, tốt hơn là ^{12}C.

Nói chung, -X-Q- là -O-, -O-C(O)-, -C(O)-O-, -O-C(CH-CN)-, -S-, -SO-, -SO_2-, -N(R^g)-, -N(R^f)-CO-, -CO-N(R^f)-, -N(R^f)-SO_2-, -SO_2-N(R^f)-, -S(O)(NR^f)-, -CH_2-CH_2-, -O-CH_2-, -CH_2-O-, -S-CH_2-, -SO-CH_2-, -SO_2-CH_2-, CH_2-S-, -CH_2-SO-, -CH_2-SO_2-, -N(R^g)-CH_2-, -CH_2-N(R^g)-, -S(O)(NR^f)-CH_2-, -CH_2-S(O)(NR^f)-, -N(R^f)-C(S)-, -

N=S(O)(CH_3)-, -O-C(=CH_2)- hoặc -S(=N-CN)-, bất kỳ nhóm nào trong số các nhóm này có thể được thay thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế.

Nói chung hơn, -X-Q- là -O-, -O-C(O)-, -C(O)-O-, -O-C(CH-CN)-, -S-, -SO-, -SO_2-, -N(R^g)-, -N(R^f)-CO-, -CO-N(R^f)-, -N(R^f)-SO_2-, -SO_2-N(R^f)-, -S(O)(NR^f)-, -CH_2-CH_2-, -O-CH_2-, -CH_2-O-, -S-CH_2-, -SO-CH_2-, -SO_2-CH_2-, CH_2-S-, -CH_2-SO-, -CH_2-SO_2-, -N(R^g)-CH_2-, -CH_2-N(R^g)-, -S(O)(NR^f)-CH_2-, -CH_2-S(O)(NR^f)- hoặc -N(R^f)-C(S)-.

Thông thường, -X-Q- là -O-, -O-C(O)-, -C(O)-O-, -O-C(CH-CN)-, -S-, -SO-, -SO_2-, -N(R^g)-, -N(R^f)-CO-, -CO-N(R^f)-, -N(R^f)-SO_2-, -SO_2-N(R^f)-, -S(O)(NR^f)-, -CH_2-CH_2-, -O-CH_2-, -CH_2-O-, -S-CH_2-, -SO-CH_2-, -SO_2-CH_2-, CH_2-S-, -CH_2-SO-, -CH_2-SO_2-, -N(R^g)-CH_2-, -CH_2-N(R^g)-, -S(O)(NR^f)-CH_2- hoặc -CH_2-S(O)(NR^f)-.

Theo phương án thứ nhất, -X-Q- là -O-. Theo phương án thứ hai, -X-Q- là -O-C(O)-. Theo phương án thứ ba theo sáng chế, -X-Q- là -C(O)-O-. Theo phương án thứ tư, -X-Q- là -O-C(CH-CN)-. Theo phương án thứ năm, -X-Q- là - S-. Theo phương án thứ sáu, -X-Q- là -SO-. Theo phương án thứ bảy, -X-Q- là -SO_2-. Theo phương án thứ tám, -X-Q- là -N(R^g)-. Theo phương án thứ chín, -X-Q- là -N(R^f)-CO-. Theo phương án thứ mười, -X-Q- là -CO-N(R^f)-. Theo phương án thứ mười một, –X-Q- là -N(R^f)-SO_2-. Theo phương án thứ mười hai, -X-Q- là -SO_2-N(R^f)-. Theo phương án thứ mười ba, -X-Q- là -S(O)(NR^f)-. Theo phương án thứ mười bốn, -X-Q- là -CH_2-CH_2- được thế tùy ý. Theo một khía cạnh của phương án này, -X-Q- là -CH_2-CH_2-. Theo phương án thứ mười lăm, -X-Q- là -O-CH_2- được thế tùy ý. Theo một khía cạnh của phương án này, -X-Q- là -O-CH_2-. Theo phương án thứ mười sáu, -X-Q- là -CH_2-O- được thế tùy ý. Theo một khía cạnh của phương án này, -X-Q- là -CH_2-O-. Theo phương án thứ mười bảy, -X-Q- là -S-CH_2- được thế tùy ý. Theo một khía cạnh của phương án này, X-Q- là -S-CH_2-. Theo phương án thứ mười tám, -X-Q- là -SO-CH_2- được thế tùy ý. Theo một khía cạnh của phương án này, -X-Q- là -SO-CH_2-. Theo phương án thứ mười chín, -X-Q- là -SO_2-CH_2- được thế tùy ý. Theo một khía cạnh của phương án này, -X-Q- là -SO_2-CH_2-. Theo phương án thứ hai mươi, -X-Q- là -CH_2-S- được thế tùy ý. Theo một khía cạnh của phương án này, X-Q- là -CH_2-S- được thế tùy ý. Theo phương án thứ hai mươi mốt, -X-Q- là -CH_2-SO- được thế tùy ý. Theo một khía cạnh của phương án này, -X-Q- là -CH_2-SO-. Theo phương án thứ hai mươi hai, -X-Q- là -CH_2-SO_2- được thế tùy ý. Theo một khía cạnh của phương án này, -X-Q- là -CH_2-SO_2-. Theo phương án thứ hai mươi ba, -X-Q- là -N(R^g)-CH_2- được thế tùy ý. Theo một khía cạnh của phương án này, -X-Q- là -N(R^g)-CH_2-. Theo phương án thứ hai mươi tư, -X-Q- là -CH_2-N(R^g)- được thế tùy ý.

Theo một khía cạnh của phương án này, -X-Q- là -CH_2-N(R^g)-. Theo phương án thứ hai mươi lăm, -X-Q- là -S(O)(NR^f)-CH_2- được thế tùy ý. Theo một khía cạnh của phương án này, -X-Q- là -S(O)(NR^f)-CH_2-. Theo phương án thứ hai mươi sáu, -X-Q- là -CH_2-S(O)(NR^f)- được thế tùy ý. Theo một khía cạnh của phương án này, -X-Q- là -CH_2-S(O)(NR^f). Theo phương án thứ hai mươi bảy, -X-Q- là -N(R^f)-C(S)-. Theo phương án thứ hai mươi tám, -X-Q- là -N=S(O)(CH_3). Theo phương án thứ hai mươi chín, -X-Q- là -O-C(=CH_2)-. Theo phương án thứ ba mươi–X-Q- là -S(=N-CN)-. Phần tử thế thông thường trên -X-Q- bao gồm halogen, (C_{1-6})alkyl và carboxy. Ngoài ra, các phần tử thế khác trên -X-Q- bao gồm triflometyl. Các phần tử thế nữa trên -X-Q-bao gồm (C_{2-6})alkylcacbonyl, (C_{2-6})alkoxycacbonyl, và hydroxy(C_{1-6})alkyl.

Ví dụ cụ thể về các phần tử thế trên -X-Q- bao gồm flometyl, metyl, carboxy, triflometyl, metylcacbonyl, metyl chứa đơtêri, etoxycacbonyl, hydroxyisopropyl, và hydroxymetyl.

Các phần tử thế thích hợp trên -X-Q- bao gồm flo, metyl và carboxy.

Thích hợp là, -X-Q- là -O-, -O-C(O)-, -O-C(CH-CN)-, -S-, -SO-, -SO_2-; hoặc -N(R^g)-, -N(R^f)-CO-, -N(R^f)-SO_2-, O-CH_2-, -, CH_2-S-, -CH_2-SO-, -CH_2-SO_2-, -N(R^g)-CH_2-, -N(R^f)-C(S)-, -N=S(O)(CH_3)-, -O-C(=CH_2)- hoặc -S(=N-CN)-, bất kỳ nhóm nào trong số các nhóm này có thể được thế tùy ý.

Cụ thể là, -X-Q- là -O-, -O-C(O)-, -O-C(CH-CN)-, -S-, -SO-, -SO_2-, -N(R^g)-, -N(R^f)-CO-, -N(R^g)-CH_2-, hoặc -N(R^f)-C(S)-, bất kỳ nhóm nào trong số các nhóm này có thể được thế tùy ý.

Thích hợp là, -X-Q- là -O-, -O-C(O)-, -O-C(CH-CN)-, -N(R^g)-, -N(R^f)-CO-, -N(R^g)-CH_2-, hoặc -N(R^f)-C(S)-.

Thông thường, -X-Q- là -N(R^f)-C(O)-, -O-C(O)- hoặc -O-C(CH-CN)-.

Thích hợp là, -X-Q- là -N(R^f)-C(O)-.

Nói chung, Z là metylen.

Nói chung, E là hệ dị vòng thơm ngưng tụ có công thức (Ea) hoặc hệ dị vòng thơm ngưng tụ có công thức (Eb).

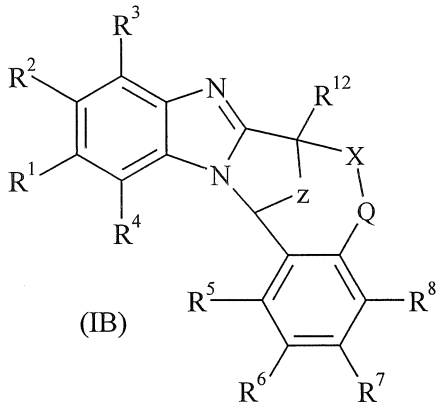
Theo phương án thứ nhất của sáng chế, E là hệ dị vòng thơm ngưng tụ có công thức (Ea).

Theo phương án thứ hai của sáng chế, E là hệ dị vòng thơm ngưng tụ có công thức (Eb).

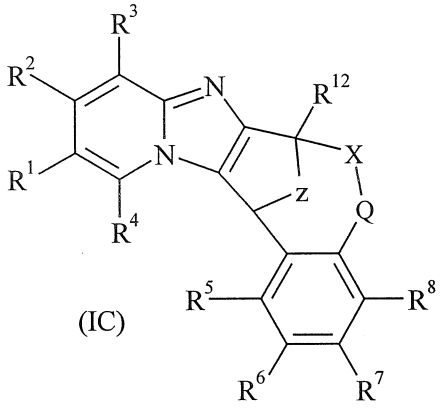
Theo phương án thứ ba của sáng chế, E là hệ dị vòng thơm ngưng tụ có công thức

(Ec).

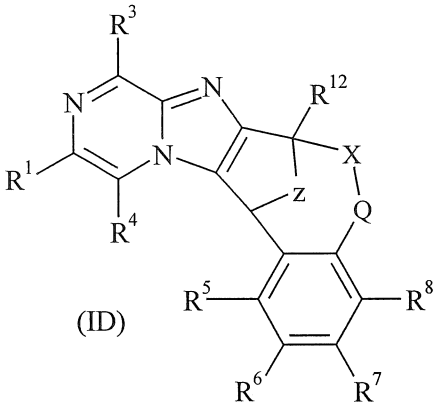
Các nhóm phụ cụ thể của các hợp chất theo sáng chế bao gồm các hợp chất có công thức (IB), (IC), và (ID).



(IB)



(IC)



(ID)

trong đó –X-Q-, Z, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8 và R^{12} như được định nghĩa trên đây.

Các nhóm phụ cụ thể của các hợp chất theo sáng chế bao gồm các hợp chất có công thức (IB) và (IC), trong đó –X-Q-, Z, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7,R^8 và R^{12} như được định nghĩa trên đây.

Các nhóm phụ cụ thể của các hợp chất theo sáng chế là các nhóm phụ của các hợp chất có công thức (IB), trong đó -X-Q-, Z, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7,R^8 và R^{12} như được định nghĩa trên đây.

Các nhóm phụ cụ thể hơn của các hợp chất theo sáng chế là các nhóm phụ của các hợp chất có công thức (IC), trong đó -X-Q-, Z, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8 và R^{12} như được định nghĩa trên đây.

Nói chung, R^1 là hydro, halogen, hoặc xyano; hoặc aryl, (C_{3-7})heteroxycloalkyl, heteroaryl, (C_{3-7})xycloalkyl-heteroaryl, (C_{3-7})heteroxycloalkyl-heteroaryl, (C_{4-9})bixycloalkyl-heteroaryl, (C_{4-9})heterobixycloalkyl-heteroaryl-, (C_{4-9})spiroheteroxycloalkyl-heteroaryl-, (C_{3-7})heteroxycloalkenyl, hoặc (C_{3-}

$_{7}$)heteroxycloalkenyl-aryl-, bất kỳ nhóm nào trong số các nhóm này có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế.

Thông thường, R^1 là hydro, halogen, hoặc xyano; hoặc aryl, (C_{3-7})heteroxycloalkyl, heteroaryl, (C_{3-7})xycloalkyl-heteroaryl, (C_{3-7})heteroxycloalkyl-heteroaryl, (C_{4-9})bixycloalkyl-heteroaryl, (C_{4-9})heterobixycloalkyl-heteroaryl- hoặc (C_{4-9})spiroheteroxycloalkyl-heteroaryl-, bất kỳ nhóm nào trong số các nhóm này có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế.

Thông thường hơn là, R^1 là halogen hoặc xyano; hoặc aryl, heteroaryl, (C_{3-7})xycloalkyl-heteroaryl, (C_{3-7})heteroxycloalkyl-heteroaryl, (C_{4-9})heterobixycloalkyl-heteroaryl, (C_{3-7})heteroxycloalkyl, (C_{3-7})heteroxycloalkenyl, hoặc (C_{3-7})heteroxycloalkenyl-aryl, bất kỳ nhóm nào trong số các nhóm này có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế.

Thậm chí thông thường hơn nữa là, R^1 là halogen hoặc xyano; hoặc aryl, heteroaryl, (C_{3-7})xycloalkyl-heteroaryl, (C_{3-7})heteroxycloalkyl-heteroaryl, hoặc (C_{4-9})heterobixycloalkyl-heteroaryl bất kỳ nhóm nào trong số các nhóm này có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế.

Cụ thể là, R^1 là hydro, halogen hoặc xyano; hoặc aryl, heteroaryl, (C_{3-7})heteroxycloalkyl-heteroaryl, bất kỳ nhóm nào trong số các nhóm này có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế.

Cụ thể hơn là, R^1 là halogen hoặc xyano; hoặc aryl, heteroaryl, hoặc (C_{3-7})xycloalkyl-heteroaryl, bất kỳ nhóm nào trong số các nhóm này có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế.

Thích hợp là, R^1 là hydro; hoặc R^1 là aryl hoặc heteroaryl, một trong hai nhóm này có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế.

Thích hợp là, R^1 là aryl hoặc heteroaryl, một trong hai nhóm này có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế.

Thích hợp hơn, R^1 là heteroaryl, một trong hai nhóm này có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế. Theo phương án thứ nhất, R^1 là hydro.

Theo phương án thứ hai, R^1 là halogen. Theo một khía cạnh của phương án này, R^1 là brom. Theo một khía cạnh khác của phương án này, R^1 là clo.

Theo phương án thứ ba, R^1 là xyano.

Theo phương án thứ tư, R^1 là aryl được thế tùy ý. Theo một khía cạnh của phương án đó, R^1 là phenyl thế tùy ý.

Theo phương án thứ năm, R^1 (C_{3-7})heteroxycloalkyl được thế tùy ý. Theo một khía cạnh của phương án này, R^1 là azetidinyl.

Theo phương án thứ sáu, R^1 là heteroaryl được thế tùy ý. Theo một khía cạnh của phương án này, R^1 là pyrimidinyl được thế tùy ý. Theo một khía cạnh khác của phương án này, R^1 là pyridinyl được thế tùy ý.

Theo phương án thứ bảy, R^1 là (C_{3-7})xycloalkyl-heteroaryl- được thế tùy ý. Theo khía cạnh thứ nhất của phương án này, R^1 là xyclohexylpyrazolyl- được thế tùy ý. Theo khía cạnh thứ hai của phương án này, R^1 là xyclohexylpyridinyl- được thế tùy ý. Theo khía cạnh thứ ba của phương án này, R^1 là xyclopropylpyrimidinyl- được thế tùy ý. Theo khía cạnh thứ tư của phương án này, R^1 là xyclobutylpyrimidinyl- được thế tùy ý. Theo khía cạnh thứ năm của phương án này, R^1 là xyclopentylpyrimidinyl- được thế tùy ý. Theo khía cạnh thứ sáu của phương án này, R^1 là xyclohexylpyrimidinyl- được thế tùy ý. Theo khía cạnh thứ bảy của phương án này, R^1 là xyclohexyl-pyrazinyl- được thế tùy ý. Theo khía cạnh thứ tám của phương án này, R^1 là xyclopropylpyridinyl được thế tùy ý.

Theo phương án thứ tám, R^1 là (C_{3-7})-heteroxycloalkyl-heteroaryl- được thế tùy ý. Theo khía cạnh thứ nhất của phương án này, R^1 là pyrrolidinylpyridinyl- được thế tùy ý. Theo khía cạnh thứ hai của phương án này, R^1 là tetrahydropyranylpyridinyl- được thế tùy ý. Theo khía cạnh thứ ba của phương án này, R^1 là piperidinylpyridinyl- được thế tùy ý. Theo khía cạnh thứ tư của phương án này, R^1 là piperazinylpyridinyl- được thế tùy ý. Theo khía cạnh thứ năm của phương án này, R^1 là morpholinylpyridinyl- được thế tùy ý. Theo khía cạnh thứ sáu của phương án này, R^1 là thiomorpholinyl-pyridinyl- được thế tùy ý. Theo khía cạnh thứ bảy của phương án này, R^1 là diazepanylpyridinyl- được thế tùy ý. Theo khía cạnh thứ tám của phương án này, R^1 là oxetanylpyrimidinyl- được thế tùy ý. Theo khía cạnh thứ chín của phương án này, R^1 là azetidinylpyrimidinyl- được thế tùy ý. Theo khía cạnh thứ mười của phương án này, R^1 là tetrahydrofuranylpyrimidinyl- được thế tùy ý. Theo khía cạnh thứ mười một của phương án này, R^1 là pyrrolidinylpyrimidinyl- được thế tùy ý. Theo khía cạnh thứ mười hai của phương án này, R^1 là tetrahydropyranyl-pyrimidinyl- được thế tùy ý. Theo khía cạnh thứ mười ba của phương án này, R^1 là piperidinylpyrimidinyl- được thế tùy ý. Theo khía cạnh thứ mười bốn của phương án này, R^1 là piperazinylpyrimidinyl- được thế tùy ý. Theo khía cạnh thứ mười lăm của phương án này, R^1 là morpholinylpyrimidinyl- được thế tùy ý. Theo khía cạnh thứ mười sáu của phương án này, R^1 là thiomorpholinyl-pyrimidinyl- được thế tùy ý. Theo khía cạnh thứ mười bảy của phương án này, R^1 là

azepanylpyrimidinyl- được thế tùy ý. Theo khía cạnh thứ mười tám của phương án này, R^1 là oxazepanylpyrimidinyl- được thế tùy ý. Theo khía cạnh thứ mười chín của phương án này, R^1 là diazepanylpyrimidinyl- được thế tùy ý. Theo khía cạnh thứ hai mươi của phương án này, R^1 là thiadiazepanyl-pyrimidinyl- được thế tùy ý. Theo khía cạnh thứ hai mươi mốt của phương án này, R^1 là oxetanylpyrazinyl- được thế tùy ý. Theo khía cạnh thứ hai mươi hai của phương án này, R^1 là piperidinylpyrazinyl- được thế tùy ý. Theo khía cạnh thứ hai mươi ba của phương án này, R^1 là tetrahydropyranylpyridinyl- được thế tùy ý. Theo khía cạnh thứ hai mươi ba của phương án này, R^1 là (imino)(oxo)thiazinanyl-pyrimidinyl-. Theo khía cạnh thứ hai mươi tư của phương án này, R^1 là (oxo)thiazinanyl-pyrimidinyl-. Theo khía cạnh thứ hai mươi lăm của phương án này, R^1 là (dioxo)thiazinanyl-pyrimidinyl-. Theo khía cạnh thứ hai mươi sáu của phương án này, R^1 là thay thế (dioxo)tetrahydrothiophenyl-pyrimidinyl-. Theo khía cạnh thứ hai mươi bảy của phương án này, R^1 là thay thế tetrahydrothiophenyl-pyrimidinyl. Theo khía cạnh thứ hai mươi tám của phương án này, R^1 là thay thế (dioxo)thiomorpholinyl-pyrimidinyl-. Theo khía cạnh thứ hai mươi chín của phương án này, R^1 là thay thế azetidinyl-pyrazolyl. Theo khía cạnh thứ ba mươi của phương án này, R^1 là thay thế (oxo)tetrahydrothiophenyl-pyrimidinyl. Theo khía cạnh thứ bai mươi mốt, R^1 là thay thế (oxo)thiomorpholinyl.

Theo phương án thứ chín, R^1 là (C_{4-9})bixycloalkyl-heteroaryl- được thế tùy ý.

Theo phương án thứ mười, R^1 là (C_{4-9})-heterobixycloalkyl-heteroaryl- được thế tùy ý. Theo một khía cạnh của phương án này, R^1 là (3,7-dioxa-9-azabixyclo[3.3.1]non-9-yl)-pyrimidinyl- được thế tùy ý. Theo khía cạnh thứ hai của phương án này, R^1 là (2-oxa-5-azabixyclo[2.2.1]heptanyl)-pyrimidinyl- được thế tùy ý. Theo khía cạnh thứ ba của phương án này, R^1 là (3-oxa-8-azabixyclo[3.2.1]oct-8-yl)-pyrimidinyl- được thế tùy ý. Theo khía cạnh thứ tư, R^1 là (3,6-diazabixyclo[3.2.2]nonanyl)-pyrimidinyl- được thế tùy ý.

Theo phương án thứ mười một, R^1 là (C_{4-9})-spiroheteroxycloalkyl-heteroaryl- được thế tùy ý.

Theo phương án thứ mười hai, R^1 là (C_{3-7})heteroxycloalkenyl được thế tùy ý. Theo một khía cạnh của phương án này, R^1 là 1,2-dihydropyridinyl được thế tùy ý. Theo khía cạnh thứ hai của phương án này, R^1 là 1,2-dihydropyrimidinyl được thế tùy ý.

Theo phương án thứ mười ba, R^1 là (C_{3-7})heteroxycloalkenyl-aryl được thế tùy ý. Theo một khía cạnh của phương án này, R^1 là imidazolyl-phenyl được thế tùy ý.

Thông thường, R^1 là clo hoặc xyano; hoặc phenyl, pyridinyl, pyrimidinyl, xyclopropyl-pyridinyl-, xyclobutyl-pyrimidinyl, xyclobutyl-pyridinyl-, xyclohexyl-pyrimidinyl-, (3,7-dioxa-9-azabixyclo[3.3.1]non-9-yl)-pyrimidinyl-, azetidinyl-pyrimidinyl-, azetidinyl-pyridinyl, pyrrolidinyl-pyridinyl-, pyrrolidinyl-phenyl-, piperazinyl-pyridinyl-, piperazinyl-pyrimidinyl-, pyrazolyl-, morpholinyl-pyrimidinyl-, thiomorpholinyl-pyrimidinyl-, (dioxo)thiomorpholinyl-pyrimidinyl-, (oxo)thiomorpholinyl-pyrimidinyl-, oxetanyl-pyridinyl-, oxetanyl-pyrimidinyl-, imidazolyl-phenyl, diazepanyl-pyrimidinyl-, (oxo)tetrahydrothiophenyl-pyrimidinyl-, (dioxo)tetrahydrothiophenyl-pyrimidinyl-, tetrahydrothiophenyl-pyrimidinyl azetidinyl-pyrazolyl-, (2-oxa-5-azabixyclo[2.2.1]heptanyl)-pyrimidinyl-, (3-oxa-8-azabixyclo[3.2.1]oct-8-yl)-pyrimidinyl-, (3,6-diazabixyclo[3.2.2]nonanyl)-pyrimidinyl-, tetrahydropyranyl-pyrimidinyl, azetidinyl, 1,2-dihydropyridinyl, hoặc 1,2-dihydropyrimidinyl, bất kỳ nhóm nào trong số các nhóm này có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế.

Cụ thể là, R^1 là hydro, clo hoặc xyano; hoặc phenyl, pyridinyl, hoặc pyrimidinyl, bất kỳ nhóm nào trong số các nhóm này có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế.

Để minh họa, R^1 là pyrimidinyl có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế.

Ví dụ điển hình của các phần tử thế tùy ý trên R^1 bao gồm một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn độc lập từ halogen, halo(C_{1-6})alkyl, xyano, xyano(C_{1-6})alkyl, nitro(C_{1-6})alkyl, (C_{1-6})alkyl, phosphat(C_{1-6})alkyl, (C_{3-7})xycloalkyl, triflometyl, trifloetyl, (C_{2-6})alkenyl, hydroxy, hydroxy(C_{1-6})alkyl, (C_{1-6})alkoxy, (C_{1-6})alkoxy(C_{1-6})alkyl, trifloetoxy, carboxy(C_{3-7})xycloalkyloxy, (C_{1-6})alkylthio, (C_{1-6})alkylsulphonyl, (C_{1-6})alkylsulphonyl(C_{1-6})alkyl, oxo, amino, amino-(C_{1-6})alkyl, (C_{1-6})alkylamino, di(C_{1-6})alkylamino, (C_{1-6})alkoxy(C_{1-6})alkylamino, N-[(C_{1-6})alkyl]-N-[hydroxy(C_{1-6})alkyl]amino, (C_{2-6})alkylcacbonylamino(C_{1-6})alkyl, (C_{1-6})alkylsulphonylamino, N-[(C_{1-6})alkyl]-N-[(C_{1-6})alkylsulphonyl]amino, bis[(C_{1-6})alkyl-sulphonyl]amino, N-[(C_{1-6})alkyl]-N-[carboxy(C_{1-6})alkyl]amino, carboxy(C_{3-7})xycloalkyl-amino, carboxy(C_{3-7})xycloalkyl(C_{1-6})alkylamino, formyl, (C_{2-6}) alkylcacbonyl, (C_{2-6})alkyl-cacbonyloxy(C_{1-6})alkyl, carboxy, carboxy(C_{1-6})alkyl, (C_{2-6})alkoxycacbonyl, (C_{2-6})alkoxycacbonyl(C_{1-6})alkyl, morpholinyl(C_{1-6})alkoxycacbonyl, (C_{2-6})alkoxycacbonyl-metylidenyl, aminocacbonyl, aminosulphonyl, (C_{1-6})alkylsulphoximinyl và [(C_{1-6})alkyl][N-(C_{1-6})alkyl]sulphoximinyl. Ngoài ra, ví dụ

khác nữa của phần tử thế tùy ý trên R^1 bao gồm (C_{1-6})alkyl phosphat-(C_{1-6})alkyl, sulphat-(C_{1-6})alkyl, carboxy(C_{1-6})alkyl-cacbonyloxy-(C_{1-6})alkyl, và phosphat-metoxy-(C_{1-6})alkyl. Ngoài ra, ví dụ khác về phần tử thế tùy ý trên R^1 bao gồm (C_{2-6}) alkoxycacbonyl-amino-(C_{1-6})alkyl. Ngoài ra, các phần tử thế tùy ý nữa trên R^1 bao gồm diflometyl, (C_{1-6})alkyl-sulphinyl-amino-, di(C_{1-6})alkylamino (C_{1-6})alkyl, di(C_{1-6})alkenylamino (C_{1-6})alkyl, (C_{1-6})alkylsulphonyl-amino-(C_{1-6})alkyl, và tetrahydrofuranyl.

Các ví dụ minh họa của phần tử thế tùy ý trên R^1 bao gồm một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn độc lập từ halogen, xyano, xyano(C_{1-6})alkyl, (C_{1-6})alkyl, diflometyl, triflometyl, hydroxy, (hydroxy)(C_{1-6})alkyl, amino, (amino)(C_{1-6})alkyl, (C_{1-6})alkoxy, (C_{1-6})alkoxy(C_{1-6})alkyl, (C_{2-6})alkylcacbonyl, (C_{2-6})alkoxycacbonyl, (C_{2-6})alkoxycacbonyl-amino-(C_{1-6})alkyl, phosphat(C_{1-6})alkyl, (C_{1-6})alkylthio, (C_{1-6})alkylsulphonyl, oxo, (C_{1-6})alkylsulphoximinyl, (C_{1-6})alkylsulphinyl-amino-, di(C_{1-6})alkylamino (C_{1-6})alkyl, (C_{2-6})alkylcacbonylamino(C_{1-6})alkyl, di(C_{1-6})alkenylamino (C_{1-6})alkyl, (C_{2-6})alkylcacbonylamino(C_{1-6})alkyl, (C_{1-6})alkylsulphonyl-amino-(C_{1-6})alkyl, tetrahydrofuranyl, sulphat(C_{1-6})alkyl, và carboxy-(C_{1-6})alkyl-cacbonyloxy-(C_{1-6})alkyl.

Các ví dụ cụ thể của các phần tử thế tùy ý trên R^1 bao gồm một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn độc lập từ (C_{1-6})alkyl, triflometyl, hydroxy, (hydroxy)(C_{1-6})alkyl, (amino)(C_{1-6}) alkyl, (C_{1-6})alkoxy, (C_{1-6})alkoxy(C_{1-6})alkyl, (C_{2-6})alkoxycacbonyl-amino-(C_{1-6})alkyl, phosphat(C_{1-6})alkyl, (C_{1-6})alkylsulphonyl, oxo và (C_{1-6})alkylsulphoximinyl.

Các ví dụ thích hợp của các phần tử thế tùy ý trên R^1 bao gồm một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn độc lập từ (C_{1-6})alkyl, hydroxy, (hydroxy)(C_{1-6}) alkyl, (C_{1-6})alkoxy, (C_{1-6}) alkoxy(C_{1-6})alkyl, phosphat(C_{1-6})alkyl, (C_{1-6})alkylsulphonyl, oxo và (C_{1-6})alkylsulphoximinyl.

Các ví dụ cụ thể của các phần tử thế tùy ý trên R^1 bao gồm một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn độc lập từ (hydroxy)(C_{1-6}) alkyl và (C_{1-6}) alkoxy(C_{1-6})alkyl.

Ví dụ điển hình về các phần tử thế cụ thể trên R^1 bao gồm một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn độc lập từ flo, clo, flometyl, floisopropyl, xyano, xyanoetyl, nitrometyl, metyl, etyl, isopropyl, phosphat-isopropyl, isopropylmetyl, xyclopropyl, xyclobutyl, triflometyl, trifloetyl, ethenyl, hydroxy, hydroxymetyl, hydroxyisopropyl, metoxy, isopropoxy, metoxyisopropyl, triflo-etoxy, carboxyxyclobutyloxy, metylthio, metylsulphonyl, metylsulphonylmetyl, metylsulphonyletyl, oxo, amino, aminometylmetyl, aminoisopropyl, metylamino, dimetylamino, metoxyetylamino, N-(hydroxyetyl)-N-(metyl)amino, axetylaminometylmetyl, metylsulphonyamino, N-metyl-

N-metylsulphonyl(metylsulphonyl)amino, bismetylsulphonyl(metylsulphonyl)amino, N-(carboxyetyl)-N-(metyl)amino, carboxyxyclopentylamino, carboxyxyclopropylmetylamino, formyl, axetyl, axetoxyisopropyl, carboxy, carboxymetyl, carboxyetyl, metoxycacbonyl, etoxycacbonyl, n-butoxycacbonyl, tert-butoxycacbonyl, metoxycacbonylmetyl, etoxy-cacbonylmetyl, etoxycacbonyletyl, morpholinyletoxycacbonyl, etoxycacbonyl-metylidenyl, metylsulphonyaminocacbonyl, axetylaminosulphonyl, metoxyamino-cacbonyl, tetrazolyl, tetrazolylmetyl, hydroxyoxadiazolyl, aminocacbonyl, amino-sulphonyl, metylsulphoximinyl và (metyl)(N-metyl)sulphoximinyl. Ngoài ra, ví dụ điển hình khác về các phần tử thế tùy ý trên R^1 bao gồm etyl phosphat-isopropyl, sulphat-isopropyl, carboxy-etyl-cacbonyloxy-isopropyl, và phosphat- metoxy-isopropyl. Ngoài ra, ví dụ tùy ý thêm nữa của các phần tử thế trên R^1 bao gồm (tert-butoxycacbonyl)amino-isopropyl. Ngoài ra, các ví dụ điển hình khác nữa về các phần tử thế trên R^1 bao gồm (tert-butyl)cacbonyl, metoxycacbonylamino-isopropyl, metylaminodimetylaminoisopropyl, (tert-butyl)sulphinyl-amino, (tert-butyl)sulphonylamino, metylsulphonyaminoisopropyl, metylcacbonylamino-isopropyl, xyanoisopropyl, diflometyl, tetrahydrofuranyl, di(propenyl)aminoisopropyl và hydroxyisobutyl.

Các ví dụ thích hợp về các phần tử thế tùy ý trên R^1 bao gồm một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn độc lập từ metyl, diflometyl, triflometyl, hydroxy, hydroxyisopropyl, metoxy, metoxyisopropyl, phosphat-isopropyl, (tert-butoxycacbonyl)amino-isopropyl, aminoisopropyl, metylaminodimetylaminoisopropyl, metyl-sulphonyl, metylsulphoximinyl, oxo, tert-butoxycacbonyl, (metoxycacbonyl)amino-isopropyl, metylthio, (tert-butyl)sulphinyl-amino, amino, (tert-butyl)sulphonyl-amino, metylsulphonyamino-isopropyl, metylcacbonylamino-isopropyl,flo, xyano, xyanoisopropyl, tetrahydrofuranyl, di(propenyl)aminoisopropyl, sulphat-isopropyl, carboxy-etyl-cacbonyloxy-isopropyl và (hydroxy)isobutyl.

Các ví dụ minh họa về các phần tử thế tùy ý trên R^1 bao gồm một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn độc lập từ metyl, triflometyl, hydroxy, hydroxyisopropyl, metoxy, metoxyisopropyl, phosphat-isopropyl, (tert-butoxycacbonyl)amino-isopropyl, aminoisopropyl, metyl-sulphonyl và metylsulphoximinyl.

Các ví dụ thích hợp về các phần tử thế tùy ý trên R^1 bao gồm một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn độc lập từ metyl, hydroxy, hydroxyisopropyl, metoxy, metoxyisopropyl, phosphat-isopropyl, metyl-sulphonyl và metylsulphoximinyl.

Ví dụ cụ thể về các phần tử thế trên R^1 bao gồm một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn độc lập từ hydroxyisopropyl và metoxyisopropyl.

Theo phương án cụ thể, R^1 được thế bằng hydroxy(C_{1-6})alkyl. Theo một khía cạnh của phương án đó, R^1 được thế bằng hydroxyisopropyl. Theo khía cạnh cụ thể của phương án đó, R^1 được thế bằng 2-hydroxyprop-2-yl.

Theo phương án cụ thể khác, R^1 được thế bằng (C_{1-6}) alkoxy(C_{1-6})alkyl. Theo một khía cạnh của phương án đó, R^1 được thế bằng metoxyisopropyl. Theo khía cạnh cụ thể của phương án này, R^1 được thế bằng 2-metoxyprop-2-yl.

Các đại lượng minh họa của R^1 bao gồm clo, xyano, metylsulphony-phenyl, metylsulphoximinyl-phenyl, (metyl)(dihydroxy)(metyl)xyclobutylpyrimidinyl, hydroxyisopropylpyridinyl, hydroxyisopropylpyrimidinyl, (metyl)(hydroxyisopropyl)pyrimidinyl, phosphat-isopropylpyrimidinyl, metoxypyridinyl, metoxyisopropylpyrimidinyl, 2-oxo-pyridin-(1H)-yl, (tert-butoxycacbonyl)aminoisopropyl-pyrimidinyl, aminoisopropylpyrimidinyl, (3,7-dioxa-9-azabixyclo[3.3.1]non-9-yl)-pyrimidinyl, (hydroxy)(triflometyl)azetidinyl-pyrimidinyl, metylsulphonyl(metylsulphonyl)(metyl)phenyl, (metyl)(hydroxyisopropyl)pyridinyl, [(hydroxy)(triflometyl)azetidinyl](metyl)pyrimidinyl metylsulphonylxyclopropylmetylsulphonylxyclopropylpyridinyl, (dimetyl)(hydroxyisopropyl)pyrimidinyl, (hydroxyisopropyl)(triflometyl)pyrimidinyl, (tert-butoxycacbonyl)(hydroxy)pyrrolidin-pyridinyl, (hydroxy)pyrrolidin-pyridinyl, (metoxycacbonyl)aminoisopropyl-pyrimidinyl, piperazinylpyridinyl, metylsulphonyl(metylsulphonyl)piperazinyl-pyridinyl, metylamino(dimetylamino)isopropylpyrimidinyl, (oxo)piperazinylpyrimidinyl, (N-metyl)pyrazolyl, (metylthio)(metyl)phenyl, morpholinylpyrimidinyl, ((tert-butyl)sulphinylamino)xyclobutylpyridinyl, (amino)xyclobutylpyridinyl, ((tert-butyl)sulphinylamino)oxetanylpyridinyl, (amino)oxetanylpyridinyl, ((tert-butyl)sulphonylamino)oxetanylpyridinyl, pyrrolidinylpyridinyl, (dimetyl)imidazolylphenyl, metylsulphonyl(metylsulphonyl)aminoisopropylpyrimidinyl, metylcacbonylaminoisopropylpyrimidinyl, pyrrolidinyl-phenyl, (oxo)diazepanylpyrimidinyl, (hydroxy)(metyl)azetidinyl-pyrimidinyl, thiomorpholinylpyrimidinyl, (oxo)thiomorpholinylpyrimidinyl, (dioxo)thiomorpholinylpyrimidinyl, diflo(diflo)(hydroxy)xyclohexylpyrimidinyl, (hydroxy)(oxo)tetrahydrothiophenyl-pyrimidinyl, (hydroxy)(dioxo)tetrahydrothiophenyl-

pyrimidinyl, (hydroxy)tetrahydrothiophenyl-pyrimidinyl, (hydroxy)oxetanylpyrimidinyl, metylsulphonyl(metylsulphonyl)azetidinyl-2,5-pyrazolyl, (oxo)(metyl)-1,2-dihydropyridinyl, (oxo)-1,2-dihydropyrimidinyl, (metyl)(dihydroxy)(metyl)xyclohexylpyrimidinyl, xyanoisopropylpyrimidinyl, (xyano)(metyl)azetidinylpyrimidinyl, (2-oxa-5-azabixyclo[2.2.1]heptanyl)-pyrimidinyl-, (3-oxa-8-azabixyclo[3.2.1]oct-8-yl)-pyrimidinyl-, (oxo)(3,6-diazabixyclo[3.2.2]nonanyl)-pyrimidinyl-, (hydroxyisopropyl)azetidinyl, diflo(diflo)azetidinylpyrimidinyl, tetrahydropyranylpyrimidinyl, metylsulphoxyminylpyridinyl, diflo(diflometyl)(hydroxyisopropyl)pyrimidinyl, (tetrahydrofuranyl)(hydroxyisopropyl)pyrimidinyl, di(propenyl)aminoisopropylpyrimidinyl, sulphat-isopropylpyrimidinyl, carboxy-etyl-cacbonyloxy-isopropyl-pyrimidinyl và (hydroxy)isobutylpyrimidinyl. Các giá trị đặc trưng của R^1 bao gồm clo, metylsulphony-phenyl, metylsulphoximinyl-phenyl, (metyl)(dihydroxy)(metyl)xyclobutylpyrimidinyl, hydroxyisopropylpyridinyl, hydroxyisopropylpyrimidinyl, (metyl)(hydroxyisopropyl)pyrimidinyl, phosphat-isopropylpyrimidinyl, metoxypyridinyl, metoxyisopropylpyrimidinyl, 2-oxo-pyridin-(1H)-yl, (tert-butoxycacbonyl)aminoisopropyl-pyrimidinyl, aminoisopropylpyrimidinyl, (3,7-dioxa-9-azabixyclo[3.3.1]non-9-yl)-pyrimidinyl, (hydroxy)(triflometyl)azetidinyl-pyrimidinyl, metylsulphonyl(metylsulphonyl)(metyl)phenyl và (metyl)(hydroxyisopropyl)pyridinyl.

Các đại lượng cụ thể của R^1 bao gồm metylsulphony-phenyl, metylsulphoximinyl-phenyl, (metyl)(dihydroxy)(metyl)xyclobutylpyrimidinyl, hydroxyisopropylpyridinyl, hydroxyisopropylpyrimidinyl, (metyl)(hydroxyisopropyl)pyrimidinyl; phosphat-isopropylpyrimidinyl, metoxypyridinyl, metoxyisopropylpyrimidinyl và 2-oxo-pyridin-(1H)-yl.

Các đại lượng được chọn của R^1 bao gồm hydroxyisopropylpyrimidinyl, cụ thể là 2-(2-hydroxy-propan-2-yl)-pyrimidin-5-yl; metoxyisopropylpyrimidinyl, cụ thể là 2-(2-metoxy-propan-2-yl)-pyrimidin-5-yl; aminoisopropylpyrimidinyl, cụ thể là 2-(2-amino-propan-2-yl)-pyrimidin-5-yl; và phosphat-isopropylpyrimidinyl, cụ thể là 2-(2-phosphat-propan-2-yl)-pyrimidin-5-yl.

Theo một phương án, R^1 là 2-(2-hydroxy-propan-2-yl)-pyrimidin-5-yl. Theo phương án khác, R^1 là 2-(2-amino-propan-2-yl)-pyrimidin-5-yl. Theo phương án khác, R^1 là 2-(2-phosphat-propan-2-yl)-pyrimidin-5-yl.

Các đại lượng minh họa của R^1 bao gồm hydroxyisopropylpyrimidinyl, cụ thể là 2-(2-hydroxy-propan-2-yl)-pyrimidin-5-yl, và metoxyisopropylpyrimidinyl, cụ thể là 2-(2-metoxy-propan-2-yl)-pyrimidin-5-yl.

Thông thường, R^2 là hydro, halogen, triflometyl, triflometoxy hoặc $-OR^a$; hoặc (C_{1-6})alkyl thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế.

Thích hợp là, R^2 là hydro hoặc halogen.

Theo phương án thứ nhất, R^2 là hydro. Theo phương án thứ hai, R^2 là halogen. Theo một khía cạnh của phương án đó, R^2 là flo. Theo một khía cạnh khác của phương án đó, R^2 là clo. Theo phương án thứ ba, R^2 là xyano. Theo phương án thứ tư, R^2 là nitro. Theo phương án thứ năm, R^2 là hydroxy. Theo phương án thứ sáu, R^2 là triflometyl. Theo phương án thứ bảy, R^2 là triflometoxy. Theo phương án thứ tám, R^2 là $-OR^a$. Theo phương án thứ chín, R^2 là (C_{1-6}) alkyl được thế tùy ý. Theo khía cạnh thứ nhất của phương án này, R^2 là (C_{1-6}) alkyl. Theo khía cạnh cụ thể của phương án này, R^2 là metyl. Theo một khía cạnh khác của phương án này, R^2 là etyl. Theo khía cạnh thứ hai của phương án này, R^2 là metyl được thế một lần hoặc etyl được thế một lần.

Ví dụ điển hình về các phần tử thế tùy ý trên R^2 bao gồm (C_{2-6}) alkoxycacbonyl.

Ví dụ điển hình về các phần tử thế cụ thể trên R^2 bao gồm etoxycacbonyl.

Các đại lượng điển hình của R^2 bao gồm hydro, flo, clo, triflometyl, triflometoxy, $-OR^a$, metyl và etoxycacbonyletyl.

Các đại lượng cụ thể của R^2 bao gồm hydro, brom và flo.

Các đại lượng cụ thể của R^2 bao gồm hydro và flo.

Nói chung, R^3 là hydro, halogen, triflometyl, hoặc (C_{1-6})alkyl.

Thông thường, R^3 là hydro, halogen hoặc (C_{1-6})alkyl.

Theo phương án thứ nhất, R^3 là hydro. Theo phương án thứ hai, R^3 là halogen. Theo một khía cạnh của phương án này, R^3 là flo. Theo phương án thứ ba, R^3 là (C_{1-6})alkyl được thế tùy ý. Theo một khía cạnh của phương án này, R^3 là (C_{1-6})alkyl. Theo khía cạnh cụ thể của phương án này, R^3 là metyl. Theo khía cạnh khác của phương án này, R^3 là etyl. Theo phương án thứ tư, R^3 là triflometyl.

Để minh họa, R^3 là hydro hoặc triflometyl.

Theo phương án cụ thể, R^3 là hydro.

Nói chung, R^4 là hydro, halogen, triflometyl, hoặc (C_{1-6})alkyl.

Thông thường, R^4 là hydro, halogen hoặc (C_{1-6})alkyl.

Theo phương án thứ nhất, R^4 là hydro. Theo phương án thứ hai, R^4 là halogen.

Theo một khía cạnh của phương án này, R^4 là flo. Theo phương án thứ ba, R^4 là (C_{1-6})alkyl được thế tùy ý. Theo một khía cạnh của phương án này, R^4 là (C_{1-6})alkyl. Theo khía cạnh cụ thể của phương án này, R^4 là metyl. Theo một khía cạnh khác của phương án này, R^4 là etyl. Theo phương án thứ tư, R^4 là triflometyl.

Để minh họa, R^4 là hydro hoặc triflometyl.

Theo phương án cụ thể, R^4 là hydro.

Thông thường, R^5 là halogen, xyano, diflometoxy, triflometoxy, -OR^a, hoặc (C_{1-6})alkylsulphonyl; hoặc (C_{1-6})alkyl thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế.

Nói chung, R^5 là halogen, -OR^a, diflometoxy hoặc triflometoxy.

Theo phương án thứ nhất, R^5 là hydro. Theo phương án thứ hai, R^5 là halogen. Theo một khía cạnh của phương án này, R^5 là clo. Theo khía cạnh thứ hai của phương án này, R^5 là flo. Theo phương án thứ ba, R^5 là xyano. Theo phương án thứ tư, R^5 là hydroxy. Theo phương án thứ năm, R^5 là triflometyl. Theo phương án thứ sáu, R^5 là diflometoxy. Theo phương án thứ bảy, R^5 là triflometoxy. Theo phương án thứ tám, R^5 là –OR^a. Theo một khía cạnh của phương án này, R^5 là metoxy. Theo phương án thứ chín, R^5 là (C_{1-6})alkylsulphonyl. Theo một khía cạnh của phương án này, R^5 là metylsulphonyl. Theo phương án thứ mười, R^5 là (C_{1-6})alkyl được thế tùy ý. Theo một khía cạnh của phương án này, R^5 là (C_{1-6})alkyl. Theo khía cạnh cụ thể của phương án này, R^5 là metyl. Theo khía cạnh cụ thể khác của phương án này, R^5 là etyl.

Thích hợp là, R^5 là flo, metoxy, diflometoxy hoặc triflometoxy.

Thích hợp là, R^5 là flo, metoxy hoặc diflometoxy.

Thích hợp là, R^5 là diflometoxy.

Nói chung, R^6 là hydro, halogen hoặc triflometyl.

Theo phương án thứ nhất, R^6 là hydro. Theo phương án thứ hai, R^6 là halogen. Theo một khía cạnh của phương án này, R^6 là clo. Theo khía cạnh thứ hai của phương án này, R^6 là flo. Theo khía cạnh thứ ba của phương án này, R^6 là brom. Theo phương án thứ ba, R^6 là triflometyl. Theo phương án thứ tư, R^6 là (C_{1-6})alkyl. Theo khía cạnh thứ nhất của phương án này, R^6 là (C_{1-4})alkyl. Theo khía cạnh thứ hai của phương án này R^6 là (C_{1-3})alkyl. Theo khía cạnh thứ ba của phương án này, R^6 là (C_{1-2})alkyl. Theo khía cạnh cụ thể của phương án này, R^6 là metyl. Theo một khía cạnh khác của phương án này, R^6 là etyl. Theo phương án thứ năm, R^6 là (C_{1-6})alkoxy. Theo khía cạnh cụ thể của phương án này, R^6 là metoxy.

Cụ thể là, R^6 là hydro, brom hoặc triflometyl.

Để minh họa, R^6 là hydro hoặc brom.

Thích hợp là, R^6 là hydro.

Theo phương án thứ nhất, R^7 là hydro. Theo phương án thứ hai, R^7 là halogen. Theo một khía cạnh của phương án này, R^7 là clo. Theo khía cạnh thứ hai của phương án này, R^7 là flo. Theo phương án thứ ba, R^7 là triflometyl. Theo phương án thứ tư, R^7 là (C_{1-6})alkyl. Theo khía cạnh thứ nhất của phương án này, R^7 là (C_{1-4})alkyl. Theo khía cạnh thứ hai của phương án này R^7 là (C_{1-3})alkyl. Theo khía cạnh thứ ba của phương án này, R^7 là (C_{1-2})alkyl. Theo khía cạnh cụ thể của phương án này, R^7 là metyl. Theo một khía cạnh khác của phương án này, R^7 là etyl. Theo phương án thứ năm, R^7 là (C_{1-6})alkoxy. Theo khía cạnh cụ thể của phương án này, R^7 là metoxy.

Để minh họa, R^7 là hydro hoặc triflometyl.

Thích hợp là, R^7 là hydro.

Nói chung, R^8 là hydro, halogen hoặc triflometyl.

Theo phương án thứ nhất, R^8 là hydro. Theo phương án thứ hai, R^8 là halogen. Theo một khía cạnh của phương án này, R^8 là clo. Theo khía cạnh thứ hai của phương án này, R^8 là flo. Theo phương án thứ ba, R^8 là xyano. Theo phương án thứ tư, R^8 là hydroxy. Theo phương án thứ năm, R^8 là triflometyl. Theo phương án thứ sáu, R^8 là diflometoxy. Theo phương án thứ bảy, R^8 là triflometoxy. Theo phương án thứ tám, R^8 là $-OR^a$. Theo một khía cạnh của phương án này, R^8 là metoxy. Theo phương án thứ chín, R^8 là (C_{1-6})alkylsulphonyl. Theo một khía cạnh của phương án này, R^8 là metylsulphonyl. Theo phương án thứ mười, R^8 là (C_{1-6})alkyl được thế tùy ý. Theo một khía cạnh của phương án này, R^8 là (C_{1-6})alkyl. Theo khía cạnh cụ thể của phương án này, R^8 là metyl. Theo một khía cạnh khác của phương án này, R^8 là etyl chưa được thế. Theo phương án thứ mười một, R^8 là triflometyl.

Cụ thể là, R^8 là hydro, clo hoặc triflometyl

Để minh họa, R^8 là hydro hoặc clo.

Thích hợp là, R^8 là hydro.

Nói chung, R^{12} là hydro hoặc (C_{1-6})alkyl.

Thích hợp là, R^{12} là hydro hoặc metyl.

Thích hợp là, R^{12} là hydro.

Nói chung, R^a là (C_{1-6})alkyl, (C_{3-7})xycloalkyl, (C_{3-7})heteroxycloalkyl, aryl, aryl(C_{1-6})alkyl, heteroaryl hoặc heteroaryl(C_{1-6})alkyl, bất kỳ nhóm nào trong số các nhóm này có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế.

Nói chung, R^b và R^c độc lập là hydro hoặc triflometyl; hoặc (C_{1-6})alkyl, (C_{3-7})xycloalkyl, (C_{3-7})xycloalkyl(C_{1-6})alkyl, aryl, aryl(C_{1-6})alkyl, (C_{3-7})heteroxycloalkyl, (C_{3-7})heteroxycloalkyl(C_{1-6})alkyl, heteroaryl hoặc heteroaryl(C_{1-6})alkyl, bất kỳ nhóm nào trong số các nhóm này có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế; hoặc

R^b và R^c, khi cùng với nguyên tử nitơ tất cả được liên kết lại với nhau, là azetidin-1-yl, pyrrolidin-1-yl, oxazolidin-3-yl, isoxazolidin-2-yl, thiazolidin-3-yl, isothiazolidin-2-yl, piperidin-1-yl, morpholin-4-yl, thiomorpholin-4-yl, piperazin-1-yl, homopiperidin-1-yl, homomorpholin-4-yl, homopiperazin-1-yl, (imino)(oxo)thiazinan-4-yl, (oxo)thiazinan-4-yl hoặc (dioxo)thiazinan-4-yl bất kỳ nhóm nào trong số các nhóm này có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế.

Nói chung, R^d là hydro; hoặc (C_{1-6})alkyl, (C_{3-7})xycloalkyl, aryl, (C_{3-7})heteroxycloalkyl hoặc heteroaryl, bất kỳ nhóm nào trong số các nhóm này có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế.

Nói chung, R^e là (C_{1-6})alkyl, aryl hoặc heteroaryl, bất kỳ nhóm nào trong số các nhóm này có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế.

Ví dụ điển hình của các phần tử thế thích hợp có thể là trên R^a, R^b, R^c, R^d hoặc R^e, hoặc trên nhóm dị vòng -NR^bR^c, bao gồm halogen, (C_{1-6})alkyl, (C_{1-6})alkoxy, diflometoxy, triflometoxy, (C_{1-6})alkoxy(C_{1-6})alkyl, (C_{1-6})alkylthio, (C_{1-6})alkylsulphinyl, (C_{1-6})alkylsulphonyl, hydroxy, hydroxy(C_{1-6})alkyl, amino(C_{1-6})alkyl, xyano, triflometyl, oxo, (C_{2-6})alkylcacbonyl, carboxy, (C_{2-6})alkoxycacbonyl, (C_{2-6})alkylcacbonyloxy, amino, (C_{1-6})alkylamino, di(C_{1-6})alkylamino, phenylamino, pyridinylamino, (C_{2-6})alkylcacbonylamino, (C_{2-6})alkylcacbonylamino(C_{1-6})alkyl, (C_{2-6})alkoxycacbonylamino, (C_{1-6})alkylsulphonylamino, aminocacbonyl, (C_{1-6})alkylaminocacbonyl và di(C_{1-6})alkylaminocacbonyl.

Ví dụ điển hình của các phần tử thế đặc trưng có thể là trên R^a, R^b, R^c, R^d, hoặc R^e, hoặc trên nhóm dị vòng -NR^bR^c, bao gồm flo, clo, brommetyl, metyl, etyl, isopropyl, metoxy, isopropoxy, diflometoxy, triflometoxy, metoxymetyl, metylthio, etylthio, metylsulphinyl, metylsulphonyl, hydroxy, hydroxymetyl, hydroxyetyl, aminometylmetyl, xyano, triflometyl, oxo, axetyl, carboxy, metoxycacbonyl, etoxycacbonyl, tert-butoxycacbonyl, axetoxy, amino, metylamino, etylamino, dimetylamino, phenylamino, pyridinylamino, axetylamino, tert-butoxycacbonylamino, axetylaminometylmetyl, metylsulphonyamino, aminocacbonyl, metylaminocacbonyl và dimetylaminocacbonyl.

Thích hợp là nếu R^a là (C_{1-6})alkyl, aryl(C_{1-6})alkyl hoặc heteroaryl(C_{1-6})alkyl, bất

kỳ nhóm nào trong số các nhóm này có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế.

Theo phương án thứ nhất, R^a là (C_{1-6})alkyl được thế tùy ý. Theo khía cạnh thứ nhất của phương án này, R^a là (C_{1-6})alkyl. Theo khía cạnh cụ thể của phương án này, R^a là metyl. Theo khía cạnh thứ hai của phương án này, R^a là thay thế (C_{1-6})alkyl. Theo khía cạnh cụ thể của phương án này, R^a là metoxyetyl. Theo phương án thứ hai, R^a là aryl được thế tùy ý. Theo khía cạnh thứ nhất của phương án này, R^a là aryl. Theo khía cạnh cụ thể của phương án này, R^a là phenyl. Theo khía cạnh thứ hai của phương án này, R^a là aryl được thế một lần. Theo khía cạnh cụ thể của phương án này, R^a là metylphenyl. Theo phương án thứ ba, R^a là aryl(C_{1-6})alkyl được thế tùy ý. Theo một khía cạnh của phương án này, R^a là aryl (C_{1-6})alkyl. Theo khía cạnh cụ thể của phương án này, R^a là benzyl. Theo phương án thứ tư, R^a là heteroaryl được thế tùy ý. Theo một khía cạnh của phương án này, R^a là heteroaryl. Theo phương án thứ năm, R^a là heteroaryl(C_{1-6})alkyl được thế tùy ý. Theo khía cạnh cụ thể của phương án này, R^a là dioxoisoindolylpropyl. Theo phương án thứ sáu, R^a là (C_{3-7})xycloalkyl. Theo phương án thứ bảy, R^a là (C_{3-7})heteroxycloalkyl.

Thích hợp là, R^a là (C_{1-6})alkyl. Để minh họa, R^a là metyl.

Thông thường, R^b là hydro; hoặc (C_{1-6})alkyl, aryl(C_{1-6})alkyl, (C_{3-7})heteroxycloalkyl hoặc (C_{3-7})heteroxycloalkyl(C_{1-6})alkyl, bất kỳ nhóm nào trong số các nhóm này có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế.

Thích hợp là, R^b là hydro hoặc (C_{1-6})alkyl.

Theo phương án thứ nhất, R^b là hydro. Theo phương án thứ hai, R^b là (C_{1-6})alkyl. Theo khía cạnh cụ thể của phương án này, R^b là metyl.

Thông thường R^c là hydro; hoặc (C_{1-6})alkyl, (C_{3-7})xycloalkyl hoặc (C_{3-7})heteroxycloalkyl, bất kỳ nhóm nào trong số các nhóm này có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế.

Thích hợp là, R^c là hydro hoặc (C_{1-6})alkyl.

Theo phương án thứ nhất, R^c là hydro. Theo phương án thứ hai, R^c là (C_{1-6})alkyl. Theo một khía cạnh của phương án này, R^c là metyl. Theo một khía cạnh khác của phương án này, R^c là etyl.

Thích hợp là, R^c là hydro hoặc etyl.

Theo lựa chọn, gốc $-NR^bR^c$ có thể thích hợp để thể hiện azetidin-1-yl, pyrrolidin-1-yl, oxazolidin-3-yl, isoxazolidin-2-yl, thiazolidin-3-yl, isothiazolidin-2-yl, piperidin-1-yl, morpholin-4-yl, thiomorpholin-4-yl, piperazin-1-yl, homopiperidin-1-yl,

homomorpholin-4-yl hoặc homopiperazin-1-yl, (imino)(oxo)thiazinan-4-yl, (oxo)thiazinan-4-yl hoặc (dioxo)thiazinan-4-yl, bất kỳ nhóm nào trong số các nhóm này có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế.

Các giá trị đặc trưng của dị vòng -NR^bR^c bao gồm azetidin-1-yl, hydroxyazetidin-1-yl, hydroxymetylazetidin-1-yl, (hydroxy)(hydroxymetyl)azetidin-1-yl, aminometyl-azetidin-1-yl, xyanoazetidin-1-yl, carboxyazetidin-1-yl, aminoazetidin-1-yl, aminocacbonylazetidin-1-yl, pyrrolidin-1-yl, aminometylpyrrolidin-1-yl, oxopyrrolidin-1-yl, axetylaminometylpyrrolidin-1-yl, tert-butoxycacbonylaminopyrrolidin-1-yl, oxo-oxazolidin-3-yl, hydroxyisoxazolidin-2-yl, thiazolidin-3-yl, oxothiazolidin-3-yl, dioxo-isothiazolidin-2-yl, piperidin-1-yl, hydroxypiperidin-1-yl, hydroxymetylpiperidin-1-yl, aminopiperidin-1-yl, axetylaminopiperidin-1-yl, tert-butoxycacbonylaminopiperidin-1-yl, metylsulphonyaminopiperidin-1-yl, morpholin-4-yl, piperazin-1-yl, metylpiperazin-1-yl, metylsulphonylpiperazin-1-yl, oxopiperazin-1-yl, axetylpiperazin-1-yl, etoxycacbonylpiperazin-1-yl, oxohomopiperazin-1-yl, (imino)(oxo)thiazinan-4-yl, (oxo)thiazinan-4-yl, và (dioxo)thiazinan-4-yl.

Thông thường, R^d là hydro; hoặc (C_{1-6})alkyl, aryl hoặc heteroaryl, bất kỳ nhóm nào trong số các nhóm này có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế.

Các ví dụ đã chọn của các phần tử thế thích hợp trên R^d bao gồm halogen, (C_{1-6})alkyl, (C_{1-6})alkoxy, oxo, (C_{2-6})alkylcacbonyloxy và di(C_{1-6})alkylamino.

Các ví dụ đã chọn lọc đối với các phần tử thế cụ thể trên R^d bao gồm flometyl, metyl, metoxy, oxo, axetoxy và dimetylamino.

Thích hợp là, R^d là hydro hoặc (C_{1-6})alkyl.

Theo phương án thứ nhất, R^d là hydro. Theo phương án thứ hai, R^d là (C_{1-6})alkyl được thế tùy ý. Theo một khía cạnh của phương án này, R^d là (C_{1-6})alkyl. Theo phương án thứ ba, R^d là aryl được thế tùy ý. Theo một khía cạnh của phương án này, R^d là phenyl. Theo phương án thứ tư, R^d là heteroaryl được thế tùy ý.

Thích hợp là, R^d là hydro hoặc metyl.

Thông thường, R^e là (C_{1-6})alkyl hoặc aryl, một trong hai nhóm này có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế.

Các ví dụ được chọn của các phần tử thế thích hợp trên R^e bao gồm (C_{1-6})alkyl, đặc biệt là metyl.

Theo phương án thứ nhất, R^e là (C_{1-6})alkyl được thế tùy ý. Theo khía cạnh cụ thể của phương án này, R^e là (C_{1-6})alkyl. Theo khía cạnh cụ thể của phương án này đặc biệt là

metyl. Theo phương án thứ hai, R^e là aryl được thế tùy ý. Theo một khía cạnh của phương án này, R^e là phenyl. Theo một khía cạnh khác của phương án này, R^e là aryl được thế một lần.

Thích hợp là, R^e là metyl, propyl hoặc metylphenyl.

Nói chung, R^f là hydro; hoặc (C_{1-6})alkyl, (C_{3-6})xycloalkyl, hoặc (C_{4-6})heteroxycloalkyl, bất kỳ nhóm nào trong số các nhóm này có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế.

Thích hợp là, R^f là hydro; hoặc (C_{1-6})alkyl, nhóm có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế.

Nói chung, R^g là hydro; hoặc (C_{1-6})alkyl, -CO-(C_{1-6})alkyl, -SO_2-(C_{1-6})alkyl. -CO-(C_{3-7})heteroxycloalkyl, -SO_2-(C_{3-7})xycloalkyl, -SO_2-(C_{3-7})heteroxycloalkyl, -SO_2-aryl, -SO_2-heteroaryl, heteroaryl hoặc (C_{2-6})alkoxycacbonyl, bất kỳ nhóm nào trong số các nhóm này có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế.

Nói chung hơn nữa, R^g là hydro; hoặc (C_{1-6})alkyl, -CO-(C_{1-6})alkyl, -SO_2-(C_{1-6})alkyl. -CO-(C_{3-7})heteroxycloalkyl, -SO_2-(C_{3-7})xycloalkyl, - SO_2-aryl, -SO_2-heteroaryl, heteroaryl hoặc (C_{2-6})alkoxycacbonyl, bất kỳ nhóm nào trong số các nhóm này có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế.

Thông thường, R^g là hydro; hoặc (C_{1-6})alkyl, -CO-(C_{1-6})alkyl, -SO_2-(C_{1-6})alkyl. -CO-(C_{3-7})heteroxycloalkyl, -SO_2-(C_{3-7})xycloalkyl, -SO_2-(C_{3-7})heteroxycloalkyl, -SO_2-aryl hoặc -SO_2-heteroaryl, bất kỳ nhóm nào trong số các nhóm này có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế.

Đáng ngạc nhiên là, R^g là hydro; hoặc (C_{1-6})alkyl, (C_{3-6})xycloalkyl, (C_{4-6})heteroxycloalkyl, -CO-(C_{1-6})alkyl, hoặc -SO_2-(C_{1-6})alkyl, bất kỳ nhóm nào trong số các nhóm này có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế.

Thích hợp là, R^g là hydro, thế tùy ý (C_{1-6})alkyl, -CO-(C_{1-6})alkyl hoặc -SO_2-(C_{1-6})alkyl.

Thông thường, các phần tử thế trên R^g bao gồm halogen, (C_{1-6})alkyl, carboxy và (C_{1-6})alkoxycacbonyl độc lập. Ngoài ra, các phần tử thế khác trên R^g bao gồm triflometyl, (C_{4-9})heterobixycloalkyl, $((C_{1-6})$alkyl)sulphonyl, tri$((C_{1-6})$alkyl)silyloxy, hydroxy và (C_{1-6})alkoxy.

Thích hợp là, các phần tử thế trên R^f và R^g bao gồm halogen và (C_{1-6})alkyl độc lập.

Ví dụ cụ thể về các phần tử thế trên R^g bao gồm metyl độc lập, triflometyl, etoxycacbonyl, 3,7-dioxa-9-azabixyclo[3.3.1]non-9-yl, metylsulphonyl, (tert-butyl)(di-

metyl)silyloxyetyl, hydroxy và metoxy.

Các ví dụ cụ thể của phần tử thế trên R^f bao gồm triflometyl, carboxy và hydroxy.

Theo phương án thứ nhất, R^f là hydro. Theo phương án thứ hai, R^f là (C_{1-6})alkyl được thế tùy ý. Theo một khía cạnh của phương án này, R^f là (C_{1-6})alkyl. Theo khía cạnh cụ thể của phương án này, R^f là metyl. Theo một khía cạnh khác của phương án này, R^f là etyl. Theo khía cạnh cụ thể hơn nữa của phương án này, R^f là isopropyl. Theo một khía cạnh khác của phương án này, R^f là metyl chứa đơtêri. Theo khía cạnh cụ thể nữa của phương án này, R^f là thay thế (C_{1-6})alkyl. Theo phương án thứ ba, R^f là (C_{3-6})xycloalkyl được thế tùy ý. Theo một khía cạnh của phương án này, R^f là (C_{3-6})xycloalkyl.

Các giá trị cụ thể của R^f bao gồm hydrometyl, metyl, etyl, isopropyl, (carboxy)metyl, (triflometyl)metyl, (hydroxyisopropyl)metyl và metyl chứa đơtêri.

Giá trị minh họa của R^f bao gồm hydrometyl, metyl, etyl và isopropyl.

Theo phương án thứ nhất, R^g là hydro. Theo phương án thứ hai, R^g là (C_{1-6})alkyl được thế tùy ý. Theo một khía cạnh của phương án này, R^g là (C_{1-6})alkyl. Theo khía cạnh cụ thể của phương án này, R^g là metyl. Theo một khía cạnh khác của phương án này, R^g là etyl. Theo khía cạnh cụ thể hơn nữa của phương án này, R^g là isopropyl. Theo phương án thứ ba, R^g là (C_{3-6})xycloalkyl được thế tùy ý. Theo một khía cạnh của phương án này, R^g là (C_{3-6})xycloalkyl. Theo phương án thứ tư, R^g là –CO-(C_{1-6})alkyl được thế tùy ý. Theo một khía cạnh của phương án này, R^g là –CO-(C_{1-6})alkyl. Theo khía cạnh cụ thể của phương án này, R^g là -CO-CH_3. Theo phương án thứ năm, R^g là -SO_2-(C_{1-6})alkyl được thế tùy ý. Theo một khía cạnh của phương án này, R^g là -SO_2-(C_{1-6})alkyl. Theo khía cạnh cụ thể của phương án này, R^g là -SO_2-CH_3. Theo phương án thứ sáu, R^g là -CO-(C_{3-7})heteroxycloalkyl được thế tùy ý. Theo khía cạnh cụ thể của phương án này, R^g là -CO-azetidinyl. Theo phương án thứ bảy, R^g là -SO_2-(C_{3-7})xycloalkyl được thế tùy ý. Theo khía cạnh cụ thể của phương án này, R^g là -SO_2-xyclopropyl. Theo phương án thứ tám, R^g là -SO_2-(C_{3-7})heteroxycloalkyl được thế tùy ý. Theo phương án thứ chín, R^g là -SO_2-aryl được thế tùy ý. Theo khía cạnh cụ thể của phương án này, R^g là -SO_2-phenyl được thế tùy ý.Theo phương án thứ mười, R^g là -SO_2-heteroaryl được thế tùy ý. Theo khía cạnh cụ thể của phương án này, R^g là -SO_2-pyridinyl được thế tùy ý. Theo phương án thứ mười một, R^g là heteroaryl được thế tùy ý. Theo khía cạnh cụ thể của phương án này, R^g là pyrimidinyl được thế tùy ý. Theo phương án thứ mười hai, R^g là (C_{2-6})alkoxycacbonyl được thế tùy ý. Theo khía cạnh cụ thể của phương án này, R^g là etoxycacbonyl.

Giá trị minh họa của R^g bao gồm hydrometyl, metyl, carboxymetyl, etoxycacbonylmetyl, metylcacbonyl, metylsulphonyl, (3,7-dioxa-9-azabixyclo[3.3.1]non-9-yl)metylcacbonyl, azetidinylcacbonyl, metylsulphonyl(metylsulphonyl)azetidinylcacbonyl, pyridinylsulphonyl, xyclopropylsulphonyl, (tert-butyl)(dimetyl)silyloxyetyl, hydroxyetyl, phenylsulphonyl, (metoxy)pyridinylsulphonyl, (pyridin-2(1H)-on)sulphonyl, pyrimidinyl và etoxycacbonyl.

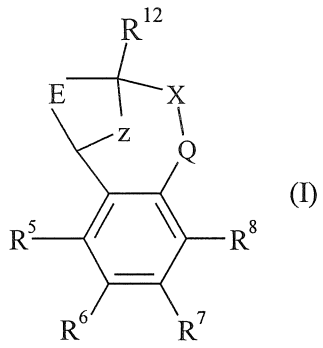
Các giá trị đã chọn của R^g bao gồm hydrometyl, metyl, carboxymetyl, etoxycacbonylmetyl, metylcacbonyl, metylsulphonyl, (3,7-dioxa-9-azabixyclo[3.3.1]non-9-yl)metylcacbonyl, azetidinylcacbonyl, metylsulphonyl(metylsulphonyl)azetidinylcacbonyl, pyridinylsulphonyl, xyclopropylsulphonyl, (tert-butyl)(dimetyl)silyloxyetyl, hydroxyetyl, phenylsulphonyl và (metoxy)pyridinylsulphonyl.

Các giá trị cụ thể của R^g bao gồm hydrometyl, metyl, carboxymetyl, etoxycacbonylmetyl, metylcacbonyl và metylsulphonyl.

Các giá trị đặc trưng của R^g bao gồm hydro và metyl.

Giá trị minh họa của –X-Q- bao gồm -O-,-O-CO-, -O-C(CH-CN)-, -S-, -SO-, SO_2-, -NH-, -N(CO-CH_3)-, -N(SO_2-CH_3)-, -N(CH_2-CO-O-CH_2-CH_3)-, -N[(CO-CH_2-(3,7-dioxa-9-azabixyclo[3.3.1]non-9-yl)]-, -N[CO-(azetidin-3-yl)]-, -N[CO-metylsulphonyl(metylsulphonyl)azetidin-3-yl)]-, -N(CH_2-COOH), -N[(tert-butyl)(dimetyl)silyloxyetyl]-, -N(SO_2-pyridin-3-yl)-, -N-(SO_2-xyclopropyl)-, -N(CH_3)-CH_2-, -N(CH_2-CH_2-OH)-, -N(SO_2-phenyl)-, -N[SO_2-(6-metoxy-pyridin-3-yl)]-, –NH-CO-, -N(CH_3)-CO-, -N(CH_2CH_3)-CO-, -N($CH(CH_3)_2$)-CO-, -N(CH_2-COOH)-CO-, -N(CH_2-CF_3)-CO-, -N(CH_2-CH_2-OH)-CO-, -N(CH_2-$C(OH)(CH_3)_2$)-CO-, -N(CD_3)-CO-, -NH-CH_2-- N(CH_2-COOH)-CH_2-, -NH-$CH(CF_3)$-, -NH-$CH(CH_3)$-, -NH-C(S)-, -N(CO-CH_3)-$CH(CH_3)$-, -N(SO_2-CH_3)-CH_2-, -N(CO-CH_3)-$CH(CH_3)$-, -N=S(O)(CH_3)-, O-$CH(CF_3)$-, -$CH(COOC_2H_5)$-S-, -CH_2-S(O)-, -CH_2-$S(O)_2$-, -$CH(CH(OH)(CH_3)_2)$-S-, -$CH(CH_2OH)$-S-, -O-C(=CH_2)-, -N[$S(O)_2$-(pyridin-1H-2-on)], -NH-$S(O)_2$-, -N(pyrimidinyl)-, -N($COOC_2H_5$)-, -S(=N-CN)-,–N(SO_2-CH_3)- và –N(C_2H_5)-CO-.

Theo phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc N-oxit của hợp chất này, hoặc muối dược dụng của hợp chất này:



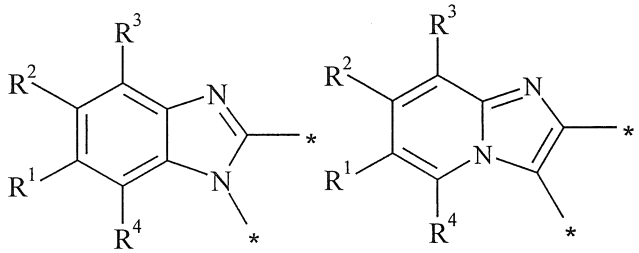
(I)

trong đó

X-Q- là -O-, -O-C(O)-, -O-C(CH-CN)-, -S-, -SO-, hoặc -SO_2-; hoặc -N(R^g)-, -N(R^f)-CO-, -N(R^f)-SO_2-, O-CH_2-, -, CH_2-S-, -CH_2-SO-, -CH_2-SO_2-, -N(R^g)-CH_2-, -N(R^f)-C(S)-, -N=S(O)(CH_3)-, -O-C(=CH_2)- hoặc -S(=N-CN)-, bất kỳ nhóm nào trong số các nhóm này có thể được thế tùy ý;

Z là metylen;

E là hệ dị vòng thơm ngưng tụ được chọn từ nhóm công thức (Ea) và (Eb);



(Ea) (Eb)

trong đó dấu sao (*) là vị trí gắn E với phần còn lại của phân tử;

R^1 là halogen hoặc xyano; hoặc aryl, heteroaryl, (C_{3-7})xycloalkyl-heteroaryl, (C_{3-7})heteroxycloalkyl-heteroaryl, (C_{4-9})heterobixycloalkyl-heteroaryl, (C_{3-7})heteroxycloalkyl, (C_{3-7})heteroxycloalkenyl, hoặc (C_{3-7})heteroxycloalkenyl-aryl, bất kỳ nhóm nào trong số các nhóm này có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế;

R^2 là hydro hoặc halogen;

R^3 là hydro hoặc triflometyl;

R^4 là hydro hoặc triflometyl;

R^5 là halogen, -OR^a, diflometoxy hoặc triflometoxy;

R^6 là hydro, halogen hoặc triflometyl;

R^7 là hydro hoặc triflometyl;

R^8 là hydro, halogen hoặc triflometyl;

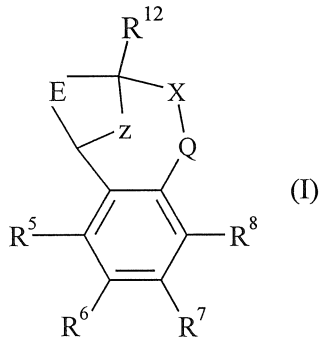
R^{12} là hydro hoặc (C_{1-6})alkyl;

R^a là (C_{1-6})alkyl;

R^f là hydro; hoặc (C_{1-6})alkyl, nhóm có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế; và

R^g là hydro; hoặc (C_{1-6})alkyl, -CO-(C_{1-6})alkyl, -SO_2-(C_{1-6})alkyl. -CO-(C_{3-7})heteroxycloalkyl, -SO_2-(C_{3-7})xycloalkyl, - SO_2-aryl, -SO_2-heteroaryl, heteroaryl hoặc (C_{2-6})alkoxycacbonyl, bất kỳ nhóm nào trong số các nhóm này có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế.

Theo khía cạnh cụ thể của phương án này, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc N-oxit của hợp chất này, hoặc muối dược dụng của hợp chất,



(I)

X-Q- bao gồm -O-,-O-CO-, -O-C(CH-CN)-, -S-, -SO-, SO_2-, -NH-, -N(CO-CH_3)-, -N(SO_2-CH_3)-, -N(CH_2-CO-O-CH_2-CH_3)-, -N[(CO-CH_2-(3,7-dioxa-9-azabixyclo[3.3.1]non-9-yl)]-, -N[CO-(azetidin-3-yl)]-, -N[CO-metylsulphonyl(metylsulphonyl)azetidin-3-yl)]-, -N(CH_2-COOH), -N[(tert-butyl)(dimetyl)silyloxyetyl]-, -N(SO_2-pyridin-3-yl)-, -N-(SO_2-xyclopropyl)-, -N(CH_3)-CH_2-, -N(CH_2-CH_2-OH)-, -N(SO_2-phenyl)-, -N[SO_2-(6-metoxy-pyridin-3-yl)]-, –NH-CO-, -N(CH_3)-CO-, -N(CH_2CH_3)-CO-, -N($CH(CH_3)_2$)-CO-, -N(CH_2-COOH)-CO-, -N(CH_2-CF_3)-CO-, -N(CH_2-CH_2-OH)-CO-, -N(CH_2-$C(OH)(CH_3)_2$)-CO-, -N(CD_3)-CO-, -NH-CH_2-, - N(CH_2-COOH)-CH_2-, -NH-$CH(CF_3)$-, -NH-$CH(CH_3)$-, -NH-C(S)-, -N(CO-CH_3)-$CH(CH_3)$-, -N(SO_2-CH_3)-CH_2-, -N(CO-CH_3)-$CH(CH_3)$-, -N=S(O)(CH_3)-, O-$CH(CF_3)$-, -$CH(COOC_2H_5)$-S-, -CH_2-S(O)-, -CH_2-$S(O)_2$-, -$CH(CH(OH)(CH_3)_2)$-S-, -$CH(CH_2OH)$-S-, -O-C(=CH_2)-, -N[$S(O)_2$-(pyridin-1H-2-on)], -NH-$S(O)_2$-, -N(pyrimidinyl)-, -N($COOC_2H_5$)-, -S(=N-CN)-,–N(SO_2-CH_3)- và –N(C_2H_5)-CO-;

R^1 là clo, xyano, metylsulphony-phenyl, metylsulphoximinyl-phenyl, (metyl)(dihydroxy)(metyl)xyclobutylpyrimidinyl, hydroxyisopropylpyridinyl, hydroxyisopropylpyrimidinyl, (metyl)(hydroxyisopropyl)pyrimidinyl, phosphat-isopropylpyrimidinyl, metoxypyridinyl, metoxyisopropylpyrimidinyl, 2-oxo-pyridin-(1H)-yl, (tert-butoxycacbonyl)aminoisopropyl-pyrimidinyl, aminoisopropylpyrimidinyl, (3,7-dioxa-9-azabixyclo[3.3.1]non-9-yl)-pyrimidinyl, (hydroxy)(triflometyl)azetidinyl-

pyrimidinyl, metylsulphonyl(metylsulphonyl)(metyl)phenyl, (metyl)(hydroxyisopropyl)pyridinyl, [(hydroxy)(triflometyl)azetidinyl](metyl)pyrimidinyl metylsulphonylxyclopropylmetylsulphonylxyclopropylpyridinyl, (dimetyl)(hydroxyisopropyl)pyrimidinyl, (hydroxyisopropyl)(triflometyl)pyrimidinyl, (tert-butoxycacbonyl)(hydroxy)pyrrolidin-pyridinyl, (hydroxy)pyrrolidin-pyridinyl, (metoxycacbonyl)aminoisopropyl-pyrimidinyl, piperazinylpyridinyl, metylsulphonyl(metylsulphonyl)piperazinyl-pyridinyl, metylamino(dimetylamino)isopropylpyrimidinyl, (oxo)piperazinylpyrimidinyl, (N-metyl)pyrazolyl, (metylthio)(metyl)phenyl, morpholinylpyrimidinyl, ((tert-butyl)sulphinylamino)xyclobutylpyridinyl, (amino)xyclobutylpyridinyl, ((tert-butyl)sulphinylamino)oxetanylpyridinyl, (amino)oxetanylpyridinyl, ((tert-butyl)sulphonylamino)oxetanylpyridinyl, pyrrolidinylpyridinyl, (dimetyl)imidazolylphenyl, metylsulphonyl(metylsulphonyl)aminoisopropylpyrimidinyl, metylcacbonylaminoisopropylpyrimidinyl, pyrrolidinyl-phenyl, (oxo)diazepanylpyrimidinyl, (hydroxy)(metyl)azetidinyl-pyrimidinyl, thiomorpholinylpyrimidinyl, (oxo)thiomorpholinylpyrimidinyl, (dioxo)thiomorpholinylpyrimidinyl, diflo(diflo)(hydroxy)xyclohexylpyrimidinyl, (hydroxy)(oxo)tetrahydrothiophenyl-pyrimidinyl, (hydroxy)(dioxo)tetrahydrothiophenyl-pyrimidinyl, (hydroxy)tetrahydrothiophenyl-pyrimidinyl, (hydroxy)oxetanylpyrimidinyl, metylsulphonyl(metylsulphonyl)azetidinyl-2,5-pyrazolyl, (oxo)(metyl)-1,2-dihydropyridinyl, (oxo)-1,2-dihydropyrimidinyl, (metyl)(dihydroxy)(metyl)xyclohexylpyrimidinyl, xyanoisopropylpyrimidinyl, (xyano)(metyl)azetidinylpyrimidinyl, (2-oxa-5-azabixyclo[2.2.1]heptanyl)-pyrimidinyl-, (3-oxa-8-azabixyclo[3.2.1]oct-8-yl)-pyrimidinyl-, (oxo)(3,6-diazabixyclo[3.2.2]nonanyl)-pyrimidinyl-, (hydroxyisopropyl)azetidinyl, diflo(diflo)azetidinylpyrimidinyl, tetrahydropyranylpyrimidinyl, metylsulphoxyminylpyridinyl, diflo(diflometyl)(hydroxyisopropyl)pyrimidinyl, (tetrahydrofuranyl)(hydroxyisopropyl)pyrimidinyl, di(propenyl)aminoisopropylpyrimidinyl, sulphat-isopropylpyrimidinyl, carboxy-etyl-cacbonyloxy-isopropyl-pyrimidinyl và (hydroxy)isobutylpyrimidinyl;

R^2 là hydro, brom hoặc flo;

R^3 là hydro hoặc triflometyl;

R^4 là hydro hoặc triflometyl;

R^5 là halogen, metoxy, diflometoxy hoặc triflometoxy;

R^6 là hydro, brom, clo, hoặc triflometyl;

R^7 là hydro hoặc triflometyl;

R^8 là hydro, clo và triflometyl;

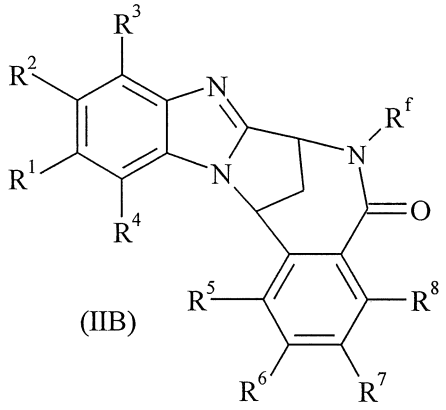
R^{12} là hydro hoặc metyl;

R^f là hydrometyl, metyl, etyl, isopropyl, (carboxy)metyl, (triflometyl)metyl, (hydroxyisopropyl)metyl hoặc metyl chứa đơtêri;

R^g là hydrometyl, metyl, carboxymetyl, etoxycacbonylmetyl, metylcacbonyl, metylsulphonyl, (3,7-dioxa-9-azabixyclo[3.3.1]non-9-yl)metylcacbonyl, azetidinylcacbonyl, metylsulphonyl(metylsulphonyl)azetidinylcacbonyl, pyridinylsulphonyl, xyclopropylsulphonyl, (tert-butyl)(dimetyl)silyloxyetyl, hydroxyetyl, phenylsulphonyl, (metoxy)pyridinylsulphonyl, (pyridin-2(1H)-on)sulphonyl, pyrimidinyl hoặc etoxycacbonyl; và

Z và E như được định nghĩa trong phương án cụ thể đã nêu.

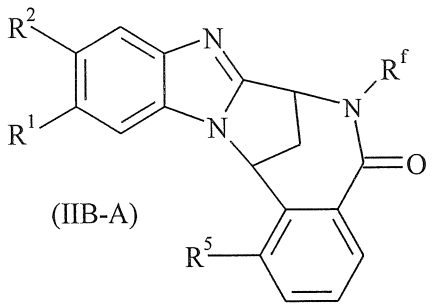
Nhóm phụ cụ thể của các hợp chất có công thức (IB) nêu trên được thể hiện bởi các hợp chất có công thức (IIB) và N-oxit của hợp chất này, và muối dược dụng của hợp chất này:



(IIB)

trong đó R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8 và R^f như được định nghĩa trên đây.

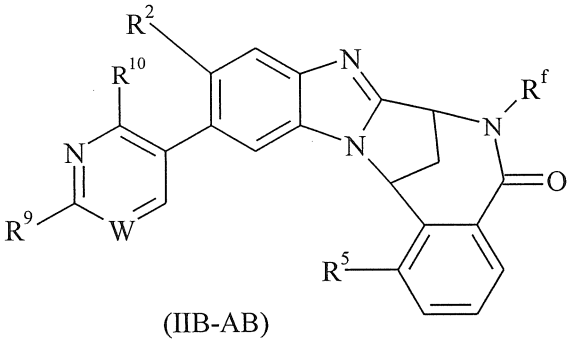
Nhóm phụ cụ thể của các hợp chất có công thức (IIB) nêu trên được thể hiện bởi các hợp chất có công thức (IIB-A) và muối của chúng N-oxit của hợp chất này, và muối dược dụng của hợp chất này:



(IIB-A)

trong đó trong đó R^1, R^2, R^5 và R^f như được định nghĩa trên đây.

Nhóm phụ cụ thể của các hợp chất có công thức (IIB-A) nêu trên được thể hiện bởi các hợp chất có công thức (IIB-AB) và N-oxit của hợp chất này, và muối dược dụng của hợp chất này:



(IIB-AB)

trong đó,

W là N hoặc C-H;

R^9 là hydroxy(C_{1-6})alkyl, (C_{1-6}) alkoxy(C_{1-6})alkyl, amino(C_{1-6})alkyl hoặc phosphat(C_{1-6})alkyl;

R^{10} là hydro hoặc (C_{1-6})alkyl; và

R^2, R^5 và R^f như được định nghĩa trên đây.

Theo một phương án, W là N. Theo phương án khác, W là C-H.

Thích hợp là, R^9 là hydroxy(C_{1-6})alkyl hoặc (C_{1-6})alkoxy(C_{1-6})alkyl.

Để minh họa, R^9 là hydroxyisopropyl hoặc metoxyisopropyl.

Các giá trị cụ thể của R^9 bao gồm 2-hydroxy-prop-2-yl và 2-metoxy-prop-2-yl.

Theo một phương án, R^9 là hydroxyisopropyl. Theo khía cạnh cụ thể của phương án này, R^9 là 2-hydroxy-prop-2-yl.

Theo phương án khác, R^9 là metoxyisopropyl. Theo khía cạnh cụ thể của phương án này, R^9 là 2-metoxy-prop-2-yl.

Theo phương án nữa, R^9 là aminoisopropyl. Theo khía cạnh cụ thể của phương án này, R^9 là 2-amino-prop-2-yl.

Theo phương án khác, R^9 là phosphat(C_{1-6})alkyl. Theo khía cạnh cụ thể của

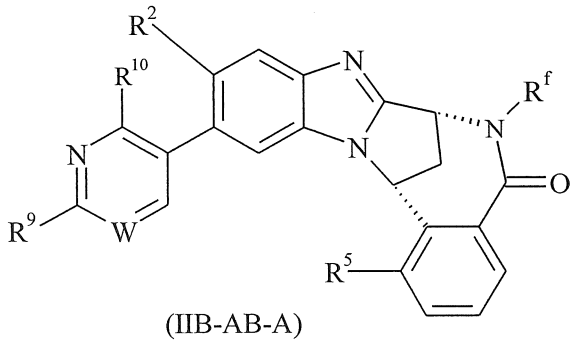
phương án này, R^9 là 2-phosphat-prop-2-yl.

Theo một phương án, R^{10} là hydro. Theo phương án khác, R^{10} là (C_{1-6})alkyl. Theo khía cạnh cụ thể của phương án này, R^{10} là metyl.

Để minh họa, R^{10} là hydro hoặc metyl.

Cụ thể là, R^{10} là hydro.

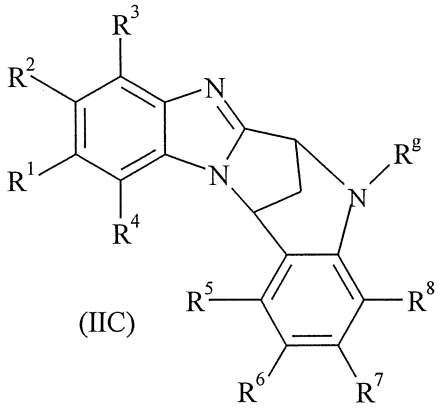
Nhóm phụ cụ thể của các hợp chất có công thức (IIB-AB) nêu trên được thể hiện bởi các hợp chất có công thức (IIB-AB-A) và N-oxit của hợp chất này, và muối dược dụng của hợp chất này:



(IIB-AB-A)

trong đó W, R^f, R^2, R^5, R^9 và R^{10} như được định nghĩa trên đây.

Nhóm phụ cụ thể khác của các hợp chất có công thức (IB) nêu trên được thể hiện bởi các hợp chất có công thức (IIC) và N-oxit của hợp chất này, và muối dược dụng của hợp chất này:



(IIC)

trong đó R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8 và R^g như được định nghĩa trên đây.

Các hợp chất mới cụ thể theo sáng chế bao gồm mỗi trong số các hợp chất được điều chế theo nội dung mô tả trong các Ví dụ đi kèm, và các muối dược dụng và solvat của các hợp chất này, và đồng tinh thể của các hợp chất này.

Do đó, theo khía cạnh cụ thể, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I) được chọn từ nhóm bao gồm (7R,14R)-1-(diflometoxy)-10-flo-11-[2-(2-hydroxypropan-2-yl)pyrimidin-5-yl]-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on; (7R,14R)-1-(diflometoxy)-10-flo-11-[2-(2-metoxypropan-2-yl)pyrimidin-5-

yl]-6-metyl-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on; (7R,14R)-1-(diflometoxy)-11-[2-(2-hydroxypropan-2-yl)pyrimidin-5-yl]-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on; (7R,14R)-1-(diflometoxy)-11-[2-(2-hydroxypropan-2-yl)pyrimidin-5-yl]-6-metyl-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on; (7R,14R)-1-(diflometoxy)-6-etyl-11-[2-(2-hydroxypropan-2-yl)pyrimidin-5-yl]-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on; (7R,14R)-1-(diflometoxy)-11-[2-(2-hydroxypropan-2-yl)pyrimidin-5-yl]-6-(propan-2-yl)-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on; (7R,14R)-1-(diflometoxy)-10-flo-11-[2-(2-hydroxypropan-2-yl)pyrimidin-5-yl]-7H-7,14-metanobenzimidazo[2,1-d][2,5]benzoxazoxin-5(14H)-on; (2Z)-[(7R,14R)-1-(diflometoxy)-10-flo-11-[2-(2-hydroxypropan-2-yl)pyrimidin-5-yl]-7H-7,14-metanobenzimidazo[2,1-d][2,5]benzoxazoxin-5(14H)-yliden]axetonitril; (2E)-[(7R,14R)-1-(diflometoxy)-10-flo-11-[2-(2-hydroxypropan-2-yl)pyrimidin-5-yl]-7H-7,14-metanobenzimidazo[2,1-d][2,5]benzoxazoxin-5(14H)-yliden]axetonitril; (7R,14R) và (7S, 14S)-11-[2-(2-hydroxypropan-2-yl)pyrimidin-5-yl]-7,14-dihydro-7,14-metanopyrido[1',2':1,2]imidazo[4,5-d][2]benzazoxin-5(6H)-on; (7R,14R)-11-clo-1-(diflometoxy)-10-flo-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on; (7R,14R)-11-clo-1-(diflometoxy)-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on; (7R,14R)-11-clo-1-(diflometoxy)-5,6,7,14-tetrahydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin; axit [(7R,14R)-1-(diflometoxy)-11-[2-(2-hydroxypropan-2-yl)pyrimidin-5-yl]-5,14-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-6(7H)-yl]axetic; (7R,14R)-1-(diflometoxy)-11-[2-(2-hydroxypropan-2-yl)pyrimidin-5-yl]-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxine-5(14H)-thion; (7R,14R)-11-clo-1-(diflometoxy)-10-flo-5,6,7,14-tetrahydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin; 2-{5-[(7R,14R)-1-(diflometoxy)-10-flo-5,6,7,14-tetrahydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-11-yl]pyrimidin-2-yl}propan-2-ol; (7R,14R)-10-flo-11-[2-(2-hydroxypropan-2-yl)pyrimidin-5-yl]-1-metoxy-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on; (7R,14R)-1,10-diflo-11-[2-(2-hydroxypropan-2-yl)pyrimidin-5-yl]-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on; (6R,12R)-2-clo-11-(diflometoxy)-7,12-dihydro-6H-6,12-metanobenzimidazo[2,1-c][1,4]benzodiazepin; 2-{5-[(6R,12R)-11-(diflometoxy)-

7,12-dihydro-6H-6,12-metanobenzimidazo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-2-yl]pyrimidin-2-yl}propan-2-ol; 1-[(6R,12R)-2-clo-11-(diflometoxy)-6H-6,12-metanobenzimidazo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-7(12H)-yl]etanon; 1-[(6R,12R)-11-(diflometoxy)-2-[2-(2-hydroxypropan-2-yl)pyrimidin-5-yl]-6H-6,12-metanobenzimidazo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-7(12H)-yl]etanon; (6R,12R)-2-clo-11-(diflometoxy)-7-(metylsulfonyl)-7,12-dihydro-6H-6,12-metanobenzimidazo[2,1-c][1,4]benzodiazepin; 2-{5-[(6R,12R)-11-(diflometoxy)-7-(metylsulfonyl)-7,12-dihydro-6H-6,12-metanobenzimidazo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-2-yl]pyrimidin-2-yl}propan-2-ol; (6R,12R)-2-clo-11-(diflometoxy)-6H,12H-6,12-metanobenzimidazo[2,1-c][1,4]benzoxazepin; 2-{5-[(6R,12R)-11-(diflometoxy)-6H,12H-6,12-metanobenzimidazo[2,1-c][1,4]benzoxazepin-2-yl]pyrimidin-2-yl}propan-2-ol; (7R,14R)-1-(diflometoxy)-5-oxo-5,6,7,14-tetrahydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-11-cacbonitril; (7R,14R)-1-(diflometoxy)-11-[4-(metylsulfonyl)phenyl]-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on; (7R,14R)-1-(diflometoxy)-11-(6-metoxypyridin-3-yl)-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on; (7R,14R)-1-(diflometoxy)-11-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on; (7R,14R)-1-(diflometoxy)-10-flo-11-[6-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl]-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on; (7R,14R)-1-(diflometoxy)-11-[2-(2-hydroxypropan-2-yl)-6-metyl-pyrimidin-5-yl]-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on; (7R,14R)-1-(diflometoxy)-10-flo-11-[2-(2-hydroxypropan-2-yl)-6-metyl-pyrimidin-5-yl]-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on; (7R,14R)-1-(diflometoxy)-11-[6-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl]-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on; (7R,14R)-1-(diflometoxy)-11-[4-(S-metylsulfonimidoyl)phenyl]-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on; (1R,11R)-18-(diflometoxy)-6-flo-5-[2-(2-hydroxypropan-2-yl)pyrimidin-5-yl]-3,9,12-triazapentaxyclo[9.8.1.$0^{2,10}$.$0^{3,8}$.$0^{14,19}$]icosa-2(10),4,6,8,14(19),15,17-heptaen-13-on hydroclorua; (7R,14R)-1-(diflometoxy)-11-[2-(cis-1,3-dihydroxy-3-metylxyclobutyl)pyrimidin-5-yl]-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on; etyl [(6R,12R)-11-(diflometoxy)-3-flo-2-[2-(2-hydroxypropan-2-yl)pyrimidin-5-yl]-6H-6,12-

metanobenzimidazo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-7(12H)-yl]axetat; (7R,14R)-1-(diflometoxy)-10-flo-11-[2-(2-hydroxypropan-2-yl)pyrimidin-5-yl]-6-metyl-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on; tert-butyl (2-{5-[(6R,12R)-11-(diflometoxy)-7-(metylsulfonyl)-7,12-dihydro-6H-6,12-metanobenzimidazo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-2-yl]pyrimidin-2-yl}propan-2-yl)cacbamat; 2-{5-[(6R,12R)-11-(diflometoxy)-7-(metylsulfonyl)-7,12-dihydro-6H-6,12-metanobenzimidazo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-2-yl]pyrimidin-2-yl}propan-2-amin; azetidin-3-yl[(6R,12R)-2-clo-11-(diflometoxy)-6H-6,12-metanobenzimidazo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-7(12H)-yl]metanon; [(6R,12R)-11-(diflometoxy)-3-flo-2-[2-(2-hydroxypropan-2-yl)pyrimidin-5-yl]-6H-6,12-metanobenzimidazo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-7(12H)-yl][1-(metylsulfonyl)azetidin-3-yl]metanon; 2-{5-[(6R,12R)-11-(diflometoxy)-3-flo-7,12-dihydro-6H-6,12-metanobenzimidazo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-2-yl]pyrimidin-2-yl}propan-2-ol; azetidin-3-yl[(6R,12R)-2-clo-11-(diflometoxy)-6H-6,12-metanobenzimidazo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-7(12H)-yl]metanon; cis-1-{5-[(6R,12R)-11-(diflometoxy)-7-(metylsulfonyl)-7,12-dihydro-6H-6,12-metanobenzimidazo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-2-yl]pyrimidin-2-yl}-3-metylxyclobutan-1,3-diol; (6R,12R)-11-(diflometoxy)-2-{2-[(1s,5s)-3,7-dioxa-9-azabixyclo[3.3.1]non-9-yl]pyrimidin-5-yl}-7-(metylsulfonyl)-7,12-dihydro-6H-6,12-metanobenzimidazo[2,1-c][1,4]benzodiazepin; axit [(6R,12R)-11-(diflometoxy)-3-flo-2-[2-(2-hydroxypropan-2-yl)pyrimidin-5-yl]-6H-6,12-metanobenzimidazo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-7(12H)-yl]axetic; 2-{5-[(6R,12R)-11-(diflometoxy)-3-flo-7-(pyridin-3-ylsulfonyl)-7,12-dihydro-6H-6,12-metanobenzimidazo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-2-yl]pyrimidin-2-yl}propan-2-ol; 1-{5-[(6R,12R)-11-(diflometoxy)-7-(metylsulfonyl)-7,12-dihydro-6H-6,12-metanobenzimidazo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-2-yl]pyrimidin-2-yl}-3-(triflometyl)azetidin-3-ol; 2-{5-[(6R,12R)-11-(diflometoxy)-3-flo-7-(metylsulfonyl)-7,12-dihydro-6H-6,12-metanobenzimidazo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-2-yl]pyrimidin-2-yl}propan-2-ol; 2-{5-[(6R,12R)-7-(xyclopropylsulfonyl)-11-(diflometoxy)-3-flo-7,12-dihydro-6H-6,12-metanobenzimidazo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-2-yl]pyrimidin-2-yl}propan-2-ol; 2-{5-[(6R,12R)-7-(2-{[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy}etyl)-11-(diflometoxy)-3-flo-7,12-dihydro-6H-6,12-metanobenzimidazo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-2-yl]pyrimidin-2-yl}propan-2-ol; 2-{5-[(6R,12R)-11-(diflometoxy)-3-flo-7-(2-hydroxyetyl)-7,12-dihydro-6H-6,12-metanobenzimidazo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-2-yl]pyrimidin-2-yl}propan-2-ol;

2-{5-[(6R,12R)-11-(diflometoxy)-3-flo-7-(phenylsulfonyl)-7,12-dihydro-6H-6,12-metanobenzimidazo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-2-yl]pyrimidin-2-yl}propan-2-ol; 2-(5-{(6R,12R)-11-(diflometoxy)-3-flo-7-[(6-metoxypyridin-3-yl)sulfonyl]-7,12-dihydro-6H-6,12-metanobenzimidazo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-2-yl}pyrimidin-2-yl)propan-2-ol; 2-{5-[(6R,12R)-11-(diflometoxy)-3-flo-7-(phenylsulfonyl)-7,12-dihydro-6H-6,12-metanobenzimidazo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-2-yl]pyrimidin-2-yl}propan-2-ol; 2-(5-{(6R,12R)-11-(diflometoxy)-3-flo-7-[(6-metoxypyridin-3-yl)sulfonyl]-7,12-dihydro-6H-6,12-metanobenzimidazo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-2-yl}pyrimidin-2-yl)propan-2-ol; axit [(7R,14R)-1-(diflometoxy)-11-[2-(2-hydroxypropan-2-yl)pyrimidin-5-yl]-5-oxo-5,14-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-6(7H)-yl]axetic; (7R,14R)-1-(diflometoxy)-11-[2-(2-hydroxypropan-2-yl)pyrimidin-5-yl]-6-(2,2,2-trifloetyl)-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on; (7R,14R)-1-(diflometoxy)-6-(2-hydroxyetyl)-11-[2-(2-hydroxypropan-2-yl)pyrimidin-5-yl]-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on; (7R,14R)-1-(diflometoxy)-6-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-11-[2-(2-hydroxypropan-2-yl)pyrimidin-5-yl]-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on; (7R,14R)-11-[2-(2-aminopropan-2-yl)pyrimidin-5-yl]-1-(diflometoxy)-6-(trideutero)metyl-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on; (7R,14R)-1-(diflometoxy)-11-{6-[3-hydroxy-3-(triflometyl)azetidin-1-yl]-4-metylpyridin-3-yl}-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on; (6R,12R)-3,10-dibrom-2-clo-11-(diflometoxy)-7-(metylsulfonyl)-7,12-dihydro-6H-6,12-metanobenzimidazo[2,1-c][1,4]benzodiazepin; (6R,12R)-2,8,10-triclo-11-(diflometoxy)-7,12-dihydro-6H-6,12-metanobenzimidazo [2,1-c][1,4]benzodiazepin; (7R,14R)-1-(diflometoxy)-10-flo-11-[2-(2-hydroxypropan-2-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl]-7,14-dihydro-7,14-metanopyrido[1',2':1,2]imidazo[4,5-d][2]benzazoxin-5(6H)-on; (7R,14R)-1-(diflometoxy)-11-{2-[3-hydroxy-3-(triflometyl)azetidin-1-yl]pyrimidin-5-yl}-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on; (7R,14R)-1-(diflometoxy)-10-flo-11-{2-[3-hydroxy-3-(triflometyl)azetidin-1-yl]pyrimidin-5-yl}-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on; (7R,14R)-1-(diflometoxy)-11-{2-[(1s,5s)-3,7-dioxa-9-azabixyclo[3.3.1]non-9-yl]pyrimidin-5-yl}-10-flo-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on; (7R,14R)-1-(diflometoxy)-11-[2-metyl-4-(metylsulfonyl)phenyl]-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-

5(14H)-on; (7R,14R)-1-(diflometoxy)-11-[6-(2-hydroxypropan-2-yl)-4-metylpyridin-3-yl]-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on; (7R,14R)-11-[2-(2-aminopropan-2-yl)pyrimidin-5-yl]-1-(diflometoxy)-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on; (7R,14R)-11-[2-(2-aminopropan-2-yl)pyrimidin-5-yl]-1-(diflometoxy)-10-flo-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on; 2-{5-[(7R,14R)-1-(diflometoxy)-5-metyl-5,6,7,14-tetrahydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-11-yl]pyrimidin-2-yl}propan-2-ol; 2-{5-[(5R hoặc 5S,7R,14R)-1-(diflometoxy)-5-metyl-5,6,7,14-tetrahydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-11-yl]pyrimidin-2-yl}propan-2-ol; 2-{5-[(5R hoặc 5S,7R,14R)-1-(diflometoxy)-5-metyl-5,6,7,14-tetrahydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-11-yl]pyrimidin-2-yl}propan-2-ol; 1-[(7R,14R)-1-(diflometoxy)-11-[2-(2-hydroxypropan-2-yl)pyrimidin-5-yl]-5-metyl-5,14-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-6(7H)-yl]etanon; 1-[(7R,14R)-1-(diflometoxy)-11-[2-(2-hydroxypropan-2-yl)pyrimidin-5-yl]-5,14-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-6(7H)-yl]etanon; 2-{5-[(7R,14R)-1-(diflometoxy)-6-metyl-5,6,7,14-tetrahydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-11-yl]pyrimidin-2-yl}propan-2-ol; 2-{5-[(7R,14R)-1-(diflometoxy)-10-flo-6-(metylsulfonyl)-5,6,7,14-tetrahydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-11-yl]pyrimidin-2-yl}propan-2-ol; 2-{5-[(7R,14R)-1-(diflometoxy)-5-(triflometyl)-5,6,7,14-tetrahydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-11-yl]pyrimidin-2-yl}propan-2-ol; 2-{5-[(5R,7R,14R)-1-(diflometoxy)-5-(triflometyl)-5,6,7,14-tetrahydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-11-yl]pyrimidin-2-yl}propan-2-ol; 2-{5-[(5S,7R,14R)-1-(diflometoxy)-5-(triflometyl)-5,6,7,14-tetrahydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-11-yl]pyrimidin-2-yl}propan-2-ol; 2-{5-[(5R,7R,14R)-1-(diflometoxy)-5-(triflometyl)-5,6,7,14-tetrahydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-11-yl]pyrimidin-2-yl}propan-2-ol; 2-{5-[(5S,7R,14R)-1-(diflometoxy)-5-(triflometyl)-5,6,7,14-tetrahydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-11-yl]pyrimidin-2-yl}propan-2-ol; (7R,14R)-1-(diflometoxy)-10-flo-11-[2-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-oxidopyrimidin-5-yl]-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on; (7R,14R)-1-(diflometoxy)-11-{2-[3-hydroxy-3-(triflometyl)azetidin-1-yl]-4-

metylpyrimidin-5-yl}-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on; (7R,14R)-1-(diflometoxy)-10-flo-11-{2-[3-hydroxy-3-(triflometyl)azetidin-1-yl]-4-metylpyrimidin-5-yl}-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on; (7R,14R)-1-(diflometoxy)-11-{6-[3-hydroxy-3-(triflometyl)azetidin-1-yl]-2-metylpyridin-3-yl}-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on; (6R,12R)-2-clo-11-(diflometoxy)-6H,12H-6,12-metanobenzimidazo[2,1-c][1,4]benzothiazepin; 2-{5-[(6R,12R)-11-(diflometoxy)-6H,12H-6,12-metanobenzimidazo[2,1-c][1,4]benzothiazepin-2-yl]pyrimidin-2-yl}propan-2-ol; (6R,7R,12S)-2-clo-11-(diflometoxy)-6H,12H-6,12-metanobenzimidazo[2,1-c][1,4]benzothiazepin 7-oxit; (6R,7S,12S)-2-clo-11-(diflometoxy)-6H,12H-6,12-metanobenzimidazo[2,1-c][1,4]benzothiazepin 7-oxit; 2-{5-[(6R,7R,12S)-11-(diflometoxy)-7-oxido-6H,12H-6,12-metanobenzimidazo[2,1-c][1,4]benzothiazepin-2-yl]pyrimidin-2-yl}propan-2-ol; 2-{5-[(6R,7S,12S)-11-(diflometoxy)-7-oxido-6H,12H-6,12-metanobenzimidazo[2,1-c][1,4]benzothiazepin-2-yl]pyrimidin-2-yl}propan-2-ol; (6R,12R)-2-clo-11-(diflometoxy)-6H,12H-6,12-metanobenzimidazo[2,1-c][1,4]benzothiazepin 7,7-dioxit; 2-{5-[(6R,12R)-11-(diflometoxy)-7,7-dioxido-6H,12H-6,12-metanobenzimidazo[2,1-c][1,4]benzothiazepin-2-yl]pyrimidin-2-yl}propan-2-ol; 1-[(5R,7R,14R)-1-(diflometoxy)-11-[2-(2-hydroxypropan-2-yl)pyrimidin-5-yl]-5-metyl-5,14-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-6(7H)-yl]etanon; 1-[(5S,7R,14R)-1-(diflometoxy)-11-[2-(2-hydroxypropan-2-yl)pyrimidin-5-yl]-5-metyl-5,14-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-6(7H)-yl]etanon; 1-[(5R,7R,14R)-1-(diflometoxy)-11-[2-(2-hydroxypropan-2-yl)pyrimidin-5-yl]-5-metyl-5,14-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-6(7H)-yl]etanon; 1-[(5S,7R,14R)-1-(diflometoxy)-11-[2-(2-hydroxypropan-2-yl)pyrimidin-5-yl]-5-metyl-5,14-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-6(7H)-yl]etanon; (7R,14R)-10-flo-1-hydroxy-11-[2-(2-hydroxypropan-2-yl)pyrimidin-5-yl]-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on; 2-{5-[(7R,14R)-1-(diflometoxy)-5-metyl-5-oxido-7,14-dihydro-7,14-metano-5λ-4-benzimidazo[2,1-d][1,2,5]benzothiadiazoxin-11-yl]pyrimidin-2-yl}propan-2-ol; (7R,14R)-1-(diflometoxy)-11-{6-[1-(metylsulfonyl)xyclopropyl]pyridin-3-yl}-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on; (7R,14R)-1-(diflometoxy)-11-[2-(2-hydroxypropan-2-yl)pyrimidin-5-yl]-6,7-dimetyl-6,7-dihydro-7,14-

metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on; (7R,14R)-1-(diflometoxy)-11-[2-(2-hydroxypropan-2-yl)pyrimidin-5-yl]-7-metyl-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on; (7R,14R)-11-[2-(2-aminopropan-2-yl)pyrimidin-5-yl]-1-(diflometoxy)-6,7-dimetyl-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on; (7R,14R)-1-(diflometoxy)-10-flo-11-[2-(2-hydroxypropan-2-yl)-4,6-dimetylpyrimidin-5-yl]-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on; 2-{5-[(5R,7R,14R)-1-(diflometoxy)-5-(triflometyl)-5,14-dihydro-7H-7,14-metanobenzimidazo[2,1-d][2,5]benzoxazoxin-11-yl]pyrimidin-2-yl}propan-2-ol; 2-{5-[(5S,7R,14R)-1-(diflometoxy)-5-(triflometyl)-5,14-dihydro-7H-7,14-metanobenzimidazo[2,1-d][2,5]benzoxazoxin-11-yl]pyrimidin-2-yl}propan-2-ol; (7R,14R)-1-(diflometoxy)-10-flo-11-[2-(2-hydroxypropan-2-yl)pyrimidin-5-yl]-12-(triflometyl)-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on; (7R,14R)-1-(diflometoxy)-10-flo-11-[2-(2-hydroxypropan-2-yl)pyrimidin-5-yl]-4-(triflometyl)-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on; (7R,14R)-1-(diflometoxy)-10-flo-11-[2-(2-hydroxypropan-2-yl)pyrimidin-5-yl]-9-(triflometyl)-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on; (7R,14R)-1-(diflometoxy)-10-flo-11-[2-(2-hydroxypropan-2-yl)pyrimidin-5-yl]-2-(triflometyl)-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on; (7R,14R)-1-(diflometoxy)-10-flo-11-[2-(2-hydroxypropan-2-yl)-4-(triflometyl)pyrimidin-5-yl] -6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo [1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on; (7R,14R)-1-(diflometoxy)-10-flo-11-[2-(2-hydroxypropan-2-yl)pyrimidin-5-yl]-3-(triflometyl)-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on; 2-{5-[(6R,12R)-11-(diflometoxy)-3-flo-7,12-dihydro-6H-6,12-metanopyrido[1',2':1,2]imidazo[4,5-c][1]benzazepin-2-yl]pyrimidin-2-yl}propan-2-ol; (7R,14R)-1-(diflometoxy)-11-[2-(cis-1,3-dihydroxy-3-metylxyclobutyl)pyrimidin-5-yl]-6-trideutero-metyl-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on; Etyl (7R,14S)-11-clo-1-(diflometoxy)-6,7-dihydro-14H-7,14-metanobenzimidazo[2,1-d][1,5]benzothiazoxin-6-carboxylat; etyl (7R,14S)-1-(diflometoxy)-11-[2-(2-hydroxypropan-2-yl)pyrimidin-5-yl]-6,7-dihydro-14H-7,14-metanobenzimidazo[2,1-d][1,5]benzothiazoxin-6-carboxylat; 2-{5-[(5R,7R,14R)-1-(diflometoxy)-5-oxido-6,7-dihydro-14H-7,14-metanobenzimidazo[2,1-d][1,5]benzothiazoxin-11-yl]pyrimidin-2-yl}propan-2-ol; 2-{5-

[(7R,14R)-1-(diflometoxy)-5,5-dioxido-6,7-dihydro-14H-7,14-metanobenzimidazo[2,1-d][1,5]benzothiazoxin-11-yl]pyrimidin-2-yl}propan-2-ol

2-{5-[(6R,7R,14S)-1-(diflometoxy)-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-6,7-dihydro-14H-7,14-metanobenzimidazo[2,1-d][1,5]benzothiazoxin-11-yl]pyrimidin-2-yl}propan-2-ol; 2-{5-[(6S,7R,14S)-1-(diflometoxy)-6-(hydroxymetyl)-6,7-dihydro-14H-7,14-metanobenzimidazo[2,1-d][1,5]benzothiazoxin-11-yl]pyrimidin-2-yl}propan-2-ol; 2-{5-[(6R,7R,14S)-1-(diflometoxy)-6-(hydroxymetyl)-6,7-dihydro-14H-7,14-metanobenzimidazo[2,1-d][1,5]benzothiazoxin-11-yl]pyrimidin-2-yl}propan-2-ol; (7R,14R)-1-(diflometoxy)-11-[6-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl]-6-trideuterometyl-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on; (7R,14R)-1-(diflometoxy)-11-[6-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-oxidopyridin-3-yl]-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on; (7R,14R)-1-(diflometoxy)-11-[6-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-oxidopyridin-3-yl]-6-trideuterometyl-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on; 2-{5-[(6R,12R)-11-(diflometoxy)-6H,12H-6,12-metanobenzimidazo[2,1-c][1,4]benzothiazepin-2-yl]pyrimidin-2-yl}propan-2-amin, muối dihydroclorua; tert-Butyl 3-{5-[(7R,14R)-1-(diflometoxy)-6-trideuterometyl-5-oxo-5,6,7,14-tetrahydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-11-yl]pyridin-2-yl}-3-hydroxypyrrolidin-1-carboxylat; (7R,14R)-1-(diflometoxy)-11-[6-(3-hydroxypyrrolidin-3-yl)pyridin-3-yl]-6-trideuterometyl-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on, muối dihydroclorua; metyl (2-{5-[(7R,14R)-1-(diflometoxy)-6-trideuterometyl-5-oxo-5,6,7,14-tetrahydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-11-yl]pyrimidin-2-yl}propan-2-yl)cacbamat; (7R,14R)-1-(diflometoxy)-11-[2-(2-hydroxypropan-2-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl]-6- trideutero-metyl-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on; (7R,14R)-11-clo-1-(diflometoxy)-5-metyliden-5,14-dihydro-7H-7,14-metanobenzimidazo[2,1-d][2,5]benzoxazoxin; (7R,14R)-1-(diflometoxy)-11-{2-[3-hydroxy-3-(triflometyl)azetidin-1-yl]-4-metyl pyrimidin-5-yl}-6-trideutero-metyl-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5] benzodiazoxin-5(14H)-on; (7R,14R)-1-(diflometoxy)-11-[6-(piperazin-1-yl)pyridin-3-yl]-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on; (7R,14R)-1-(diflometoxy)-6-trideutero-metyl-11-[6-(piperazin-1-yl)pyridin-3-yl]-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on; (7R,14R)-1-(diflometoxy)-6-trideutero-metyl-11-{6-[4-(metylsulfonyl)piperazin-1 yl]pyridin-3-yl}-6,7-dihydro-7,14-

metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on; (7R,14R)-1-(diflometoxy)-11-{2-[2-metylamino(dimetylamino)propan-2-yl]pyrimidin-5-yl}-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on; (7R,14R)-1-(diflometoxy)-11-[2-(3-oxopiperazin-1-yl)pyrimidin-5-yl]-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on; 1-[(6R,12R)-11-(diflometoxy)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-6H-6,12-metanobenzimidazo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-7(12H)-yl]-2-(3,7-dioxa-9-azabixyclo[3.3.1]non-9-yl)etanon; (6R,12R)-2-clo-11-(diflometoxy)-7-[(6-metoxypyridin-3-yl)sulfonyl]-7,12-dihydro-6H-6,12-metanobenzimidazo[2,1-c][1,4]benzodiazepin; 5-{[(6R,12R)-2-clo-11-(diflometoxy)-6H-6,12-metanobenzimidazo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-7(12H)-yl]sulfonyl}pyridin-2(1H)-on; 2-{5-[(7R,14R)-1-(diflometoxy)-5,5-dioxido-6,7-dihydro-14H-7,14-metanobenzimidazo[2,1-d][1,2,5]benzothiadiazoxin-11-yl]pyrimidin-2-yl}propan-2-ol; (7R,14R)-1-(diflometoxy)-11-[2-metyl-4-(metylsulfanyl)phenyl]-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on; (7R,14R)-1-(diflometoxy)-11-[2-(morpholin-4-yl)pyrimidin-5-yl]-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on; (6R,12R)-2-clo-11-(diflometoxy)-7-(pyrimidin-2-yl)-7,12-dihydro-6H-6,12-metanobenzimidazo[2,1-c][1,4]benzodiazepin; Etyl-(6R,12R)-2-clo-11-(diflometoxy)-6H-6,12-metanobenzimidazo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-7(12H)-carboxylat; Etyl-(6R,12R)-11-(diflometoxy)-2-[2-(2-hydroxypropan-2-yl)pyrimidin-5-yl]-6H-6,12-metanobenzimidazo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-7(12H)-carboxylat; N-(1-{5-[(7R,14R)-1-(diflometoxy)-6-trideuterometyl-5-oxo-5,6,7,14-tetrahydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-11-yl]pyridin-2-yl}xyclobutyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit; (7R,14R)-11-[6-(1-aminoxyclobutyl)pyridin-3-yl]-1-(diflometoxy)-6-trideuterometyl-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on; N-(3-{5-[(7R,14R)-1-(diflometoxy)-6-trideuterometyl-5-oxo-5,6,7,14-tetrahydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-11-yl]pyridin-2-yl}oxetan-3-yl)-2-metylpropan-2-sulfinamit; (7R,14R)-11-[6-(3-aminooxetan-3-yl)pyridin-3-yl]-1-(diflometoxy)-6-trideuterometyl-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on; N-(3-{5-[(7R,14R)-1-(diflometoxy)-6-metyl-5-oxo-5,6,7,14-tetrahydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-11-yl]pyridin-2-yl}oxetan-3-yl)-2-metylpropan-2-sulfinamit; N-(3-{5-[(7R,14R)-1-(diflometoxy)-5-oxo-5,6,7,14-tetrahydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-11-yl]-1-oxidopyridin-2-yl}oxetan-3-yl)-2-metylpropan-2-

sulfonamit; (7R,14R)-1-(diflometoxy)-11-[4-(2,4-dimetyl-1H-imidazol-5-yl)phenyl]-6-trideuterometyl-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on; (7R,14R)-1-(diflometoxy)-11-[4-(2,4-dimetyl-1H-imidazol-5-yl)phenyl]-6-trideuterometyl-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on; (7R,14R)-1-(diflometoxy)-11-[4-(2,4-dimetyl-1H-imidazol-5-yl)phenyl]-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on; [(6R,7E,12R)-2-clo-11-(diflometoxy)-6H-6,12-metano-7λ-4-benzimidazo[2,1-c][1,4]benzothiazepin-7(12H)-yliden]xyanamit; N-(2-{5-[(7R,14R)-1-(diflometoxy)-6-metyl-5-oxo-5,6,7,14-tetrahydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-11-yl]pyrimidin-2-yl}propan-2-yl)metansulfonamit; N-(2-{5-[(7R,14R)-1-(diflometoxy)-6-metyl-5-oxo-5,6,7,14-tetrahydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-11-yl]pyrimidin-2-yl}propan-2-yl)axetamit; (7R,14R)-1-(diflometoxy)-11-[4-(pyrrolidin-2-yl)phenyl]-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on; (7R,14R)-1-(diflometoxy)-6-trideutero-metyl-11-[2-(3-oxopiperazin-1-yl)pyrimidin-5-yl]-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on; (7R,14R)-1-(diflometoxy)-6-metyl-11-[2-(5-oxo-1,4-diazepan-1-yl)pyrimidin-5-yl]-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on; (7R,14R)-11-[4-(2-aminopropan-2-yl)phenyl]-1-(diflometoxy)-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on; (7R,14R)-1-(diflometoxy)-11-[2-(3-hydroxy-3-metylazetidin-1-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl]-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on; (7R,14R)-1-(diflometoxy)-10-flo-6- trideutero-metyl -11-[2-(3-oxopiperazin-1-yl)pyrimidin-5-yl]-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on; (7R,14R)-1-(diflometoxy)-11-[2-(1-oxidothiomorpholin-4-yl)pyrimidin-5-yl]-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on; (7R,14R)-11-[2-(4,4-diflo-1-hydroxyxyclohexyl)pyrimidin-5-yl]-1-(diflometoxy)-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on; (7R,14R)-1-(diflometoxy)-11-[2-(3-hydroxy-1,1-dioxidotetrahydrothiophen-3-yl)pyrimidin-5-yl]-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on; (3R)-3-{5-[(7R,14R)-1-(diflometoxy)-5-oxo-5,6,7,14-tetrahydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-11-yl]pyrimidin-2-yl}-3-hydroxytetrahydrothiopheni-1-olat; (3S)-3-{5-[(7R,14R)-1-(diflometoxy)-5-oxo-5,6,7,14-tetrahydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-11-yl]pyrimidin-2-yl}-3-hydroxytetrahydrothiopheni-1-olat;

(7R,14R)-1-(diflometoxy)-11-[2-(3-hydroxyoxetan-3-yl)pyrimidin-5-yl]-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on; (7R,14R)-1-(diflometoxy)-11-{1-[1-(metylsulfonyl)azetidin-3-yl]-1H-pyrazol-4-yl}-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on; (7R,14R)-1-(diflometoxy)-11-(2-hydroxypyrimidin-5-yl)-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on; (7R,14R)-1-(diflometoxy)-11-[2-(1,4-dihydroxy-4-metylxyclohexyl)pyrimidin-5-yl]-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on; 2-{5-[(7R,14R)-1-(diflometoxy)-5-oxo-5,6,7,14-tetrahydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-11-yl]pyrimidin-2-yl}-2-metylpropannitril; 1-{5-[(7R,14R)-1-(diflometoxy)-5-oxo-5,6,7,14-tetrahydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-11-yl]pyrimidin-2-yl}-3-metylazetidin-3-cacbonitril; (7R,14R)-1-(diflometoxy)-11-{2-[(1S,4S)-2-oxa-5-azabixyclo[2.2.1]hept-5-yl]pyrimidin-5-yl}-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on; (7R,14R)-1-(diflometoxy)-11-[2-(thiomorpholin-4-yl)pyrimidin-5-yl]-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on; (7R,14R)-1-(diflometoxy)-11-{2-[3-(2-hydroxypropan-2-yl)azetidin-1-yl]pyrimidin-5-yl}-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on; (7R,14R)-11-[2-(3,3-difloazetidin-1-yl)pyrimidin-5-yl]-1-(diflometoxy)-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on; (7R,14R)-1-(diflometoxy)-11-[2-(3-oxa-8-azabixyclo[3.2.1]oct-8-yl)pyrimidin-5-yl]-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on; (7R,14R)-1-(diflometoxy)-11-[2-(7-oxo-3,6-diazabixyclo[3.2.2]non-3-yl)pyrimidin-5-yl]-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on; (7R,14R)-1-(diflometoxy)-11-[2-(1,1-dioxidothiomorpholin-4-yl)pyrimidin-5-yl]-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on; (7R,14R)-1-(diflometoxy)-11-(1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on; (7R,14R)-1-(diflometoxy)-11-[2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)pyrimidin-5-yl]-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on; (7R,14R)-11-[2-(2-aminopropan-2-yl)pyrimidin-5-yl]-1-(diflometoxy)-10-flo-6-trideutero metyl-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on; (7R,14R)- 10-flo-11-[2-(2-hydroxypropan-2-yl)pyrimidin-5-yl]-1-(triflometoxy)-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on; (7R,14R)-1-(diflometoxy)-10-flo-11-(3-(2-hydroxypropan-2-yl)azetidin-1-yl)-6,7-

dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on; (7R,14R)-11-((2-aminopropan-2-yl)phenyl)-10-flo-1-(triflometoxy)-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on; (7R,14R)-11-((2-aminopropan-2-yl)phenyl)-1-(diflometoxy)-10-flo-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on; (7R,14R)-1-(diflometoxy)-10-flo-11-[2-(2-hydroxypropan-2-yl)-4-(tetrahydrofuran-3-yl)pyrimidin-5-yl]-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on; (7R,14R)-1-(diflometoxy)-11-[4-diflo(diflometyl)-2-(2-hydroxypropan-2-yl)pyrimidin-5-yl]-10-flo-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on; (7R,14R)-1-(diflometoxy)-6-etyl-11-[2-(2-hydroxypropan-2-yl)pyrimidin-5-yl]-7-metyl-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on; (7R,14R)-11-[2-(2-aminopropan-2-yl)pyrimidin-5-yl]-1-(diflometoxy)-7-metyl-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on; (7R,14R)-1-(diflometoxy)-6-etyl-11-[2-(2-hydroxypropan-2-yl)pyrimidin-5-yl]-7-metyl-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on; (7R,14R)-11-[2-(2-aminopropan-2-yl)pyrimidin-5-yl]-1-(diflometoxy)-7-metyl-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on; (7R,14R)-1-(diflometoxy)-11-(2-{2-[di(prop-2-en-1-yl)amino]propan-2-yl}pyrimidin-5-yl)-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on; (7R,14R)-1-(diflometoxy)-6-trideuterometyl-11-[6-(S-metylsulfonimidoyl)pyridin-3-yl]-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on; (7R,14R)-1-(diflometoxy)-11-[6-(S-metylsulfonimidoyl)pyridin-3-yl]-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on; (7R,14R)-1-(diflometoxy)-11-(2-{2-[di(prop-2-en-1-yl)amino]propan-2-yl}pyrimidin-5-yl)-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on; (7R,14R)-1-(diflometoxy)-10-flo-11-(2-((2R*)-hydroxybutan-2-yl)pyrimidin-5-yl)-6,7-dihydro-7,14-metanobenzo[f]benzo[4,5]imidazo[1,2-a][1,4]diazoxin-5(14H)-on; (7R,14R)-1-(diflometoxy)-10-flo-11-(2-((2S*)-hydroxybutan-2-yl)pyrimidin-5-yl)-6,7-dihydro-7,14-metanobenzo[f]benzo[4,5]imidazo[1,2-a][1,4]diazoxin-5(14H)-on; 2-{5-[(7R,14R)-1-(diflometoxy)-10-flo-5-oxo-5,6,7,14-tetrahydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-11-yl]pyrimidin-2-yl}propan-2-yl phosphat, muối đinatri; 2-{5-[(7R,14R)-1-(diflometoxy)-10-flo-6-metyl-5-oxo-5,6,7,14-tetrahydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-11-yl]pyrimidin-2-yl}propan-2-yl

phosphat, muối đinatri; amoni 2-(5-((7R,14R)-1-(diflometoxy)-10-flo-5-oxo-5,6,7,14-tetrahydro-7,14-metanobenzo[f]benzo[4,5]imidazo[1,2-a][1,4]diazoxin-11-yl)pyrimidin-2-yl)propan-2-yl sulphat; và axit 4-((2-(5-((7R,14R)-1-(diflometoxy)-10-flo-5-oxo-5,6,7,14-tetrahydro-7,14-metanobenzo[f]benzo[4,5]imidazo[1,2-a][1,4]diazoxin-11-yl)pyrimidin-2-yl)propan-2-yl)oxy)-4-oxobutanoic.

Các hợp chất theo sáng chế hữu ích trong việc điều trị và/hoặc phòng ngừa các loại bệnh khác nhau ở người. Các bệnh này bao gồm rối loạn tự miễn dịch và rối loạn viêm; rối loạn thần kinh và rối loạn thoái hóa thần kinh; cơn đau và rối loạn cảm thụ đau; rối loạn tim mạch; rối loạn chuyển hóa; rối loạn thị giác; và rối loạn ung thư.

Rối loạn viêm và rối loạn tự miễn bao gồm rối loạn tự miễn dịch toàn thân, rối loạn nội tiết tự miễn và rối loạn tự miễn dịch theo cơ quan. Rối loạn tự miễn dịch toàn thân bao gồm Lupus ban đỏ hệ thống (Systemic Lupus Erythematosus - SLE), bệnh vảy nến, viêm khớp vảy nến, viêm mạch, các bệnh viêm cơ (bao gồm viêm đa cơ, viêm da cơ, bao gồm cả viêm da cơ địa), bệnh xơ cứng bì, đa xơ cứng, xơ cứng toàn thân, viêm cột sống dính khớp, viêm khớp dạng thấp, các bệnh viêm khớp không đặc trưng, viêm khớp vị thành niên, viêm khớp tự phát thiếu niên (bao gồm dưới dạng thể nhẹ ít khớp và thể nặng nhiều khớp), thiếu máu do bệnh mãn tính (Anaemia of Chronic Disease ACD), bệnh Still (khởi phát ở vị thành niên và/hoặc ở người lớn), bệnh Behçet và hội chứng Sjögren. Rối loạn nội tiết tự miễn bao gồm viêm tuyến giáp. Rối loạn tự miễn dịch đặc hiệu cơ quan bao gồm bệnh Addison, bệnh tan huyết hoặc thiếu máu ác tính, tổn thương thận cấp (Acute Kidney Injury - AKI; bao gồm AKI do cisplatin gây ra), bệnh thận đái tháo đường (Diabetic Nephropathy - DN), tắc nghẽn đường niệu (bao gồm bệnh thận tắc nghẽn do cisplatin), viêm thận tiểu cầu (bao gồm hội chứng Goodpasture, viêm thận tiểu cầu qua trung gian miễn dịch và viêm thận tiểu cầu liên quan đến kháng thể kháng bạch cầu bào tương (Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies - ANCA)), lupus ban đỏ (Lupus Nephritis - LN), sang thương tối thiểu, bệnh Graves, xuất huyết giảm tiểu cầu miễn dịch, các bệnh viêm ruột (bao gồm bệnh Crohn, viêm loét dại tràng, viêm đại tràng không xác định và bệnh túi thừa), bệnh pemphigus (bệnh bọng nước), viêm da do dị ứng, viêm gan tự miễn, xơ gan mật nguyên phát, viêm phổi tự miễn, viêm tim tự miễn, bệnh nhược cơ, vô sinh tự phát, chứng loãng xương, thiếu xương, bệnh mòn xương, viêm sụn, thoái hóa khớp sụn và/hoặc phá hủy sụn, rối loạn xơ hóa (bao gồm các dạng khác nhau của xơ gan và xơ phổi), hen suyễn, viêm mũi, bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính (Chronic Obstructive Pulmonary Disease - COPD), hội chứng suy hô hấp, nhiễm khuẩn huyết, sốt, bệnh loạn

dưỡng cơ (bao gồm bệnh loạn dưỡng cơ Duchenn) và thải ghép (bao gồm thải ghép đồng loài thận).

Ngoài ra, các rối loạn viêm và rối loạn tự miễn bao gồm viêm màng cứng mắt, viêm động mạch Takayasu, viêm tủy xương tế bào khổng lồ, viêm tuyến mồ hôi mủ, viêm da mủ hoại thư, bệnh u hạt, bệnh viêm đa cơ do thấp khớp, bệnh viêm khớp đốt sống. Rối loạn thần kinh và rối loạn thoái hóa thần kinh bao gồm bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, bệnh Huntington, tắc nghẽn động mạch, tai biến mạch máu não, đột quỵ, xơ cứng teo cơ một bên, tổn thương tuỷ sống, chấn thương đầu, bệnh động kinh và chứng động kinh.

Rối loạn tim mạch bao gồm bệnh huyết khối, bệnh cơ tim phì đại, cao huyết áp, tim co bóp bất thường (như trong giai đoạn bị suy tim), và rối loạn tình dục (bao gồm rối loạn cương dương và rối loạn chức năng tình dục ở nữ). Chất điều biến của chức năng TNFα cũng được sử dụng trong việc điều trị và/hoặc phòng ngừa nhồi máu cơ tim (xem J.J. Wu và đồng tác giả, JAMA, 2013, 309, trang 2043-2044).

Rối loạn chuyển hóa bao gồm bệnh đái tháo đường (bao gồm bệnh tiểu đường mellitus phụ thuộc insulin và tiểu đường vị thành niên), rối loạn lipit máu và hội chứng chuyển hóa.

Rối loạn thị giác bao gồm võng mạc do tiểu đường (bao gồm bệnh võng mạc do tiểu đường, bệnh võng mạc tăng sinh, bệnh võng mạc không tăng sinh và bệnh lý võng mạc ở trẻ sinh non), phù hoàng điểm do đái tháo đường (bao gồm bệnh tiểu đường Macular phù), bệnh thoái hóa điểm vàng do lão hoá (Age-Related Macular Degeneration - ARMD), bệnh giãn mạch (bao gồm giãn mạch giác mạc và tân mạch), tắc tĩnh mạch võng mạc, và các dạng viêm màng bồ đào (bao gồm viêm mống mắt) và viêm giác mạc.

Rối loạn ung thư, có thể cấp tính hoặc mãn tính, bao gồm rối loạn tăng sinh, cụ thể là ung thư, và các biến chứng liên quan đến ung thư (bao gồm biến chứng về xương, hội chứng suy giảm sức khỏe về cả thể chất (như giảm cân, teo cơ, chán ăn) lẫn tinh thần và chứng thiếu máu). Các loại bệnh ung thư bao gồm ung thư máu (bao gồm ung thư máu ở trẻ em và ung thư hạch bạch huyết) và bệnh lý huyết học lành tính (bao gồm u bướu rắn, ung thư Sarcoma, u màng não tủy, u nguyên bào thần kinh đệm đa hình, u nguyên bào thần kinh, ung thư tế bào hắc tố, ung thư dạ dày và ung thư biểu mô thận). Bệnh bạch cầu có thể gồm bệnh bạch cầu myeloid cấp tính hoặc bệnh bạch cầu lymphocytic mãn tính. Các loại bệnh về bạch cầu bao gồm bệnh bạch cầu lymphoblasti, bệnh bạch cầu myeloid mãn tính (Chronic Myelogenous Leukaemia - CML), bệnh bạch cầu lymphocytic mãn tính/bạch cầu lympho bào mãn tính (Chronic

Lymphocytic/lymphoid Leukaemia - CLL), bệnh bạch cầu tế bào lông, bệnh bạch cầu tăng lympho bào cấp tính (acute lymphoblastic leukaemia - ALL), bệnh bạch cầu myeloid cấp tính (Acute Myelogenous Leukaemia - AML), hội chứng rối loạn sinh tủy, bệnh bạch cầu tủy bào mãn tính, bệnh bạch bầu tăng Lymphô bào T cấp tính, ung thư tế bào plasma phát triển trong mô mềm hoặc trong tuỷ xương (bệnh plasmacytoma), ung thư bạch cầu tế bào lớn miễn nhiễm, bệnh bạch cầu tế bào ung thư, đa u tủy, bệnh bạch cầu cấp dòng mẫu tiểu cầu, bạch cầu cấp dòng mẫu tiểu cầu, bệnh bạch cầu tủy bào cấp tính và bệnh tăng sinh nguyên hồng cầu-nguyên tủy bào. Các loại bệnh ung thư phát triển từ tế bào lympho bao gồm hạch tân dịch ác tính tân bào, bệnh u lympho Hodgkin, bệnh u lympho không Hodgkin, bệnh biến thể tế bào nguyên bào lympho, bệnh u lympho Burkitt, bệnh nhân u lympho thể nan, bệnh u lympho MALT1 và bệnh u lympho vùng rìa. Các loại bệnh lý huyết học lành tính bao gồm ung thư tuyến tiền liệt, ung thư phổi, ung thư vú, ung thư trực tràng, ung thư ruột già, hạch bạch huyết, ung thư bàng quang, ung thư thận, ung thư tuyến tụy, ung thư gan, ung thư buồng trứng, ung thư tử cung, ung thư cổ tử cung, ung thư não, ung thư da, ung thư xương, ung thư dạ dày và ung thư cơ. Tác nhân điều biến theo chức năng TNFα cũng có thể được sử dụng để tăng thêm mức độ an toàn trong tác dụng chống ung thư mạnh của TNF (xem F.V. Hauwermeiren và đồng tác giả, J. Clin. Invest., 2013, 123, trang 2590-2603).

Các hợp chất theo sáng chế có thể đặc biệt hữu dụng cho việc điều trị của viêm thấp khớp, bệnh vảy nến, viêm khớp vảy nến, viêm tủy xương cột sống, viêm khớp tự phát thiếu niên, bệnh Crohn, viêm loét đại tràng, viêm màng bồ đào, bệnh Behcet và viêm động mạch Takayasu.

Sáng chế cũng đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất theo sáng chế như được mô tả trên đây, hoặc muối dược dụng hoặc solvat dược dụng của hợp chất này, kết hợp với một hoặc nhiều chất mang dược dụng.

Dược phẩm theo sáng chế có thể có dạng thích hợp cho việc dùng qua đường miệng, uống, ngoài đường tiêu hóa, qua mũi, khu trú, dùng qua mắt hoặc qua trực tràng, hoặc dạng thích hợp để dùng bằng cách hít hoặc bơm vào.

Để dùng qua đường miệng, dược phẩm có thể ở dạng, ví dụ như, viên nén, viên hình thoi hoặc viên nang điều chế bằng phương pháp thông thường với tá dược dược dụng chẳng hạn như chất kết dính (ví dụ như tinh bột ngô keo lại, polyvinylpyrolidon hoặc hydroxypropyl metyl xenluloza); chất độn (như lactoza, xenluloza vi tinh thể hoặc canxi hydrophosphat); chất làm trơn (ví dụ như magie stearat, bột talc hoặc silic); chất

gây rã (như bột khoai tây hoặc tinh bột natri glycolat); hoặc chất thấm ướt (như natri lauryl sulphat). Viên nén có thể được phủ bằng các phương pháp đã được biết đến trong lĩnh vực kỹ thuật này. Các chế phẩm lỏng để dùng qua đường miệng có thể ở dạng, ví dụ như, dung dịch, si rô hoặc huyền phù, hoặc các chế phẩm có thể ở dưới dạng sản phẩm khô để hòa tan với nước hoặc tá dược thích hợp khác trước khi sử dụng. Các chế phẩm lỏng này có thể được điều chế bằng phương pháp thông thường với các chất phụ gia dược dụng chẳng hạn như chất tạo huyền phù, chất tạo nhũ tương, tá dược không chứa nước hoặc các chất bảo quản. Các chế phẩm cũng có thể chứa muối đệm, hương liệu, chất tạo màu hoặc chất làm ngọt, sao cho thích hợp.

Các chế phẩm để dùng qua đường miệng có thể được điều chế thích hợp để giải phóng có kiểm soát hợp chất hoạt tính.

Để dùng qua đường uống, các hợp chất có thể có dạng viên nén hoặc viên hình thoi theo cách thức thông thường.

Các hợp chất có công thức (I) có thể được điều chế để sử dụng ngoài đường tiêu hóa bằng cách tiêm, ví dụ như, bằng tiêm liều cao hoặc truyền liên tục. Các chế phẩm dùng để tiêm có thể là dưới dạng phân liều đơn vị, ví dụ như, trong ống tiêm thủy tinh hoặc dụng cụ chứa đa liều, ví dụ như lọ thủy tinh. Các hợp chất dùng để tiêm có thể dưới dạng huyền phù, dung dịch hoặc nhũ tương trong các chất dẫn thuốc dạng dầu hoặc nước, và có thể chứa các chất dùng trong bào chế như các chất tạo huyền phù, chất ổn định, chất bảo quản và/hoặc phân tán. Theo lựa chọn, thành phần hoạt tính có thể ở dạng bột để hoàn nguyên với chất dẫn thích hợp, ví dụ nước không chứa chất gây sốt vô trùng, trước khi sử dụng.

Ngoài ra, các chế phẩm đã mô tả trên đây, các hợp chất có công thức (I) cũng có thể được bào chế dưới dạng chế phẩm tác dụng chậm. Các chế phẩm tác dụng kéo dài như vậy có thể được cho dùng bằng cách cấy dưới da hoặc bằng cách tiêm bắp.

Bằng cách sử dụng qua mũi hoặc bằng cách xông hít, các hợp chất theo sáng chế có thể được vận chuyển một cách thuận lợi dưới dạng khí dung được phun ra từ các hộp chứa cao áp hoặc máy khí dung, cùng với việc sử dụng chất đẩy thích hợp ví dụ diclodiflometan, flotriclometan, diclotetrafloetan, cacbondioxit hoặc khí thích hợp khác, hoặc hỗn hợp của các khí này.

Các hợp chất có thể, nếu muốn, có thể ở trong hộp chứa hoặc thiết bị phân tán chứa một hoặc nhiều phân liều dạng đơn vị chứa các thành phần hoạt tính. Hộp chứa hoặc thiết bị phân tán được đính kèm hướng dẫn sử dụng.

Để sử dụng khu trú, các hợp chất được đề cập theo sáng chế có thể được bào chế trong thuốc mỡ thích hợp chứa thành phần mang hoạt tính được tạo huyền phù hoặc được hòa tan trong một hoặc nhiều chất mang dược dụng. Các chất mang cụ thể bao gồm, ví dụ như, dầu khoáng, dầu lỏng, propylen glycol, polyoxyetylen, polyoxypropylen, sáp nhũ hóa và nước. Theo lựa chọn, các hợp chất được đề cập theo sáng chế có thể được bào chế ở dạng thuốc xức thích hợp chứa thành phần mang hoạt tính được tạo huyền phù hoặc được hòa tan trong một hoặc nhiều chất mang dược dụng. Các chất mang cụ thể bao gồm dầu khoáng, sorbitan monostearat, polysorbat 60, sáp este xetylic, rượu xeteary, 2-octyldodecanol, rượu benzylic và nước.

Để dùng qua đường mắt, các hợp chất được đề cập theo sáng chế có thể được bào chế ở dạng huyền phù được micron hóa trong nước muối vô trùng đẳng trương, được điều chỉnh độ pH, có hoặc không có chất bảo quản như chất diệt vi khuẩn hoặc chất diệt nấm, ví dụ như phenylmercuric nitrat, benzylalkonium clorua hoặc clohexidin axetat. Theo lựa chọn, để dùng qua đường mắt, các hợp chất có thể được điều chế ở dạng thuốc mỡ như thuốc mỡ.

Để dùng qua đường trực tràng, các hợp chất được đề cập theo sáng chế có thể được bào chế ở dạng thuốc đạn. Dạng thuốc đạn này có thể được bào chế bằng cách trộn thành phần hoạt tính với tá dược không gây kích ứng thích hợp ở trạng thái rắn ở nhiệt độ phòng nhưng ở dạng lỏng ở nhiệt độ trực tràng và vì vậy sẽ tan trong trực tràng để giải phóng thành phần hoạt tính. Các chất như vậy bao gồm bơ cacao, sáp ong và các polyetylen glycol.

Số lượng hợp chất dùng trong sáng chế cần thiết để phòng bệnh hoặc điều trị trong trường hợp cụ thể sẽ khác nhau phụ thuộc vào hợp chất được chọn và điều kiện của bệnh nhân để điều trị. Tuy nhiên, nói chung là, liều lượng hàng ngày có thể nằm trong khoảng 10 ng/kg đến 1000 mg/kg, thường là từ 100 ng/kg đến 100 mg/kg, ví dụ, khoảng từ 0,01 mg/kg đến 40 mg/kg trọng lượng cơ thể, để dùng qua đường miệng hoặc uống, khoảng từ 10 mg/kg đến 50 mg/kg trong lượng cơ thể để sử dụng ngoài đường tiêu hóa, và khoảng từ 0,05 mg đến khoảng 1000 mg, ví dụ từ khoảng 0,5 mg đến khoảng 1000 mg, để sử dụng qua mũi hoặc sử dụng để xông hít hoặc bơm vào.

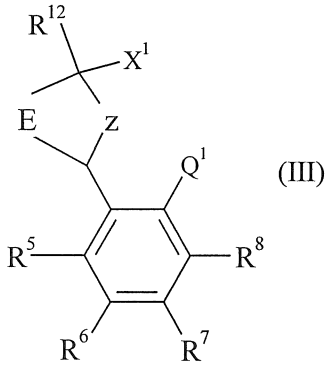
Nếu muốn, hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng đồng thời với hoạt chất dược dụng khác, ví dụ các phân tử chống viêm.

Rõ ràng với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này, có các cách thức tổng hợp khác nhau để có thể tạo ra các hợp chất theo sáng chế. Các quy trình sau đề

cập đến một số minh họa cho các cách thức tổng hợp hợp chất, nhưng không hàm ý giới hạn các phương pháp trong cách thức tạo ra các hợp chất theo sáng chế.

Rõ ràng với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này có thể có các biến đổi trong cách thức tổng hợp dựa vào các nhóm phụ của các hợp chất có công thức (I).

Các hợp chất có công thức (I) nêu trên, có thể được thể hiện bằng quy trình bao gồm phản ứng đóng vòng nội phân tử hoặc bao gồm phản ứng của chất trung gian có công thức (III),



(III)

trong đó E, Z, R^5, R^6, R^7,R^8 và R^{12} như được định nghĩa trên đây;

X^1 là hydroxy, -SH, CH_2-OH, -CO_2H, -NHR^f, -NHR^g, -C(O)-NHR^f, Y, hoặc -CH_2-Y;

Q^1 là hydro, hydroxy, halogen, amino, -SR^i, -CO_2H, -CH_2-Y, –CO-R^j hoặc –CH(OH)-CF_3

Y là nhóm rời chuyển thích hợp;

R^f và R^g như được định nghĩa trên đây,

R^i là hydrometyl, metyl, -CH-C(O)-O-C_2H_5, hoặc -$(CH_2)_2$- C(O)-O-CH_2-CH (CH_2CH_3) [$(CH_2)_3CH_3$]; và

R^j là hydro hoặc metyl.

Thích hợp là, Y là halogen hoặc (C_{1-6})alkylsulphonat.

Thích hợp là, Y là brom hoặc metylsulphonat.

Thích hợp là, R^f và R^g là hydro.

Các hợp chất có công thức (I) trong đó R^{12} là hydro và -X-Q- là -O- có thể được thể hiện bằng quy trình bao gồm phản ứng đóng vòng nội phân tử của chất trung gian có công thức (III) trong đó R^{12} là hydro, X^1 là nhóm rời chuyển Y, ví dụ như halogen, tốt hơn là brom, và Q^1 là hydroxy, với sự có mặt của bazơ, ví dụ như natri hydrua hoặc bạc cacbonat.

Theo lựa chọn, các hợp chất có công thức (I) trong đó R^{12} là hydro và -X-Q- là -O- có thể được thể hiện bằng quy trình bao gồm phản ứng đóng vòng nội phân tử của chất trung gian có công thức (III) trong đó R^{12} là hydro, X^1 là hydroxy và Q^1 là nhóm rời chuyển Y, ví dụ như halogen, tốt hơn là brom, với sự có mặt của bazơ, ví dụ như bazơ vô cơ như xesi cacbonat, và đồng iođua, ở nhiệt độ cao.

Các hợp chất có công thức (I) trong đó R^{12} là hydro và -X-Q- là -O-C(CH-CN)- có thể được thể hiện bằng quy trình bao gồm phản ứng đóng vòng nội phân tử của chất trung gian có công thức (III) trong đó R^{12} là hydro, X^1 là hydroxy và Q^1 là $–CO_2H$, với sự có mặt của xyanometylentributylphosphoran.

Phản ứng đóng vòng nội phân tử này thường được thực hiện một cách thuận lợi ở nhiệt độ cao trong dung môi thích hợp, ví dụ như toluen.

Các hợp chất có công thức (I) trong đó R^{12} là hydro và –X-Q- là -O-C(O)- có thể được thể hiện bằng cùng một quá trình như được mô tả trên đây cho các hợp chất có công thức (I) trong đó R^{12} là hydro và –X-Q- là –O-C(CH-CN)-, tiếp đó xử lý bằng một bazơ, ví dụ, kali hydroxit.

Theo lựa chọn, các hợp chất có công thức (I) trong đó R^{12} là hydro và –X-Q- là -O-C(O)- có thể được điều chế bằng quy trình bao gồm phản ứng đóng vòng nội phân tử của chất trung gian có công thức (III) trong đó R^{12} là hydro, X^1 là hydroxy và Q^1 là $–CO_2H$, với sự có mặt của một axit, ví dụ như axit khoáng, trong dung môi thích hợp.

Các hợp chất có công thức (I) trong đó R^{12} là hydro và –X-Q- là -C(O)-O- có thể được thể hiện bằng quy trình bao gồm phản ứng đóng vòng nội phân tử của chất trung gian có công thức (III) trong đó R^{12} là hydro, X^1 là $–CO_2H$ và Q^1 là -OH, với sự có mặt của thionyl clorua, hoặc theo lựa chọn, bằng cách sử dụng chất phản ứng kết hợp thích hợp, theo các phương pháp đã được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này biết đến.

Các hợp chất có công thức (I) trong đó R^{12} là hydro và –X-Q- là -S-, có thể được thể hiện bằng quy trình bao gồm phản ứng đóng vòng nội phân tử của chất trung gian có công thức (III) trong đó X^1 là -SH và Q^1 là halogen, với sự có mặt của chất xúc tác kim loại chuyển tiếp, theo phương pháp tương tự đã mô tả trong Stambuli J. và cộng sự, J. Org. Chem., 2009, 74, trang 4005-4008.

Theo lựa chọn, các hợp chất có công thức (I) trong đó R^{12} là hydro và -X-Q- là -S-, có thể được thể hiện bằng quy trình bao gồm việc phản ứng với chất trung gian có công thức (III) trong đó R^{12} là hydro, X^1 là -OH và Q^1 là $-S-(CH_2)_2-C(O)-O-CH_2-$ CH

(CH_2CH_3) [$(CH_2)_3CH_3$], với metanesulphonylclorua cùng sự có mặt của bazơ, ví dụ như N,N-diisopropyletylamin, trong dung môi thích hợp, ví dụ như tetrahydrofuran, để tạo ra hợp chất tương ứng mà trong đó X^1 là gốc mesylat, tiếp đó là phản ứng với dung dịch natri etoxit.

Các hợp chất có công thức (I) trong đó R^{12} là hydro và -X-Q- là -N(R^g)-, có thể được thể hiện bằng quy trình bao gồm phản ứng đóng vòng nội phân tử của chất trung gian có công thức (III) trong đó R^{12} là hydro, X^1 là -NHR^g và Q^1 là halogen, với sự có mặt của chất xúc tác kim loại chuyển tiếp thích hợp, theo các phương án đã được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này biết đến.

Phản ứng đóng vòng nội phân tử có thể thường được tiến hành với sự có mặt của paladi(II)axetat và (+/-)-2,2'-bis(diphenylphosphino)1,1'-binaphthyl, với sự có mặt của bazơ, ví dụ như kali cacbonat hoặc xesi cacbonat, trong dung môi thích hợp, ví dụ như toluen, ở nhiệt độ cao.

Theo lựa chọn, các hợp chất có công thức (I) trong đó R^{12} là hydro và -X-Q- là -N(R^g)-, và R^g là hydro, có thể được thể hiện bằng quy trình bao gồm phản ứng đóng vòng nội phân tử của chất trung gian có công thức (III) trong đó R^{12} là hydro, X^1 là nhóm rời chuyển Y, ví dụ, metylsulphonat, và Q^1 là amino. Phản ứng thường được tiến hành trước tiên là bằng cách bảo vệ nhóm amino Q^1 với một nhóm bảo vệ thích hợp, ví dụ như tert-butoxy cacbonyl, theo các phương pháp đã được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này biết đến, tiếp đó thì bổ sung tiếp một bazơ thích hợp, ví dụ như natri hydrua trong dung môi thích hợp, ví dụ như dimetyl formamit.

Theo lựa chọn, các hợp chất có công thức (I) trong đó R^{12} là hydro, -X-Q- là -N(R^g)-, và R^g là -CO-(C_{3-7})heteroxycloalkyl, có thể được thể hiện bằng quy trình bao gồm phản ứng đóng vòng nội phân tử của chất trung gian có công thức (III) trong đó R^{12} là hydro, X^1 là -NHR^g, trong đó R^g như đã nêu trên, và Q^1 là halogen. Phản ứng thường được tiến hành bằng cách thêm vào một bazơ thích hợp, ví dụ như xesi axetat, và đồng iođua trong dung môi thích hợp, ví dụ, dimetylSulfoxit, ở nhiệt độ cao. Các hợp chất có công thức (I) trong đó lần lượt là R^{12} là hydro,-X-Q- là -N(R^g)-, và R^g là (C_{2-6})alkoxycacbonyl, heteroaryl–SO_2-heteroaryl hoặc –SO_2-aryl có thể điều chế được bằng phương pháp tương tự với phương pháp đã mô tả trên đây để R^g là -CO-(C_{3-7})heteroxycloalkyl.

Các hợp chất có công thức (I) trong đó R^{12} là hydro hoặc metyl, –X-Q- là -N(R^f)-C(O)-, có thể được thể hiện bằng quy trình bao gồm phản ứng đóng vòng nội phân tử của

chất trung gian có công thức (III) trong đó R^{12} là hydro hoặc metyl, X^1 là -NHR^f và Q^1 là halogen, tốt hơn là clo, với sự có mặt của cacbon monoxit và chất xúc tác kim loại chuyển tiếp.

Phản ứng thường được tiến hành một cách thuận lợi ở nhiệt độ cao, ví dụ như 100°C hoặc 150°C, và dưới cacbon monoxit áp lực cao, trong dung môi thích hợp, ví dụ như ete vòng chẳng hạn như 1,4-dioxan, hoặc dimetylsulfoxit hoặc dimetylaxetamit

Chất xúc tác kim loại chuyển tiếp để sử dụng trong phản ứng trên đây thích hợp được chọn từ diclo [bis(dixyclohexylphosphino)propan] paladi(II), [bis(diphenylphosphino)xanthen] paladi(II) và 2,2-diclo-1,1,3,3-tetraxyclohexyl-1□□□□□□ palladaxyclohexan.

Theo lựa chọn, dung dịch paladin (II) axetat và 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimetylxanthen trong dung môi thích hợp có thể được sử dụng.

Phản ứng tương tự có thể thực hiện được bằng cách sử dụng molypđen hexacacbonyl là nguồn thay thế cacbon monoxit.

Phản ứng đóng vòng nội phân tử này thường được thực hiện với sự có mặt của bazơ, ví dụ như bazơ vô cơ chẳng hạn như natri cacbonat hoặc bằng cách kích hoạt sử dụng chất sàng lọc phân tử.

Theo lựa chọn, các hợp chất có công thức (I) trong đó, –X-Q- là -$N(R^f)$-C(O)-, có thể được thể hiện bằng quy trình bao gồm phản ứng đóng vòng nội phân tử của chất trung gian có công thức (III) trong đó, X^1 là -NHR^f, R^f là hydro, và Q^1 là -COOH, với sự có mặt của 4-metylmorpholin và (1-xyano-2-etoxy-2-oxoetylidenaminooxy) dimetylamino-morpholinocarbenium hexaflophosphat (COMU). Phản ứng thường được tiến hành trong axetonitril.

Các hợp chất có công thức (I) trong đó R^{12} là hydro và -X-Q- là –C(O)-$N(R^f)$- có thể được thể hiện bằng quy trình bao gồm phản ứng đóng vòng nội phân tử của chất trung gian có công thức (III) trong đó R^{12} là hydro, X^1 là -C(O)-$NH(R^f)$ và Q^1 là halogen, tốt hơn là brom, với sự có mặt của chất phản ứng kết hợp thích hợp, theo các phương pháp đã được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này biết đến.

Theo lựa chọn, các hợp chất có công thức (I) trong đó R^{12} là hydro, -X-Q- là -C(O)-$N(R^f)$-, và R^f là hydro, có thể được thể hiện bằng quy trình bao gồm phản ứng đóng vòng nội phân tử của chất trung gian có công thức (III) trong đó R^{12} là hydro, X^1 là -CO_2H và Q^1 là amino. Phản ứng có thể thường được tiến hành với một chất kết hợp thích hợp, ví dụ như, 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)cacbođiimit (EDC), theo các phương

pháp đã được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này biết đến.

Các hợp chất có công thức (I) trong đó R^{12} là hydro và -X-Q- là $-N(R^f)-SO_2-$ có thể được thể hiện bằng quy trình bao gồm phản ứng đóng vòng nội phân tử của chất trung gian có công thức (III) trong đó R^{12} là hydro, X^1 là $-NHR^f$ và Q^1 là –SH, với sự có mặt của hydro peroxit và thionyl clorua theo phương pháp tương tự phương pháp đã được mô tả bởi K. Bahrami, M. M. Khodaei, M. Soheilizad, J. Org. Chem., 2009, 74, trang 9287-9291.

Phản ứng thường được thực hiện ở nhiệt độ phòng trong dung môi thích hợp, ví dụ như trong dung môi không phân cực chẳng hạn như axetonitril và với sự có mặt của bazơ hữu cơ, ví dụ như pyridin.

Các hợp chất có công thức (I) trong đó R^{12} là hydro, -X-Q- là $-SO_2-N(R^f)-$, và R^f là hydro, có thể được thể hiện bằng quy trình tương tự với quy trình đã được mô tả trên đây đối với –X-Q- để là $-N(R^f)-SO_2-$, từ chất trung gian có công thức (III) trong đó R^{12} là hydro, X^1 là -SH và Q^1 là amino. Phản ứng thường được tiến hành trước tiên là bằng cách bảo vệ nhóm amino Q^1 với một nhóm bảo vệ thích hợp theo các phương pháp đã được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này biết đến.

Các hợp chất có công thức (I) trong đó R^{12} là hydro, -X-Q- là $-CH_2-CH_2-$ có thể được thể hiện bằng quy trình bao gồm phản ứng đóng vòng nội phân tử của chất trung gian có công thức (III) trong đó R^{12} là hydro, X^1 là $-CH_2-CO_2H$ và Q^1 là hydro, ví dụ như áp dụng điều kiện phản ứng Friedel Crafts, với sự có mặt của axit polyphosphoric. Chất trung gian thu được, khi -X-Q- là $-CH_2-C(O)-$ sau đó bị giảm theo các phương pháp đã được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này biết đến.

Các hợp chất có công thức (I) trong đó -X-Q- là R^{12} là hydro và $-O-CH_2-$ có thể được thể hiện bằng quy trình bao gồm phản ứng đóng vòng nội phân tử của chất trung gian có công thức (III) trong đó R^{12} là hydro, X^1 là hydroxy và Q^1 là $-CH_2-Y$, trong đó Y là nhóm rời chuyển, ví dụ như halogen, tốt hơn là brom, với sự có mặt của bazơ thích hợp, theo các phương pháp đã được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này biết đến.

Các hợp chất có công thức (I) trong đó R^{12} là hydro và -X-Q- là $-CH_2-O-$ có thể được thể hiện bằng quy trình bao gồm phản ứng đóng vòng nội phân tử của chất trung gian có công thức (III) trong đó R^{12} là hydro, X^1 là $-CH_2-OH$ và Q^1 là halogen, tốt hơn là brom. Phản ứng này thường được tiến hành với sự có mặt của chất xúc tác kim loại chuyển tiếp thích hợp, ví dụ như chất xúc tác paladi (II) hoặc đồng (II), theo các phương

pháp đã được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này biết đến.

Các hợp chất có công thức (I) trong đó R^{12} là hydro và -X-Q- là -S-CH_2 có thể được thể hiện bằng quy trình tương tự đến quá trình điều chế các hợp chất có công thức (I) trong đó -X-Q- là -O-CH_2- bắt đầu từ chất trung gian có công thức (III) trong đó R^{12} là hydro, X^1 là -SH và Q^1 là -CH_2-Y.

Các hợp chất có công thức (I) trong đó R^{12} là hydro và -X-Q- là -CH_2-S- có thể được thể hiện bằng quy trình bao gồm phản ứng đóng vòng nội phân tử của chất trung gian có công thức (III) trong đó R^{12} là hydro, X^1 là -CH_2-Y, Y là nhóm rời chuyển thích hợp, ví dụ như halogen, và Q^1 là -SH, với sự có mặt của bazơ thích hợp theo các phương pháp đã được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này biết đến.

Các hợp chất có công thức (I) trong đó R^{12} là hydro, -X-Q- là -CH_2-N(R^g)-, và R^g là hydro, có thể được thể hiện bằng quy trình bao gồm phản ứng đóng vòng nội phân tử của chất trung gian có công thức (III) trong đó R^{12} là hydro, X^1 là -CH_2-Y, trong đó Y là nhóm rời chuyển thích hợp, ví dụ, metylsulphonat, và Q^1 là amino. Phản ứng thường được tiến hành trước tiên là bằng cách bảo vệ nhóm amino Q^1 bằng nhóm bảo vệ thích hợp, ví dụ như tert-butoxy cacbonyl, theo các phương pháp đã được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này biết đến, tiếp đó thì bổ sung tiếp bazơ thích hợp, như natri hydrua trong dung môi thích hợp, ví dụ như dimetyl formamit.

Các hợp chất có công thức (I) trong đó R^{12} là hydro, -X-Q- là -N(R^g)-CH_2- và R^g là hydro có thể được thể hiện bằng quy trình bao gồm phản ứng đóng vòng nội phân tử của hợp chất tương ứng có công thức (III) trong đó R^{12} là hydro, X^1 là -NH(R^g) và trong đó Q^1 là formyl. Phản ứng thường được tiến hành bằng (i) phản ứng với một axit, ví dụ như axit trifloaxetic, trong dung môi thích hợp, ví dụ như diclometan và (ii) quá trình khử hợp chất thu được từ kết quả của bước (i) với chất khử hóa học tương ứng, ví dụ như polyme được hỗ trợ phức hợp xyano bohydrua hoặc boran-dimetylsunfua, trong dung môi thích hợp, ví dụ như tetrahydrofuran hoặc hỗn hợp tetrahydrofuran và etanol.

Các hợp chất có công thức (I) trong đó R^{12} là hydro, -X-Q- là -N(R^g)-CH(CH_3)- và R^g là hydro có thể điều chế được theo phương pháp tương tự như phương pháp đã mô tả trên đây đối với các hợp chất có công thức (I) trong đó -X-Q- là -N(R^g)-CH_2-, ví dụ như từ chất trung gian có công thức (III) trong đó Q^1 là axetyl.

Các hợp chất có công thức (I) trong đó R^{12} là hydro, -X-Q- là -N(R^g)-CH(CF_3)- và R^g là hydro có thể điều chế được theo phương pháp tương tự phương pháp đã mô tả trên đây đối với các hợp chất có công thức (I) trong đó R^{12} là hydro và -X-Q- là -N(R^g)-CH_2-,

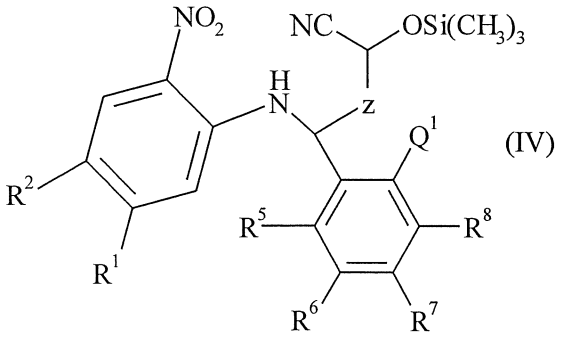
bằng cách phản ứng hợp chất để thu được kết quả ở bước (i) với (triflometyl)trimetyl silan, với sự có mặt của axit trifloaxetic và kali hydro clorua, trong dung môi thích hợp, ví dụ như dimetylformamit.

Các hợp chất có công thức (I) trong đó R^{12} là hydro, -X-Q- là –N=S(O)(CH3)- có thể được thể hiện bằng quy trình bao gồm phản ứng đóng vòng nội phân tử của hợp chất tương ứng có công thức (III) trong đó, X^1 là -NH(R^g), R^g là hydro, và trong đó Q^1 là –SCH_3. Phản ứng thường được tiến hành bằng cách (i) bổ sung brom trong diclometan tiếp theo là (ii) quá trình ôxi hóa, ví dụ như với axit m-cloperbenzoic.

Các hợp chất có công thức (I) trong đó R^{12} là hydro, -X-Q- là –O-CH(CF_3)- có thể được thể hiện bằng quy trình bao gồm phản ứng đóng vòng nội phân tử của hợp chất tương ứng có công thức (III) trong đó, X^1 là –hydroxy và trong đó Q^1 là –$CH(OH)CF_3$. Phản ứng thường được tiến hành bằng cách sử dụng xyanometylentributylphosphoran, trong dung môi thích hợp, ví dụ như tetrahydrofuran, ở nhiệt độ cao, ví dụ như 100°C.

Các hợp chất có công thức (I) trong đó R^{12} là hydro, -X-Q- là –O-C(=CH_2)- có thể được thể hiện bằng quy trình bao gồm phản ứng đóng vòng nội phân tử của hợp chất tương ứng có công thức (III) trong đó, X^1 là halogen, ví dụ như brom, và trong đó Q^1 là –CO-R^j và R^j là CH_3. Phản ứng thường được tiến hành với sự có mặt của natri hydrua trong dung môi thích hợp, ví dụ như tetrahydrofuran, ở nhiệt độ thấp.

Chất trung gian có công thức (III) trong đó E là (Ea) như nêu trên, và X1 là hydroxy, có thể được thể hiện bằng quy trình bao gồm phản ứng đóng vòng nội phân tử và desilylat hóa chất trung gian có công thức (IV),



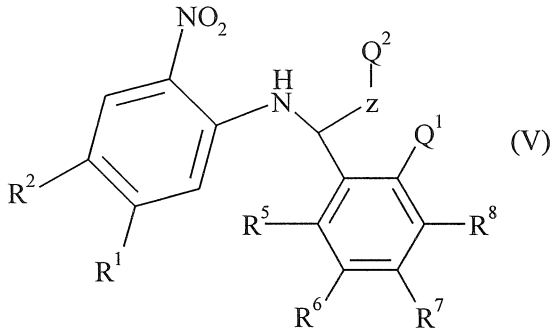
(IV)

trong đó Z, R^1, R^2, R^5, R^6, R^7, R^8 và Q^1 như được định nghĩa trên đây.

Phản ứng thích hợp được tiến hành với sự có mặt của thiếc (II) clorua ở nhiệt độ cao trong dung môi phân cực, ví dụ như etanol.

Chất trung gian (IV) như nêu trên có thể được thể hiện bằng quy trình bao gồm

việc phản ứng chất trung gian (V),

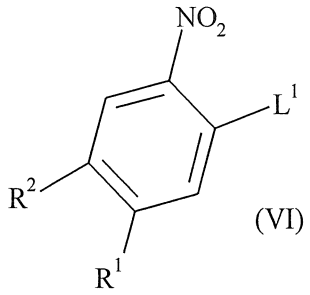


(V)

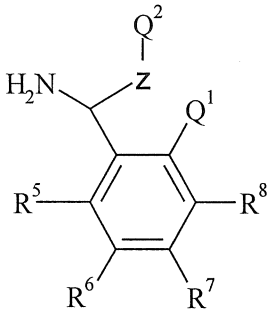
trong đó Q^2 là -C(O)-H, và R^1, R^2, R^5, R^6, R^7, R^8 và Q^1 như được định nghĩa trên đây; với kẽm iođua và trietylsilyl xyanua với sự có mặt của bazơ, ví dụ như trietylamin.

Thông thường, chất trung gian có công thức (V) trong đó Q^2 là -C(O)-H có thể điều chế được từ chất trung gian tương ứng trong đó Q^2 là $-CO_2R^h$ và R^h là (C_{1-6})alkyl, bằng cách khử với chất khử thông thường, ví dụ như kim loại hiđrit, chẳng hạn như diisobutyl-alumin hydrit (DIBAL-H).

Chất trung gian có công thức (V) trong đó Q^2 là $-CO_2R^h$ có thể thu được từ quy trình bao gồm việc phản ứng với một chất trung gian có công thức (VI) với một chất trung gian có công thức (VII),



(VI)

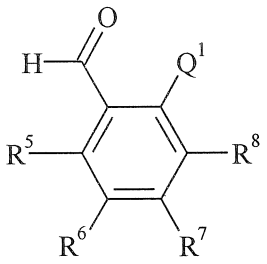


(VII)

trong đó R^1, R^2, R^5, R^6, R^7, R^8, Z, Q^1 và Q^2 như được định nghĩa trên đây; và L^1 là nhóm rời chuyển thích hợp, ví dụ như nguyên tử halogen, ví dụ như brom.

Phản ứng thường được thực hiện với sự có mặt của bazơ, ví dụ như bazơ vô cơ, chẳng hạn như kali cacbonat, trong dung môi thích hợp, ví dụ như dung môi không phân cực chẳng hạn như axetonitril, ở nhiệt độ cao.

Chất trung gian có công thức (VII) có thể được thể hiện bằng quy trình đa bước bắt đầu từ chất trung gian có công thức (VIII),



(VIII)

trong đó R^5, R^6, R^7, R^8 và Q^1 như được định nghĩa trên đây; quy trình bao gồm các bước sau:

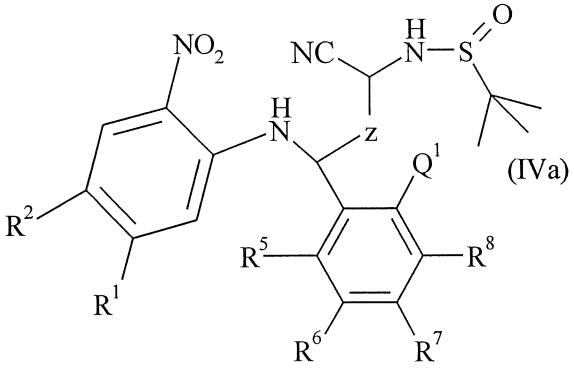
(i) Phản ứng của chất trung gian (VIII) với (S)-t-butylsulfinamit với sự có mặt của $K_3PO_4/KHPO_4$ trong dung môi thích hợp, ví dụ, THF;

(ii) Phản ứng hợp chất thu được từ bước (i) với hợp chất có công thức L^2-Z-Q^2, trong đó Z và Q^2 như được định nghĩa trên đây và L^2 là nhóm rời chuyển thích hợp, ví dụ như halogen, chẳng hạn như brom, và hoạt hóa bụi kim loại kẽm điều chế theo điều kiện đã mô tả bởi Hilpert, H. và cộng sự, Journal of Medicinal Chemistry, 2013, 56(10), trang 3980-3995, với sự có mặt của muối kim loại chuyển tiếp, ví dụ như đồng clorua ở nhiệt độ cao;

(iii) Phản ứng sau đó với axit khoáng mạnh, ví dụ như hydro clorua.

Chất trung gian có công thức (VIII) trong đó R^5 là halogen, ví dụ như clo, có thể được chuyển hóa vào chất trung gian tương ứng có công thức (VIII) trong đó R^5 là diflometoxy bằng quy trình bao gồm (i) phản ứng với kali hydroxit, trong nước ở nhiệt độ thấp và (ii) phản ứng với dietyl(bromdiflometyl)phosphonat, ở nhiệt độ thấp.

Chất trung gian có công thức (III) trong đó E là (Ea) như nêu trên, và $-X^1$ là $-NH(R^g)$ và R^g là hydro, có thể được thể hiện bằng quy trình bao gồm sự phản ứng, phản ứng đóng vòng nội phân tử và desulfinat hóa chất trung gian có công thức (IVa),



(IVa)

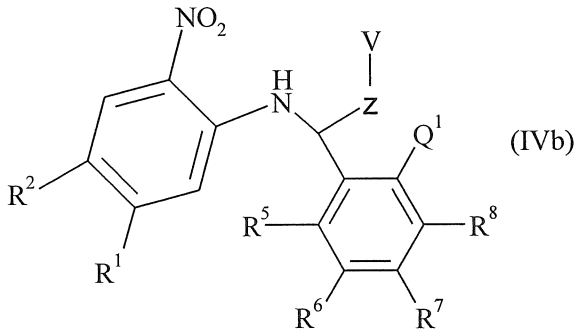
trong đó Z, R^1, R^2, R^5, R^6, R^7, R^8 và Q^1 như được định nghĩa trên đây.

Phản ứng thích hợp được tiến hành với sự có mặt của thiếc (II) clorua, sau đó bằng cách thêm vào axit mạnh, ví dụ như hydro clorua, ở nhiệt độ cao trong dung môi phân

cực, ví dụ như etanol.

Theo lựa chọn, quy trình khử và tạo vòng có thể được tiến hành bằng quy trình bao gồm (i) khử bằng cách sử dụng hydro dưới áp lực, với sự có mặt của kẽm brom và của platin trên bạch kim và (ii) bổ sung axit mạnh, ví dụ như hydro clorua, ở nhiệt độ cao trong dung môi phân cực, ví dụ như etanol.

Chất trung gian có công thức (IVa), có thể điều chế được bằng một quá trình đa bước bắt đầu từ chất trung gian tương ứng (IVb),


(IVb)

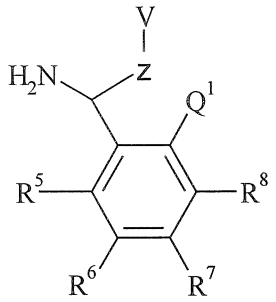
trong đó Z, R^1, R^2, R^5, R^6, R^7, R^8 và Q^1 như được định nghĩa trên đây, và V là $CH=CH_2$, mà quy trình bao gồm:

(i) Phản ứng chất trung gian (IVb) với natri periođat, với sự có mặt của kali đioxit(dioxo)osimi hyđrat và 2,6-dimetyl pyridin, tiếp đó bằng cách thêm vào natri thiosulfat, để tạo ra chất trung gian tương ứng có công thức (IVb) trong đó V là CH=O;

(ii) Phản ứng chất trung gian có công thức (IVb) trong đó V là CH=O với (R)-2-metylpropan-2-sulfinamit, với sự có mặt của chất xúc tác kim loại chuyển tiếp, ví dụ như titan (IV) isopropoxit, trong dung môi thích hợp, ví dụ như diclometan, để tạo ra chất trung gian tương ứng có công thức (IVb) trong đó V là CH=N-(SO)-tert-butyl;

(iii) phản ứng thêm với xyanuanatri xyanua, với sự có mặt của scandi triflat, trong dung môi thích hợp, ví dụ như tetrahydrofuran, để tạo ra chất trung gian có công thức (IVa).

Chất trung gian có công thức (IVb) trong đó Z, R^1, R^2, R^5, R^6, R^7, R^8 và Q^1 như được định nghĩa trên đây, và V là $CH=CH_2$, có thể điều chế được bằng quá trình bao bồm việc phản ứng chất trung gian có công thức (VIIa),

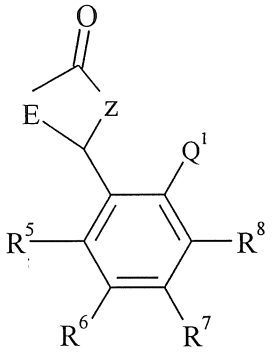


(VIIa)

trong đó Z, V, R^5, R^6, R^7, R^8 và Q^1 như được định nghĩa trên đây đối với chất trung gian có công thức (IVb), với chất trung gian có công thức (VI) như nêu trên, trong đó L^1 là halogen, ví dụ như florua, dưới điều kiện tương tự điều kiện đã mô tả để điều chế phương pháp điều chế chất trung gian có công thức (V).

Chất trung gian có công thức (VIIa) có thể được thể hiện bằng quy trình tương tự quy trình đã mô tả đối với chất trung gian có công thức (VII), ví dụ nhưng trong đó Q^2 được thế bởi V.

Chất trung gian có công thức (III), trong đó E là (Eb) hoặc (Ec), như nêu trên, và trong đó X^1 là hydroxy có thể điều chế được từ chất trung gian có công thức (IIIA),



(IIIA)

trong đó R^5, R^6, R^7, R^8, Z và Q^1 như được định nghĩa trên đây; bằng cách khử gốc cacbonyl theo các phương pháp đã được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này biết đến.

Chất trung gian có công thức (III) trong đó X^1 là –N H(R^f), R^f là hydro và R^{12} là metyl có thể điều chế được từ chất trung gian có công thức (IIIA) bằng cách sử dụng các bước sau đây:

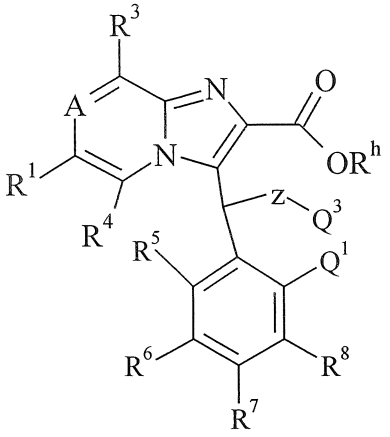
(i) Phản ứng chất trung gian có công thức (IIIA) với 2-metyl-2-propansulfinamit với sự có mặt của Titan (IV) isopropoxit, trong dung môi, ví dụ như tetrahydrofuran, ở nhiệt độ thích hợp, ví dụ như 50°C;

(ii) Bổ sung dung dịch metylmagiê bromua, ở nhiệt độ thấp, trong dung môi thích hợp, ví dụ như diclometan;

(iii) Loại bỏ gốc tert-butyl sulphinyl với sự có mặt của một axit mạnh, ví dụ như

HCl, trong dung môi thích hợp, ví dụ như 1,4-dioxan.

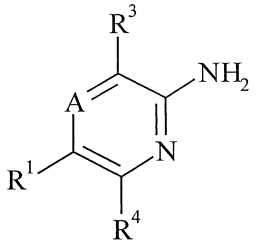
Chất trung gian có công thức (IIIA) có thể được thể hiện bằng quy trình bao gồm phản ứng đóng vòng nội phân tử của chất trung gian có công thức (IX),



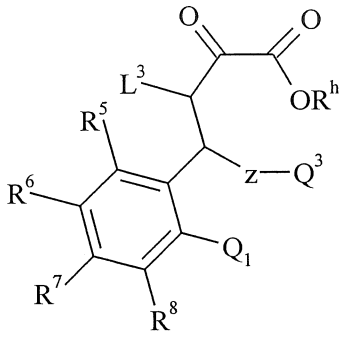
(IX)

trong đó A là N hoặc C-R^2, Q^3 là nhóm hút electron, tốt hơn là gốc este, và R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^h, Z và Q^1 như được định nghĩa trên đây; với sự có mặt của bazơ, trong dung môi thích hợp ở nhiệt độ cao.

Chất trung gian có công thức (IX) có thể được thể hiện bằng quy trình bao gồm việc phản ứng chất trung gian có công thức (X) với chất trung gian có công thức (XI),



(X)

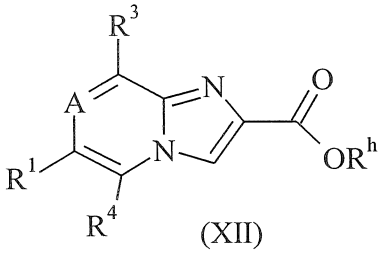


(XI)

trong đó A, R^1, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^h, Z, Q^1 và Q^3 như được định nghĩa trên đây; và L^3 là nhóm rời chuyển thích hợp, thông thường là nguyên tử halogen, ví dụ như brom.

Phản ứng thường được tiến hành ở nhiệt độ cao trong dung môi thích hợp, ví dụ như (C_{1-4})alkanol chẳng hạn như etanol, hoặc ete chẳng hạn như 1,4-dioxan hoặc dimetoxyetan, và với sự có mặt của magiê sulphat.

Theo lựa chọn, chất trung gian có công thức (IX), trong đó Q^3 là -CO_2H, có thể điều chế được theo quy trình bao gồm việc phản ứng chất trung gian có công thức (XII),



(XII)

trong đó A, R^1, R^3, R^4, và R^h như được định nghĩa trên đây; với chất trung gian có công thức (VIII) như nêu trên, với sự có mặt của axit Meldrum, theo phương pháp tương tự phương pháp đã mô tả trong đơn sáng chế quốc tế WO 2009/156091 hoặc bởi M. Kerr và đồng tác giả trong J. Org. Chem 2013, 78, trang 10534.

Phản ứng thường được tiến hành trong dung môi thích hợp như axetonitril, với sự xuất hiện của proline và magiê sulphat, ở nhiệt độ cao, ví dụ như 80°C.

Khi chúng không có sẵn trên thị trường, sản phẩm ban đầu có công thức (VI), (VIII), (X), (XI) và (XII) có thể được thể hiện bằng phương pháp tương tự với phương pháp đã mô tả trong các ví dụ kèm theo, hoặc bằng các phương pháp tiêu chuẩn đã được biết đến trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Chất trung gian có công thức (III) trong đó X^1 là amino, có thể điều chế được từ chất trung gian có công thức (III) trong đó X^1 là hydroxy, bằng quy trình bao gồm (i) xử lý với diphenylphosphorylazit và 1,8-diazabixyclo[5.4.0]undec-7-en, trong dung môi thích hợp, ví dụ như tetrahydrofuran, ở nhiệt độ thấp, ví dụ như 0°C, và (ii) sau đó phản ứng aza-wittig bằng cách sử dụng triphenylphosphin, trong dung môi thích hợp, ví dụ như hỗn hợp nước và toluen.

Chất trung gian có công thức (III), trong đó E là (Eb) hoặc (Ec), như nêu trên, và trong đó X^1 là amino có thể điều chế được từ chất trung gian có công thức (IIIA), trong đó R^5, R^6, R^7, R^8, Z và Q^1 như được định nghĩa trên đây; bằng quy trình bao gồm phản ứng chất trung gian có công thức (IIIA) với (C_{1-6})alkylsulfinamit, ví dụ như (R)-2-metylpropan-2-sulfinamit, với sự có mặt của chất xúc tác kim loại chuyển tiếp, ví dụ như titan tetrakis etanolat, trong dung môi thích hợp, ví dụ như diclometan, sau đó bằng cách khử với chất khử thích hợp, ví dụ như natri bohydrua, trong dung môi thích hợp, ví dụ như tetrahydrofuran.

Chất trung gian có công thức (III) trong đó X^1 là nhóm rời chuyển Y, ví dụ như halogen hoặc (C_{1-6})alkylsulphonat, có thể điều chế được từ chất trung gian có công thức (III) trong đó X^1 là hydroxy, theo các phương pháp tiêu chuẩn đã được người có hiểu biết

trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này biết đến.

Chất trung gian có công thức (III) trong đó X^1 là -SH, có thể điều chế được từ chất trung gian có công thức (III) trong đó X^1 là hydroxy hoặc nhóm rời chuyển Y, theo các phương pháp tiêu chuẩn đã được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này biết đến.

Chất trung gian có công thức (III) trong đó X^1 là $-CO_2H$ có thể được thể hiện bằng thủy phân của chất trung gian tương ứng có công thức (III) trong đó X^1 là xyano, theo các phương pháp tiêu chuẩn đã được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này biết đến.

Chất trung gian có công thức (III) trong đó X^1 là xyano có thể được thể hiện bằng nucleophilic thay thế chất trung gian có công thức (III) trong đó X^1 là nhóm rời chuyển Y, và Y là (C_{1-6})alkylsulphonat-, theo các phương pháp tiêu chuẩn đã được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này biết đến.

Chất trung gian có công thức (III) trong đó X^1 là $-CH_2OH$ có thể được thể hiện bằng sự khử chất trung gian tương ứng có công thức (III) trong đó X^1 là $-CO_2H$, với sự có mặt của chất khử thích hợp, ví dụ như BH_3.

Chất trung gian có công thức (III) trong đó X^1 là $-CH_2$-Y có thể điều chế được từ chất trung gian có công thức (III) trong đó X^1 là $-CH_2OH$, theo các phương pháp tương tự phương pháp đã mô tả trên đây đối với chất trung gian có công thức (III) trong đó X^1 là nhóm rời chuyển Y, ví dụ như halogen hoặc (C_{1-6})alkylsulphonat.

Chất trung gian có công thức (III) trong đó X^1 là $-NH(R^g)$ và R^g là $-CO-(C_{3-7})$heteroxycloalkyl có thể được thể hiện bằng cách phản ứng các hợp chất có công thức (III) trong đó X^1 là $-NH_2$ với (C_{3-7})heteroxycloalkyl-COOH, với sự có mặt của bazơ, ví dụ như N,N-diisopropyletylamin, và chất kết hợp, ví dụ như HATU (N-[metylamino(dimetylamino)-1H-1,2,3-triazolo-[4,5-b]pyridin-1-ylmetylen]-N-etylmetanaminium hexaflophosphat N-oxit), trong dung môi thích hợp, ví dụ như dimetylformamit.

Chất trung gian có công thức (III) trong đó Q^1 là formyl có thể điều chế được từ chất trung gian có công thức (III) trong đó Q^1 là halogen, ví dụ như brom, bằng quy trình bao gồm (i) phản ứng với kali vinylfloborat, với sự có mặt của bazơ và chất xúc tác kim loại chuyển tiếp và (ii) phản ứng với natri periodat và osimi tetraoxit, với sự có mặt của một dung môi thích hợp, ví dụ như là một ete vòng, chẳng hạn như 1,4-dioxan, ở nhiệt độ thích hợp, ví dụ như 0°C.

Các bazơ thích hợp bao gồm bazơ vô cơ, chẳng hạn như xesi cacbonat và chất xúc tác kim loại chuyển tiếp thích hợp bao gồm phức hợp 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferroxen-paladi(II)dicloua-diclometan.

Chất trung gian có công thức (III) trong đó Q^1 là axetyl có thể điều chế được từ chất trung gian có công thức (III) trong đó Q^1 là halogen, ví dụ như brom, bằng quy trình bao gồm (i) phản ứng với tributyl(1-etoxyvinyl)tin, với sự có mặt của bis(triphenylphosphin)paladi(II)-diclorua, trong dung môi thích hợp, ví dụ như toluen, ở nhiệt độ cao, và (ii) phản ứng với một axit, ví dụ như axit para-toluensulfonic.

Chất trung gian có công thức (III) trong đó Q^1 là -S-(CH_2)-(CH_2)-C(O)-O-CH_2-CH (CH_2CH_3) [$(CH_2)_3CH_3$], có thể điều chế được từ chất trung gian có công thức (III) trong đó Q^1 là halogen, ví dụ như brom, bằng quy trình bao gồm phản ứng với 3-mercaptopropionic axit-2-etyleste, với sự có mặt của chất xúc tác kim loại chuyển tiếp thích hợp, ví dụ như tris(benzylidenaxeton)dipaladi(0) và 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimetylxanthen, trong dung môi thích hợp, ví dụ như 1,4-dioxan, ở nhiệt độ cao.

Tương tự, chất trung gian có công thức (III) trong đó Q^1 là -S-CH_2-C(O)-O-C_2H_5 [$(CH_2)_3CH_3$], có thể điều chế được từ chất trung gian có công thức (III) trong đó Q^1 là halogen, ví dụ như brom, bằng quy trình bao gồm phản ứng với etylthioglycolat, với sự có mặt của chất xúc tác kim loại chuyển tiếp thích hợp, ví dụ như tris(benzylidenaxeton)dipaladi(0) và 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimetylxanthen, trong dung môi thích hợp, ví dụ, 1,4-dioxan, ở nhiệt độ cao.

Chất trung gian có công thức (III) trong đó Q^1 là –S-CH_3 có thể điều chế được từ chất trung gian có công thức (III) trong đó Q^1 là halogen, ví dụ, brom, bằng quy trình bao gồm xử lý với natri thiometoxit trong dung môi thích hợp, ví dụ như dimetylsulphoxit, ở nhiệt độ cao.

Chất trung gian có công thức (III) trong đó Q^1 là –CH(OH)-CF_3 có thể điều chế được từ chất trung gian có công thức (III) trong đó Q^1 là –C(O)-H, bằng một quy trình bao gồm phản ứng với tetrabutylamoniflorua, tiếp tục bằng sau đó là (triflometyl)trimetylsilan, trong dung môi thích hợp, ví dụ như tetrahydrofuran, ở nhiệt độ thấp.

Cần hiểu rằng hợp chất bất kỳ có công thức (I) ban đầu thu được từ bất kỳ quy trình nào trong số các quy trình nêu trên sau đó có thể, khi phù hợp, được chi tiết hóa thành hợp chất nữa có công thức (I) bằng các kỹ thuật đã được biết đến trong lĩnh vực này.

Theo một phương pháp thay thế cho các phương pháp đã mô tả trên đây, các hợp chất có công thức (I) trong đó –X-Q- là -O-CH_2- có thể được thể hiện bằng quy trình liên quan đến việc khử các hợp chất có công thức (I) trong đó -X-Q- là -O-C(O)- được tiến hành theo phương pháp đã mô tả trong tài liệu của Sakai và đồng tác giả, J. Org. Chem. 2007, 72, trang 5920-5922.

Các hợp chất có công thức (I) trong đó -X-Q- là -N(R^g)-CH_2- có thể được điều chế theo cách tương tự từ các hợp chất có công thức (I) trong đó -X-Q- là -N(R^f)-CO- hoặc dưới bất kỳ điều kiện nào khác được dùng để khử lactam, đã được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này biết đến.

Các hợp chất có công thức (I) trong đó -X-Q- là - S-, -CH_2-S- hoặc -S-CH_2- có thể được chuyển hóa thành các hợp chất có công thức (I) trong đó -X-Q- tương ứng là -SO- hoặc -SO_2-; -CH_2-SO- hoặc -CH_2-SO_2-; -SO-CH_2- hoặc –SO_2-CH_2-, bằng cách thực hiện việc oxi hóa theo các phương pháp đã được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này biết đến.

Các hợp chất có công thức (I) trong đó -X-Q- là -SO-, -CH_2-SO- hoặc -SO-CH_2- có thể được chuyển hóa thành các hợp chất có công thức (I) trong đó -X-Q- tương ứng là -S(O)(NH)-, -CH_2-S(O)(NH)-, hoặc -S(O)(NH)-CH_2-, bằng phương pháp tương tự với phương pháp mô tả bởi Okamura, H. và đồng tác giả, Organic Letters, 2004, 6(8), trang 1305-1307.

Các hợp chất có công thức (I) trong đó –X-Q- là –S- có thể được chuyển hóa thành thành các hợp chất có công thức (I) trong đó –X-Q- là –S(=N-CN)- bằng quy trình liên quan đến việc phản ứng với iodobenzen diaxetat, với sự có mặt của xyanamit. Phản ứng được tiến hành một cách thuận tiện trong axetonitril ở nhiệt độ thấp, ví dụ như 0°C.

Các hợp chất có công thức (I) trong đó -X-Q- là -N(R^f)-C(O)- có thể chuyển đổi thành hợp chất tương ứng có công thức (I) trong đó -X-Q- là -N(R^f)-C(S)- bằng cách xử lý bằng chất phản ứng Lawesson theo các phương pháp đã được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết đến.

Các hợp chất có công thức (I) trong đó -X-Q- là -NH- còn có thể được chuyển hóa thành các hợp chất có công thức (I) trong đó -X-Q- là -N(R^g)- trong đó R^g là -CO-(C_{1-6})alkyl được thế tùy ý, bằng phản ứng với cloaxetyl clorua, trong dung môi thích hợp, ví dụ như diclometan. Sau đó, các phần tử thế có thể được đưa lên gốc (C_{1-6})alkyl bằng cách xử lý bằng bazơ thích hợp theo phương pháp tương tự phương pháp được mô tả trong các Ví dụ kèm theo.

Các hợp chất có công thức (I) hoặc chất trung gian có công thức (III) trong đó R^f hoặc R^g là hydro, còn có thể được chuyển hóa thành các hợp chất tương ứng có công thức (I) hoặc chất trung gian có công thức (III) trong đó R^f hoặc R^g là (C_{1-6})alkyl được thế tùy ý, hoặc đương lượng được đưa đoteri vào, bằng phản ứng với (C_{1-6})alkyl halogenua được thế tùy ý tương ứng hoặc đương lượng đưa đoteri vào hóa chất, ví dụ như (C_{1-6})alkyl iođua hoặc đương lượng chứa đoteri, với sự có mặt của bazơ, ví dụ như xesi cacbonat hoặc kali bis(trimetylsilyl)amit (KHMDS), trong dung môi thích hợp, ví dụ như dimetylformamit hoặc THF.

Các hợp chất có công thức (I) hoặc các chất trung gian có công thức (III) trong đó R^f hoặc R^g là hydro, còn có thể được chuyển hóa thành các hợp chất tương ứng có công thức (I) hoặc các chất trung gian có công thức (III) trong đó R^f hoặc R^g là axetyl bằng phản ứng với anhydrit axetic, với sự có mặt của bazơ, ví dụ như pyridin, trong dung môi thích hợp, ví dụ như diclometan.

Các hợp chất có công thức (I) hoặc chất trung gian có công thức (III) trong đó R^f hoặc R^g là hydro, có thể được chuyển hóa thêm thành các hợp chất tương ứng có công thức (I) hoặc chất trung gian có công thức (III) trong đó R^f hoặc R^g là metyl, bằng phản ứng với formaldehyt, trong dung môi thích hợp, ví dụ như 2,2,2-trifloetanol, được tiếp nối bằng phản ứng với chất khử thích hợp, ví dụ như natri bohydrua.

Các hợp chất có công thức (I) hoặc chất trung gian có công thức (III) trong đó R^f hoặc R^g là hydro, còn có thể được chuyển hóa thành các hợp chất tương ứng có công thức (I) hoặc chất trung gian có công thức (III) trong đó R^f hoặc R^g là (C_{1-6})alkyl-sulphonyl bằng cách xử lý bằng (C_{1-6}) alkylsulphonyl halogenua thích hợp, ví dụ như metan sulphonyl clorua, với sự có mặt của bazơ thích hợp, ví dụ như N,N-diisopropyletylamin hoặc trietylamin, trong dung môi thích hợp, ví dụ như diclometan.

Hợp chất có công thức (I) hoặc chất trung gian có công thức (III) có chứa nhóm hydroxy có thể được alkyl hóa bằng cách xử lý bằng alkyl halogenua tương ứng với sự có mặt của bazơ, ví dụ như natri hydrua, hoặc oxit bạc.

Hợp chất có công thức (I) hoặc chất trung gian có công thức (III) có chứa hydroxy có thể được chuyển hóa thành hợp chất flo được thế tương ứng bằng cách xử lý bằng dietylaminosulfur trifloit (DAST) hoặc bis(2-metoxyetyl)aminosulfur trifloit (BAST). Hợp chất có công thức (I) có chứa hydroxy có thể được chuyển hóa thành hợp chất thay thế diflo tương ứng thông qua quy trình hai bước bao gồm: (i) xử lý bằng chất chống oxy hóa, ví dụ như mangan đioxit; và (ii) xử lý hợp chất chứa cacbonyl nhờ đó thu được bằng

DAST.

Hợp chất có công thức (I) hoặc chất trung gian có công thức (III) có chứa gốc N-H có thể alkyl hóa bằng cách xử lý bằng alkyl halogenua thích hợp, thông thường ở nhiệt độ cao trong dung môi hữu cơ, chẳng hạn như axetonitril; hoặc ở nhiệt độ môi trường xung quanh với sự có mặt của bazơ, ví dụ như kali hydroxit, trong dung môi thích hợp, ví dụ như THF, với sự có mặt của tetra-butylamoni bromua; hoặc ở nhiệt độ cao với sự có mặt của bazơ, ví dụ như natri hydrua, có hoặc không có tetra-butylamoni iodat, trong dung môi thích hợp, ví dụ như THF; hoặc ở nhiệt độ cao với sự có mặt của cacbonat kim loại kiềm chẳng hạn như kali cacbonat hoặc xesi cacbonat, trong dung môi thích hợp, ví dụ như dung môi proton lưỡng cực chẳng hạn như N,N-dimetylformamit. Hợp chất có công thức (I) có chứa gốc N-H có thể được metyl hóa bằng cách xử lý bằng formaldehyt với sự có mặt của chất khử, ví dụ như natri triaxetoxybohydrua.

Hợp chất có công thức (I) hoặc chất trung gian có công thức (III) có chứa gốc N-H có thể được axyl hóa bằng cách xử lý bằng acyl clorua thích hợp, ví dụ như axetyl clorua, hoặc với anhydrit axit carboxylic, ví dụ như anhydrit axetic, thông thường ở nhiệt độ môi trường xung quanh với sự có mặt của bazơ, ví dụ như bazơ hữu cơ, chẳng hạn như trietylamin.

Hợp chất có công thức (I) hoặc chất trung gian có công thức (III) có chứa gốc N-H có thể được chuyển hóa thành hợp chất tương ứng trong đó nguyên tử nitơ được thế bằng (C_{1-6})alkyl-sulphonyl, ví dụ như metylsulphonyl, bằng cách xử lý bằng (C_{1-6})alkylsulphonyl clorua tương ứng, ví dụ như metanesulphonyl tương ứng, hoặc với anhydrit axit (C_{1-6})alkylsulfonic, ví dụ như metansulfonic anhydrit, thông thường ở nhiệt độ môi trường xung quanh với sự có mặt của bazơ, ví dụ như bazơ hữu cơ, chẳng hạn như trietylamin hoặc N,N-diisopropyletyl-amin.

Hợp chất có công thức (I) hoặc chất trung gian có công thức (III) có chứa gốc N-H có thể được chuyển hóa thành hợp chất tương ứng trong đó nguyên tử nitơ được thế bằng (C_{1-6})alkoxy-cacbonyl, ví dụ như metoxycacbonyl, bằng cách xử lý bằng (C_{1-6})alkoxy-cacbonyl halogenua tương ứng, với sự có mặt của bazơ, ví dụ như kali cacbonat, trong dung môi thích hợp, ví dụ như N, N'-dimetylformamit.

Hợp chất có công thức (I) hoặc chất trung gian có công thức (III) được thay thế bằng amino (-NH_2) có thể được chuyển hóa thành hợp chất tương ứng được thay thế bằng (C_{1-6})alkylsulphonylamino, ví dụ như metylsulphonyl-amino, hoặc bis[(C_{1-6})alkylsulphonyl]amino, ví dụ như bismetylsulphonyl(metylsulphonyl)amino, bằng cách

xử lý bằng (C_{1-6})alkylsulphonyl halogenua tương ứng, ví dụ như (C_{1-6})alkylsulphonyl clorua, chẳng hạn như metansulphonyl clorua, với sự có mặt của bazơ thích hợp, ví dụ như N,N-diisopropyletylamin, trong dung môi thích hợp, ví dụ như diclometan.

Tương tự, hợp chất có công thức (I) hoặc chất trung gian có công thức (III) được thay thế bằng amino có thể được chuyển hóa thành hợp chất tương ứng có công thức (I) hoặc chất trung gian có công thức (III) được thay thế bằng NH-SO_2-(C_{3-7})xycloalkyl, NH -SO_2-(C_{3-7})heteroxycloalkyl, NH-SO_2-aryl hoặc NH-SO_2-heteroaryl lần lượt từ (C_{3-7})xycloalkyl-sulphonylhalogenua, (C_{3-7})heteroxycloalkyl-sulphonyl halogenua, aryl-sulphonyl-halogenua hoặc heteroaryl-sulphonyl-halogenua tương ứng.

Tương tự, hợp chất có công thức (I) được thay thế bằng hydroxy (-OH) có thể được chuyển hóa thành hợp chất tương ứng được thay thế bằng (C_{1-6})alkyl-sulphonyloxy, ví dụ như metylsulphonyloxy, bằng cách xử lý bằng (C_{1-6})alkyl-sulphonyl halogenua tương ứng, ví dụ như (C_{1-6})alkylsulphonyl clorua, chẳng hạn như metanesulphonyl clorua.

Hợp chất có công thức (I) hoặc chất trung gian có công thức (III) được thay thế bằng amino (-NH_2) có thể được chuyển hóa thành hợp chất tương ứng được thay thế bằng (tert-butyl)(dimetyl)silyloxyetyl-NH- bằng cách xử lý bằng (brometoxy)-tert-butyldimetylsilan, với sự có mặt của bazơ thích hợp, ví dụ như kali cacbonat, trong dung môi thích hợp, ví dụ như dimetyl formamit, ở nhiệt độ cao.

Hợp chất có công thức (I) hoặc chất trung gian có công thức (III) chứa gốc -S- có thể được chuyển hóa thành hợp chất tương ứng chứa gốc -S(O)- bằng cách xử lý bằng axit 3-cloperoxy-benzoic. Tương tự, hợp chất có công thức (I) chứa gốc -S(O)- có thể được chuyển hóa thành hợp chất tương ứng chứa gốc -$S(O)_2$- bằng cách xử lý bằng axit 3-cloperoxybenzoic. Theo lựa chọn, hợp chất có công thức (I) chứa gốc -S- có thể được chuyển hóa thành hợp chất tương ứng chứa gốc -$S(O)_2$- bằng cách xử lý bằng Oxon® (kali peroxymonosulfat).

Hợp chất có công thức (I) hoặc chất trung gian có công thức (III) chứa nguyên tử nitơ thơm có thể được chuyển hóa thành chất dẫn xuất N-oxit tương ứng bằng cách xử lý bằng axit 3-cloperoxy-benzoic.

Hợp chất có công thức (I) hoặc chất trung gian có công thức (III) có chứa cacbonyl có thể được chuyển hóa thành rượu tương ứng bằng cách xử lý bằng bohydrua thích hợp, ví dụ như lithi-tri-sec-butyl-bohydrua hoặc natri bohydrua, trong dung môi thích hợp, ví dụ như THF. Hợp chất có công thức (I) hoặc chất trung gian có công thức (III) trong đó R^1 là halogen, ví dụ như brom, có thể được chuyển hóa thành hợp chất tương ứng trong

đó R^1 là aryl hoặc gốc eteroaryl thế tùy ý bằng cách xử lý bằng aryl hoặc axit heteroaryl boronic hoặc este vòng tương ứng được tạo ra với diol hữu cơ, ví dụ như pinacol, 1,3-propandiol hoặc neopentyl glycol. Phản ứng thường có tác động ở nhiệt độ cao với sự có mặt của chất xúc tác kim loại chuyển tiếp, ví dụ như phức hệ [1,1′-bis(diphenylphosphino)ferroxen]diclopaladi(II), tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0), hoặc bis[3-(diphenylphosphanyl)xyclopenta-2,4-dien-1-yl]iron-diclopaladi-diclometan, và bazơ, ví dụ như bazơ vô cơ chẳng hạn như natri cacbonat, kali cacbonat hoặc xesi cacbonat, hoặc kali phosphat, trong dung môi thích hợp, ví dụ như 1,4-dioxan hoặc hỗn hợp 1,4-dioxan và nước.

Theo lựa chọn, hợp chất có công thức (I) hoặc chất trung gian có công thức (III) trong đó R^1 là halogen, ví dụ như brom, có thể được chuyển hóa thành hợp chất tương ứng trong đó R^1 là aryl hoặc gốc heteroaryl thế tùy ý bằng cách xử lý bằng aryl hoặc axit boronic heteroaryl được thế tương ứng, với sự có mặt của chất xúc tác kim loại chuyển tiếp, ví dụ như tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0), và trixyclohexylphotphonitetrafloborat, với sự có mặt của bazơ, ví dụ như kali phosphat, trong dung môi thích hợp, ví dụ như ete vòng, chẳng hạn như 1,4-dioxan. Phản ứng thường được tiến hành ở nhiệt độ cao và kỹ thuật vi ba có thể được sử dụng. Hợp chất có công thức (I) trong đó R^1 là 2-oxo-(1H)-pyridinyl có thể thu được bằng cách xử lý bằng hợp chất tương ứng có công thức (I) trong đó R^1 là 2-metoxy-pyridinyl, với pyridin hydroclorua ở nhiệt độ cao, ví dụ như 160°C.

Hợp chất có công thức (I) hoặc chất trung gian có công thức (III) trong đó R^1 là gốc este có thể thu được bằng cách phản ứng hợp chất tương ứng có công thức (I) hoặc chất trung gian có công thức (III) trong đó R^1 là halogen, ví dụ như clorua, với bazơ, ví dụ như natri cacbonat, và gốc rượu tương ứng với sự có mặt của chất xúc tác kim loại chuyển tiếp, thông thường là bis(dixyclohexylphosphino)propan] paladi(II).

Hợp chất có công thức (I) hoặc chất trung gian có công thức (III) trong đó R^1 là xyano có thể thu được bằng cách phản ứng hợp chất tương ứng có công thức (I) hoặc chất trung gian có công thức (III) trong đó R^1 là halogen, ví dụ như clorua, kẽm xyanua, với sự có mặt của chất xúc tác kim loại chuyển tiếp, ví dụ như tetrakis(triphenylphosphin)paladi, trong dung môi thích hợp, ví dụ như N,N-dimetylformamit. Phản ứng được thực hiện một cách thuận tiện ở nhiệt độ cao, ví dụ, 180°C, bằng cách sử dụng kỹ thuật vi ba.

Nói chung, hợp chất có công thức (I) chứa nhóm chức -C=C- có thể được chuyển hóa thành hợp chất tương ứng chứa nhóm chức -CH-CH- bằng xúc tác hydroation, thông

thường bằng cách xử lý bằng xúc tác hydroation, ví dụ như paladi trên than, dưới bầu khí hydro, sự có mặt tùy ý của bazơ, ví dụ như natri hydroxit.

Hợp chất có công thức (I) chứa gốc este, ví dụ như nhóm (C_{2-6})alkoxycacbonyl chẳng hạn như metoxycacbonyl hoặc etoxycacbonyl, có thể được chuyển hóa thành hợp chất tương ứng chứa gốc carboxy (-CO_2H) bằng cách xử lý bằng axit, ví dụ như axit khoáng, chẳng hạn như axit clohydric.

Hợp chất có công thức (I) chứa gốc este, ví dụ như nhóm (C_{2-6})alkoxycacbonyl, chẳng hạn như metoxycacbonyl hoặc etoxycacbonyl, có thể được chuyển đổi thành hợp chất tương ứng chứa gốc carboxy (-CO_2H) bằng cách xử lý bằng bazơ, ví dụ như hydroxit kim loại kiềm được chọn từ lithi hydroxit, natri hydroxit và kali hydroxit; hoặc bazơ hữu cơ, chẳng hạn như natri metoxit hoặc natri etoxit.

Hợp chất có công thức (I) chứa gốc carboxy (-CO_2H) có thể được chuyển hóa thành hợp chất tương ứng chứa gốc amit bằng cách xử lý bằng amin thích hợp với sự có mặt của chất ngưng tụ, chẳng hạn như 1-etyl-3-(3-dimetyl-aminopropyl)cacbođiimit.

Hợp chất có công thức (I) chứa gốc cacbonyl (C=O) có thể được chuyển hóa thành hợp chất tương ứng chứa gốc -C(CH_3)(OH)- bằng cách xử lý bằng metylmagiê bromua. Tương tự, hợp chất có công thức (I) chứa gốc cacbonyl (C=O) có thể được chuyển hóa thành hợp chất tương ứng chứa gốc -C(CF_3)(OH)- bằng cách xử lý bằng (triflometyl)trimetylsilan và xesi florua. Hợp chất có công thức (I) chứa gốc cacbonyl (C=O) có thể được chuyển hóa thành hợp chất tương ứng chứa gốc -C(CH_2NO_2)(OH)- bằng cách xử lý bằng nitrometan.

Hợp chất có công thức (I) chứa gốc hydroxymetyl có thể được chuyển hóa thành hợp chất tương ứng chứa gốc formyl (-CHO) bằng cách xử lý bằng chất chống oxy hóa chẳng hạn như Dess-Martin periodinan. Hợp chất có công thức (I) chứa gốc hydroxymetyl có thể được chuyển hóa thành hợp chất tương ứng chứa gốc carboxy bằng cách xử lý bằng chất chống oxy hóa, chẳng hạn như tetrapropylamoni perruthenat.

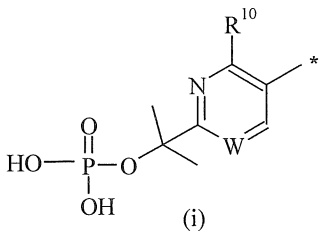
Hợp chất có công thức (I) chứa gốc aryl hoặc gốc heteroaryl có thể được chuyển hóa thành hợp chất tương ứng chứa gốc aryl hoặc gốc heteroaryl trong đó nguyên tử hydro được thay thế bằng clo hoặc brom được thay thế bằng phản ứng tương ứng với N-closucxinimit hoặc N-bromsuxinimit, trong dung môi thích hợp, ví dụ như dimetylformamit, theo các phương pháp đã được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này biết đến.

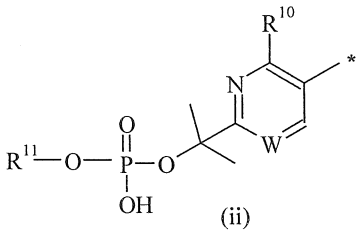
Hợp chất có công thức (I) chứa gốc aryl mang nhóm diflometoxy có thể được

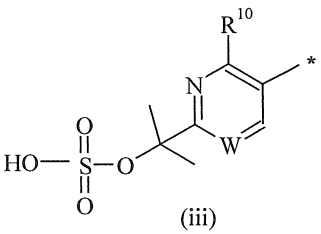
chuyển hóa thành hợp chất tương ứng chứa gốc aryl trong đó nhóm diflometoxy được thay thế bằng nhóm hydroxyl, bằng phản ứng với natribis(trimetylsilyl)amit, trong dung môi thích hợp, ví dụ như THF, ở nhiệt độ thấp.

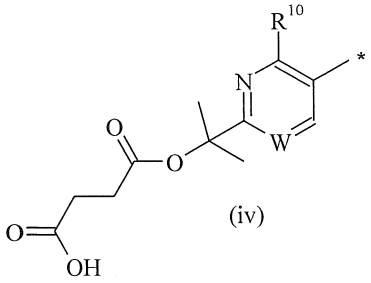
Hợp chất có công thức (I) chứa gốc aryl hoặc gốc heteroaryl có thể được chuyển hóa thành hợp chất tương ứng chứa gốc aryl hoặc gốc heteroaryl trong đó nguyên tử hydro được thay thế bằng triflometyl đã thế bằng phản ứng tương ứng với (i) axit trifloaxetic trong dung môi thích hợp, ví dụ như axetonitril, (ii) bổ sung triflometansulphonyl clorua, được tiếp nối bởi [4,4'-Bis(tert-butyl)-2,2'-bipyridin]bis[3,5-diflo-2-[5-(triflometyl)-2-pyridinyl]phenyl]iridium(III) hexaflophosphat, theo điều kiện tương ứng với điều kiện đã mô tả bởi McMillan và đồng tác giả trong tài liệu Nature, 2011, 480, trang 224.

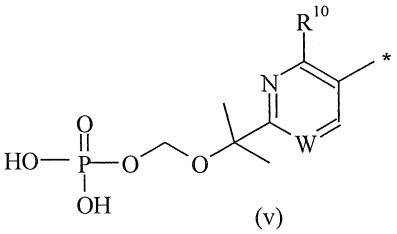
Theo một phương án, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I), cụ thể là các hợp chất có công thức (IB), (IC) hoặc (ID) như được xác định trên đây, trong đó R^1 là heteroaryl thế được chọn từ các nhóm được thể hiện bằng công thức (i), (ii), (iii), (iv) và (v), và các muối tương ứng của chúng được thể hiện bằng công thức (ia), (ib), (iia), (iiia), (iva), (va), và (vb):

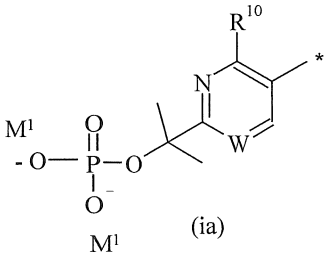

(i)

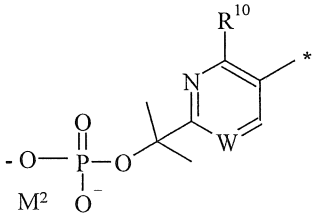

(ii)

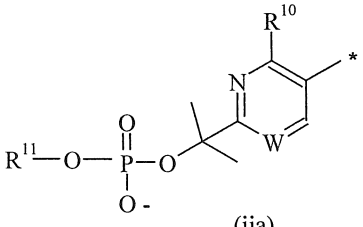

(iii)

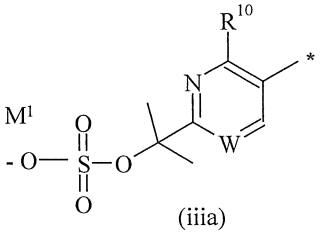

(iv)

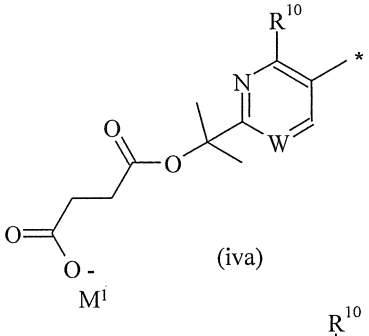

(v)

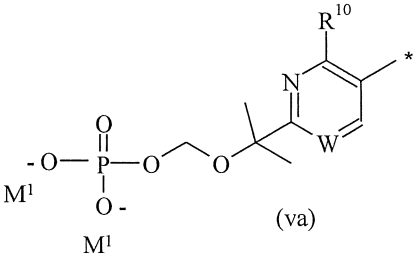

(ia)

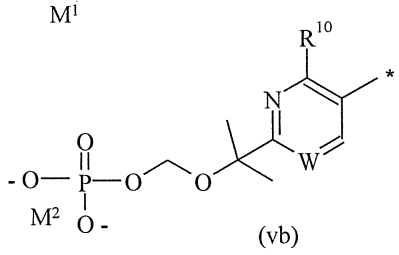

(ib)


(iia)


(iiia)


(iva)


(va)


(vb)

trong đó

dấu sao (*) là vị trí gắn R^1 với phần còn lại của phân tử;

W và R^{10} như được định nghĩa trên đây;

R^{11} là (C_{1-6})alkyl;

M^1 là cation hóa trị một; và

M^2 là cation hóa trị hai.

Theo khía cạnh thứ nhất của phương án này, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I) trong đó R^1 là heteroaryl được thế bằng phosphat-(C_{1-6})alkyl, ví dụ như được thể hiện bằng nhóm có công thức (i), hoặc muối của chúng, là tương ứng bằng các

nhóm có công thức (ia) hoặc (ib).

Theo khía cạnh thứ hai của phương án này, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I) trong đó R^1 là heteroaryl được thế bằng (C_{1-6})alkyl phosphat-(C_{1-6})alkyl như được thể hiện bằng nhóm có công thức (ii), hoặc muối của chúng, được thể hiện bằng công thức (iia).

Theo khía cạnh thứ ba của phương án này, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I) trong đó R^1 là heteroaryl được thế bằng sulphat-(C_{1-6})alkyl, ví dụ như được thể hiện bằng nhóm có công thức (iii), hoặc muối của chúng đã thể hiện bằng công thức (iiia).

Theo khía cạnh thứ tư của phương án này, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I) trong đó R^1 là heteroaryl được thế bằng carboxy-(C_{1-6})alkyl-cacbonyloxy-(C_{1-6})alkyl, ví dụ như đã thể hiện bằng công thức (iv), hoặc muối của chúng như đã thể hiện bằng công thức (iva).

Theo khía cạnh thứ năm của phương án này, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I) trong đó R^1 là heteroaryl được thế bằng phosphat- metoxy- (C_{1-6})alkyl, ví dụ như đã là bằng nhóm có công thức (v), hoặc muối của chúng như đã thể hiện bằng nhóm có công thức (va) hoặc (vb).

Ví dụ điển hình về cation hóa trị một M^1 theo sáng chế bao gồm các cation kim loại kiềm hoặc các cation được thể hiện bằng công thức $^+NH(R^k)_3$ trong đó R^k là hydro hoặc (C_{1-6})alkyl.

Thích hợp là, R^{11} là etyl.

Theo phương án thứ nhất M^1 là Na^+. Theo phương án thứ hai, M^1 là K^+. Theo phương án thứ ba, M^1 là $^+NH_4$. Theo phương án thứ tư M^1 là $^+NH((C_{1-6})alkyl)_3$. Theo khía cạnh cụ thể của phương án này, M^1 là $^+NH(CH_2CH_3)_3$.

Thích hợp là, M^1 là Na^+.

Ví dụ điển hình về cation hóa trị hai M^2 theo sáng chế bao gồm các cation kim loại kiềm thổ.

Thích hợp là, M^2 là Ca^{2+}.

Theo khía cạnh cụ thể của phương án này, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I), cụ thể là các hợp chất có công thức (IB), (IC) hoặc (ID) như nêu trên, trong đó R^1 là heteroaryl thế được chọn từ các nhóm được thể hiện bằng công thức (i), (iii), (iv), và muối tương ứng của chúng có công thức (iiia), (va) và (vb).

Hợp chất có công thức (I) trong đó R^1 là heteroaryl được thế bằng phosphat-$(C_{1-}$

$_{6}$)alkyl, ví dụ như được thể hiện bằng công thức (i) có thể điều chế được từ hợp chất tương ứng có công thức (I) trong đó R^1 được thế bằng hydroxy-(C_{1-6})alkyl bằng cách i) điều chế với dibenzyl N,N-di-isopropylphosphoramidit trong dung môi thích hợp, ví dụ như diclometan, tiếp đó xử lý bằng với hydro peroxit ở nhiệt độ thấp và ii) sau đó hydro phân hợp, ví dụ như bằng cách sử dụng khí hydro dưới áp lực, với sự có mặt của chất xúc tác thích hợp, ví dụ như paladi trên than, theo phương pháp tương tự phương pháp đã mô tả bởi S. P. Green và đồng tác giả trong Organic Process Research & Development, 2002, 6, trang 109-112. Hợp chất có công thức (I) trong đó R^1 là heteroaryl được thế bằng muối phosphat-(C_{1-6})alkyl, ví dụ như đã thể hiện bằng công thức (ia) hoặc công thức (ib) nêu trên, trong đó M^1 và M^2 là cation kim loại kiềm độc lập hoặc cation kim loại kiềm thổ, có thể được điều chế bằng cách thực hiện bước hydro phân hợp đã mô tả trên đây (ii) với sự có mặt của bazơ kim loại kiềm thích hợp hoặc một bazơ kim loại kiềm thổ thích hợp. Hợp chất có công thức (I) trong đó R^1 là heteroaryl được thế bằng (C_{1-6})alkyl phosphat-(C_{1-6})alkyl, ví dụ như đã thể hiện trên đây bằng công thức (ii), có thể điều chế được từ hợp chất tương ứng có công thức (I) trong đó R^1 được thế bằng hydroxy-(C_{1-6})alkyl bằng: i) phản ứng xyanoetylphosphoramidit đầu tiên với hợp chất có công thức R^{11}-OH, với sự có mặt của diisopropyletylamin trong dung môi thích hợp như diclometan, ii) bổ sung hợp chất có công thức (I) trong đó R^1 được thế bằng hydroxy-(C_{1-6})alkyl với sự có mặt của một dung môi thích hợp, ví dụ như diclometan, (iii) tiếp sau đó oxi hóa và điều chế với một bazơ thích hợp, theo phương pháp tương tự phương pháp đã mô tả bởi Nam, N-H. và đồng tác giả trong Bio-org. Med Chem., 2004, 12, trang 6255 hoặc Bennani, L. và đồng tác giả trong công bố đơn sáng chế quốc tế WO 2012/177707 A1.

Hợp chất có công thức (I) trong đó R^1 là heteroaryl được thế bằng sulphat-(C_{1-6})alkyl, ví dụ như đã thể hiện trên đây bằng công thức (iii), có thể được thể hiện bằng cách điều chế hợp chất tương ứng có công thức (I) trong đó R^1 được thế bằng hydroxy-(C_{1-6})alkyl, với phức hợp pyridin: lưu huỳnh trioxit, theo phương pháp tương tự phương pháp đã mô tả bởi E. Lacko và đồng tác giả trong Current Medicinal Chemistry, 2012, 19, trang 4699, hoặc theo lựa chọn, bằng cách xử lý bằng axit clo sulfonic với sự có mặt của trietylamin, theo phương pháp tương tự phương pháp đã mô tả bởi C. Guo và đồng tác giả trong công bố đơn sáng chế quốc tế WO 2004/087720 A1.

Hợp chất có công thức (I) trong đó R^1 là heteroaryl được thế bằng carboxy(C_{1-6})alkyl-cacbonyloxy-(C_{1-6})alkyl như đã thể hiện bằng nhóm có công thức (iv), có thể được thể hiện bằng cách phản ứng hợp chất tương ứng có công thức (I) trong đó R^1 được thế

bằng hydroxy-(C_{1-6})alkyl, với anhydrit tương ứng, ví dụ như succinic anhydrit, với sự có mặt của dimetylaminopyridin, trong dung môi thích hợp, ví dụ như pyridin, ở nhiệt độ cao, theo phương pháp tương tự phương pháp đã mô tả bởi C. Liu và đồng tác giả, trong Molecular Pharmaceutics, 2014, 57, trang 7509 hoặc W.N. Washburn và đồng tác giả trong J. Med. Chem, 2014, 57, trang 7509.

Hợp chất có công thức (I) trong đó R^1 là heteroaryl được thế bằng phosphat-metoxy-(C_{1-6})alkyl như đã thể hiện bằng nhóm có công thức (v), có thể được thể hiện bằng cách phản ứng hợp chất tương ứng có công thức (I) trong đó R^1 được thế bằng hydroxy-(C_{1-6})alkyl, với một bazơ thích hợp, ví dụ như natri hydrua, trong dung môi thích hợp, ví dụ như dimetoxyetan, sau đó bằng cách thêm vào clometyldi-tert-butyl-phosphat, và sau đó dealkyl hóa, ở nhiệt độ cao, theo phương pháp tương tự phương pháp được mô tả trong công bố đơn sáng chế quốc tế WO 2012/135082 A1.

Các hợp chất có công thức (I) trong đó R^1 là heteroaryl được thế bằng phosphat-(C_{1-6})alkyl, ví dụ như đã thể hiện bằng công thức (i), có thể bị phân lập do kết quả của bước hydro phân hợp trên đây (ii), có thể được chuyển hóa thành hợp chất tương ứng có công thức (I) trong đó R^1 là heteroaryl được thế bằng muối của phosphat-(C_{1-6})alkyl, ví dụ như đã thể hiện bằng công thức (ia) trong đó M^1 là cation kim loại kiềm hoặc cation có công thức $^+NH(R^k)_3$ hoặc có thể được chuyển hóa thành hợp chất tương ứng có công thức (I) trong đó R^1 là heteroaryl được thế bằng muối của phosphat-(C_{1-6})alkyl, ví dụ như đã thể hiện bằng công thức (ib), trong đó M^2 là cation kim loại kiềm thổ, bằng cách xử lý bằng bazơ tương ứng, tức là tương ứng với một bazơ kim loại kiềm hoặc bazơ tương ứng có công thức $N(R^k)_3$ hoặc bazơ kim loại kiềm thổ, trong dung môi thích hợp theo các phương pháp đã được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này biết đến. Các bazơ kim loại kiềm thích hợp bao gồm natri hydroxit và kali hydroxit.

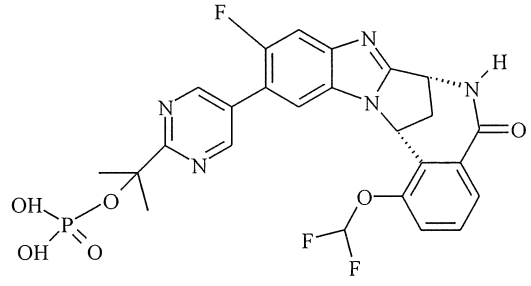
Các bazơ kim loại kiềm thổ thích hợp bao gồm canxi hydroxit.

Các bazơ thích hợp có công thức $N(R^k)_3$ bao gồm amoniac (NH_3) và trietylamin.

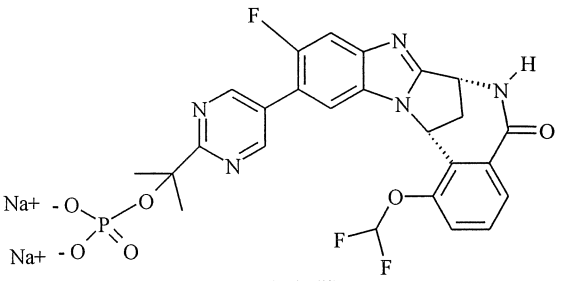
Các hợp chất có công thức (I) trong đó R^1 là heteroaryl được thế độc lập bằng (C_{1-6})alkyl phosphat-(C_{1-6})alkyl, ví dụ như được thể hiện bằng nhóm có công thức (ii), hoặc bằng sulphat-(C_{1-6})alkyl, ví dụ như được thể hiện bằng nhóm có công thức (iii), hoặc bằng carboxy(C_{1-6})alkyl-cacbonyloxy-(C_{1-6})alkyl, ví dụ như được thể hiện bằng nhóm có công thức (iv), hoặc bằng phosphat-metoxy- (C_{1-6})alkyl, ví dụ như được thể hiện bằng nhóm có công thức (v), có thể được chuyển hóa thành các muối tương ứng của chúng được thể hiện bằng công thức (iia), (iiia), (iva), (va) và (vb), theo phương pháp tương tự

với quy trình đã được mô tả trên đây đối với các hợp chất có công thức (I) trong đó R^1 là heteroaryl được thế bằng phosphat-(C_{1-6})alkyl.

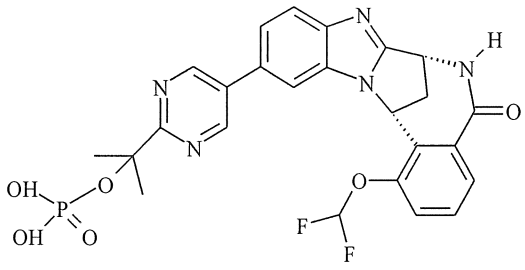
Các ví dụ minh họa của các hợp chất theo sáng chế trong đó R^1 là heteroaryl được thế được chọn từ các nhóm được thể hiện bằng công thức (i), (ii), (iii), (iv) và (v), và muối tương ứng của chúng có công thức (ia), (ib), (iia), (iiia), (iva), (va) như nêu trên, bao gồm các hợp chất sau đây:



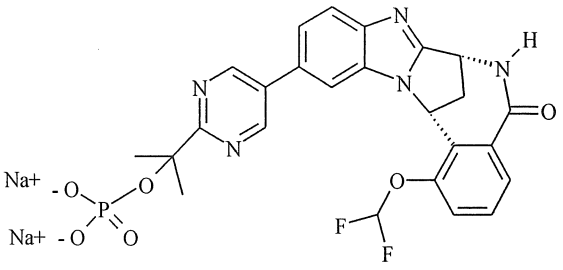
(IB)-(i)



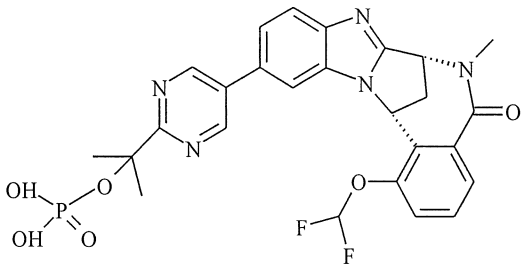
(IB)-(ii)



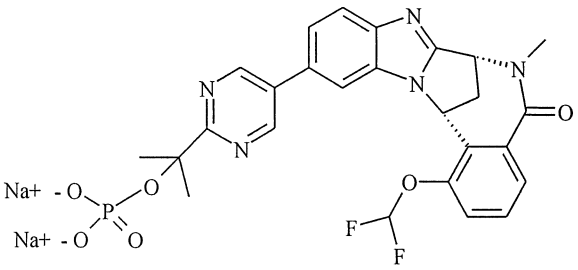
(IB)-(iii)



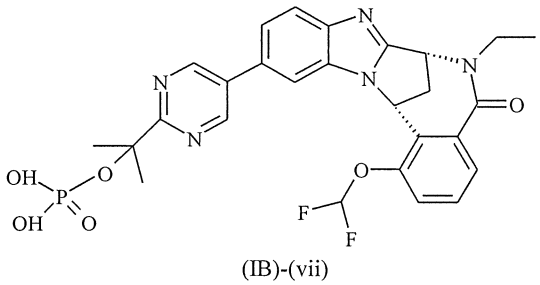
(IB)-(iv)



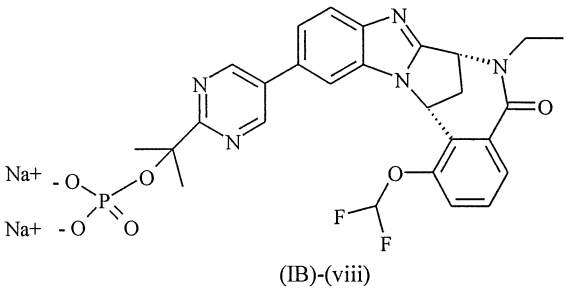
(IB)-(v)



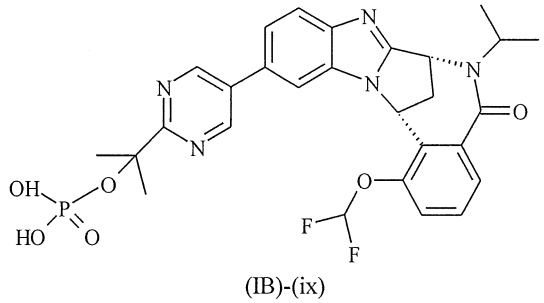
(IB)-(vi)



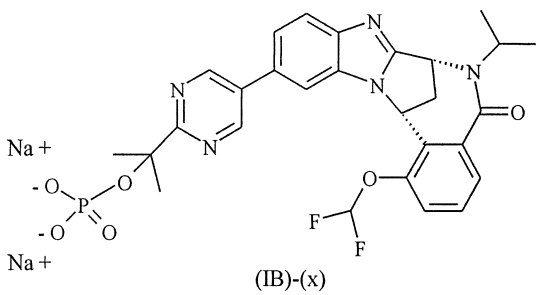
(IB)-(vii)



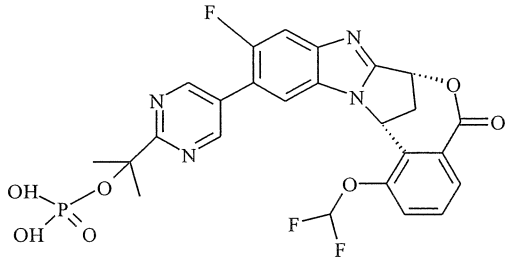
(IB)-(viii)



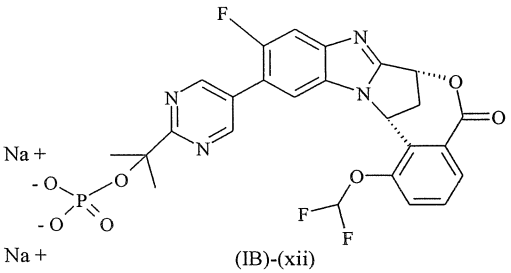
(IB)-(ix)



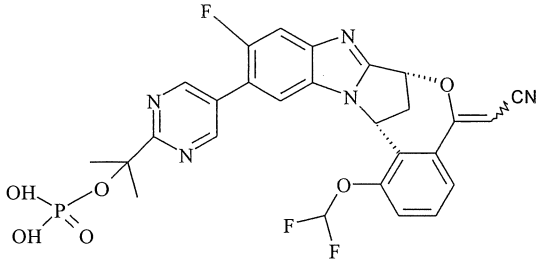
(IB)-(x)



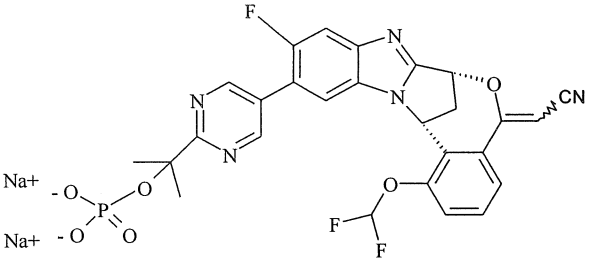
(IB)-(xi)



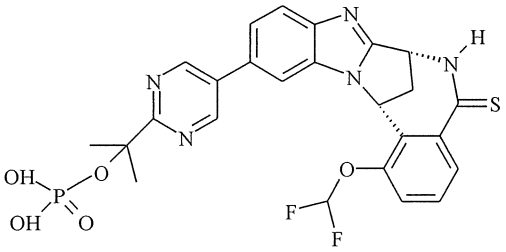
(IB)-(xii)



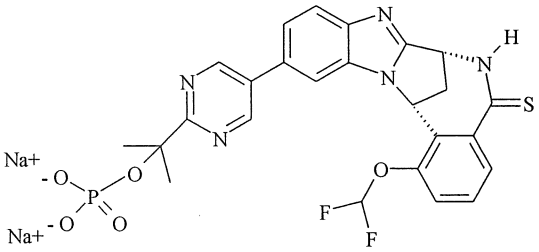
(IB)-(xiii)



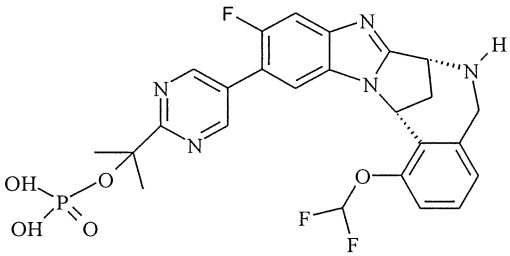
(IB)-(xiv)



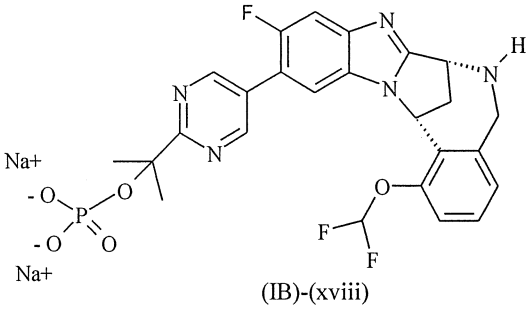
(IB)-(xv)



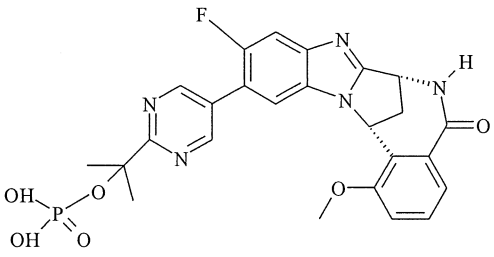
(IB)-(xvi)



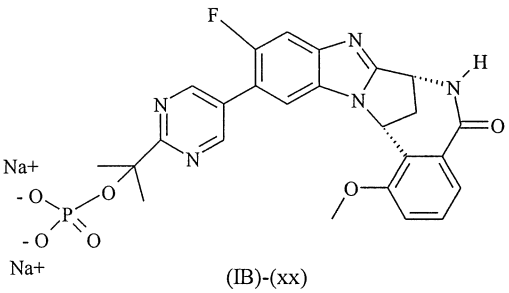
(IB)-(xvii)



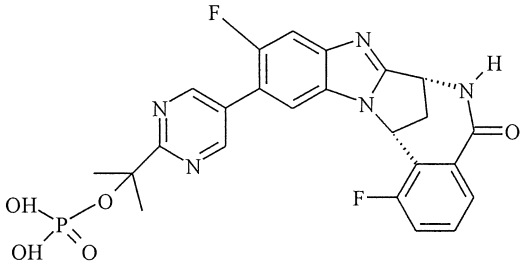
(IB)-(xviii)



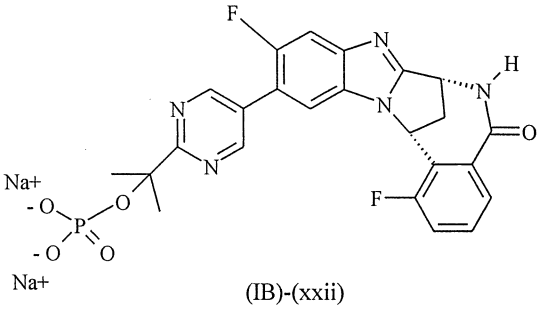
(IB)-(xix)



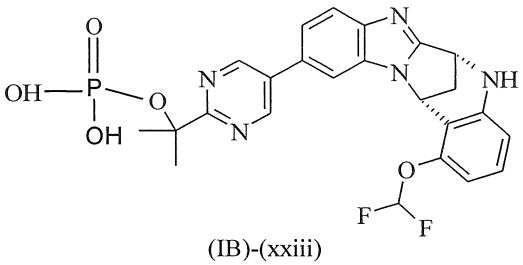
(IB)-(xx)



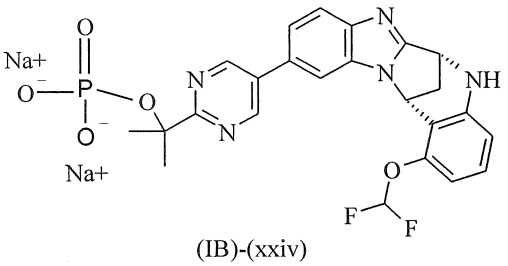
(IB)-(xxi)



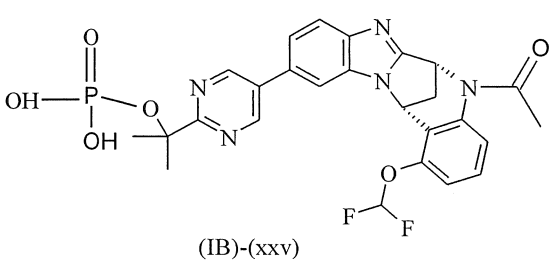
(IB)-(xxii)



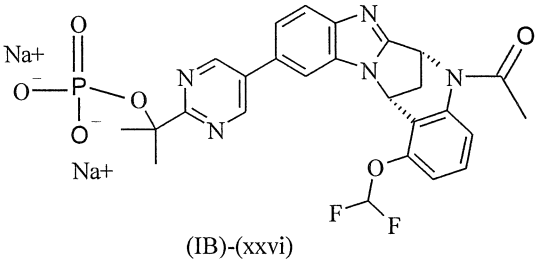
(IB)-(xxiii)



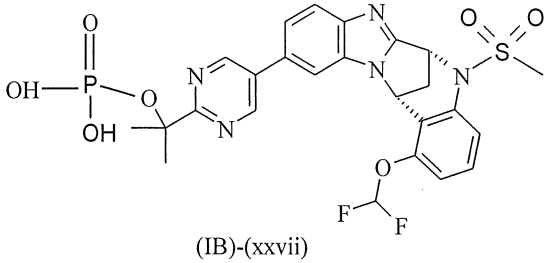
(IB)-(xxiv)



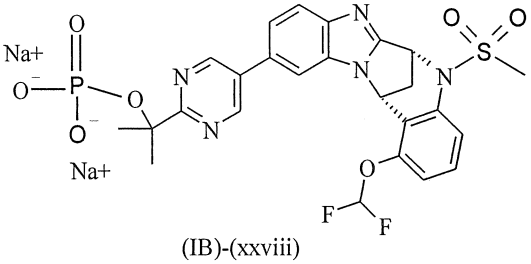
(IB)-(xxv)



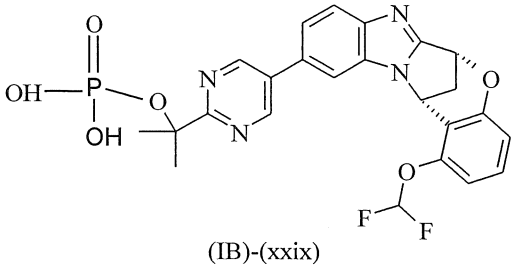
(IB)-(xxvi)



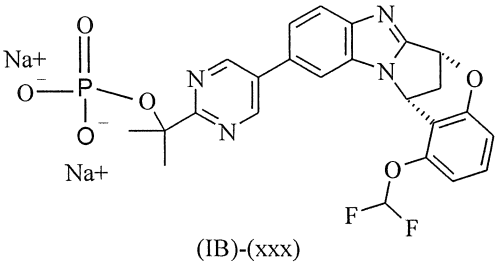
(IB)-(xxvii)



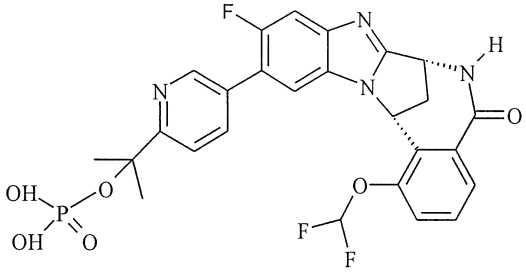
(IB)-(xxviii)



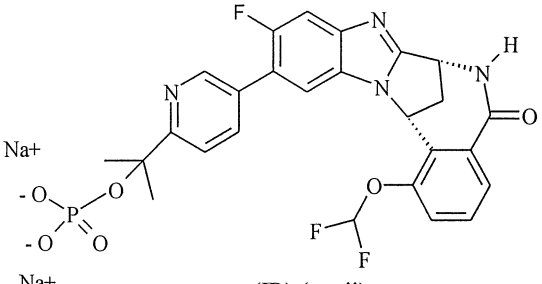
(IB)-(xxix)



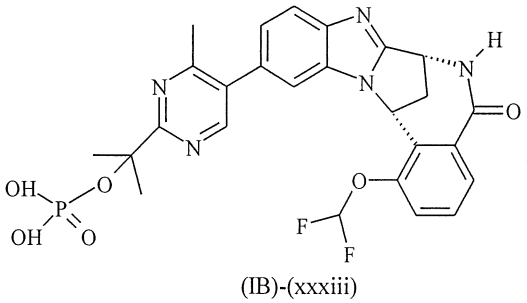
(IB)-(xxx)



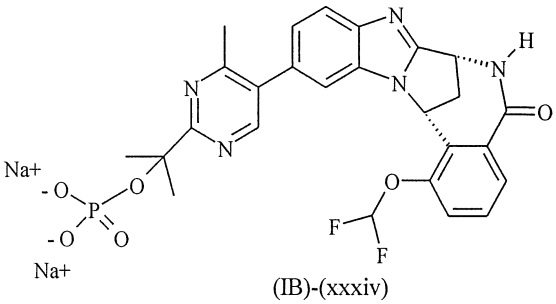
(IB)-(xxxi)



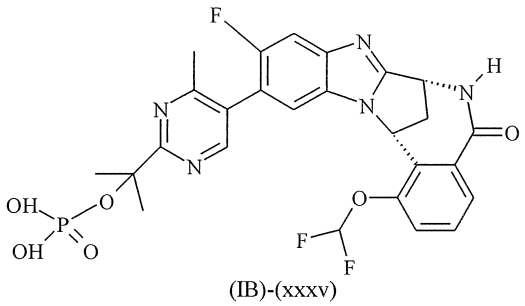
(IB)-(xxxii)



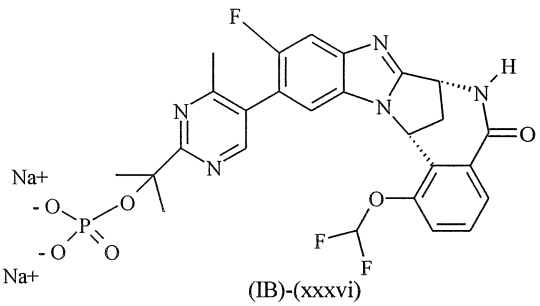
(IB)-(xxxiii)



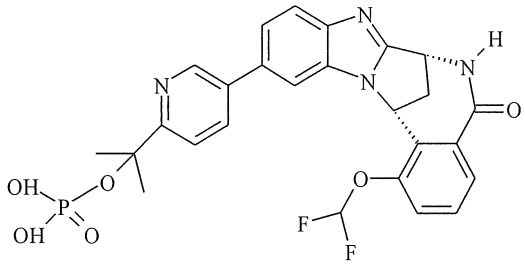
(IB)-(xxxiv)



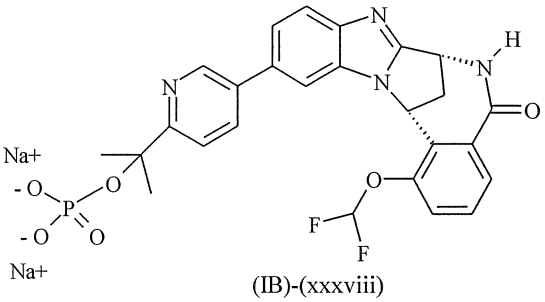
(IB)-(xxxv)



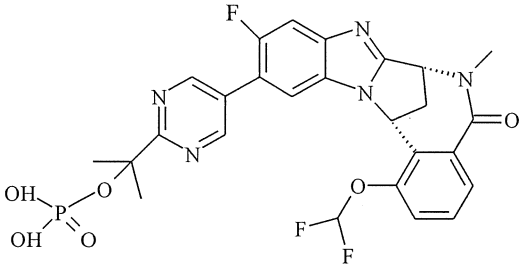
(IB)-(xxxvi)



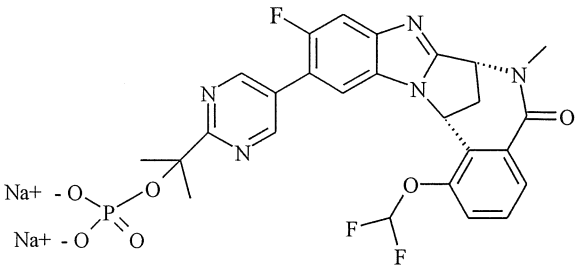
(IB)-(xxxvii)



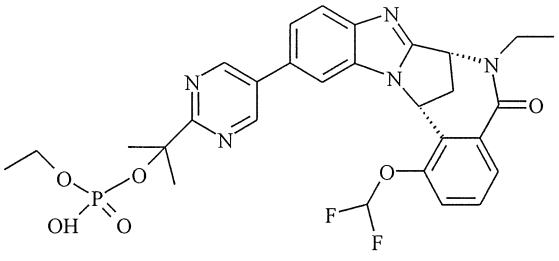
(IB)-(xxxviii)



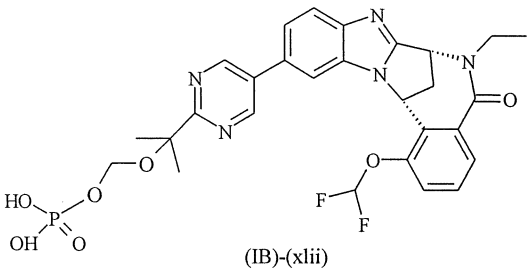
(IB)-(xxxix)



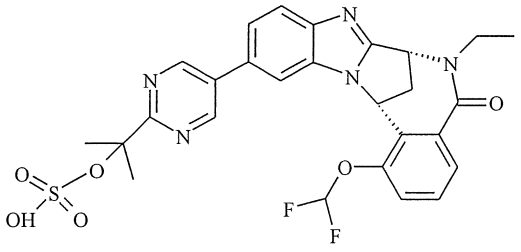
(IB)-(xl)



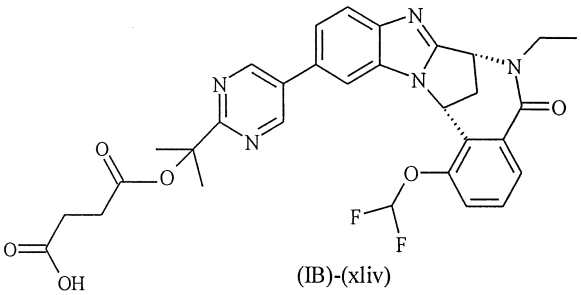
(IB)-(xli)



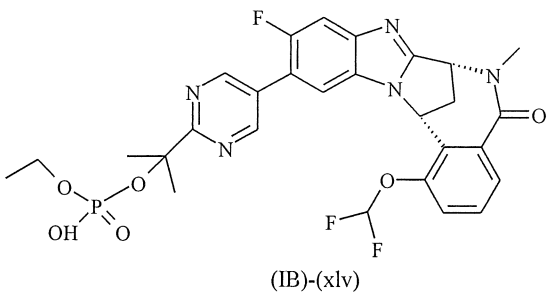
(IB)-(xlii)



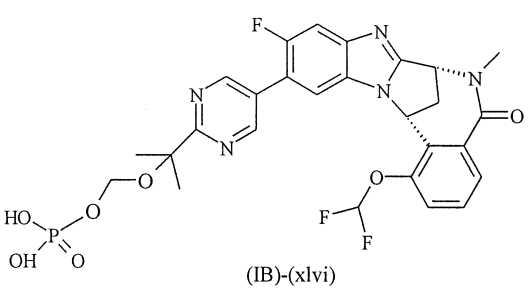
(IB)-(xliii)



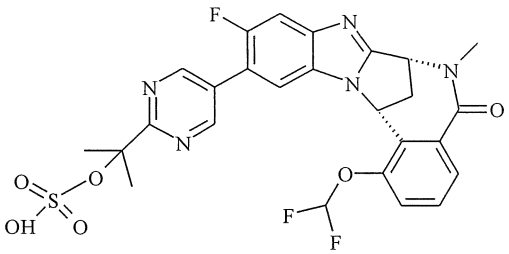
(IB)-(xliv)



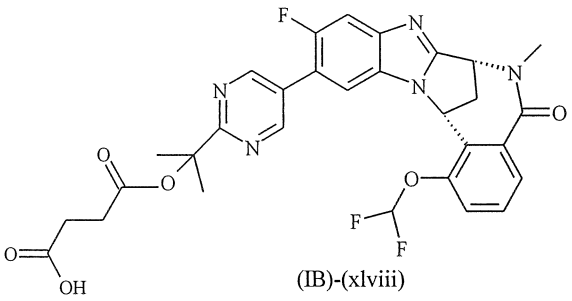
(IB)-(xlv)



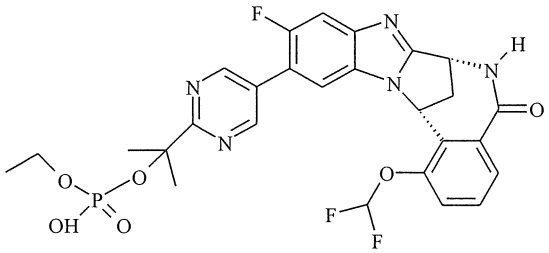
(IB)-(xlvi)



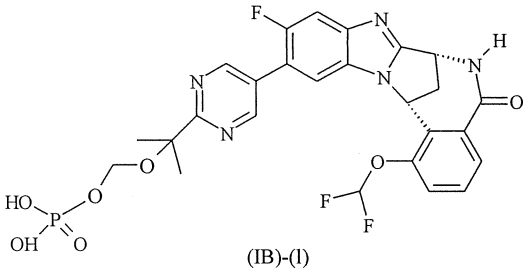
(IB)-(xlvii)



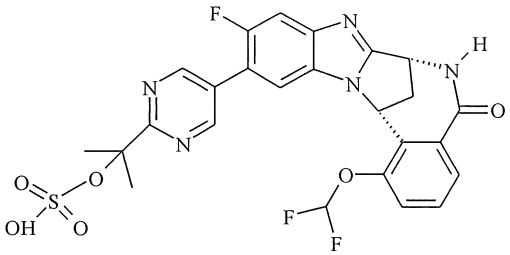
(IB)-(xlviii)



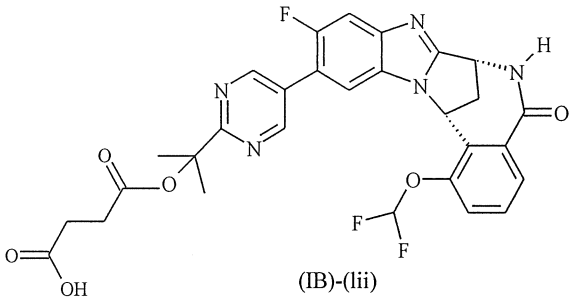
(IB)-(xlix)



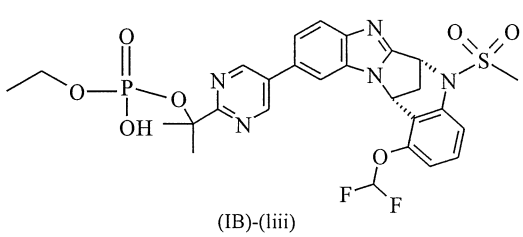
(IB)-(l)



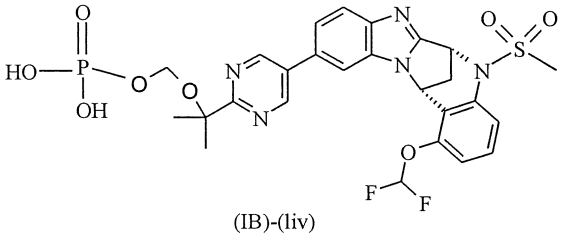
(IB)-(li)



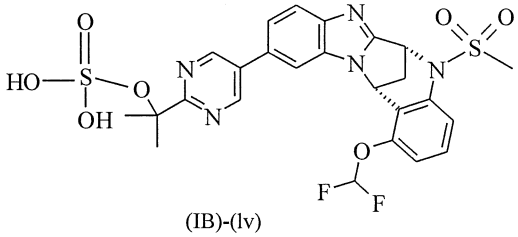
(IB)-(lii)



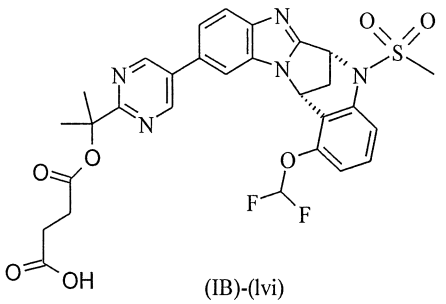
(IB)-(liii)



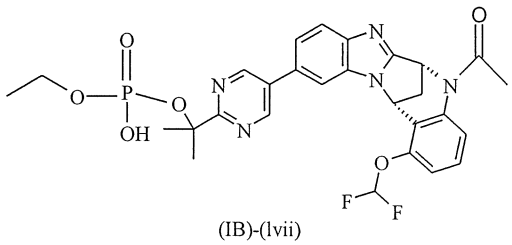
(IB)-(liv)



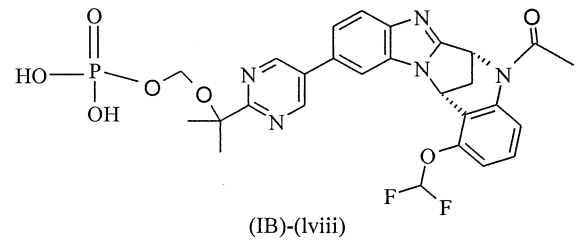
(IB)-(lv)



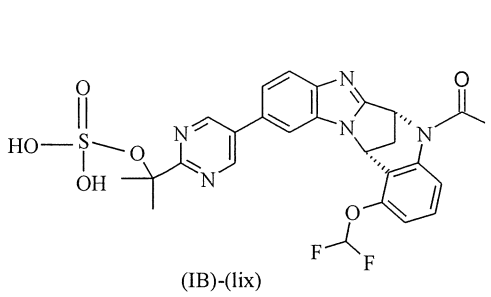
(IB)-(lvi)



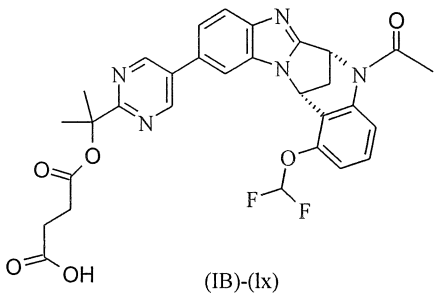
(IB)-(lvii)



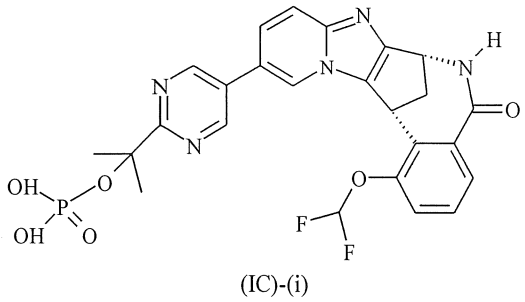
(IB)-(lviii)



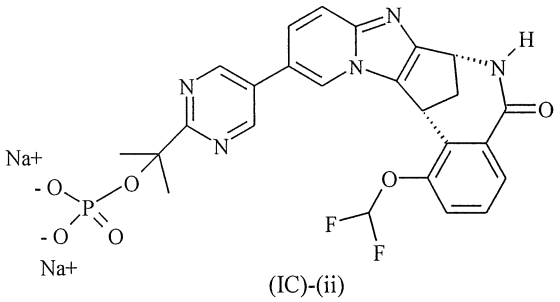
(IB)-(lix)



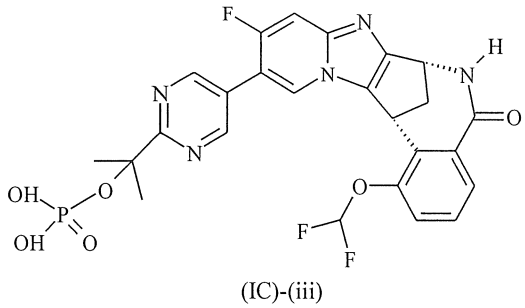
(IB)-(lx)



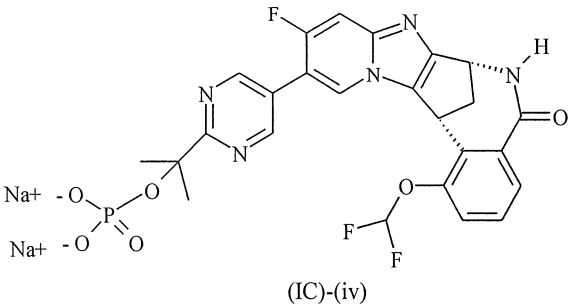
(IC)-(i)



(IC)-(ii)



(IC)-(iii)



(IC)-(iv)

Khi hỗn hợp các sản phẩm thu được từ các quy trình bất kỳ đã mô tả trên đây để điều chế các hợp chất theo sáng chế, sản phẩm mong muốn có thể được tách trong quy trình tại giai đoạn thích hợp bằng cách phương pháp thông thường, chẳng hạn như phương pháp HPLC điều chế; hoặc sử dụng sắc ký cột, ví dụ như, silic và/hoặc alumin kết hợp với hệ dung môi thích hợp.

Trong trường hợp các quy trình đã mô tả trên đây để điều chế các hợp chất theo sáng chế làm phát sinh hỗn hợp các đồng phân lập thể, những đồng phân này có thể được tách bằng các kỹ thuật thông thường. Cụ thể là, khi muốn thu được chất đồng phân đối quang cụ thể của hợp chất có công thức (I), chất này có thể được sản xuất từ hỗn hợp của chất đồng phân đối quang tương ứng bằng cách sử dụng bất kỳ phương pháp thông thường thích hợp để phân giải chất đồng phân đối quang. Do đó, ví dụ như, chất đồng phân không đối quang, ví dụ như các muối, có thể được sản xuất bằng phản hợp của hỗn hợp chất đồng phân đối quang có công thức (I), ví dụ như raxemat, và hợp chất không đối quang thích hợp, ví dụ như bazơ không đối quang. Chất đồng phân không đối quang sau đó có thể được tách bằng các phương pháp thuận tiện, ví dụ như bằng cách tinh thể

hóa, và chất đồng phân đối quang mong muốn được thu hồi, ví dụ như bằng cách xử lý bằng axit trong trường hợp trong đó chất đồng phân không đối quang là muối. Theo một quy trình phân giải khác, raxemat có công thức (I) có thể tách được bằng cách sử dụng HPLC đối quang. Hơn nữa, nếu muốn, chất đồng phân đối quang cụ thể có thể thu được bằng cách sử dụng chất trung gian đối quang tương ứng theo một trong các quy trình đã mô tả trên đây. Theo lựa chọn, chất đồng phân đối quang cụ thể có thể thu được bằng cách tiến hành chuyển hóa sinh học enzym chất đồng phân đối quang, ví dụ như este thủy phân bằng cách sử dụng esteaza, và sau đó chỉ tinh chế axit đã thủy phân tinh khiết đồng phân đối quang từ tương phản este không phản ứng. Sắc ký, tái kết tinh và các quy trình tách thông thường khác cũng có thể được sử dụng cùng với chất trung gian hoặc các sản phẩm cuối cùng để thu được chất đồng phân hình học cụ thể theo sáng chế. Mặt khác, chất đồng phân đối quang không mong muốn có thể bị raxemic hóa thành chất đồng phân đối quang mong muốn, với sự có mặt của axit hoặc bazơ, theo các phương pháp đã được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này biết đến, hoặc theo các phương pháp đã mô tả trong các ví dụ tương ứng.

Trong bất kỳ các trình tự tổng hợp nào nêu trên, có thể cần và/hoặc mong muốn bảo vệ các nhóm nhạy hoặc nhóm phản ứng trong bất kỳ các phân tử có liên quan nào. Điều này có thể đạt được nhờ các nhóm bảo vệ thông thường, ví dụ như đã mô tả trong tài liệu Protective Groups in Organic Chemistry, do J.F.W. McOmie biên tập, Plenum Press, 1973; và T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, ấn bản lần 3, 1999. Các nhóm bảo vệ có thể bị loại bỏ tại bất kỳ giai đoạn tiếp sau thuận tiện nào bằng cách sử dụng các phương pháp đã biết từ lĩnh vực kỹ thuật này.

Các hợp chất theo sáng chế trung hòa mạnh các hoạt tính của TNFα HEK-293 có bán sẵn trên thị trường tạo ra dòng tế bào thông báo được biết đến là HEK-Blue™ CD40L. Đây là dòng tế bào chuyển nhiễm ổn địnhh HEK-293 bằng cách biểu hiện SEAP (phosphataza kiềm trong phôi đã tiết ra) dưới sự điều khiển của chất hoạt hóa tối thiểu IFNβ được ngưng tụ với năm NF-κB vị trí gắn kết. Sự tiết ra của SEAP bởi các tế bào được kích thích theo phương pháp phụ thuộc vào nồng độ bởi TNFα. Khi được thử nghiệm trong thử nghiệm sinh học HEK-293, cũng được đề cập đến ở đây là thử nghiệm gen chỉ thị, các hợp chất theo sáng chế cho thấy giá trị IC_{50} là 50 μM hoặc nhỏ hơn, thường là 20 μM hoặc nhỏ hơn, thường là 5 μM hoặc nhỏ hơn, thường là 1 μM hoặc nhỏ hơn, thích hợp là 500 nM hoặc nhỏ hơn, lý tưởng là 100 nM hoặc hơn, và tốt hơn là 25

nM hoặc ít hơn (người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ đánh giá IC_{50} thấp hơn ký hiệu hợp chất có hoạt tính hơn).

Các hợp chất nhất định theo sáng chế ức chế mạnh liên hết của phức hệ huỳnh quang đến TNFα khi được thử nghiệm trong thử nghiệm phân cực huỳnh quang đã mô tả ở đây. Tức là, khi tiến hành thử nghiệm, các hợp chất theo sáng chế cho thấy giá trị IC_{50} là 50 μM hoặc ít hơn, thường là 20 μM hoặc ít hơn, thường là 5 μM hoặc ít hơn, thông thường là 1 μM hoặc ít hơn, thích hợp là 500 nM hoặc ít hơn, lý tưởng là 100 nM hoặc ít hơn, và tốt hơn là 25 nM hoặc ít hơn (trước đó, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ đánh giá IC_{50} thấp hơn ký hiệu hợp chất có hoạt tính hơn).

Các thuật ngữ bao gồm/gồm có và các biến thể về mặt ngữ pháp của chúng khi được sử dụng trong bản mô tả sáng chế nhằm để xác định sự hiện diện của các dấu hiệu, các số nguyên, các bước hoặc các thành phần được nêu hoặc các nhóm của chúng, nhưng không loại trừ sự hiện diện hoặc bổ sung của một hoặc nhiều dấu hiệu, các số nguyên, các bước, các thành phần khác hoặc nhóm khác của chúng.

Các hợp chất trong các ví dụ được thử nghiệm trong một hoặc cả hai thử nghiệm đã mô tả trên đây.

Thử nghiệm phân cực huỳnh quang

Điều chế hợp chất (A)

1-(2,5-Dimetylbenzyl)-6-[4-(piperazin-1-ylmetyl)phenyl]-2-(pyridin-4-yl-metyl)-1H-benzimidazol – sau đây gọi tắt là "Hợp chất (A)" – có thể được điều chế theo quy trình được mô tả trong ví dụ 499 của WO 2013/186229; hoặc theo quy trình tương tự.

Phương pháp điều chế phức hệ huỳnh quang

Hợp chất (A) (27,02 mg, 0,0538 mmol) được hòa tan trong DMSO (2 mL). 5 (-6) Carboxy-floesxein succinimyl este (24,16 mg, 0,0510 mmol) (Số catalog invitrogen: C1311) được hòa tan trong DMSO (1 mL) để tạo ra dung dịch màu vàng sáng. Trộn hai dung dịch ở nhiệt độ phòng, hỗn hợp chuyển sang màu đỏ. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ phòng. Ngay sau khi trộn, loại bỏ 20 μL phần phân ước và hòa tan theo tỷ lệ trộn 80:20 của AcOH:H_2O theo phép phân tích LC-MS trên hệ thống 1200RR-6140 LC-MS. Sắc ký đồ cho thấy hai đỉnh rửa giải khép kíp trong thời gian lưu là 1,42 và 1,50 phút, cả hai thời gian này với khối lượng $(M+H)^+$ = 860,8 amu, tương ứng với hai sản phẩm đã tạo thành với nhóm 5- và 6- carboxyfloesxein được thế. Một mốc đỉnh nữa trong thời gian lưu 2,21 phút có khối lượng $(M+H)^+$ = 502,8 amu, tương ứng với Hợp chất (A). Không thấy đỉnh của 5(-6) carboxyfloesxein succinimyl este không phản ứng. Vùng đỉnh là

22,0%, 39,6% và 31,4% cho ba tín hiệu, thấy 61,6% chuyển hóa thành hai chất đồng phân của phức hệ huỳnh quang mong muốn tại mốc thời gian. Chiết phần phân ước 20 µ L thêm sau khi quấy qua đêm, rửa giải trước và tiến hành phép phân tích LC-MS. Xác định hệ chuyển đổi phần trăm lần lượt là 79,8% và 88,6% tại mốc thời gian này. Tinh chế hỗn hợp trên hệ thống HPLC điều chế có tia UV tác động trực tiếp. Đông khô các phân đoạn tinh chế thu gom được để loại bỏ dung môi thừa. Sau khi làm đông khô, chất rắn màu da cam (23,3 mg) được thu hồi, đương lượng là 0,027 mmol phức hệ huỳnh quang, tương ứng với toàn bộ hiệu suất 53% cho phản ứng và quá trình tinh chế HPLC điều chế.

Ức chế liên kết phức hợp huỳnh quang với TNFα

Các hợp chất được thử nghiệm ở nồng độ 10, bắt đầu từ 25 µ M trong nồng độ xét nghiệm cuối cùng của 5% DMSO, bằng cách ủ với TNFα trong 60 phút ở nhiệt độ môi trường xung quanh trong 20 mM Tris, 150 mM NaCl, 0,05% Tween 20, trước khi bổ sung phức hệ huỳnh quang và ủ thêm trong 20 giờ ở nhiệt độ môi trường xung quanh. Nồng độ cuối cùng của TNFα và phức hệ huỳnh quang lần lượt là 10 nM và 10 nM trong toàn bộ thể tích thử nghiệm 25 µL. Thiết bị đọc tấm kính có khả năng phát hiện phân cực huỳnh quang (ví dụ, thiết bị đọc phân tích HT; hoặc thiết bị đọc Envision). Giá trị IC_{50} được tính toán bằng cách sử dụng XLfit™ (mẫu logitic 4 thông số) trong ActivityBase.

Khi được thử nghiệm trong thử nghiệm phân cực huỳnh quang, các hợp chất của các ví dụ kèm theo đã được tìm để cho thấy giá trị IC_{50} là 50 µM hoặc giá trị tốt hơn.

Khi được thử nghiệm trong thử nghiệm phân cực huỳnh quang, các hợp chất của các ví dụ kèm theo cho thấy các giá trị IC_{50} nói chung là nằm trong khoảng từ 0,01 nM đến khoảng 50 µM, thường nằm trong khoảng từ 0,01 nM đến khoảng 20 µM, thông thường nằm trong khoảng từ 0,01 nM đến khoảng 5 µM, thích hợp là nằm trong khoảng từ 0,01 nM đến khoảng 1 µM, lý tưởng là nằm trong khoảng từ 0,01nM đến khoảng 500 nM, thích hợp nằm trong khoảng từ 0,01nM đến khoảng 100 nM, và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,01nM đến khoảng 25 nM.

Thử nghiệm gen chỉ thị

Ức chế kích hoạt NF-κB bởi TNFα

Kích thích các tế bào HEK-293 bằng TNFα dẫn đến việc kích hoạt chu trình NF-κB. Dòng tế bào chỉ thị được sử dụng để xác định hoạt tính TNFα đã được mua từ InvivoGen. HEK-Blue™ CD40L là dòng tế bào chuyển nhiễm HEK-293 thể hiện SEAP (phosphataza kiềm trong phôi đã tiết ra) dưới sự điều khiển của IFNβ chất hoạt hóa tối

thiểu được ngưng tụ với năm vị trí gắn kết NF-κB. Sự tiết ra của SEAP bằng các tế bào này được kích thích trong phương pháp phụ thuộc vào liều bằng TNFα, với 0,5 ng/mL EC50 cho TNFα ở người. Các hợp sản phẩm được pha loãng từ 10 mM DMSO dung dịch sốc (nồng độ xét nghiệm cuối cùng 0,3% DMSO) để tạo ra đường cong pha loãng gấp 3 lần 10-điểm (ví dụ như, nồng độ cuối cùng từ 30,000 nM đến 2 nM). Hợp chất pha loãng được ủ với TNFα trong 60 phút trước khi bổ sung tấm vi phiến 384 giếng và ủ trong 18 giờ. Nồng độ TNFα cuối cùng trong tấm thử nghiệm là 0,5 ng/mL. Hoạt động SEAP được xác định trên bề mặt bằng cách sử dụng chất nền có màu QUANTI-Blue™ hoặc máy phát hiện HEK-Blue™ (InvivoGen). Tỷ lệ ức chế đối với dung dịch pha loãng hợp chất được tính toán giữa mức kiểm soát DMSO và mức độ ức chế tối đa (bằng hợp chất kiểm soát dư thừa) và giá trị IC_{50} được tính toán bằng cách sử dụng XLfit™ (mẫu logistic 4 thông số) trong ActivityBase.

Khi được thử nghiệm trong thử nghiệm gen chỉ thị, các hợp chất của các ví dụ kèm theo được tìm để cho thấy các giá trị IC_{50} là 50 μM hoặc tốt hơn.

Khi được thử nghiệm trong thử nghiệm gen chỉ thị, các hợp chất của các ví dụ kèm theo cho thấy các giá trị IC_{50} thường nằm trong khoảng từ 0,01 nM đến khoảng 50 μM, thường nằm trong khoảng từ 0,01 nM đến khoảng 20 μM, thông thường nằm trong khoảng từ 0,01 nM đến khoảng 5 μM, thường nằm trong khoảng từ 0,01 nM đến khoảng 1 μM, thích hợp là nằm trong khoảng từ 0,01nM đến khoảng 500 nM, lý tưởng là nằm trong khoảng từ 0,01nM đến khoảng 100 nM, và thích hợp là nằm trong khoảng từ 0,01nM đến khoảng 25 nM.

Các ví dụ sau đây minh họa phương pháp điều chế các hợp chất theo sáng chế.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các từ viết tắt

DCM:	Diclometan	EtOAc:	Etyl axetat
DMF:	N,N-Dimetylformamit	MeOH:	Metanol
DMSO:	DimetylSulfoxit	SiO2:	Silic đioxit
Et2O:	Dietyl ether	h:	Giờ
THF:	Tetrahydrofuran	AcOH:	Axit axetic
r.t.:	Nhiệt độ phòng	b s.:	Mũi đơn rộng (Broad singlet)
M:	Khối lượng		

Nước muối: Dung dịch natri clorua bão hòa trong nước

HPLC: Sắc ký lỏng hiệu nâng cao

LCMS: Phương pháp khối phổ sắc ký lỏng

ES+: Phổ khối phun điện Ion hóa thể dương

TEA: Trietylamin

DIPEA :N,N-di-iso-propyletylamin

DIAD: Diisopropyl (E)-1,2-diazendicarboxylat

RT: Thời gian lưu

TBAF: Tetrabutyl amoni florua

TLC: Sắc ký lớp mỏng

MeCN: Axetonitril

DIBAL-H: Diisobutylalumin hydrit

TMSCN: Trimetylsilyl xyanua

DEA: Dietanolamin

pTSA Axit para-toluen hydratsulfonic monohydrat

TFA : Axit trifloaxetic

DMA : dimetyl axetamit

HATU: N-[metylamino(dimetylamino)-1H-1,2,3-triazolo-[4,5-b]pyridin-1-ylmetylen]-N-etylmetanaminium hexaflophosphat N-oxit

KHMDS : Kali bis(trimetylsilyl)amit

COMU: (1-xyano-2-etoxy-2-oxoetylidenaminooxy) dimetylamino-morpholino carbenium hexaflophosphat

$PdCl_2$(dcypp) :Diclo-bis(dixyclohexylphosphino)propan] paladi(II)

$[Ir\{dF(CF_3)ppy\}_2(dtbpy)]PF_6$ [4,4'-Bis(tert-butyl)-2,2'-bipyridin]bis[3,5-diflo-2-[5-(triflometyl)-2-pyridinyl]phenyl]iridium(III) hexaflophosphat

Điều kiện tính toán

Tất cả các NMR thu được hoặc là ở 300 MHz hoặc 400 MHz.

Tất cả các phản ứng bao gồm chất thử nghiệm độ nhạy không khí và chất thử nghiệm độ nhạy độ ẩm được thực hiện dưới môi trường nitơ bằng cách sử dụng dung môi khô và thủy tinh.

Dữ liệu của tất cả các hợp chất LCMS được xác định bằng các sử dụng các phương pháp sau:

Phương pháp 1: Đối với chất trung gian từ 1 đến 7 và từ 15 đến 17.

Shimadzu 2010- YMC Triart C18, 4,6 x 50mm, cột 3 µm

Pha động A: 10 mM Amoni Format + 0,1 % Amoniac +nước

Pha động B: 5 % của Pha động A + 95 % MeCN + 0,1 % Amoniac

Chương trình Građien (tốc độ chảy 1,4 mL/phút, nhiệt độ cột 40°C):

Thời gian	A%	B%
0,1	70	30
2,5	5	95
3,5	5	95
5,0	70	30
5,5	70	30

Phương pháp 2: Đối với chất trung gian 8 và 18

Shimadzu 2010- X-cầu C18 Nước 2,1 x 20mm, cột 2,5 µm

Pha động A: 10 mM Amoni Format + 0,1 % Amoniac + nước

Pha động B: 5 % của Pha động A + 95 % MeCN + 0,1 % Amoniac

Chương trình Građien (Tốc độ chảy 1,0 mL/phút, Nhiệt độ cột 40°C):

Thời gian	A%	B%
0,1	95	5
4,0	5	95
5,0	5	95
5,1	95	5
6,5	95	5

Phương pháp 3 cho tất cả các tính toán LCMS hoàn thành trong điều kiện bazơ: LCMS bazơ:

Phương pháp khối phổ tứ cực QDA Waters đơn giản được sử dụng để tính toán LC-MS.

Quang phổ kế này được trang bị với nguồn ESI và mô hình cổ điển UPLC Acquity Classic với đầu dò diot (210 đến 400 nm.)

Dữ liệu được thu thập khi quét toàn bộ MS từ m/z 50 đến 1000 ở chế độ tích cực với việc rửa giải bằng axit

Việc tách pha đảo được thực hiện ở 45°C trên hệ thống Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7µm cột 2,1x50mm để rửa giải cơ bản.

Hoàn thành rửa giải građien với :

H2O/ACN/Amoni_Format (95/5/63 mg/l) + 50µl NH4OH (dung môi A)

ACN/H2O/Amoni_Format (95/5/63 mg/l) + 50µl NH4OH (dung môi B)

Chương trình gradien axit:

HPLC tốc độ chảy: 0,6 mL/phút đến 0,7 mL/phút,

Thể tích tiêm: 1 µl

Dòng chảy hoàn toàn trong MS.

Thời gian (phút)	A (%)	B (%)	Tốc độ chảy (mL/phút)
0	99	1	0,4
0,3	99	1	0,4
3,2	0	100	0,4
3,25	0	100	0,5
4	0	100	0,5
4,1	99	1	0,4
4,8	90	1	0,4

Phương pháp 4 đối với tất cả các phân tích LCMS trong điều kiện axit: LCMS axit:

Khối phổ tứ cực cổ điển QDA Waters được sử dụng để tính toán LC-MS.

Quang phổ kế này được trang bị với nguồn ESI và UPLC Acquity Hclass với đầu dò diot (210 đến 400 nm).

Dữ liệu được thu nhận ở khi quét toàn bộ MS từ m/z 50 đến 1000 ở đầu dương với việc rửa giải bằng axit. Việc tách pha đảo được thực hiện ở 45°C trên hệ thống Waters Acquity UPLC HSS T3 1,8µm cột 2,1x50mm để rửa giải bằng axit

Hoàn thành gradien rửa giải với:

Nước (dung môi A)

Axetonitril (dung môi B)

Nước/Axetonitril/Axit fomic 0,5% (dung môi C)

Chương trình gradien axit:

HPLC tốc độ chảy: 0,6 mL/phút đến 0,7 mL/phút, thể tích tiêm: 1 µl

Dòng chảy hoàn toàn trong MS.

Thời gian (phút)	A (%)	B (%)	C (%)	Tốc độ chảy (mL/phút)
0	90	0	10	0,6
0,3	90	0	10	0,6
3,2	0	90	10	0,6
3,25	0	90	10	0,7

4	0	90	10	0,7
4,1	90	0	10	0,6
5,4	90	0	10	0,6

Phương pháp 5 cho tất cả các ví dụ:

Hệ thống Waters Acquity-SQD, Waters Acquity UPLC BEH C cột 18, 2,1 x 50 mm, 1,7 µm

Pha động A: 10 mM Amoni Format + 0,1 % Amoniac

Pha động B: 95 % MeCN + 5 % H_2O + 0,1 % Amoniac

Chương trình gradien (tốc độ chảy 1,0 mL/phút, cột nhiệt độ 40°C):

Thời gian (phút)	A (%)	B (%)
0,00	95	5
0,50	95	5
1,75	5	95
2,00	5	95
2,25	95	95

Sẽ rõ ràng với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này về thời gian lưu (RT) khác biệt có thể thu được LCMS nếu sử dụng điều kiện tính toán khác.

Phương pháp tính toán bổ sung HPLC

Phương pháp 6

Cột: Waters Atlantis dC18 (cột 2,1 x100 mm, 3 µm)

Tốc độ chảy: 0,6 mL/phút

Dung môi A: 0,1 % Axit fomic/nước

Dung môi B: 0,1 % Axit fomic/axetonitril

Thể tích tiêm: 3 µL

Cột nhiệt độ: 40°C

Bước sóng dò UV: 215 nm

Rửa giải: 0 đến 5 phút, gradien liên tục từ 95 % dung môi A + 5 % dung môi B đến 100 % dung môi B; 5 đến 5,4 phút, 100 % dung môi B; 5,4 đến 5,42 phút, gradien liên tục từ 100 % dung môi B đến 95 % dung môi A + 5 % dung môi B; 5,42 đến 7,00 phút, 95 % dung môi A + 5 % dung môi B.

Phương pháp 7

Cột: Waters Atlantis dC18 (cột 2,1 x 30 mm, 3 µm)

Tốc độ chảy: 1 mL/phút

Dung môi A: 0,1% Axit fomic/nước

Dung môi B: 0,1% Axit fomic/axetonitril

Thể tích tiêm: 3µL

Bước sóng dò UV: 215nm

Rửa giải: 0 đến 1,5 phút, građien liên tục từ 95 % dung môi A + 5 % dung môi B đến 100 % dung môi B; 1,5 đến 1,6 phút, 100 % dung môi B; 1,60 đến 1,61 phút, građien liên tục từ 100 % dung môi B đến 95 % dung môi A + 5 % dung môi B; 1,61 đến 2,00 phút, 95 % dung môi A + 5 % dung môi B.

Phương pháp 8

Cột: Phenomenex Gemini C18 (cột 2,0 mm x 100 mm, 3 µm)

Tốc độ chảy: 0,5 mL/phút

Dung môi A: 2mM Amoni Bicacbonat/nước

Dung môi B: Axetonitril

Thể tích tiêm: 3 µL

Cột nhiệt độ: 50°C

Bước sóng dò UV: 215 nM

Rửa giải: 0 đến 5,5 phút, građien liên tục từ 95 % dung môi A + 5 % dung môi B đến 100 % dung môi B; 5,5 đến 5,9 phút, 100 % dung môi B; 5,90 đến 5,92 phút, građien liên tục từ 100 % dung môi B đến 95 % dung môi A + 5 % dung môi B.

Phương pháp 9

Cột: Phenomenex Gemini C18 (cột 2,0 mm x 50 mm, cột 3µm)

Tốc độ chảy: 1,0 mL/phút

Dung môi A: 2mM Amoni Bicacbonat/nước

Dung môi B: Axetonitril

Cột nhiệt độ: 60°C

Bước sóng dò UV: 215 nM

Rửa giải: 0 đến 1,8 phút, građien liên tục từ 99 % dung môi A + 1 % dung môi B đến 100 % dung môi B; 1,8 đến 2,1 phút, 100 % dung môi B; 2,1 đến 2,3 phút, građien liên tục từ 100 % dung môi B đến 99 % dung môi A + 1 % dung môi B.

Phương pháp 10

Cột: Waters XSelect (C18, 50x2,1mm, 3,5µ)

Tốc độ chảy: 0,8 mL/phút; nhiệt độ 35°C

Rửa giải A: 0,1% axit fomic trong axetonitril

Rửa giải B: 0,1% axit fomic trong/nước

Lin. Građien: t=0 phút 5% A, t=3,5 phút 98% A, t=6 phút 98% A

Đầu dò: DAD (220-320 nm)

Đầu dò: MSD (ESI pos/neg) khoảng: 100-800

Phương pháp 11

Cột: Waters XSelect (C18, 30x2,1mm, 3,5µ)

Tốc độ chảy: 1,0 mL/phút, Nhiệt độ cột 35°C

Rửa giải A: 0,1% axit fomic trong axetonitril

Rửa giải B: 0,1% axit fomic trong nước

Lin. Građien: t=0 phút 5% A, t=1,6 phút 98% A, t =3 phút 98% A

Đầu dò: DAD (220-320 nm)

Đầu dò: MSD (ESI pos/neg) khoảng: 100-800

Phương pháp 12

Cột: Waters XSelect (C18, 30x2,1mm, 3,5µ)

Tốc độ chảy: 1,0 mL/phút Nhiệt độ cột; 35°C

Rửa giải A: 0,1% axit fomic trong axetonitril

Rửa giải B: 0,1% axit fomic trong nước

Lin. Građien: t=0 phút 5% A, t=1,6 phút 98% A, t=4 phút 98% A

Đầu dò: DAD (220-320 nm)

Đầu dò: MSD (ESI pos/neg) khoảng: 100-800

Phương pháp 13

Cột: Waters XSelect (C18, 30x2,1mm, 3,5µ)

Tốc độ chảy: 1,0 mL/phút; Nhiệt độ cột 35°C

Rửa giải A: 0,1% axit fomic trong axetonitril

Rửa giải B: 0,1% axit fomic trong nước

Lin. Građien: t=0 phút 5% A, t=1,6 phút 98% A, t=3 phút 98% A

Đầu dò: DAD (220-320 nm)

Đầu dò: MSD (ESI pos/neg) khoảng: 400-1600

Phương pháp 14 để tinh lọc các ví dụ 107 đến 112

Cột HPLC bán điều chế: Sunfire prep C18 5µm 10x150 mm

Rửa giải: 25% của Dung môi A (Nước/Axetonitril/axit fomic(v/v/v ; 95/5/0,05))

và 75% Dung môi B (axetonitril/axit fomic(v/v ; 100/0,075))

Tốc độ chảy: 7 mL/ phút

Phương pháp 15 để tính toán từ ví dụ 107 đến ví dụ 112

Kiểm soát LCMS được tiến hành với khối phổ tứ cực bộ ba QM Water có thể được ngẫu hợp với bơm bậc bốn HPLC Alliance Waters 2795. Việc tách pha đảo được thực hiện ở 45°C trên Waters Sunfire MS C18 cột 5µm (4,6 x 15 mm) để rửa giải bằng axit.

Tiến hành rửa giải građien với nước (Dung môi A), axetonitril (Dung môi B) và nước/axetonitril/axit fomic (Dung môi C v/v/v 50/50/5).

Dung dịch pH 3-4, bảng građien như sau

Thời gian (phút)	A (%)	B (%)	C (%)	Tốc độ chảy (mL/phút)
0	90	0	10	1,9
1,5	90	0	10	1,9
7,15	2	88	10	2,4
10,5	2	88	10	2,4
10,6	90	0	10	1,9
13	90	0	10	1,9

Phương pháp 16:

Thiết bị UPLC-SQD Waters; ion hóa: phổ khối phun điện ở thể dương và/hoặc thể âm (ES+/-); điều kiện sắc ký: cột: Acquity CSH C18 1,7 µm – 1 x 30 mm; dung môi: A: H_2O (0,1% axit fomic) B: CH_3CN (0,1% axit fomic); cột nhiệt độ: 45°C; tốc độ chảy: 0,6 mL/phút; građien (2,0 phút): từ 5 đến 50% của B trong 1,0 phút; 1,3 phút: 100% của B; 1,45 phút: 100% của B; 1,75 phút: 5% của B; thời gian lưu = RT (phút).

Phương pháp 17:

Thiết bị HPLC-ZQ Waters; ion hóa: phổ khối phun điện thể dương và/hoặc thể âm (ES+/-); điều kiện sắc ký: cột: XSelect CSH C18 3,5 µm – 3,0 x 75 mm; dung môi: A: H_2O (0,1% axit fomic) B: CH_3CN (0,1% axit fomic); cột nhiệt độ: 60°C; tốc độ chảy: 0,8 mL/phút; građien (6,0 phút): 6% của B trong 0,8 phút; từ 6% đến 100% với B trong 3,9 phút; 4,8 phút: 100% của B; 5,0 phút: 6% với B; 6,0 phút: 6% với B; thời gian lưu = RT (phút).

Phương pháp 18:

Thiết bị HPLC-ZQ Waters; ion hóa: phổ khối phun điện thể dương và/hoặc thể âm (ES+/-); điều kiện sắc ký: cột: XSelect CSH C18 3,5 µm – 3,0 x 75 mm; dung môi: A: H_2O (0,1% axit fomic) B: CH_3CN (0,1% axit fomic); cột nhiệt độ: 60°C; tốc độ chảy: 1,0 mL/phút; građien (7,0 phút): 10% với B trong 0,2 phút; Từ 10 đến 100% với B trong

4,3 phút; 4,85 phút: 100% với B; 6,5 phút: 10% với B; 7,0 phút: 10% với B; thời gian lưu = RT (phút).

Phương pháp 19:

Thiết bị UPLC-SQD Waters; ion hóa: phổ khối phun điện thể dương và/hoặc thể âm (ES+/-); điều kiện sắc ký: cột: Acquity CSH C18 1,7 µm – 1 x 30 mm; dung môi: A: H_2O (0,1% axit fomic) B: CH_3CN (0,1% axit fomic); cột nhiệt độ: 45°C; tốc độ chảy: 0,6 mL/phút; građien (4,0 phút): 5% với B trong 0,15 phút; 1,3 phút: Từ 5 đến 100% với B trong 3,15 phút; 3,45 phút: 100% với B; 3,85 phút: 5% với B; 4,00 phút: 5% với B; thời gian lưu = RT (phút).

Phương pháp 20:

Thiết bị UPLC-SQD Waters; ion hóa: phổ khối phun điện thể dương và/hoặc thể âm (ES+/-); điều kiện sắc ký: cột: Acquity BEH C18 1,7 µm – 2,1 x 50 mm; dung môi: A: H_2O (0,1% axit fomic) B: CH_3CN (0,1% axit fomic); cột nhiệt độ: 50°C; tốc độ chảy: 0,8 mL/phút; građien (2,5 phút): từ 5 đến 100% với B trong 1,8 phút; 2,4 phút: 100% với B; 2,45 phút: 100% đến 5% với B trong 0,05 phút; thời gian lưu = RT (phút).

CHẤT TRUNG GIAN 1

2-clo-6-(diflometoxy)benzaldehyt

Để 2-clo-6-hydroxy-benzaldehyt (20 g, 128,2 mmol) trong MeCN (150 mL) được bổ sung vào dung dịch của kali hydroxit (71,7 g, 1282 mmol) trong nước (50 mL) ở 0°C và khuấy hỗn hợp phản ứng ở 0°C trong 10 phút. Dietyl (bromdiflo metyl) phosphonat (36,4 mL, 205,1 mmol) được bổ sung vào ở 0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 0°C trong 30 phút. Sau khi hoàn tất phản ứng (theo dõi bằng TLC), đổ hỗn hợp sau phản ứng vào nước (500 mL). Chiết lớp nước bằng etyl axetat (1 L X 2). Rửa lớp hữu cơ với nước (500 mL), nước muối (500 mL) và làm khô trên natri sulphat khan. Làm bay hơi lớp hữu cơ dưới áp suất giảm để tạo ra sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO2, 5% EtOAc trong hexan) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (13,9 g, 53% hiệu suất) là chất dầu màu vàng.

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,46 (s, 1H), 7,49 (t, J 8,2 Hz, 1H), 7,37 (dd, J 8,1, 1,1 Hz, 1H), 7,20 (m, 1H), 6,61 (t, 1H).

CHẤT TRUNG GIAN 2

N-[[2-clo-6-(diflometoxy)phenyl]metylen]-(S)-2-metyl-propan-2-sulfinamit

Để dung dịch chất trung gian 1 (20 g, 97,08 mmol) trong THF khô (100 mL) ở 0°C được bổ sung vào (S)-(-)-t-butyl sulfinamit (12,92 g, 106,79 mmol), K_3PO_4 (61,73 g,

291,2 mmol) và K_2HPO_4 (50,6 g, 291,2 mmol). Sau đó khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Sau khi hoàn tất phản ứng (theo dõi bằng TLC), hỗn hợp phản ứng được lọc qua xelit và rửa với etyl axetat (1 L). Rửa lớp hữu cơ với nước (500 mL), nước muối (500 mL) và làm khô trên natri sulphat khan. Làm bay hơi lớp hữu cơ dưới áp suất giảm và tinh chế cặn bằng phương pháp sắc ký (SiO2, 10 % EtOAc trong hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (20 g, 87% hiệu suất) là chất dầu màu vàng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,90 (s, 1H); 7,45 – 7,32 (m, 2 H), 7,29 – 7,15 (m, 1H), 6,82 – 6,34 (m, 1H), 1,29 (s, 9H). LCMS (ES+) RT 2,73 phút, 309,90 $(M+H)^+$

CHẤT TRUNG GIAN 3

Etyl(3R)-3-[[(S)-tert-butylsulfinyl]amino]-3-[2-clo-6-(diflometoxy)phenyl]propanoat

Quy trình này sử dụng để kẽm hoạt hóa và THF làm khô trên phức hợp natri và benzophenon. Điều chế kẽm hoạt hóa bằng cách sử dụng quy trình sau: lấy 150 g bột kẽm trong 1N HCl (500 mL), khuấy trong 10 phút và gạn ra. Rửa thêm bột bụi kẽm với nước (3 x 500 mL) và gạn ra. Rửa thêm bột với axeton (3 x 500 mL), gạn ra và làm khô dưới chân không để tạo ra 105 g kẽm hoạt hóa.

Bột kẽm hoạt hóa (105 g, 1618 mmol) trong THF khô (150 mL) được bổ sung vào CuCl (19,2 g, 194 mmol) và hỗn hợp phản ứng được hồi lưu trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng và etyl bromaxetat (45 mL, 404 mmol trong THF 100 mL) được bổ sung nhỏ giọt. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 50°C trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm mát đến 0°C và bổ sung thêm chất trung gian 2 (50 g, 161 mmol trong THF 100 mL). Làm ấm hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 3 giờ. Sau khi hoàn tất phản ứng (theo dõi bằng TLC), hỗn hợp phản ứng được lọc qua xelit và rửa với etyl axetat (700 mL). Rửa lớp hữu cơ với 1N axit xitric (500 mL), dung dịch natri bicacbonat bão hòa (500 mL), nước (500 mL) và nước muối (500 mL). Tách, làm khô lớp hữu cơ trên natri sulphat khan và làm bay hơi dưới áp suất giảm. Tinh chế cặn bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, 40 % EtOAc trong hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (59 g, hiệu suất 92%) là chất dầu màu vàng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,29 – 7,21 (m, 2 H), 7,05 (d, J 7,3 Hz, 1H), 6,82 – 6,34 (m, 1H), 5,59 (m, 1H), 4,36 (s, 1H), 4,18 – 4,02 (m, 2 H), 3,25 (dd, J 15,6, 7,5 Hz, 1H), 3,01 (dd, J 15,3, 7,5 Hz, 1H), 1,31 – 1,11 (m, 12H).

CHẤT TRUNG GIAN 4

Etyl (3R)-3-amino-3-[2-clo-6-(diflometoxy)phenyl]propanoat hydroclorua

Để dung dịch chất trung gian 3 (32 g, 80,6 mmol) trong ete: hỗn hợp EtOH (75 mL, 2:1) được bổ sung vào 4M HCl trong 1,4-dioxan (70 mL) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Sau khi hoàn tất phản ứng (theo dõi bằng TLC), cô đặc hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm và rửa cặn với dietyl ete (500 mL) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn màu vàng (22 g, hiệu suất 93%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,93 (d, J 6,2 Hz, 2H), 7,32 – 7,10 (m, 3H), 6,96 (s, 1H), 5,42 (m, 1H), 4,08 (q, J 7,0 Hz, 2H), 3,36 (dd, J 16,5, 7,0 Hz, 1H), 3,14 (dd, J 16,5, 7,8 Hz, 1H), 1,34 (t, J 7,1 Hz, 3H).

CHẤT TRUNG GIAN 5

Etyl(3R)-3-(5-brom-4-flo-2-nitro-anilino)-3-[2-clo-6-(diflometoxy)phenyl]propanoat

Để dung dịch chất trung gian 4 (5 g, 17,06 mmol) trong MeCN (50 mL) được bổ sung vào kali cacbonat (7,06 g, 51,18 mmol) và 1-brom-2,5-diflo-4-nitrobenzen (4,86 g, 20,47 mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 80°C trong 16 giờ. Sau khi hoàn tất phản ứng (theo dõi bằng TLC), pha loãng hỗn hợp phản ứng với etyl axetat (100 mL) và rửa với nước (100 mL). Tách lớp hữu cơ, làm khô trên natri sulphat khan và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế cặn bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, 20 % EtOAc trong hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (6 g, hiệu suất 69%) là chất lỏng nhớt vàng.

LCMS (ES+) RT 3,42 phút, 510,90/512,90/514,90 $(M+H)^+$

CHẤT TRUNG GIAN 6

(3R)-3-(5-brom-4-flo-2-nitro-anilino)-3-[2-clo-6-(diflometoxy)phenyl]propanal

Để dung dịch chất trung gian 5 (6 g, 11,7 mmol) trong THF (60 mL) ở -78°C được bổ sung nhỏ giọt vào DIBAL-H (23 mL, 23,5 mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 2 giờ trong -78°C. Sau khi hoàn tất phản ứng (theo dõi bằng TLC), ngừng lại hỗn hợp phản ứng với dung dịch amoni clorua (200 mL). Pha loãng hỗn hợp với etyl axetat (200 mL) và lọc qua lọc xelit. Rửa dịch lọc với nước (200 mL) và tách lớp hữu cơ, làm khô trên natri sulphat và bốc hơi dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (3 g, hiệu suất 57%) là chất dầu màu vàng, được dùng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế.

CHẤT TRUNG GIAN 7

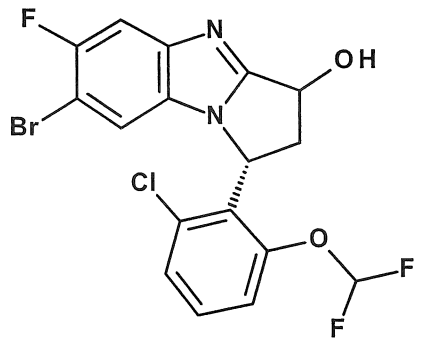
(4R)-4-(5-brom-4-flo-2-nitro-anilino)-4-[2-clo-6-(diflometoxy)phenyl]-2-trimetylsilyloxy-butannitril

Để dung dịch chất trung gian 6 (3 g, 6,42 mmol) trong DCM (50 mL) được bổ

sung vào ZnI_2 (0,2 g, 0,64 mmol); TEA (0,09 mL, 0,64 mmol) và TMSCN (1,6 mL, 12,84 mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Sau khi hoàn tất phản ứng (theo dõi bằng TLC), pha loãng hỗn hợp phản ứng với nước (100 mL) và tách lớp hữu cơ. Rửa lớp hữu cơ với nước (100 mL), nước muối (100 mL), làm khô trên natri sulphat khan và cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (3,25 g sản phẩm thô) được dùng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế.

CHẤT TRUNG GIAN 8

(1R)-7-brom-1-[2-clo-6-(diflometoxy)phenyl]-6-flo-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]benzimidazol-3-ol



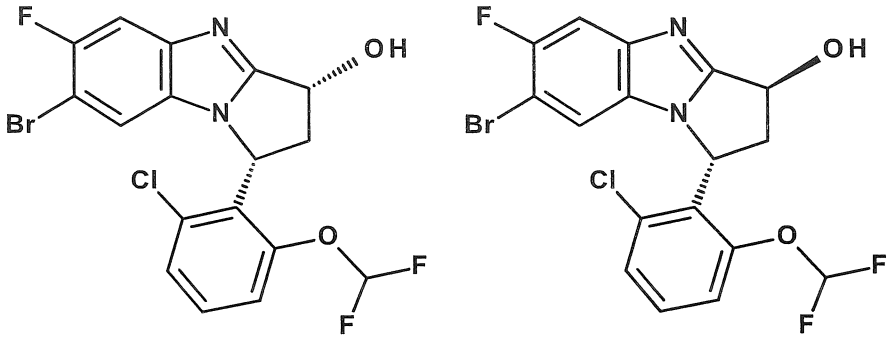
Để dung dịch chất trung gian 7 (3 g, 5,3 mmol) trong EtOH (50 mL) được bổ sung vào $SnCl_2$ (5 g, 26,46 mmol) và nung nóng hỗn hợp phản ứng ở 80°C trong 2 giờ. Sau khi hoàn tất phản ứng (theo dõi bằng TLC), ngừng lại hỗn hợp phản ứng với nước (50 mL) và bazơ hóa ở pH-8 bằng cách sử dụng 1N KOH (100 mL). Pha loãng hỗn hợp phản ứng với etyl axetat (100 mL) và lọc qua lọc xelit. Rửa lớp hữu cơ với nước (100 mL), nước muối (100 mL), làm khô trên natri sulphat khan và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế cặn bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, 0-70% EtOAc trong hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (1,1 g, hiệu suất 47%) là chất rắn màu nâu nhạt.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,52 (m, 1H), 7,49 – 7,30 (m, 2 H), 7,04 – 6,67 (m, 2 H), 6,42 (m, 1H), 6,24 – 5,91 (m, 1H), 5,79 – 5,52 (m, 1H), 3,71 – 3,46 (m, 1H), 3,19 (m, 2H).

LCMS (ES+) RT 2,39 phút, 447,0/449,0/451,0 $(M+H)^+$

CHẤT TRUNG GIAN 9 và CHẤT TRUNG GIAN 10

(1R,3R)-7-brom-1-[2-clo-6-(diflometoxy)phenyl]-6-flo-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]benzimidazol-3-ol và (1R,3S)-7-brom-1-[2-clo-6-(diflometoxy)phenyl]-6-flo-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]benzimidazol-3-ol



Tách các hợp chất nêu ở đề mục này bằng các tinh chế không đối xứng chất trung gian 8 (15 g) dưới điều kiện SFC trên Chirapak AD (kích thước cột: 50*216 mm*mm, tốc độ chảy 360 mL/phút, 300 mg/phun/tần số: 8,5 phút; 25°C, CO_2 + 20 % MeOH). Tiến hành phân tích không đối xứng trên Chiralpak AD-H (kích thước cột: 250*4,6 mm, 5µm, tốc độ chảy 1 mL/phút ở 30°C bằng cách sử dụng 80/20 heptan/etyl axetat chứa 0,1%DEA). Dưới điều kiện phân tích, chất đồng phân không đối quang rửa giải lần đầu (5,8 và 9,5 phút) là hỗn hợp của (1R, 3S) và (1R, 3R)-7-brom-1-[2-clo-6-(diflometoxy)phenyl]-6-flo-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]benzimidazol-3-ol.

(1S, 3R) và (1S, 3S)-7-brom-1-[2-clo-6-(diflometoxy)phenyl]-6-flo-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]benzimidazol-3-ol bị tách ở phút thứ 12,5 và phút thứ 21,5.

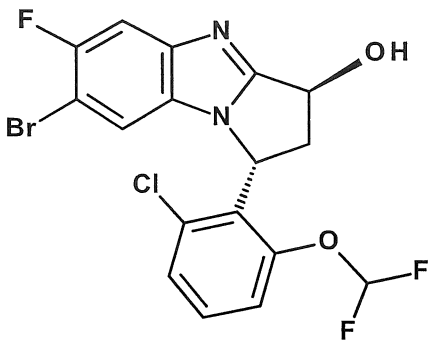
Hỗn hợp của hỗn hợp (1R, 3S) và (1R, 3R)-7-brom-1-[2-clo-6-(diflometoxy)phenyl]-6-flo-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]benzimidazol-3-ol được tách bằng cách tách không đối xứng dưới điều kiện SFC trên Chiracel OD (kích thước cột: 50*266 mm*mm, tốc độ chảy 360 mL/phút, 80 mg/phun/ tần số: 4 phút, 25°C, CO_2 + 20 % MeOH). Tiến hành các tính toán không đối xứng trên Chiralpak AD-H (kích thước cột: 250*4,6 mm, 5µm, tốc độ chảy 1 mL/phút ở 30°C bằng cách sử dụng 70/30 heptan/etyl axetat chứa 0,1%DEA). Dưới điều kiện tính toán, chất đồng phân không đối quang rửa giải lần đầu (4,9 phút) là chất đồng phân trans, (1R,3S)-7-brom-1-[2-clo-6-(diflometoxy)phenyl]-6-flo-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]benzimidazol-3-ol. Làm bay hơi phần kết hợp để thu được chất trung gian 10 (12,7 g, 50%). ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7,41 (m, 3 H), 7,23 (d, J 8,0 Hz, 0,4 H), 6,97 (m, 1,2 H), 6,85 (d, J 5,8 Hz, 0,4 H), 6,73 (t, J 72,3 Hz, 0,4 H), 6,41 (m, 1 H), 5,95 (dd, J 74,2, 70,8 Hz, 0,6 H), 5,71 (m, 0,6 H), 5,62 (d, J 7,4 Hz, 0,4 H), 3,22 (m, 2 H), là hỗn hợp riêng của các chất đồng phân hình 6/4. LCMS bazơ (ES^+) 2,50 phút, 446,96/448,95/450,95 $(M+H)^+$.

Dưới điều kiện phân tích, chất đồng phân không đối quang rửa giải lần thứ hai (6,6 phút) là chất đồng phân cis, (1R,3R)-7-brom-1-[2-clo-6-(diflometoxy)phenyl]-6-flo-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]benzimidazol-3-ol. Làm bay hơi phần kết hợp để tạo ra chất trung gian 9 (6,6 g, 26%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,45 (d, J 8,5 Hz, 1 H), 7,31 (m, 1,8 H), 7,20 (m, 0,6 H), 7,08 (d, J 7,9 Hz, 0,6 H), 6,88 (d, J 5,5 Hz, 0,6 H), 6,74 (d, J 5,2 Hz, 0,4 H), 6,61 (t, J 72,5 Hz, 0,4 H), 6,15 (t, J 72,0 Hz, 0,6 H), 6,08 (m, 1 H), 5,63 (m, 1 H), 3,56 (m, 0,6 H), 3,43 (m, 0,4 H), 2,98 (m, 0,4 H), 2,80 (m, 0,6 H), là hỗn hợp riêng của các chất đồng phân hình 6/4. Axit LCMS (ES^+) 2,20 phút, 446,96/448,95/450,91 $(M+H)^+$.

Dưới điều kiện điều chế, đảo ngược trình tự rửa giải.

CHẤT TRUNG GIAN 10

(1R,3S)-7-brom-1-[2-clo-6-(diflometoxy)phenyl]-6-flo-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]benzimidazol-3-ol



Hợp chất nêu ở đề mục cũng có thể được điều chế bằng quy trình sau: chất trung gian 9 (3,65 g, 8,146 mmol, 1 đương lượng) và triphenylphosphin (2,62 g, 9,775 mmol, 1,2 đương lượng) được hòa tan trong 8 mL THF khô, trong môi trường trơ của nitơ. Axit axetic (513 µL, 8,960 mmol, 1,1 đương lượng) được bổ sung vào và làm mát hỗn hợp đến 0°C. Dung dịch DIAD (2,42 mL, 12,220 mmol, 1,5 đương lượng) trong 8 mL THF khô đã bổ sung nhỏ giọt vào. Làm ấm từ từ phản ứng đến nhiệt độ trong phòng và tiếp tục phản ứng trong 2 giờ ở nhiệt độ này. 20 mL etyl axetat được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng trước khi rửa bằng 3 x 10 mL dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa. Làm khô lớp hữu cơ trên magiê sulfat khan và cô đặc trong chân không. Tinh chế cặn bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, 5% MeOH trong DCM) cho 4,8 g (hiệu suất 94%) chất trung gian axetat đảo được sử dụng trực tiếp

trong bước tiếp theo. [(1R,3S)-7-brom-1-[2-clo-6 (diflometoxy)phenyl]-6-flo-2,3-

dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]benzimidazol-3-yl] axetat (4,8 g, 9,800 mmol, 1 đương lượng) được hòa tan trong 48 mL metanol. Kali cacbonat (1,4 g, 9,800 mmol, 1 đương lượng) được bổ sung vào và tiếp tục phản ứng trong 1 giờ ở nhiệt độ phòng. Phản ứng được làm bay hơi và cặn được hấp thụ trong etyl axetat (50 mL) và nước (20 mL). Rửa lớp hữu cơ bằng nước (2x 20 mL), làm khô trong natri sulfat, lọc và cô đặc dưới chân không để tạo ra 4,7 g hợp chất nêu ở đề mục thô là chất rắn màu be nhạt.

CHẤT TRUNG GIAN 11

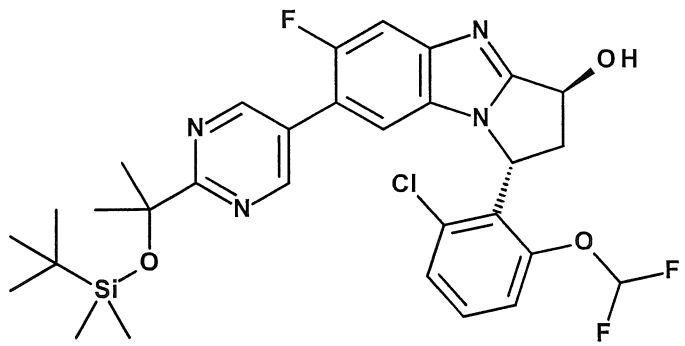
tert-butyl-dimetyl-[1-metyl-1-[5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrimidin-2-yl]etoxy]silan

2-(1-hydroxy-1-metyletyl)pirimidin-5-boronic axit pinacol este (10 g, 37,8601 mmol), tert-butyldimetylclosilan (11,76 g, 75,72 mmol) và imidazol (7,890 g, 115,89 mmol) được hòa tan trong DMF (150 mL) khan. Khuấy phản ứng ở 85°C trong 4 ngày. Bổ sung thêm EtOAc (100 mL) và nước (250 mL), chiết lớp nước bằng 3x20 mL EtOAc sau đó rửa các lớp hữu cơ kết hợp với nước muối (3x20 mL) và làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô đặc trong chân không. Tinh chế cặn bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, 0-100% EtOAc trong heptan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là dạng dầu trong suốt (12,0 g, 83,76%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,04 (s, 2 H), 1,70 (s, 6 H), 1,40 (s, 12 H); 0,94 (s, 9 H), 0,01 (s, 6 H). Axit LCMS (ES^+) RT 3,04 phút 297,20 $(M+H)^+$.

CHẤT TRUNG GIAN 12

(1R,3S)-7-[2-[1-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy-1-metyl-etyl]pyrimidin-5-yl]-1-[2-clo-6-(diflometoxy)phenyl]-6-flo-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]benzimidazol-3-ol



Chất trung gian 10 (5,12 g, 11,44 mmol), chất trung gian 11 (5,19 g, 13,73 mmol) và xesi cacbonat (5,59 g, 17,16 mmol, 1,5 đương lượng) được đặt trong ống, và làm đầy khí argon. 1,4-dioxan (41,2 mL, 3,6 mL/mmol) được khử khí và nước (4,1 mL, 0,36

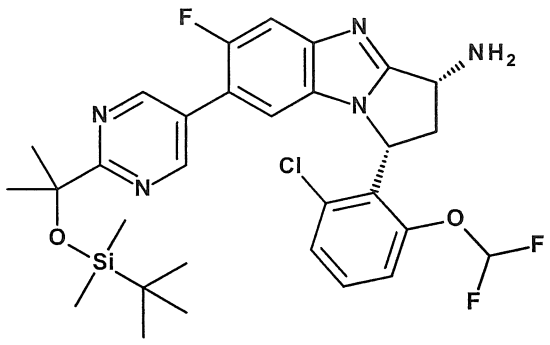
mL/mmol) được bổ sung và huyền phù đặc tạo thành được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 phút trước khi bổ sung [1,1'-bis(diphenylphosphino)ferroxen]diclopaladi(II) (418,7 mg, 0,572 mmol, 0,05 đương lượng). Hỗn hợp phản ứng được đưa tấm khuấy nóng 90°C và khuấy ở nhiệt độ này trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội ở nhiệt độ phòng trước khi bổ sung 50 mL etyl axetat và 50 mL nước. Chiết lớp nước với 3 x 20 mL etyl axetat. Làm khô lớp hữu cơ kết hợp trên magiê sulfat khan, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm.

Sản phẩm thô này được tinh chế bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, 30-100% EtOAc trong heptan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (3,8 g, hiệu suất 53%).

LCMS bazơ (ES^+) RT 3,54 phút, 619,20 / 621,16 $(M+H)^+$.

CHẤT TRUNG GIAN 13

(1R,3R)-7-[2-[1-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy-1-metyl-etyl]pyrimidin-5-yl]-1-[2-clo-6-(diflometoxy)phenyl]-6-flo-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]benzimidazol-3-amin



Chất trung gian 12 (3,369 g, 5,441 mmol) được tạo huyền phù trong 11 mL toluen khan. Ở 0°C, diphenylphosphoryl azit (1,58 mL, 7,071 mmol) được bổ sung vào sau đó bằng cách thêm vào 1,8-diazabixyclo[5.4.0]undec-7-en (1,139 mL, 7,616 mmol). Phản ứng cho phép đạt đến nhiệt độ phòng và khuấy ở nhiệt độ này trong 2 giờ sau khi nung nóng ở 50°C trong 18 giờ.

Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng 100 mL nước và 100 mL etyl axetat. Chiết lớp nước bằng etyl axetat (3 x 20 mL). Rửa các lớp hữu cơ kết hợp với 20 mL dung dịch NH_4Cl bão hòa và 20 mL dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa, làm khô trên magiê sulfat khan và cô đặc trong chân không.

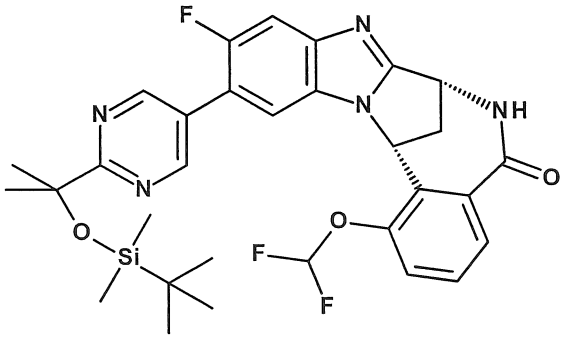
Hòa tan chất trung gian azit thô được trong dung dịch tetrahydrofuran (50 mL, 10 mL/mmol) và nước (5 mL, 1 mL/mmol) trước khi bổ sung 1 M dung dịch

trimetylphosphin trong toluen (11 mL, 11 mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Bốc hơi dung môi và tinh chế cặn bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, 5-8% MeOH trong DCM) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (2,8 g, hiệu suất 83%).

LCMS bazơ (ES^+) RT= 3,52 phút; 618,20/620,20 $(M+H)^+$.

CHẤT TRUNG GIAN 14

(7R,14R)-11-[2-(2-{[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy}propan-2-yl)pyrimidin-5-yl]-1-(diflometoxy)-10-flo-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on



Chất trung gian 13 (2,78 g, 4,50 mmol, 1 đương lượng), natri cacbonat (2,38 g, 22,5 mmol, 5 đương lượng) và diclo bis(dixyclohexylphosphino)propan] paladi(II) [Pd-133 từ Johnson Matthey] (552 mg, 0,899 mmol, 0,2 đương lượng) được hòa tan/tạo huyền phù trong (nitơ) 1,4-dioxan (54 mL, 12 mL/mmol) đã khử khí. Nung nóng hỗn hợp phản ứng qua điểm ở 150°C trong môi trường khí CO. Hỗn hợp phản ứng được lọc trên xelit, rửa kỹ lưỡng với etanol. Làm bay hơi dung môi và tinh chế cặn bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, 80-100% EtOAc trong heptan), tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (1,39 g, hiệu suất 50%).

LCMS bazơ (ES^+) RT 3,47 phút; 610,25/611,25 $(M+H)^+$

CHẤT TRUNG GIAN 15

etyl (3R)-3-(5-brom-2-nitro-anilino)-3-[2-clo-6-(diflometoxy)phenyl]propanoat

Chất trung gian 15 được điều chế, bằng cách sử dụng cùng quy trình đã mô tả để điều chế chất trung gian 5, từ chất trung gian 4 (9,3 g, 28,3 mmol) và 4-brom-2-flo-nitrobenzen (7,4 g, 34 mmol). Khuấy phản ứng qua đêm ở 80°C và tinh chế bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, 10% EtOAc trong hexan). Chất trung gian 15 thu được thể hiện dạng dầu màu vàng (12,5 g, hiệu suất 90%).

LCMS (ES^+) 495 $(M+H)^+$

CHẤT TRUNG GIAN 16

(3R)-3-(5-brom-2-nitro-anilino)-3-[2-clo-6-(diflometoxy)phenyl]propanal

Chất trung gian 16 được điều chế từ chất trung gian 15 (12,5 g, 25,4 mmol) bằng cách sử dụng cùng quy trình đã mô tả để điều chế chất trung gian 6. Xử lý chất trung gian 16 thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, 15% EtOAc trong hexan) để tạo ra chất trung gian 16 (9 g, hiệu suất 80%) là chất dầu màu vàng.

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,80 (d,J 1,3 Hz, 1H), 8,78 (d, J 9,0 Hz, 1H), 7,99 (d, J 9,0 Hz, 1H), 7,27 (d, J 3,2 Hz, 2H), 7,21 – 7,08 (m, 1H), 6,81 – 6,66 (m, 2 H), 5,93 (m, 1H), 3,56 – 3,38 (m, 2 H), 3,12 (dd, J 17,9, 5,2 Hz, 1H).

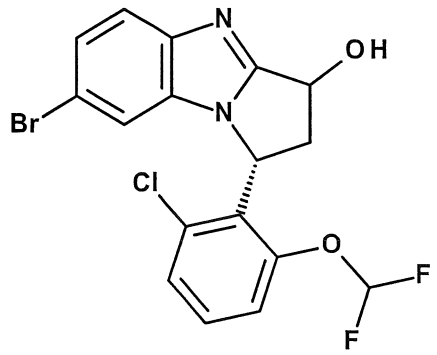
CHẤT TRUNG GIAN 17

(4R)-4-(5-brom-2-nitro-anilino)-4-[2-clo-6-(diflometoxy)phenyl]-2-trimetylsilyloxy-butannitril

Chất trung gian 17 được điều chế từ chất trung gian 16 (9 g, 20 mmol) bằng cách sử dụng cùng quy trình đã mô tả để điều chế chất trung gian 7. Khuấy phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Sau khi hoàn tất phản ứng (theo dõi bằng TLC), nước (200 mL) được bổ sung vào và chiết bằng DCM (500 mL). Sau khi làm bay hơi lớp hữu cơ, sản phẩm thô, thu được là chất dầu màu vàng (9 g), sử dụng được trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần phải tinh thế.

CHẤT TRUNG GIAN 18

(1R)-7-brom-1-[2-clo-6-(diflometoxy)phenyl]-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]benzimidazol-3-ol



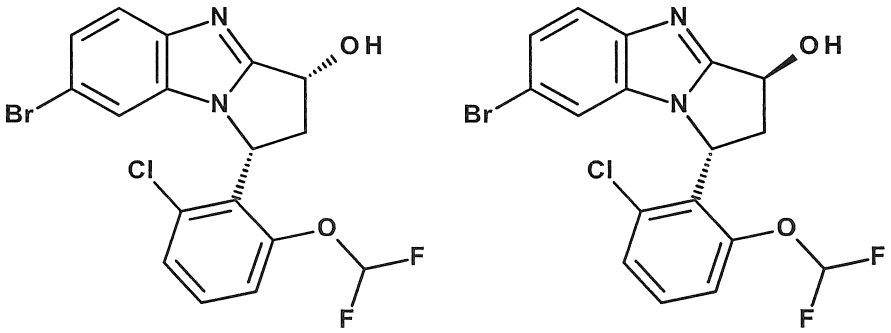
Chất trung gian 18 được điều chế từ chất trung gian 17 (9 g, 16,4 mmol) bằng cách sử dụng cùng quy trình đã mô tả để điều chế chất trung gian 8. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, 60% EtOAc trong hexan) sau đó được nghiền

với hexan:etyl axetat để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (3 g, hiệu suất 43%) là chất rắn màu vàng.

LCMS (ES^+) 431 $(M+H)^+$

CHẤT TRUNG GIAN 19 và CHẤT TRUNG GIAN 20

(1R,3R)-7-brom-1-[2-clo-6-(diflometoxy)phenyl]-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]benzimidazol-3-ol và (1R,3S)-7-brom-1-[2-clo-6-(diflometoxy)phenyl]-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]benzimidazol-3-ol



Tách các hợp chất nêu ở đề mục này bằng các tinh chế không đối xứng chất trung gian 18 (12,5 g) bằng 2 quá trình tách không đối xứng liên tiếp.

Quá trình tách không đối xứng thứ nhất:

Dưới điều kiện SFC trên Chiracel OD (kích thước cột: 50*266 mm*mm, tốc độ chảy 360 mL/phút, 20 mg/phun/ tần số: 4 phút, 25°C, CO_2 + 20 % MeOH). Phép phân tích không đối xứng đã được thực hiện trên Chiralcel OD-H (kích thước cột: 250*4,6 mm, tốc độ chảy 1 mL/phút ở 30°C bằng cách sử dụng 100% metanol chứa 0,1%DEA). Dưới điều kiện phân tích, chất đồng phân không đối quang rửa giải lần thứ nhất (3,9 phút) cũng là (1S, 3R) hoặc (1S, 3S) 7-brom-1-[2-clo-6-(diflometoxy)phenyl]-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]benzimidazol-3-ol. Chất đồng phân không đối quang (4,7 phút) rửa giải lần thứ hai là hỗn hợp của (1R, 3S) hoặc là với (1S, 3R) hoặc là với (1S,3S)-7-brom-1-[2-clo-6-(diflometoxy)phenyl]-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]benzimidazol-3-ol và chất đồng phân không đối quang (5,4 phút) rửa giải lần thứ ba là (1R, 3R)-7-brom-1-[2-clo-6-(diflometoxy)phenyl]-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]benzimidazol-3-ol. Phần kết hợp của chất đồng phân không đối quang lần thứ ba bị làm bay hơi để tạo ra chất trung gian 19 (3,63 g, 29%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7,57 (m, 2,3 H), 7,45 (m, 0,8 H), 7,35 (d, J 8,0 Hz, 0,6 H), 7,26 (m, 1 H), 7,17 (m, 0,3

H), 6,83 (t, J 72,5 Hz, 1 H), 6,69 (bs, 1 H), 6,15 (m, 1 H), 6,07 (m, 1 H), 5,38 (m, 1 H), 3,38 (m, 1 H), 2,67 (m, 1 H) là hỗn hợp riêng của của Các chất đồng phân hình 7/3. LCMS axit (ES^+) RT 4,31 phút, 429,10/431,08/433,05 $(M+H)^+$.

Quá trình tách không đối xứng thứ hai:

Dưới điều kiện SFC trên Whelko 01 (R,R) (kích thước cột: 50*227 mm*mm, tốc độ chảy 360 mL/phút, 690 mg/phun/ tần số: 5,5 phút, 25°C, CO_2 + 20 % EtOH). Phép phân tích không đối xứng đã được thực hiện trên Chiralcel OD-H (kích thước cột: 250*4,6 mm, tốc độ chảy 1 mL/phút ở 30°C bằng cách sử dụng 50/50 heptan/rượu isopropyl chứa 0,1% DEA).

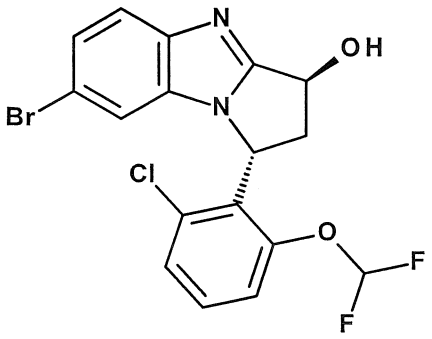
Dưới điều kiện phân tích, chất đồng phân không đối quang rửa giải lần thứ nhất (4,1 phút) cũng là (1S, 3R) hoặc (1S,3S)-7-brom-1-[2-clo-6-(diflometoxy)phenyl]-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]benzimidazol-3-ol.

Dưới điều kiện phân tích, chất đồng phân không đối quang rửa giải lần thứ hai (5,9 phút) là chất đồng phân trans, (1R,3S)-7-brom-1-[2-clo-6-(diflometoxy)phenyl]-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]benzimidazol-3-ol. Làm bay hơi phần kết hợp để tạo ra chất trung gian 20 (4,46 g, 36%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7,55 (m, 3,4 H), 7,31 (m, 1,4 H), 7,12 (d, J 7,8 Hz, 0,6 H), 7,03 (t, J 73,0 Hz, 0,6 H), 6,89 (s, 0,6 H), 6,81 (s, 0,4 H), 6,32 (dd, J 8,4, 5,9 Hz, 1 H), 6,10 (d, J 6,6 Hz, 1 H), 5,32 (m, 0,6 H), 5,26 (t, J 6,9 Hz, 0,4 H), 3,13 (m, 1 H), 2,93 (m, 1 H). là hỗn hợp riêng của của các chất đồng phân hình 6/4. LCMS axit (ES^+) RT 4,40 phút, 429,05/431,08/433,05 $(M+H)^+$.

Trong điều kiện điều chế, thứ tự rửa giải bị đảo ngược.

CHẤT TRUNG GIAN 20

(1R,3S)-7-brom-1-[2-clo-6-(diflometoxy)phenyl]-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]benzimidazol-3-ol



Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế từ quy trình tương tự là phương pháp điều

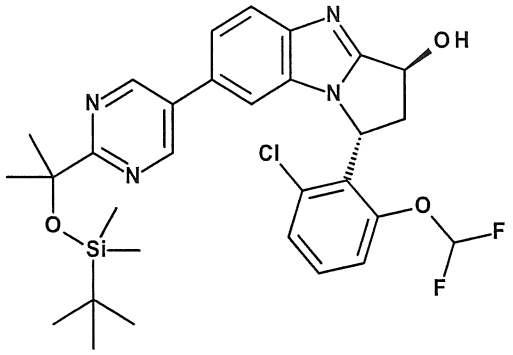
chế chất trung gian 10 bắt đầu từ chất trung gian 19 (3,63 g, 8,450 mmol), triphenylphosphin (2,66 g, 10,14 mmol), và axit axetic (0,5 mL, 9,295 mmol) THF (34 mL), DIAD (2,62 mL, 12,67 mmol) trong 5 ml THF khô để tạo ra 3,6 g (91%) chất trung gian axetat đảo ngược đã dùng trực tiếp ở bước tiếp theo. Sử dụng theo các điều kiện sau.

[(1R,3S)-7-brom-1-[2-clo-6-(diflometoxy)phenyl]-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2a]benzimidazol-3-yl] axetat (4,0 g, 8,480 mmol) được hòa tan trong 40 mL của metanol. Kali cacbonat (1,1 g, 8,48 mmol, 1 đương lượng) được bổ sung vào và phản ứng tiếp tục trong 1 giờ ở nhiệt độ phòng. Làm bay hơi metanol và cặn được hấp thụ trong etyl axetat (50 mL) và nước (20 mL). Rửa lớp hữu cơ bằng nước (2x 20 mL), làm khô trên natri sulfat khan, lọc và cô đặc dưới chân không để tạo ra 4,9 g hợp chất thô đã nêu ở đề mục là ở chất dầu nâu được dùng trực tiếp mà không cần tinh chế thêm.

LCMS bazơ (ES^+) RT 2,46 phút, 428,94 / 430,96/433,16 $(M+H)^+$.

CHẤT TRUNG GIAN 21

(1R,3S)-7-[2-[1-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy-1-metyl-etyl]pyrimidin-5-yl]-1-[2-clo-6-(diflometoxy)phenyl]-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]benzimidazol-3-ol

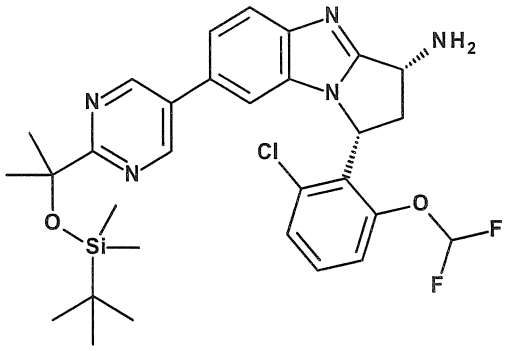


Chất trung gian 20 (4,46 g, 10,38 mmol), chất trung gian 11 (3,92 g, 10,38 mmol) theo quy trình đã mô tả đối với chất trung gian 12 bằng cách sử dụng xesi cacbonat (5,07 g, 15,57 mmol), 1,4-dioxan (37,1 mL, 3,6 mL/mmol), nước (3,7 mL, 0,36 mL/mmol), [1,1' bis(diphenylphosphino)ferroxen]diclopaladi(II) (379,8 mg, 0,5191 mmol, 0,05 đương lượng), sản phẩm thô này được tinh chế bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, 30-100% EtOAc trong hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (5,7 g, hiệu suất 92%).

LCMS axit (ES^+) RT 3,64 phút, 601,29 / 603,21 $(M+H)^+$

CHẤT TRUNG GIAN 22

(1R,3R)-7-[2-[1-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy-1-metyl-etyl]pyrimidin-5-yl]-1-[2-clo-6-(diflometoxy)phenyl]-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]benzimidazol-3-amin



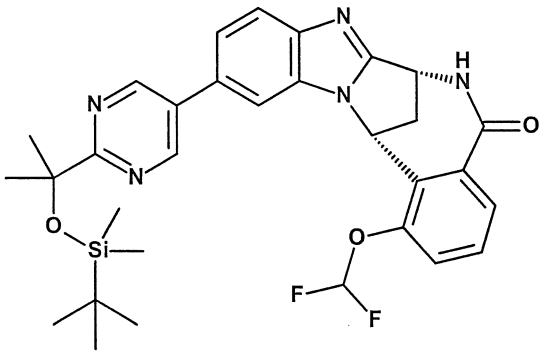
Chất trung gian 22 được điều chế từ chất trung gian 21 theo quy trình đã mô tả đối với chất trung gian 13, bằng cách sử dụng toluen (34 mL), diphenylphosphoryl azit (5,0 mL, 24,22 mmol), 1,8-diazabixyclo[5.4.0]undec-7-en (3,62 mL, 24,22 mmol) cho bước tiếp theo và tetrahydrofuran (172 mL), nước (17 mL), 1 M dung dịch trimetylphosphin trong toluen (34,6 mL, 20,8 mmol) cho bước thứ hai.

Cặn thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, 0-5% MeOH trong DCM, 1% NH_4) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (7 g, hiệu suất 61%).

LCMS bazơ (ES^+) RT 3,49 phút, 600,25 / 602,25 $(M+H)^+$

CHẤT TRUNG GIAN 23

(7R,14R)-11-[2-(2-{[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy}propan-2-yl)pyrimidin-5-yl]-1-(diflometoxy)-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on



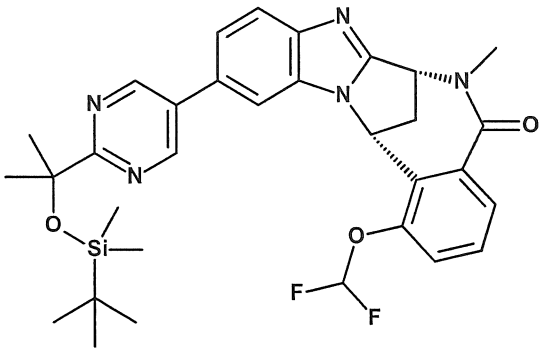
Chất trung gian 23 được điều chế từ chất trung gian 22 (7,00 g, 7,931 mmol) theo quy trình đã mô tả đối với chất trung gian 14 bằng cách sử dụng natri cacbonat (6,181 g, 58,31 mmol), diclo bis(dixyclohexylphosphino)propan] paladi(II) [Pd-133 từ Johnson Matthey] (1,43 g, 0,254 mmol), 1,4-dioxan (95 mL, 12 mL/mmol) và 5 atm khí CO.

Sản phẩm thô này được tinh chế bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, 50-100% EtOAc trong heptan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (3,2 g, hiệu suất 62%) là chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,23 (d, J 6,8 Hz, 1 H), 9,16 (s, 2 H), 8,32 (dd, J 5,9, 3,5 Hz, 1 H), 7,88 (dd, J 51,9, 43,2 Hz, 1 H), 7,84 (s, 1 H), 7,71 (dd, J 8,3, 1,8 Hz, 1 H), 7,60 (m, 3 H), 6,47 (d, J 7,1 Hz, 1 H), 4,99 (t, J 6,8 Hz, 1 H), 3,58 (m, 1 H), 2,85 (d, J 13,4 Hz, 1 H), 1,76 (s, 6 H), 0,95 (s, 9 H), 0,01 (s, 6 H). LCMS bazơ (ES^+) RT 3,43 phút, 592,27 $(M+H)^+$.

CHẤT TRUNG GIAN 24

(7R,14R)-11-[2-(2-{[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy}propan-2-yl)pyrimidin-5-yl]-1-(diflometoxy)-6-metyl-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on

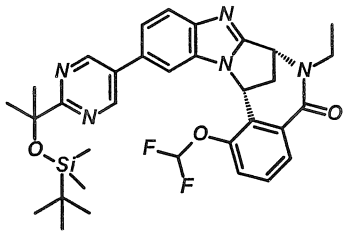


Chất trung gian 23 (1,0 g, 1,690 mmol) được hòa tan trong THF khô (10 mL/g) và tetrabutylamoni iodat (0,250 g, 0,676 mmol) được thêm vào. Ở 0°C, natri hydrua (60% trong dầu khoáng) (0,081 g, 2,028 mmol) được bổ sung vào và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 35 phút. Iodometan (0,727 g, 5,070 mmol) được bổ sung vào và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Nước cất (200 mL) được thêm vào, chiết hỗn hợp bằng etyl axetat (3 x 150 mL). Làm khô lớp hữu cơ kết hợp trên magiê sulfat khan và cô đặc trong chân không. Cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, 50-100% EtOAc trong heptan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (0,868 g, hiệu suất 85%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,95 (s, 2 H), 8,54 (d, 8,2 Hz, 1 H), 7,93 (d, J 8,5 Hz, 1 H), 7,80 (s, 1 H), 7,59 (d, J 8,5 Hz, 1 H), 7,49 (t, J 8,2 Hz, 1 H), 7,37 (d, J 8,2 Hz, 1 H), 6,89 (t, J 72,5 Hz, 1 H), 6,42 (d, J 6,9 Hz, 1 H), 5,30 (d, J 6,7 Hz, 1 H), 3,63 (m, 4 H), 2,99 (d, J 13,6 Hz, 1 H), 1,75 (s, 6 H), 0,92 (s, 9 H), 0,00 (s, 6 H). LCMS bazơ (ES^+) RT 3,51 phút, 606,25 $(M+H)^+$

CHẤT TRUNG GIAN 25

(7R,14R)-11-[2-(2-{[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy}propan-2-yl)pyrimidin-5-yl]-1-(diflometoxy)-6-etyl-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on

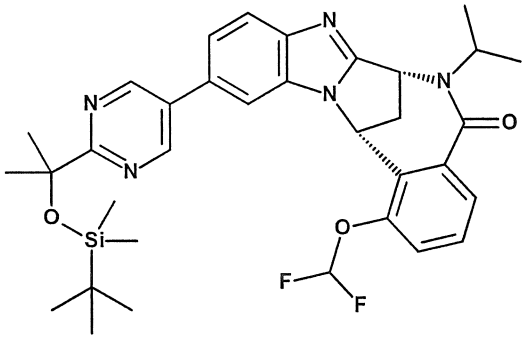


Chất trung gian 23 (0,075 g, 0,127 mmol, 1 đương lượng) được hòa tan trong THF khô (10 mL). Ở 0°C, natri hydrua (60% trong dầu khoáng) (0,008 g, 0,190 mmol) được bổ sung vào và nung nóng hỗn hợp phản ứng ở 65°C trong 2,5 giờ, sau khi đạt đến nhiệt độ phòng và và thêm iodoetan (0,059 g, 0,380 mmol) vào. Sau đó, khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 60 giờ. Ngoài ra, Iodoetan (50 µL) được bổ sung vào và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Nước cất (20 mL) được thêm vào, hỗn hợp được chiết bằng 3 x 20 mL etyl axetat. Làm khô lớp hữu cơ kết hợp trên magiê sulfat khan và cô đặc trong chân không. Tinh chế cặn bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, 50-100% EtOAc trong heptan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn màu trắng (0,069 g, hiệu suất 88%).

LCMS bazơ (ES^+) RT 2,24 phút. 506,23 $(M+H)^+$.

CHẤT TRUNG GIAN 26

(7R,14R)-11-[2-(2-{[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy}propan-2-yl)pyrimidin-5-yl]-1-(diflometoxy)-6-(propan-2-yl)-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on



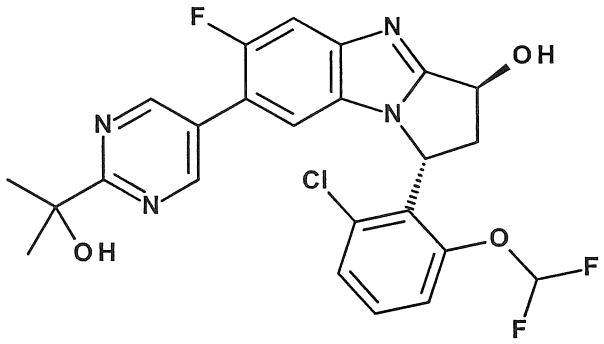
Dung dịch chất trung gian 23 (25 mg, 0,0423 mmoL), kali hydroxit (2,85 mg,

0,0507 mmoL), tetrabutylamoni bromua (12,26 mg, 0,0380 mmoL) và 2-iodopropan (14,36 mg, 0,0845 mmoL) trong THF khô (0,8 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng ngừng lại với nước và chiết bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ với nước muối, làm khô trên magiê sulphat khan và cô đến khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (10 mg) để sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

LCMS bazơ (ES^+) RT 3,60 phút. 534,30 $(M+H)^+$.

CHẤT TRUNG GIAN 27

(1R,3S)-1-[2-clo-6-(diflometoxy)phenyl]-6-flo-7-[2-(1-hydroxy-1-metyl-etyl)pyrimidin-5-yl]-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]benzimidazol-3-ol

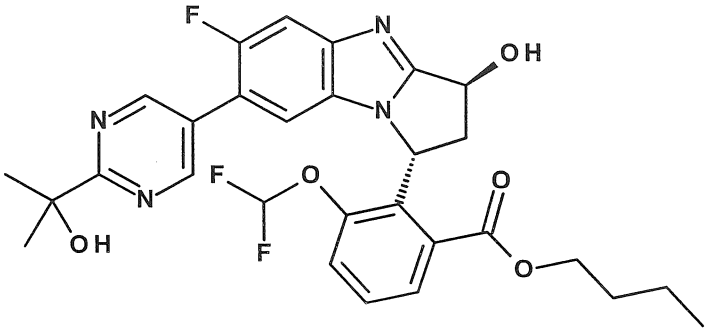


Chất trung gian 27 được điều chế từ chất trung gian 20 (4,61 g, 10,30 mmol), theo quy trình đã mô tả đối với chất trung gian 12, bằng cách sử dụng 2-[5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrimidin-2-yl]propan-2-ol (3,00 g, 11,330 mmol), xesi cacbonat (5,03 g, 15,450 mmol), 1,4-dioxan (37,1 mL), nước (3,7 mL), [1,1'-bis(diphenylphosphino)ferroxen]diclopaladi(II) (376,8 mg, 0,5150 mmol). Sản phẩm thô này được tinh chế bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, 30-100% EtOAc trong heptan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (3,6 g, 69%).

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,77 (s, 1,2 H), 8,73 (s, 0,8 H), 7,59 (d, J = 11,0 Hz, 1 H), 7,37 (m, 2,8 H), 7,23 (m, 0,6 H), 6,99 (d, J = 8,2 Hz, 0,6 H), 6,84 (d, J = 6,5 Hz, 0,6 H), 6,74 (t, J = 72,5 Hz, 0,6 H), 6,70 (d, J = 6,5 Hz, 0,4 H), 6,51 (m, 1 H), 6,02 (dd, J1 = 74,0 Hz, J2 = 71,0 Hz, 0,4 H), 5,77 (dd, J1 = 7,8 Hz, J2 = 3,3 Hz, 0,6 H), 5,68 (d, J = 7,1 Hz, 0,4 H), 4,60 (bs, 1 H), 3,27 (m, 2 H), 1,64 (s, 3,60 H), 1,62 (s, 2,40). LCMS axit (ES^+) RT 1,91 phút. 505,15 / 507,15 $(M+H)^+$.

CHẤT TRUNG GIAN 28

Butyl 3-(diflometoxy)-2-[(1R,3S)-6-flo-3-hydroxy-7-[2-(1-hydroxy-1-metyl-etyl)pyrimidin-5-yl]-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]benzimidazol-1-yl]benzoat



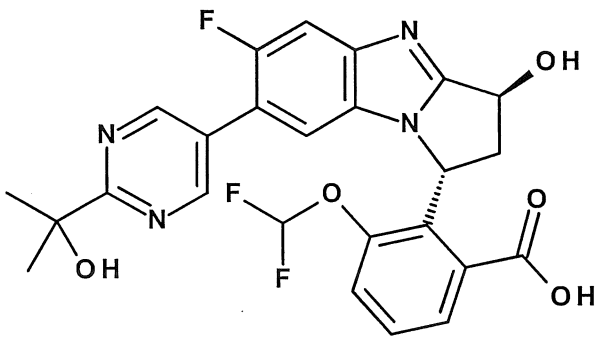
Dung dịch chất trung gian 27 (900 mg, 1,783 mmoL), natri cacbonat (944 mg, 8,913 mmoL), diclo [bis(dixyclohexylphosphino)propan] paladi(II) (54,7 mg, 0,08913 mmol) trong 10 mL 1-butanol được nung nóng trong 16 giờ ở 150°C dưới 4 atm khí CO.

Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong chân không, cặn được hấp thụ trong 50 mL etyl axetat và rửa với 3x 20 mL NaOH 0,1 M. Làm khô lớp hữu cơ trên natri sulphat khan và cô đặc trong chân không. Tinh chế sản phẩm thô bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, 80% EtOAc trong hexan), để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (490 mg, hiệu suất 48,2 %).

LCMS axit (ES^+) RT 2,66 phút. 571,25 $(M+H)^+$.

CHẤT TRUNG GIAN 29

Axit 3-(diflometoxy)-2-[(1R,3S)-6-flo-3-hydroxy-7-[2-(1-hydroxy-1-metyl-etyl)pyrimidin-5-yl]-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]benzimidazol-1-yl]benzoic



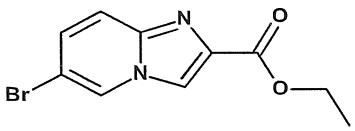
Chất trung gian 28 (470 mg, 0,8237 mmoL) được hòa tan trong 4,7 mL metanol. 5 N dung dịch natri hydroxit (0,3295 mL, 1,647 mmol) được bổ sung vào và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ phòng trong 48 giờ. Trung hòa hỗn hợp phản ứng với HCl 1N và làm bay hơi dung môi. Dung dịch chứa nước được chiết với etyl axetat (3 x 25 mL), làm khô lớp

hữu cơ kết hợp trên magiê sulphat và cô đặc trong chân không để tạo ra 511 mg hợp chất thô nêu ở đề mục sử dụng được mà không cần phải tinh chế.

LCMS axit (ES^+) RT 2,05 phút, 515,17 $(M+H)^+$.

CHẤT TRUNG GIAN 30

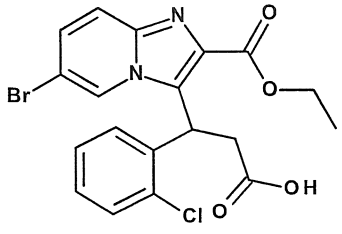
Etyl 6-bromimidazo[1,2-a]pyridin-2-carboxylat



Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế theo quy trình đã tạo ra trong đơn sáng chế quốc tế WO 2014/009295.

CHẤT TRUNG GIAN 31

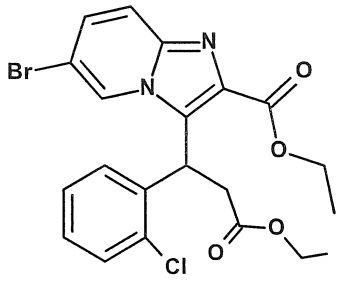
axit 3-(6-brom-2-etoxycacbonyl-imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-3-(2-clophenyl)propanoic



Chất trung gian 30 (8 g, 29,73 mmol), 2-clobenzaldehyt (6,7 ml, 59,58 mmol), 2,2-dimetyl-1,3-dioxan-4,6-dion (8,6 g, 59,67 mmol), L-prolin (170 mg, 1,48 mmol) và $MgSO_4$ (11 g, 91,39 mmol) trong axetonitril (80 mL) được nung nóng ở 90°C trong 33 giờ, tiếp tục bằng 100°C 15 giờ. Phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, và lọc chất rắn, và rửa với metanol (2 x 50 mL). Cô dịch lọc đặc trong chân không và được nghiền với dietyl ete (50 mL) và nghiền bằng sóng âm trong 10 phút và lọc gôm đã thu được và rửa qua bằng dietyl ete (2 x 50 mL) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn màu be (10,2 g, 76%). ^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 8,79 (s, 1H), 7,74 (d, J 7,7 Hz, 1H), 7,67 – 7,55 (m, 2 H), 7,43 – 7,34 (m, 2 H), 7,34 – 7,20 (m, 1H), 5,56 (dd, J 9,5, 6,0 Hz, 1H), 4,35 (qt, J 7,4, 3,7 Hz, 2H), 3,70 (dd, J 16,7, 9,5 Hz, 1H), 3,40 (dd, J 16,7, 6,0 Hz, 1H), 1,34 (t, J 7,1 Hz, 3H). LCMS (ES^+) RT 1,24 phút, 451,0/453,0 $(M+H)^+$.

CHẤT TRUNG GIAN 32

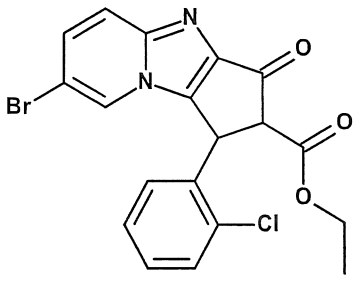
Etyl 6-brom-3-[1-(2-clophenyl)-3-etoxy-3-oxo-propyl]imidazo[1,2-a]pyridin-2-carboxylat



Thionyl clorua (4 ml, 55,14 mmol) được bổ sung vào dung dịch chất trung gian 31 (10,2 g, 20,1 mmol) đã khuấy trong EtOH (100 mL) ở 0°C. Làm ấm hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 20 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong chân không và nghiền cặn đã được tạo ra với EtOAc (100 mL) và rửa với $NaHCO_3$ bão hòa (100 mL) và được chiết tiếp với EtOAc (2 x 50 mL). Rửa các lớp hữu cơ kết hợp với nước (50 mL), nước muối (50 mL), làm khô trong natri sulfat, lọc và cô đặc trong chân không. Tinh chế cặn bằng phương pháp sắc ký (SiO_2, 0-100% EtOAc trong heptan) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là chất gôm màu da cam (8,2 g, 85%). ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,40 (s, 1H), 7,65 (dd, J 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,55 (d, J 9,5 Hz, 1H), 7,34 (dd, J 7,9, 1,4 Hz, 1H), 7,28 (dd, J 9,5, 1,8 Hz, 1H), 7,27 – 7,23 (m, 1H), 7,20 (td, J 7,6, 1,6 Hz,1H), 5,44 (dd, J 9,8, 5,6 Hz, 1H), 4,42 (q, J 7,1 Hz, 2H), 4,09 – 3,94 (m, 2 H), 3,82 (dd, J 16,6, 9,9 Hz, 1H), 3,26 (dd, J 16,6, 5,5 Hz, 1H), 1,40 (t, J 7,1 Hz, 3H), 1,12 (t, J 7,1 Hz, 3H). LCMS (ES^+) RT 1,44 phút, 479,0/481,0 $(M+H)^+$.

CHẤT TRUNG GIAN 33

Etyl 7-brom-1-(2-clophenyl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-xyclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]pyridin-2-carboxylat

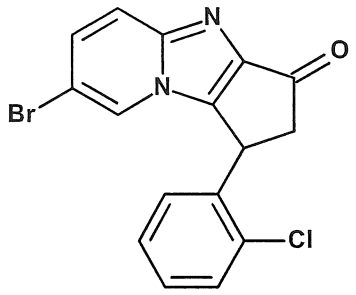


Chất trung gian 32 (4 g, 8,34 mmol) được làm bay hơi đồng thời hai lần với

toluen (50 mL) và cặn hòa tan trong toluen khan (400 mL) và khử khí với N_2(g) trong 5 phút. Làm mát hỗn hợp với -10°C (nhiệt độ bên ngoài) và sau đó thêm bằng cách nhỏ giọt 25% trọng lượng/trọng lượng dung dịch kali 2-metylbutan-2-olat trong toluen (7,5 mL, 13,37 mmol) và khuấy trong 30 phút ở -10°C. Ngừng hỗn hợp phản ứng lại bằng axit axetic (2 mL) và pha loãng với nước (200 mL), chiết bằng EtOAc (2 x 200 mL). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa với dung dịch bicacbonat (100 mL) bão hòa, nước muối (100 mL), làm khô trong natri sulfat, lọc và cô đặc trong chân không tạo ra hợp chất nêu ở đề mục chất rắn màu vàng nhạt (3,3 g, 82%). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,77 (s, 1H), 7,65 (d, J 9,8 Hz, 1H), 7,52 (d, J 6,7 Hz, 1H), 7,40 (dd, J 9,8, 1,5 Hz, 1H), 7,32 (t, J 8,3 Hz, 1H), 7,25 – 7,15 (m, 1H), 6,67 (s, 1H), 5,59 (s, 1H), 4,30 (q, J 7,1 Hz, 2H), 3,89 (s, 1H), 1,33 (t, J 7,1 Hz, 3H). LCMS (ES^+) RT 1,35 phút, 433,0/435,0 $(M+H)^+$.

CHẤT TRUNG GIAN 34

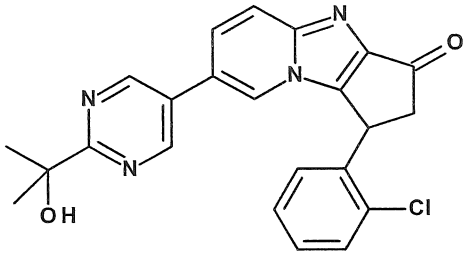
7-brom-1-(2-clophenyl)-1,2-dihydro-3H-xyclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]pyridin-3-on



Chất trung gian 33 (3,2 g, 6,64 mmol) được hòa tan trong DMSO (50 mL) và sau đó nung nóng nước (10 mL) ở 100°C trong 48 giờ. Phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng và đổ vào nước đá và đặt ở đó trong 1 giờ. Lọc lớp cặn đã tạo ra và rửa với nước để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục chất rắn màu vàng nhạt (2,5 g, 99%). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,81 (s, 1H), 7,65 (dd, J 9,8, 0,8 Hz, 1H), 7,52 (d, J 8,0 Hz, 1H), 7,38 (dd, J 9,8, 1,8 Hz, 1H), 7,29 (td, J 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,21 (t, J 7,4 Hz, 1H), 6,77 (s, 1H), 5,22 (s,1H), 3,73 (dd, J 18,4, 7,1 Hz, 1H), 2,92 (d, J 19,0 Hz, 1H). LCMS (ES^+) RT 1,27 phút, 361,0/363,0 $(M+H)^+$.

CHẤT TRUNG GIAN 35

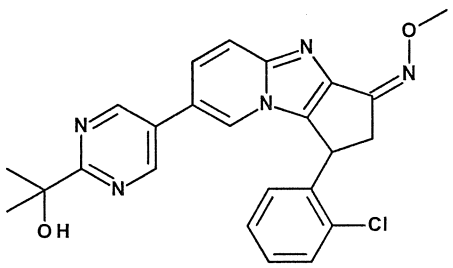
1-(2-clophenyl)-7-[2-(2-hydroxypropan-2-yl)pyrimidin-5-yl]-1,2-dihydro-3H-xyclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]pyridin-3-on



Chất trung gian 34 (1 g, 2,65 mmol), 2-[5-(tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrimidin-2-yl]propan-2-ol (0,84 g, 3,19 mmol) được hòa tan trong dioxan (40 mL) sau đó bổ sung 2M dinatri cacbonat (4 mL) vào và hỗn hợp được khử khí với N_2 trong 5 phút. Bis[3-(diphenylphosphanyl)xyclopenta-2,4-dien-1-yl]iron; diclometan; diclopaladi (108 mg, 0,13 mmol) được bổ sung vào và phản ứng được nung nóng trong 80°C trong 1,5 giờ. Sau đó làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ phòng, và pha loãng với nước (50 mL) và chiết bằng EtOAc (3 x 50 mL). Rửa các lớp hữu cơ kết hợp với nước muối (50 mL), làm khô trong natri sulfat, lọc, cô đặc trong chân không. Tinh chế cặn bằng phương pháp sắc ký, (SiO_2, 10-100% EtOAc trong heptan) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn màu nâu sáng (1,1 g, 96%). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,81 (s, 2 H), 7,91 (d, J 9,6 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,53 (dd, J 9,5, 1,6 Hz, 2H), 7,29 (td, J 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,21 (t, J 7,4 Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 5,31 (s, 1H), 4,45 (s, 1H), 3,77 (dd, J 18,3, 7,0 Hz, 1H), 2,99 (d, J 18,9 Hz, 1H), 1,63 (s, 6H). LCMS (ES^+) RT 1,14 phút, 419,0/421,0 $(M+H)^+$.

CHẤT TRUNG GIAN 36

2-{5-[(1-(2-clophenyl)-3-(metoxyimino)-2,3-dihydro-1H-xyclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]pyridin-7-yl]pyrimidin-2-yl}propan-2-ol

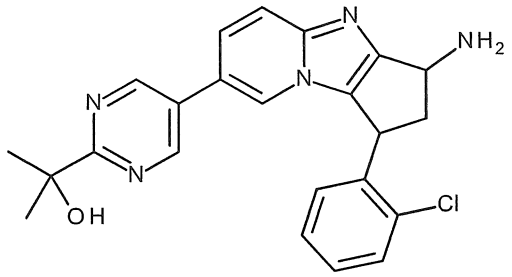


Chất trung gian 35 (500 mg, 1,11 mmol), O-metylhydroxylamin hydroclorua (185 mg, 2,22 mmol) và natri axetat (182 mg, 2,22 mmol) trong etanol (20 mL) được nung nóng ở 85°C trong 6 giờ. Làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ phòng, cô đặc trong

chân không rồi pha loãng với dung dịch natri bicacbonat (50 mL) bão hòa và chiết bằng EtOAc (3 x 50 mL). Rửa các lớp hữu cơ kết hợp với nước muối (25 mL), làm khô trong natri sulfat, lọc, cô đặc trong chân không tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn màu be (500 mg, 95%). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,80 (d, J 1,1 Hz, 2H), 7,98 - 7,73 (m, 2 H), 7,54 - 7,36 (m, 2 H), 7,26 (s, 2 H), 6,94 - 6,64 (m, 1H), 5,31 - 5,09 (m, 1H), 4,48 (d, J 9,5 Hz, 1H), 4,07 (d, J 53,7 Hz, 3H), 3,97(dd, J 18,2, 7,9 Hz, 1H), 3,23 - 3,10 (m, 1H), 1,56 (s, 6H). LCMS (ES^+) RT 1,17 và 1,29 phút, 448,0/450,0 $(M+H)^+$.

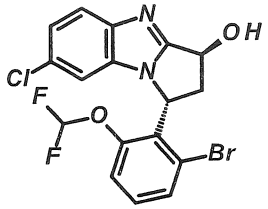
CHẤT TRUNG GIAN 37

2-{5-[3-amino-1-(2-clophenyl)-2,3-dihydro-1H-xyclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]pyridin-7-yl]pyrimidin-2-yl}propan-2-ol



Dung dịch chất trung gian 36 (500 mg, 1,12 mmol), 7M Amoniac trong MeOH (0,64 mL) trong metanol (50 mL) đi qua thiết bị Raney Nickel với tốc độ chảy là 1 mL/phút, 60 thanh áp suất hydro ở 80°C trong lò phản ứng hydro hóa dòng chảy liên tục H-Cube®. Quy trình này được lặp lại ba lần và hỗn hợp được cô đặc trong chân không. Tinh chế cặn bằng HPLC điều chế tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn màu trắng (300 mg, 64%). Hỗn hợp cis/trans có tỷ lệ 1,6:1 là chất đồng phân không đối quang bị phân lập. ^{1}H NMR, chất đồng phân không đối quang cis, (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,78 (s, 2 H), 7,74 (d, J 20,0 Hz, 2H), 7,51 - 7,44 (m, 1H), 7,40 - 7,33 (m, 1H), 7,24 - 7,17 (m, 2 H), 7,14 (t, J 7,5 Hz, 1H), 7,00 (dd, J 7,6, 1,6 Hz, 1H), 4,96 (dd, J 8,1,6,0 Hz, 1H), 4,59 (dd, J 7,4, 5,7 Hz, 3H), 3,69 (dt, J 13,5, 8,1 Hz, 1H), 2,11 (dt, J 13,4, 5,6 Hz, 1H), 1,61 (s, 6H). LCMS (ES^+) RT 1,60 phút (cis) và 1,65 phút (trans), 420,0/422,0 $(M+H)^+$.

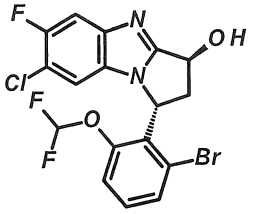
CHẤT TRUNG GIAN 38



(1R,3S)-7-clo-1-[2-brom-6-(diflometoxy)phenyl]-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]benzimidazol-3-ol

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế theo trình tự các bước tương tự với trình tự các bước đã mô tả trong chất trung gian 10 bắt đầu từ 2-brom-6-hydroxy-benzaldehyt và sử dụng 4-clo-2-flo-nitrobenzen thay vì 1-brom-2,5-diflo-4-nitrobenzen trong bước tổng hợp thứ năm.

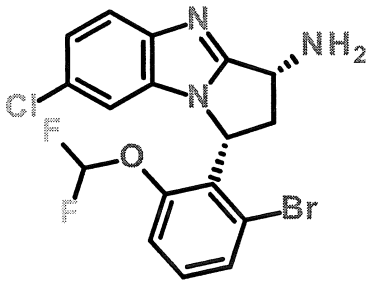
CHẤT TRUNG GIAN 39



(1R,3S)-7-clo-1-[2-brom-6-(diflometoxy)phenyl]-6-flo-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]benzimidazol-3-ol

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế theo trình tự các bước tương tự với trình tự các bước đã mô tả trong chất trung gian 10 bắt đầu từ 2-brom-6-hydroxy-benzaldehyt và sử dụng 1-clo-2,5-diflo-4-nitrobenzen, thay vì 1-brom-2,5-diflo-4-nitrobenzen trong bước tổng hợp thứ năm.

CHẤT TRUNG GIAN 40

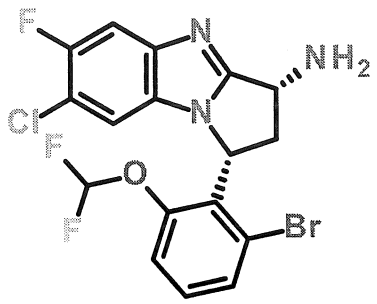


(1R,3R)-1-[2-brom-6-(diflometoxy)phenyl]-7-clo-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]benzimidazol-3-amin

Chất trung gian 38 (5 g, 11,64 mmol) được tạo huyền phù trong toluen (22 mL) và làm mát đến 0°C trước khi bổ sung diphenylphosphoryl azit (3,4 mL, 15 mmol) và 1,8-

diazabixyclo[5.4.0]undec-7-en (2,5 mL, 16 mmol). Hỗn hợp được làm ấm đến nhiệt độ phòng và khuấy trong 2 giờ và sau đó ở 45°C qua đêm. Pha loãng hỗn hợp phản ứng với EtOAc (150 mL) và pha hữu cơ rửa với dung dịch amoni clorua bão hòa (50 mL) sau đó là dung dịch natri bicacbonat (50 mL) bão hòa, và cô đặc trong chân không. Do đó, lớp cặn thô thu được hòa tan trong THF (100 mL) và nước (10 mL), trimetylphosphin (17,46 mL, 17,46 mmol) được bổ sung vào và khuấy hỗn hợp phản ứng qua đêm. Hỗn hợp được cô đặc trong chân không, phân tách giữa EtOAc (200 mL) và nước (150 mL). Lớp hữu cơ được chiết bằng 0,2M HCl aq (3 x 200 mL). Khuấy lớp axit kết hợp trong bể nước đá, trong khi bổ sung 10% dung dịch NaOH vào bằng cách khuấy cho đến khi độ pH tăng đến 10. Tiếp tục khuấy trong hơn 15 phút để hoàn thành quá trình kết tủa. Lọc lớp kết tủa, rửa qua bằng nước (20 mL), sau đó làm khô dưới máy hút trong 10 phút trước khi làm khô trong điều kiện chân không cao qua đêm để tạo ra 3,92 g (78%) hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn màu trắng. LCMS bazơ: RT 1,96 phút. (ES+) 428/430 $(M+H)^+$

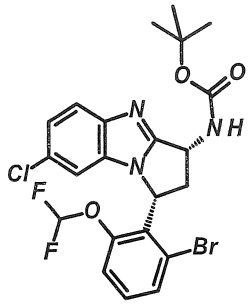
CHẤT TRUNG GIAN 41



(1R,3R)-1-[2-brom-6-(diflometoxy)phenyl]-7-clo-6-flo-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]benzimidazol-3-amin

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế từ chất trung gian 39 bằng cách sử dụng quy trình thử nghiệm đã mô tả cho phương pháp điều chế chất trung gian 40. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký cột qua gel axit silixic sử dụng EtOAc/MeOH (100/0 đến 70/30) để rửa giải, tạo ra 15 g (83%) hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn vô định hình. LCMS bazơ: RT 2,04 phút. (ES+) 446/448 $(M+H)^+$.

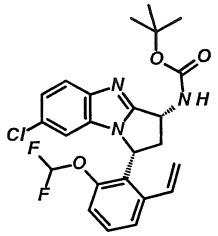
CHẤT TRUNG GIAN 42



tert-butyl {(1R,3R)-1-[2-brom-6-(diflometoxy)phenyl]-7-clo-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]benzimidazol-3-yl}cacbamat

Để dung dịch chất trung gian 40 (700 mg, 2 mmol) trong DCM (10 mL), ở 0°C, được thêm nhỏ giọt trietylamin (500 µL, 4 mmol) và cho nhỏ giọt di-tert-butyl dicacbamat (400 mg, 2 mmol). Khuấy phản ứng ở 0°C trong 1 giờ và ở nhiệt độ phòng qua đêm. Đổ hỗn hợp phản ứng vào nước đá (20 mL) và chiết lớp nước bằng DCM (3 x 10 mL). Làm khô lớp hữu cơ kết hợp trên Na_2SO_4, lọc và cô đặc trong chân không. Tinh chế cặn bằng sắc ký cột qua gel axit silixic (heptan/EtOAc 2/8), tạo ra 626 mg (70 %) hợp chất nêu ở đề mục. LCMS bazơ (ES+) RT 2,92 phút, 528,0/530,0 (M+H)+

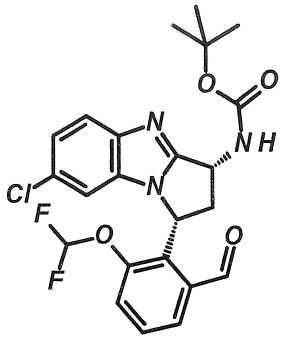
CHẤT TRUNG GIAN 43



tert-butyl {(1R,3R)-7-clo-1-[2-(diflometoxy)-6-ethenylphenyl]-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]benzimidazol-3-yl}cacbamat

Chất trung gian 42 (250 mg, 0,473 mmol), kali vinyltrifloborat (92,3 mg, 0,662 mmol), xesi cacbonat (308 mg, 0,944 mmol), và phức hợp 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferroxen-clo paladi(II) diclorua diclometan (19,3 mg, 0,0236 mmol) được đặt vào ống, và làm đầy với khí argon. Khử khí 1,4 dioxan (5 mL) và nước (0,5 mL) được bổ sung và huyền phù đặc tạo thành được khuấy ở 110°C qua đêm. Làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường xung quanh, lọc và cô đặc trong chân không. Tinh chế sản phẩm thô bằng phương pháp HPLC pha đảo điều chế (điều kiện cơ bản) để tạo ra 175 mg (78%) hợp chất nêu ở đề mục. LCMS bazơ (ES+) RT 2,91 phút, 476/478(M+H)+.

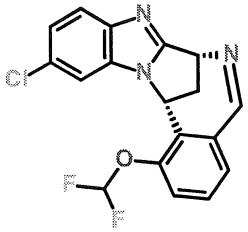
CHẤT TRUNG GIAN 44



tert-butyl {(1R,3R)-7-clo-1-[2-(diflometoxy)-6-formylphenyl]-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]benzimidazol-3-yl}cacbamat

Chất trung gian 43 (25 mg, 0,0526 mmol) được hòa tan trong 1,4 dioxan (0,4 mL) và nước (0,1 mL). Ở 0°C, natri periodat (34 mg, 0,158 mmol) tiếp tục bằng Osimi tetroxit (26 µl, 0,0021 mmol) được bổ sung. Làm ấm hỗn hợp phản ứng tới nhiệt độ phòng và khuấy qua đêm. Sau đó pha loãng phản ứng với EtOAc (2 mL) và nước (2 mL). Chiết lớp nước bằng EtOAc (2 x 2 mL). Rửa các lớp hữu cơ kết hợp với dung dịch natri thiosulfat (2 mL) bão hòa, nước muối, làm khô trên magiê sulphat, lọc và cô đặc dưới chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục để sử dụng được mà không cần phải tinh chế. LCMS bazơ (ES+) RT 2,65 phút, 478/480(M+H)+

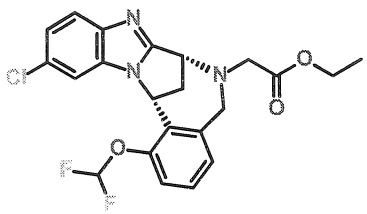
CHẤT TRUNG GIAN 45



(7R,14R)-11-clo-1-(diflometoxy)-7,14-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin

Chất trung gian 44 (0,0525 mmol) được hòa tan trong DCM/TFA (1/1). Khuấy hỗn hợp phản ứng tới nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Sau đó cô đặc hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là muối TFA để sử dụng được mà không cần phải tinh chế. LCMS bazơ (ES+) RT 2,29 phút, 360/362 (M+H)+

CHẤT TRUNG GIAN 46

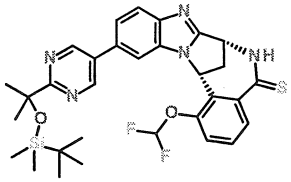


Etyl [(7R,14R)-11-clo-1-(diflometoxy)-5,14-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-6(7H)-yl]axetat

Hợp chất ví dụ 12 (120 mg, 0,332 mmol) được hòa tan trong DMF (1 mL). Kali cacbonat (2 đương lượng, 0,663 mmol) và etyl bromaxetat (1,2 đương lượng, 0,398 mmol) được bổ sung và khuấy hỗn hợp phản ứng tới nhiệt độ phòng trong 1 giờ.

Hỗn hợp được lọc, rửa qua bằng EtOAc và loại bỏ các chất dễ bay hơi trong chân không. Cặn được hấp thụ với EtOAc, rửa với nước, làm khô trên magiê sulphat, lọc và cô đặc trong chân không. Tinh chế hợp chất thô bằng cách pha đảo sắc ký để tạo ra 34 mg (23%) hợp chất nêu ở đề mục. LCMS (ES+) 448/450 $(M+H)^+$

CHẤT TRUNG GIAN 47



(7R,14R)-11-[2-(2-{[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy}propan-2-yl)pyrimidin-5-yl]-1-(diflometoxy)-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-thion

Chất trung gian 23 (150 mg, 0,254 mmol) được hòa tan trong toluen (6 mL) trước khi bổ sung chất phản ứng Lawesson (114 mg, 0,28 mmol). Huyền phù đặc được nung nóng qua đêm ở 120°C. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong chân không, và thu được cặn trong DCM và lọc thông qua một bảng gel axit silixic bằng cách rửa giải với DCM/MeOH (1/1) để tạo ra 195 mg hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn màu nâu sử dụng được mà không cần phải tinh chế. LCMS axit (ES+) RT 3,74 phút. $608(M+H)^+$.

CHẤT TRUNG GIAN 49

(S)-N-[(1Z)-(2-clo-6-metoxyphenyl)metyliden]-2-metylpropan-2-sulfinamit

Làm mát (0°C) dung dịch 2-clo-6-metoxybenzaldehyt (15 g, 87,93 mmol) trong tetrahydrofuran (180 mL) được bổ sung lần lượt (S)-2-metylpropan-2-sulfinamit (11,7 g, 96,7 mmol), trikali phosphat (56 g, 264 mmol) và dikali hydro phosphat (46 g, 263,8 mmol). Bỏ ra khỏi bể làm mát và khuấy huyền phù thu được ở nhiệt độ phòng trong 18

giờ. Lọc hỗn hợp phản ứng qua lọc xelit. Rửa giải dịch lọc với EtOAc (250 mL), rửa với nước muối (200 mL), làm khô trong natri sulfat, lọc và cô đặc trong chân không để thành cặn thô. Tinh chế sản phẩm thô bằng phương pháp sắc ký cột nhanh (0-50% EtOAc/heptan) để tạo ra 22,7 g (94%) hợp chất nêu ở đề mục chất rắn màu vàng nhạt. LC/MS: phương pháp 6 (ES+) RT 1,61 phút, 274,1(M+H)$^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, dung dịch clorofom-d) δ 8,95 (m, 1H), 7,33 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 7,07 (dd, J = 8,1, 0,8 Hz, 1H), 6,95 – 6,84 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 1,29 (s, 9H).

CHẤT TRUNG GIAN 50

(S)-N-[(1R)-1-(2-clo-6-metoxyphenyl)but-3-en-1-yl]-2-metylpropan-2-sulfinamit

Để chất huyền phù của bột kẽm (27,9 g, 426,5 mmol) trong THF khan (100 mL) được bổ sung vào 1,2-dibrometan (620 µL, 7,19 mmol) và hỗn hợp nung nóng trong 70°C. Sao 10 phút ở nhiệt độ này, tắt quy trình nung nóng và khuấy phản ứng trong hơn 30 phút (nhiệt độ bên trong khoảng 50°C) và làm mát từ từ ở nhiệt độ phòng trong hơn 20 phút. Sau đó thêm nhỏ giọt clo(trimetyl)silan (910 µL, 7,17 mmol). Thu được bọt sủi và tỏa nhiệt khoảng ~ 40°C, cùng với sự đông lại của kẽm. Phản ứng được nung nóng trong 50°C trong 10 phút sau đó làm mát đến nhiệt độ phòng. Sau đó thêm nhỏ giọt 3-Bromprop-1-en (18,5 mL, 213,8 mmol) ở nhiệt độ phòng. Xuất hiện tỏa nhiệt ở khoảng ~ 50°C quá trình bổ sung và kiểm soát tỷ lệ bổ sung để duy trì sự tỏa nhiệt. Sau khi hoàn thành việc bổ sung, huyền phù màu xám thu được nung nóng ở 70°C trong 15 phút, sau đó làm mát lần đầu ở nhiệt độ phòng, trong hơn 30 phút, sau đó là -40°C. THF khan (350 ml) được thêm vào, sau đó dung dịch chất trung gian 49 (19,5 g, 71,1 mmol) đã làm mát trước đó trong THF khô (100 mL) được thêm nhỏ giọt vào trong khi duy trì nhiệt độ phản ứng trong ở giữa -35 và -40°C, sau đó khuấy hỗn hợp thu được ở -40°C trong 1 giờ. Làm ấm phản ứng tới nhiệt độ phòng, gạn ra và lọc thông qua phễu thêu kết để loại bỏ kẽm thừa. Rửa chất rắn với THF (2 x 80 mL). Đổ dịch lọc vào dung dịch amono clorua bão hòa (500 mL) và lắc mạnh, sau đó chiết bằng EtOAc (2 x 500mL). Rửa các lớp hữu cơ kết hợp với nước muối (500 mL), làm khô trong natri sulfat, lọc và cô đặc trong chân không để tạo ra ~56 g chất dầu thô màu vàng. Tinh chế sản phẩm bằng cách pha đảo sắc ký cột nhanh (rửa giải 0-100% MeCN (+0,1% NH_4OH)/H_2O (+0,1% NH_4OH)). Các phân đoạn sạch được chiết bằng EtOAc (2 x 3 L). Chất hữu cơ kết hợp được làm khô trong natri sulfat, lọc và cô đến khô dưới chân không để tạo ra 16,8 g (74 %) hợp chất nêu ở đề mục là chất dầu nhớt không màu. LC/MS: phương pháp 6 (ES+) RT 1,63 phút, 316,1 (M+H)+. ^{1}H NMR (250 MHz, dung dịch clorofom-d) δ 7,14 (t, J = 8,2 Hz, 1H),

6,97 (dd, J = 8,1, 0,9 Hz, 1H), 6,87 – 6,72 (m, 1H), 5,70 (ddt, J = 17,1, 10,1, 7,2 Hz, 1H), 5,26 – 4,91 (m, 2 H), 4,53 (s, 1H), 3,86 (s, 3H), 2,81 (dtt, J = 21,4, 13,8, 7,6 Hz, 2H), 1,10 (s, 9H).

CHẤT TRUNG GIAN 51

(1R)-1-(2-clo-6-metoxyphenyl)but-3-en-1-amin

Chất trung gian 50 (12,7 g, 40,21 mmol) được hòa tan trong dietyl ete (40 mL) và etanol (20 mL) sau ðó bổ sung 4M hydro clorua trong 1,4-dioxan (31 mL) được bổ sung vào và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 45 phút. Hỗn hợp phản ứng được phân tách giữa nước (150 mL) và dietyl ete (150 mL). Lớp hữu cơ được chiết lại với 1M dung dịch HCl (150 mL). Các lớp nước được kết hợp lại, bazơ hóa ở pH 10 bằng cách thêm vào 6M dung dịch NaOH và chiết bằng EtOAc (2 x 200 mL). Làm khô lớp hữu cơ kết hợp trên Na_2SO_4 và cô đến khô dưới chân không để tạo ra 9,19 g (97%) hợp chất nêu ở đề mục là chất dầu nhớt màu vàng nhạt. LC/MS: phương pháp 6 (ES+) RT 1,49 phút, 212,3 $(M+H)^+$. ^1H NMR (500 MHz, dung dịch clorofom-d) δ 7,10 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 6,96 (dd, J = 8,1, 0,9 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,77 (ddt, J = 17,2, 10,2, 7,2 Hz; 1H); 5,11 - 4,92 (m, 2 H), 4,56 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 2,61 (hept, J = 7,3, 6,9 Hz, 2H).

CHẤT TRUNG GIAN 52

tert-butyl-[1-[5-(2,5-diflo-4-nitro-phenyl)pyrimidin-2-yl]-1-metyl-etoxy]-dimetyl-silan

Hợp chất nêu ở đề mục có thể được điều chế từ chất trung gian 11 và 1-brom-2,5-diflo-4-nitro-benzen bằng paladi xúc tác liên hợp Suzuki theo phương pháp tương tự với phương pháp đã mô tả trong chất trung gian 12.

CHẤT TRUNG GIAN 53

5-(2-{2-[(tert-butyldimetylsilyl)oxy]propan-2-yl}pyrimidin-5-yl)-N-[(1R)-1-(2-clo-6-metoxyphenyl)but-3-en-1-yl]-4-flo-2-nitroanilin

Chất trung gian 51 (2,51 g, 10,67 mmol) và chất trung gian 52 7 (4,96 g, 10,9 mmol) được hòa tan trong axetonitril (40 mL) và K_2CO_3 (4,4 g, 31,84 mmol) được thêm vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 80°C qua đêm. Pha loãng hỗn hợp phản ứng với EtOAc (100 mL) và rửa với nước (2 x 75 mL), sau đó là nước muối (75 mL), làm khô (Na_2SO_4) và cô đến khô dưới chân không để tạo ra 7 g (98%) hợp chất nêu ở đề mục là chất gôm màu da cam. LC/MS: phương pháp 6 (ES+) RT 2,64 phút, 601,1 $(M+H)^+$. ^1H NMR (500 MHz, dung dịch clorofom-d) δ 8,94 - 8,74 (m, 3H), 7,99 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 7,18 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 6,83 (d, J = 8,2 Hz,1H), 5,80 (ddt, J = 17,2, 10,1,

7,1 Hz, 1H), 5,48 - 5,25 (m, 1H), 5,16 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 5,07 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,04 - 2,86 (m, 1H), 2,79 (dt, J = 13,3, 6,5 Hz, 1H), 1,70 (d, J = 4,4 Hz, 6H), 0,90 (s, 9H), -0,02 (s, 6H).

CHẤT TRUNG GIAN 54

(3R)-3-{[5-(2-{2-[(tert-butyldimetylsilyl)oxy]propan-2-yl}pyrimidin-5-yl)-4-flo-2-nitrophenyl]amino}-3-(2-clo-6-metoxyphenyl)propanal

Kali dioxido(dioxo)osimi hyđrat (2:1:2) (75 mg, 0,2 mmol) được bổ sung vào trong một phần dung dịch đã khuấy của chất trung gian 53 (6,85 g, 10,25 mmol), natri periodat (13,1 g, 61,25 mmol) và 2,6-dimetylpyridin (2,4 mL, 20,67 mmol) trong hỗn hợp có tỷ lệ 3:1 của 1,4-dioxan và nước (240 mL). Khuấy hỗn hợp qua đêm và sau đó bổ sung natri thiosulfat (11,3 g, 71,47 mmol) và khuấy hỗn hợp thu được trong 30 phút trước khi pha loãng với DCM (200 mL) và nước (200 mL). Hỗn hợp biphasic được khuấy trong hơn 15 phút, sau đó tách hai lớp ra và chiết lại lớp nước với DCM (2 x 100 mL). Dịch chiết hữu cơ gom được làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô đặc trong chân không để tạo ra 8,5 g hợp chất nêu ở đề mục là chất gôm màu da cam. LC/MS: phương pháp 6 (ES+) RT 2,74 phút, 603,1 $(M+H)^+$. ^1H NMR (250 MHz, dung dịch clorofom-d) δ 9,81 (s, 1H), 8,87 (d, J = 1,6 Hz, 2H), 8,24 - 8,07 (m, 1H), 7,99 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,02 (dd, J = 8,1, 1,0 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,03 (td, J = 9,3, 5,0 Hz, 1H), 5,62 - 5,45 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,53 (ddd, J = 17,6, 8,9, 1,6 Hz, 1H), 3,01 (dd, J = 17,8, 4,8 Hz, 1H), 1,71 (s, 6H), 0,91 (s, 9H), -0,01 (s, 6H).

CHẤT TRUNG GIAN 55

(R)-N-[(1Z,3R)-3-{[5-(2-{2-[(tert-butyldimetylsilyl)oxy]propan-2-yl}pyrimidin-5-yl)-4-flo-2-nitrophenyl]amino}-3-(2-clo-6-metoxyphenyl)propyliden]-2-metylpropan-2-sulfinamit

Trong dung dịch chất trung gian 54 (8,5 g, 10,29 mmol) và (R)-2-metylpropan-2-sulfinamit (1,25 g, 10,3 mmol) trong DCM (50 mL) được thêm nhỏ giọt titan(4+) tetrapropan-2-olat (6,1 mL, 20,6 mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở 40°C trong môi trường nitơ trong 3 giờ và 20 phút. Phản ứng được pha loãng với DCM (100 mL) sau đó làm ngưng phản ứng lại bằng cách bổ sung nước muối (50 mL). Huyền phù dính thu được lọc qua xelit và xelit rửa thêm với DCM (2 x 100 mL) và nước (100 mL). Bộ lọc bị tách ra và chiết lại lớp nước với DCM (100 mL). Làm khô lớp hữu cơ kết hợp (Na_2SO_4) và cô đến khô dưới chân không để tạo ra xấp xỉ 8 g chất gôm thô màu cam. Tinh chế sản phẩm thô trên slica gel (DCM/EtOAc 100/0 đến 95/5) để tạo ra 3,61 g (50%) hợp chất

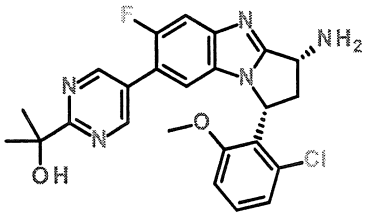
nêu ở đề mục là chất gôm màu da cam. LC/MS: phương pháp 6 (ES+) RT 2,56 phút, 706,1 $(M+H)^+$. ^1H NMR (500 MHz, dung dịch clorofom-d) δ 8,96 - 8,79 (m, 3H), 8,10 (dd, J = 5,7, 3,6 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 7,21 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,02 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,88 (td, J = 9,3, 4,9 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,63 - 3,46 (m, 1H), 3,11 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 1,71 (d, J = 3,8 Hz, 6H), 1,13 (s, 9H), 0,91 (s, 9H), -0,02 (s, 6H).

CHẤT TRUNG GIAN 56

N-[(1R,3R)-3-{[5-(2-{2-[(tert-butyldimetylsilyl)oxy]propan-2-yl}pyrimidin-5-yl)-4-flo-2-nitrophenyl]amino}-3-(2-clo-6-metoxyphenyl)-1-xyanopropyl]-2-metylpropan-2-sulfinamit

Chất trung gian 55 (2,8 g, 3,96 mmol) được hòa tan trong THF khan (50 mL) trong môi trường nitơ và scandi triflat (400 mg, 0,81 mmol) được thêm vào, tiếp tục bằng xyanuanatri xyanua (220 mg, 4,5 mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng dưới tốc độ chảy của nitơ qua đêm. Pha loãng hỗn hợp phản ứng với EtOAc (100 mL) và rửa với dung dịch $NaHCO_3$ (75 mL) bão hòa. Chiết lại lớp nước với EtOAc (75 mL) và rửa các chất hữu cơ kết hợp với nước muối bão hòa (75 mL), làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô đến khô trong chân không. Tính chất sản phẩm thô trên gel axit silixic (heptan/EtOAc 100/0 đến 60/40) để tạo ra 1,52 g (44%) hợp chất nêu ở đề mục là chất gôm màu da cam. LC/MS: phương pháp 6 (ES+) RT 2,41 phút, 733,1 $(M+H)^+$. ^1H NMR (500 MHz, dung dịch clorofom-d) δ 8,94 – 8,62 (m, 3H), 8,02 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 7,26 – 7,14 (m, 2 H), 7,03 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 5,81 – 5,61 (m, 1H), 4,49 – 4,26 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,86 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 2,93 (ddd, J = 14,4, 9,7, 4,6 Hz, 1H), 2,48 – 2,23 (m, 1H), 1,71 (d, J = 2,4 Hz, 6H), 1,19 (s, 9H), 0,90 (s, 9H), -0,03 (s, 6H).

CHẤT TRUNG GIAN 57



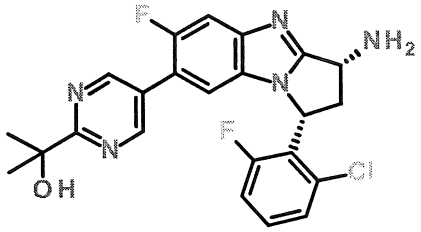
2-{5-[(1R,3R)-3-amino-1-(2-clo-6-metoxyphenyl)-6-flo-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]benzimidazol-7-yl]pyrimidin-2-yl}propan-2-ol

Chất trung gian 56 (1,52 g, 2,07 mmol) được hòa tan trong etanol (16 mL) và bổ sung tin (II) clorua (2,4 g, 12,66 mmol), sau đó là 12M HCl (1,4 mL). Khuấy hỗn hợp

phản ứng ở 80°C trong 90 phút. Làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ phòng, cô đặc trong chân không xấp xỉ 1 mL. Hòa tan dung dịch cô đặc trong DCM (50 mL), bazơ hóa với 2M dung dịch NaOH cho đến khi pH = 10 và cuối cùng xử lý với 10% dung dịch KF (25 mL). Lọc hỗn hợp và rửa chất rắn với DCM (2 x 20 mL). Tách bộ lọc và chiết lại lớp nước với DCM (30 mL). Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô đặc đến khô dưới chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (134 mg 14%) là chất rắn màu trắng.

Có thể rửa chất rắn hữu cơ thêm với EtOAc để tạo ra nhờ hợp chất thứ hai nêu ở đề mục sau khi loại bỏ các chất dễ bay hơi trong chân không. Nếu cần tinh chế thêm, thì có thể thực hiện được bằng phương pháp sắc ký nhanh trên gel axit silixic (rửa giải với 0 đến 100% EtOAc trong heptan, tiếp đó là 0 đến 20% MeOH trong EtOAc). LC/MS: phương pháp 6 (ES+) RT 3,76 phút; 468,1 $(M+H)^+$. ^1H NMR (500 MHz, dung dịch clorofom-d) các chất đồng phân atropi chính - δ 8,71 (d, J = 1,3 Hz, 2H), 7,56 (t, J = 10,2 Hz, 1H), 7,33 – 7,27 (m, 1H), 7,16 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,66 (d,J = 6,6 Hz, 1H), 6,19 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 4,74 (s, 1H), 4,60 (s, 2 H), 3,61 – 3,52 (m,1H), 3,38 (s, 3H), 2,67 (dt, J = 14,4, 7,6 Hz, 1H), 1,62 (s, 6H).

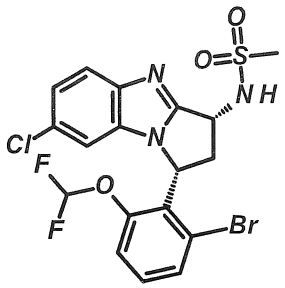
CHẤT TRUNG GIAN 58



2-{5-[(1R,3R)-3-amino-1-(2-clo-6-flophenyl)-6-flo-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]benzimidazol-7-yl]pyrimidin-2-yl}propan-2-ol

Chất trung gian 58 được điều chế theo cùng quy trình 8 bước đã mô tả đối với chất trung gian 41 qua chất trung gian 57, bắt đầu từ 2-clo-6-flo-benzaldehyt để tạo ra 1,1 g hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn màu be. LCMS bazơ Phương pháp 3 (ES+) RT 2,02 phút; 456,2 / 458,1 (M+H)+.

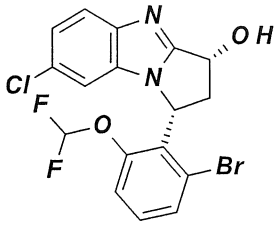
CHẤT TRUNG GIAN 59



N-[(1R,3R)-1-[2-brom-6-(diflometoxy)phenyl]-7-clo-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]benzimidazol-3-yl]metanesulfonamit

Trong hỗn hợp chứa chất trung gian 40 (2,5 g, 5,8 mmol), N,N-diisopropyletylamin (1,22 mL, 6,97 mmol) trong DCM (58,3 mL), metansulfonyl clorua (0,6 mL, 8 mmol) được bổ sung ở 0°C và khuấy hỗn hợp tới nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Bổ sung nước (30 mL) vào hỗn hợp phản ứng và chiết bằng CH_2Cl_2 (2 x 30 mL). Pha hữu cơ được rửa với nước muối (20 mL) bão hòa và làm khô các pha hữu cơ kết hợp với natri sulphat, lọc và cô đặc trong chân không để tạo ra chất rắn. Sản phẩm thô được nghiền trong dietylete, lọc, rửa hai lần với dietylete sau đó là hexan và làm khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (2,8 g, 5,53 mmol, hiệu suất 95%) là chất rắn màu nâu. LC/MS: phương pháp 3: RT 2,11 phút (pH 10), m/z 506 và 508.

CHẤT TRUNG GIAN 60



(1R,3R)-1-[2-brom-6-(diflometoxy)phenyl]-7-clo-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]benzimidazol-3-ol

Chất trung gian 38 (5 g, 11,64 mmol) và triphenylphosphin (3,7 g, 14 mmol) được bổ sung vào bình cầu đáy tròn tiếp theo bằng axit axetic (0,7 mL, 10 mmol) và THF (12 mL). Hỗn hợp phản ứng được nguội xuống 0°C và DIAD (3,4 mL, 17 mmol) trong THF (12 mL) được thêm nhỏ giọt. Khuấy hỗn hợp ở 0°C trong 2 giờ. Làm ấm hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường xung quanh và chiết hỗn hợp sản phẩm thô bằng EtOAc (3 x 20 mL). Pha hữu cơ được rửa với $NaHCO_3$ (20 mL) bão hòa và nước muối (20 mL) bão hòa, làm khô các pha hữu cơ kết hợp với natri sulphat, lọc và cô đặc trong chân không để tạo ra chất dầu được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trong gel axit silixic (0 đến 80% EtOAc trong hexan) để tạo ra [(1R,3R)-1-[2-brom-6-(diflometoxy)phenyl]-7-clo-

2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]benzimidazol-3-yl] axetat. Sản phẩm được hòa tan trong MeOH (6,3 mL) và khuấy với kali cacbonat (1,6 g, 12 mmol) trong 45 phút, lọc và rửa chất rắn với MeOH (30 mL) và nước (10 mL) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (4,3 g, 10 mmol, hiệu suất 86%) là chất rắn màu trắng. LC/MS: phương pháp 3: RT 2,07 phút (pH 10), m/z 429 và 431.

CHẤT TRUNG GIAN 61

2-[4-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrimidin-2-yl]propan-2-ol

2-(5-brom-4-metyl-pyrimidin-2-yl)propan-2-ol (1 g, 4,33 mmol), bis(pinacolato)diboron (2 đương lượng, 8,65 mmol), 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferroxen-paladi(II)dicloua diclometan (0,05 đương lượng; 0,22 mmol), kali axetat (4 đương lượng; 17,31 mmol) và 1,4-dioxan (5 mL) được đặt vào lọ nhỏ và sau đó được lọc khí. Sau đó nung nóng hỗn hợp ở nhiệt độ 105°C trong 2 giờ.

Hỗn hợp phản ứng được làm mát và phân tách giữa EtOAc và nước. Làm khô lớp hữu cơ trên Na_2SO_4 và làm bay hơi để tạo ra chất rắn màu nâu đen, lưu giữ ở nhiệt độ 0°C và đã sử dụng thành công trong phản ứng sau đó trong khoảng thời gian vài ngày.

Theo lựa chọn, chất trung gian 61 có thể được thể hiện bằng cách áp dụng quy trình sau :

2-(5-brom-4-metylpyrimidin-2-yl)propan-2-ol (8 g, 34,6 mmol), BISPIN (9,23 g, 36,3 mmol) và kali axetat (10,2 g, 104 mmol) được trộn trong 1,4-dioxan (300 mL). Sục khí Argon qua hỗn hợp hơn 10 phút. Sau đó $PdCl_2$(dppf) (0,76 g, 1,04 mmol) được bổ sung vào và khuấy hỗn hợp ở 100°C. Làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ phòng và lọc qua nút xelit và được rửa qua bằng EtOAc. Dịch lọc kết hợp được cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là chất dầu màu nâu đen (16,9 g) được sử dụng.

^{1}H NMR (300 MHz, dung dịch clorofom-d) δ 8,90 (s, 1H), 5,04 (s, 1H), 2,71 (s, 3H), 1,57 (s, 6H), 1,36 (s, 12H). LC/MS phương pháp 9: 2,15 phút, $[M+H]^+$: 278/279/280.

CHẤT TRUNG GIAN 62

6-brom-7-floimidazo[1,2-a]pyridin-2-carboxylat

5-brom-4-flopyridin-2-amin (100 g, 0,52 mol) được hòa tan trong dioxan (200 mL) và được thêm từ từ vào dung dịch etyl 3-brom-2-oxopropanoat (70 mL, 0,54 mol) trong 1,4-dioxan (800 mL) và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1,5 giờ. Thêm nữa, 1,4-

dioxan (400 mL) được bổ sung vào và hỗn hợp nung nóng trong 95°C và khuấy qua đêm. Làm mát hỗn hợp trong nhiệt độ phòng và cô đặc trong chân không. Cặn được hòa tan trong nước (700 mL) và bazơ hóa ở pH ~ 9 với dung dịch natri bicacbonat bão hòa. Lọc và rửa chất rắn còn lại với nước (2 x 200 mL) và dietyl ete (300 mL). Làm khô chất rắn trong chân không ở nhiệt độ 40°C qua đêm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (133 g, 86%) là chất rắn màu đào. Phương pháp 7 HPLC-MS: MH+ m/z = 288/290, RT = 1,08 phút (96 %). ^{1}H NMR (500 MHz, dung dịch clorofom-d) δ 8,35 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,39 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,45 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 1,43 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

CHẤT TRUNG GIAN 63

{6-brom-7-floimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl}metanol

Chất trung gian 62 (28,5 g, 95,3 mmol) được hòa tan trong THF (500 mL) khan và làm mát đến -10°C trong môi trường nitơ. Bổ sung vào nhỏ giọt 1M điisobutyl nhôm hydrua trong heptan (200 mL) trong ~30 phút và khuấy hỗn hợp phản ứng ở -10°C trong môi trường nitơ trong 30 phút sau đó được làm ấm ở 10°C trong môi trường nitơ trong hơn 1 giờ. Làm mát hỗn hợp phản ứng đến -50°C và bị ngừng lại bằng cách thêm nhỏ giọt dung dịch muối Rochelle (150 mL) bão hòa trong nước, khuấy ở -50°C trong 30 phút, sau đó được làm ấm ở nhiệt độ môi trường xung quanh. Pha loãng hỗn hợp với nước (250 mL) và chiết bằng EtOAc (3 x 1L). Lọc lớp nước qua xelit và chiết bằng EtOAc (3 x 500 mL). Làm khô lớp hữu cơ kết hợp (Na_2SO_4) và cô đặc dưới chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (22,5 g, 93%) là chất rắn màu vàng. Phương pháp 8 HPLC-MS: MH+ m/z = 245/247, RT = 2,93 phút (94 %). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,03 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,54 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 5,23 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 4,56 (d, J = 4,4 Hz, 2H).

CHẤT TRUNG GIAN 64

Axit 3-[6-brom-7-flo-2-(hydroxymetyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl]-3-[2-clo-6-(diflometoxy)phenyl]propanoic

Chất trung gian 63 (22,4 g, 84,02 mmol), 2-clo-6-(diflometoxy)benzaldehyt (20,1 g, 92,4 mmol), 2,2-dimetyl-1,3-dioxan-4,6-dion (13,3 g, 92,4 mmol), L-prolin (532 mg, 4,62 mmol) và $MgSO_4$ (15,2 g,126 mmol) được tạo huyền phù trong axetonitril (110 mL) khan, được làm ấm đến 100°C và khuấy qua đêm trong môi trường N_2(g). Làm mát hỗn hợp với RT, pha loãng với axetonitril (100 mL) và lọc qua phễu thủy tinh đã nung kết. Rửa bánh của bộ lọc thêm với axetonitril (50 mL) và dịch lọc kết hợp được xử lý với 6M natri hydroxit trong nước (42 ml) và khuấy ở nhiệt độ môi trường xung quanh trong 1

giờ. Axit hóa hỗn hợp (đến pH 4) bằng cách xử lý bằng 6M HCl (dung dịch) sau đó cô đặc dưới chân không để tạo ra chất rắn màu nâu vàng. Do đó, chất rắn còn lại được tạo huyền phù đặc trong nước (100 mL) trong 2 giờ, sau đó được lọc để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (41,8 g, 83%) là dạng bột màu be. Phương pháp 7 HPLC-MS: MH+ m/z 493/495, $(M-H)^-$ m/z 491/493 RT 0,91 phút (84%), ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,44 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,41 – 7,37 (m, 2 H), 7,19 (t, J = 75,0 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 5,37 (dd, J = 8,7, 6,8 Hz, 1H), 4,64 – 4,51 (m, 2 H), 3,47 (dd, J = 16,5, 6,7 Hz, 1H), 3,29 (dd, J = 16,5, 8,8 Hz, 1H).

CHẤT TRUNG GIAN 65

Axit 6-brom-3-{2-carboxy-1-[2-clo-6-(diflometoxy)phenyl]etyl}-7-floimidazo[1,2-a]pyridin-2-carboxylic

Crôm Trioxit (167 mg, 1,66 mmol) và axit tuần hoàn (81,0 g, 355 mmol) được tạo huyền phù trong MeCN:H_2O (800 mL:8 mL). Hỗn hợp thu được bổ sung huyền phù đã khuấy của chất trung gian 64 (41,8 g, 71,0 mmol) trong MeCN:H_2O (312 mL : 2,4 mL). Hỗn hợp thu được khuấy tới nhiệt độ phòng qua đêm sau đó lọc qua phễu thủy tinh đã nung kết. Rửa bánh lọc màu xanh nhạt tạo ra với axetonitril (4 x 50 mL) và bộ lọc cô đặc dưới chân không để tạo ra chất rắn gôm màu da cam. Chất này được phân tách với EtOAc (500 mL) và nước (250 mL). Các lớp tách và chiết tiếp pha nước với EtOAc (2 x 150 mL). Rửa pha hữu cơ kết hợp với nước (3 x 250 mL), làm khô bằng ($MgSO_4$), lọc và cô đặc dưới chân không để lại một lớp bột nhão màu cam. Chất này được tạo huyền phù đặc với nước (200 mL) trong 72 giờ (hàng tuần) và lọc. Rửa chất rắn màu vàng thu được với nước (100 mL) và làm khô trong chân không ở 40°C để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (39,1 g, 96%) là chất bột màu vàng nhạt. Phương pháp 7 HPLC-MS: MH+ m/z 507/509, RT 1,00 phút. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,39 (s, 2 H), 8,73 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,39 – 7,30 (m, 2 H), 7,16 – 7,11 (m, 1H), 7,10 (t, J = 75,0 Hz, 1H), 5,79 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 3,46 (dd, J = 17,3, 9,2 Hz, 1H), 3,20 (dd, J = 17,3, 7,7 Hz, 1H).

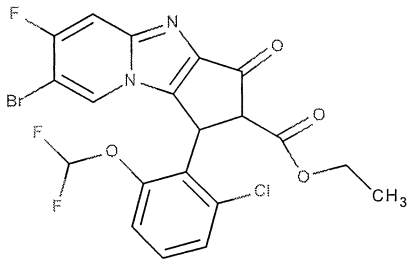
CHẤT TRUNG GIAN 66

Etyl 6-brom-3-{1-[2-clo-6-(diflometoxy)phenyl]-3-etoxy-3-oxopropyl}-7-floimidazo[1,2-a]pyridin-2-carboxylat

Kali cacbonat (25,0 g, 180 mmol) và iodoetan (14,6 ml, 181 mmol) được bổ sung để khuấy vào dung dịch của chất trung gian 65 (34 g, 60,3 mmol) trong DMF (350 mL) khan ở nhiệt độ phòng. Khuấy hỗn hợp dưới môi trường nitơ qua đêm sau khi thêm từ từ

để khuấy mạnh hỗn hợp đá/nước (1,2 L). Sau khi khuấy ở RT thêm 4 giờ, lọc chất rắn màu be sáng trong chân không và bánh lọc được tạo huyền phù với nước (50 mL). Làm khô chất rắn trong chân không ở 40°C để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (31,5 g, 88%) là chất bột màu be sáng. Phương pháp 7 HPLC-MS: MH+ m/z 564 RT 1,29 phút. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,74 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,40 - 7,33 (m, 2 H), 7,30 - 6,96 (m, 2 H), 5,82 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 4,23 (qq, J = 7,0, 3,8 Hz, 2H), 3,98 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,49 (dd, J = 17,1, 8,9 Hz, 1H), 3,27 (dd, J = 14,8, 7,7 Hz, 1H), 1,24 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,03 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

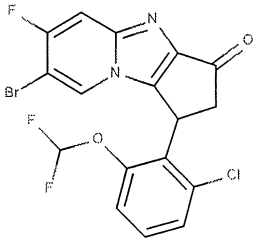
CHẤT TRUNG GIAN 67



Etyl 11-brom-3-[2-clo-6-(diflometoxy)phenyl]-10-flo-5-oxo-1,7-diazatrixyclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7,9,11-tetraen-4-carboxylat

Chất trung gian 67 được điều chế từ chất trung gian 66 theo phương pháp đã mô tả đối với chất trung gian 33. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký cột nhanh (SiO_2, 800 g) bằng cách rửa giải với građien từng nấc trong 500 mL từ mạch của 15 - 50 % EtOAc trong heptan, sau đó100% EtOAc để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn màu da cam/vàng (13,3 g, 50%). Phương pháp 7 HPLC-MS: MH+ m/z 517/519, RT 1,21 phút (99%), ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,51 - 8,34 (m, 1H), 7,94 - 7,83 (m, 1H), 7,56 - 7,42 (m, 2 H), 7,39 - 6,68 (m, 2 H), 5,77 - 5,63 (m, 1H), 4,28 - 4,13 (m, 2 H), 4,07 - 4,00 (m, 1H), 1,27 - 1,19 (m, 3H).

CHẤT TRUNG GIAN 68

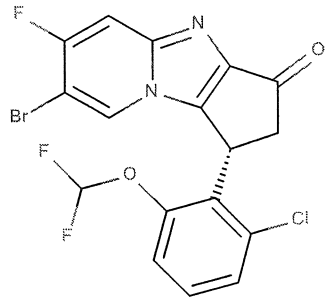


11-brom-3-[2-clo-6-(diflometoxy)phenyl]-10-flo-1,7 diazatrixyclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7,9,11-tetraen-5-on

Chất trung gian 68 được điều chế từ chất trung gian 67 (13,3 g, 25,7 mmol) theo phương pháp đã mô tả đối với chất trung gian 34 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (11,3 g, 89%) là chất bọt màu da cam. Phương pháp 7 HPLC-MS: MH+ m/z 444/446, RT 1,19 phút.

^{1}H NMR (500 MHz, dung dịch clorofom-d) δ 7,79 - 7,58 (m, 1H), 7,47 - 7,27 (m, 3H), 7,25 - 7,06 (m, 1H), 6,89 - 5,81 (m, 1H), 5,48 - 5,40 (m, 1H), 3,65 - 3,48 (m, 1H), 3,30 - 3,09 (m, 1H).

CHẤT TRUNG GIAN 69



(3R)-11-brom-3-[2-clo-6-(diflometoxy)phenyl]-10-flo-1,7-diazatrixyclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7,9,11-tetraen-5-on

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng phương pháp tách không đối xứng chất trung gian 68 vào trong hợp phần chất đồng phân quang đối và quy trình phân tách của đỉnh tách rửa thứ hai theo các điều kiện đề cập dưới đây:

Phương pháp phân tích: Sắc ký lỏng

Cột: Chiralcel OD 250 x 4,6 mm 5 µm

Temperature: 30°C

Rửa giải: 100% MeOH + 0,1% DEA

Tốc độ chảy: 1 mL/phút

Đồng phân đối quang A: 4,943 phút

Đồng phân đối quang B (Chất trung gian 69): 11,887 phút

Phương pháp điều chế, bằng SFC:

Cột: Chiralcel OD 266 x 50 mm

Rửa giải: CO2 + 20% MeOH

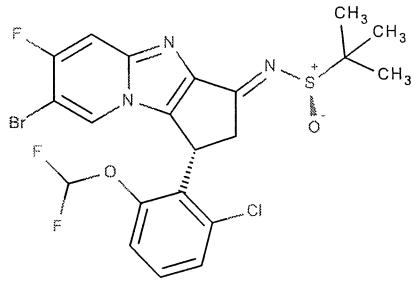
Tốc độ chảy: 360 mL/phút

Đồng phân đối quang A: phụ thuộc vào lượng tiêm vào (~5,2 phút)

Đồng phân đối quang B (Chất trung gian 69): phụ thuộc vào lượng tiêm vào (~8,5 phút)

Quay quang học của chất đồng phân đối quang B chất trung gian 69: α_D +117,6 (MeOH; conc 0,255 g/100mL, T = 25°C, bước sóng 589 nM, đường dẫn tế bào 10 cm).

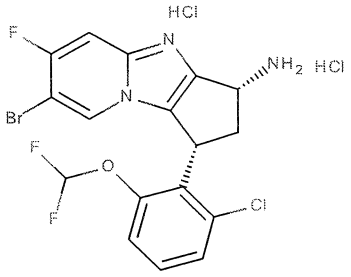
CHẤT TRUNG GIAN 70



(R)-N-[(3R,5E)-11-brom-3-[2-clo-6-(diflometoxy)phenyl]-10-flo-1,7-diazatrixyclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7,9,11-tetraen-5-yliden]-2-metylpropan-2-sulfinamit

$Ti(OEt)_4$ (1,59 mL, 2,48 mmol) được bổ sung vào dung dịch chất trung gian 69 đã khuấy (0,57 g, 1,22 mmol) trong THF (12 mL) khan ở nhiệt độ phòng, sau đó (R)-2-metylpropan-2-sulfinamit (0,29 g, 2,43 mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp được nung nóng ở 65°C trong 17 giờ. Làm mát hỗn hợp trong nhiệt độ phòng, pha loãng với nước muối (10 mL), EtOAc (50 mL) và nước (5 mL) và khuấy trong 15 phút. Loại bỏ chất rắn còn lại bằng cách lọc và chiết tiếp lớp nước với EtOAc (3 x 25 mL). Rửa các lớp hữu cơ kết hợp với nước muối (25 mL), làm khô trong natri sulfat, lọc và cô đặc trong chân không để tạo ra sản phẩm thô là chất rắn màu be. Tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2 Biotage isolera), bằng cách rửa giải với 0-100% EtOAc trong heptan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (600 mg, 90%) là chất rắn màu be. Phương pháp 7 HPLC-MS: MH+ m/z 548, RT 1,20 phút (99%), ^{1}H NMR (500 MHz, dung dịch clorofom-d) δ 7,76 - 7,58 (m, 1H), 7,43 - 7,39 (m, 1H), 7,39 - 7,27 (m, 2 H), 7,25 - 7,02 (m, 1H), 6,84 - 5,82 (m, 1H), 5,47 - 5,30 (m, 1H), 4,52 - 4,33 (m, 1H), 3,61 - 3,47 (m, 1H), 1,36 (s, 9H).

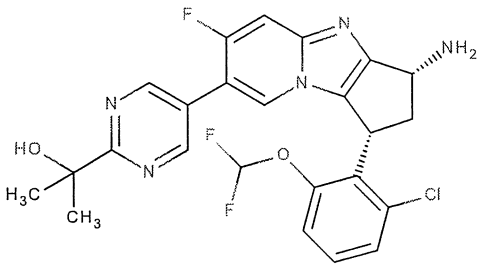
CHẤT TRUNG GIAN 71



(3R,5R)-11-brom-3-[2-clo-6-(diflometoxy)phenyl]-10-flo-1,7-diazatrixyclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7,9,11-tetraen-5-amin dihydroclorua

Natri bohydrua (90 mg, 2,38 mmol) được bổ sung vào dung dịch đã khuấy của chất trung gian 70 (600 mg, 1,09 mmol) trong THF: nước (14,7 mL:0,3 mL) trong môi trường nitơ ở -50°C và phản ứng duy trì ở nhiệt độ này trong 30 phút. Làm ấm từ từ hỗn hợp đến 0°C trong hơn 2 giờ, sau đó khuấy trong hơn 1 giờ. Ngừng lại hỗn hợp bằng MeOH (1 mL) và pha loãng với nước (25 mL). Chất trung gian được chiết bằng EtOAc (2 x 25 mL) và các pha hữu cơ kết hợp làm khô bằng ($MgSO_4$), lọc và cô đặc trong chân không để tạo ra chất bọt màu trắng (570 mg). Chất này được hòa tan trong dioxan (10 mL) và xử lý với4M HCl trong dioxan (1,4 mL, 5,6 mmol). Khuấy hỗn hợp ở RT trong 30 phút, sau đó được cô đặc để làm khô tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (480 mg, 67%) là chất rắn màu trắng. Hợp chất nêu ở đề mục được trực tiếp sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần phải tinh chế. Phương pháp 9 HPLC-MS: MH+ m/z 446/448, RT 1,42 phút.

CHẤT TRUNG GIAN 72



2-{5-[(3R,5R)-5-amino-3-[2-clo-6-(diflometoxy)phenyl]-10-flo-1,7-diazatrixyclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7,9,11-tetraen-11-yl]pyrimidin-2-yl}propan-2-ol

Dung dịch 2M K_2CO_3 (1,8 mL) được bổ sung huyền phù đã khuấy của chất trung gian 71 (480 mg, 0,73 mmol) và 2-[5-(tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrimidin-2-yl]propan-2-ol (232 mg, 0,88 mmol) trong 1,4-dioxan (10 mL). Hỗn hợp được khử khí dưới tốc độ chảy của nitơ trong 10 phút sau đó được xử lý với bis[3-(diphenylphosphanyl)xyclopenta-2,4-dien-1-yl]iron; DCM; diclopaladi (60 mg, 0,07

mmol) và nung nóng trong 105°C trong 1,5 giờ. Làm mát hỗn hợp với RT, pha loãng với EtOAc (30 mL) và lọc qua lọc xelit. Bánh của bộ lọc được rửa thêm với EtOAc (2 x 20 mL). Rửa dịch lọc với nước (25 mL) và pha nước được chiết tiếp với EtOAc (2 x 25 mL). Pha hữu cơ kết hợp được rửa với nước muối (30 mL), làm khô bằng ($MgSO_4$), lọc và cô đặc trong chân không để tạo ra sản phẩm thô (750 mg) như là ở chất dầu màu nâu đen. Tinh chế bằng sắc ký cột (KP-NH, SiO_2, Biotage isolera) bằng cách rửa giải với 50-100% EtOAc trong heptan tiếp theo bằng 0-50% MeOH trong EtOAc để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (260 mg, 71%) là chất rắn màu trắng. Sản phẩm được tạo đồng sôi hai lần với toluen trước khi dùng trong bước tiếp theo. Phương pháp 8 HPLC-MS: MH+ m/z 504, RT 3,86 phút, ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,90 – 8,78 (m, 2 H), 8,18 – 7,90 (m, 1H), 7,68 – 7,54 (m, 1H), 7,45 – 7,36 (m, 1H), 7,37 – 6,66 (m, 3H), 5,14 – 4,92 (m, 2 H), 4,48 – 4,32 (m, 1H), 3,57 – 3,34 (m, 1H), 2,95 – 2,54(m, 2 H), 2,23 – 1,93 (m, 1H), 1,51 – 1,47 (m, 6H).

CHẤT TRUNG GIAN 73

2,2-Diclo-3-oxoxyclobutyl 2,2-dimetylpropanoat

Hỗn hợp đã khuấy của vinyl pivalat (30 g, 234 mmol) và kẽm (31 g, 474 mmol) trong ete (250 mL) được bổ sung vào dung dịch 2,2,2-tricloaxetyl clorua (34 mL, 304 mmol) trong ete (250 mL) nhỏ giọt trong 2,5 giờ trong bể nước trong khi giữ nhiệt độ phản ứng ở giữa 15 - 30°C. Phản ứng được lọc qua xelit và rửa qua với EtOAc (200 mL). Rửa dịch lọc với nước (200 mL), nước muối (200 mL), làm khô trong natri sulfat và cô đặc dưới chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (68 g, 97 % ở độ tinh khiết 80%) là chất lỏng màu da cam.

δH (500 MHz, $CDCl_3$) ppm 5,40 (dd, J = 8,4, 6,2 Hz, 1 H), 3,70 (dd, J = 18,9, 8,4 Hz, 1 H), 3,39 (dd, J = 18,9, 6,2 Hz, 1 H), 1,28 (s, 9 giờ).

CHẤT TRUNG GIAN 74

3-Oxoxyclobutyl 2,2-dimetylpropanoat

Zinc (74 g, 1,1 mol) được bổ sung axit axetic (200 mL) bằng cách khuấy và huyền phù được làm mát trong bể nước đá. Chất trung gian 73 (80 %, 68 g, 228 mmol) trong axit axetic (300 mL) được bổ sung vào nhỏ giọt trong 2 giờ. Sau khi bổ sung xong, phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 1,5 giờ. Phản ứng được lọc rửa với DCM (100 mL). Bộ lọc được pha loãng với EtOAc (800 mL) và rửa lần lượt với nước (3 x 250 mL), bão hòa trong dung dịch $NaHCO_3$ lỏng (3 x 250mL) và nước muối (50 mL). Pha hữu cơ được làm khô trong natri sulfat và cô đặc dưới chân không để tạo ra

sản phẩm thô là chất dầu màu nâu (30 g) được tinh chế bằng cách làm khô sắc ký nhanh trên gel axit silixic bằng cách rửa giải với 0 - 10 % EtOAc trong heptan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (11 g, 28 %) là chất dầu không màu.

δH (500 MHz, $CDCl_3$) 5,26 – 5,19 (m, 1 H), 3,51 – 3,40 (m, 2 H), 3,19 – 3,07 (m, 2 H), 1,22 (s, 9 giờ).

CHẤT TRUNG GIAN 75

3-(5-Brompyrimidin-2-yl)-3-hydroxyxyclobutyl 2,2-dimetylpropanoat

5-brom-2-iodopirimidin (16,7 g, 58,8 mmol) được hòa tan trong DCM (200 mL) bằng cách khuấy và làm mát đến -78°C dưới N_2. 2,5 M n-BuLi trong hexan (23,5 mL) được thêm nhỏ giọt và khuấy trong 20 phút ở – 78°C. Chất trung gian 74 (10 g, 58,8 mmol) trong DCM (50 mL) được làm mát trong bể đá khô và được thêm vào một phần. Khuấy phản ứng ở -78°C trong 10 phút. Làm ngưng phản ứng lại bằng cách thêm dung dịch NH_4Cl đã bão hòa (20 mL) và cho phép làm ấm tới nhiệt độ phòng, dung dịch NH_4Cl (50 mL) được bổ sung vào và hỗn hợp được chiết bằng DCM (2 x 100 mL). Dịch chiết hữu cơ gom được làm khô trong natri sulfat và cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột bằng cách sử dụng 0 - 30 % EtOAc trong heptan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (7,6 g, 35 %) là chất rắn màu vàng.

δH (500 MHz, $CDCl_3$) 8,78 (s, 2 H), 5,22 – 5,4 (m, 1 H), 3,03 – 2,93 (m, 2 H), 2,67 – 2,58 (m, 2 H), 1,22 (s, 9 giờ).

CHẤT TRUNG GIAN 76

1-(5-Brompyrimidin-2-yl)xyclobutan-1,3-diol

Chất trung gian 75 (90%, 6 g, 16,4 mmol) được hòa tan trong MeOH (120 mL) và K_2CO_3 (11,3 g, 82 mmol) được bổ sung vào và khuấy phản ứng trong 18 giờ ở nhiệt độ phòng. Phản ứng được pha loãng với DCM (400 mL) và rửa với nước (150 mL). Pha nước được chiết bằng DCM (200 mL). Dịch chiết hữu cơ gom được làm khô trong natri sulfat và cô đặc dưới chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (2,94 g, 73 %) là chất rắn màu trắng.

δH (500 MHz, DMSO-d6) 8,98 (s, 2 H), 5,63 (s, 1H), 5,08 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 4,09 – 3,92 (m, 1H), 2,87 – 2,79 (m, 2 H), 2,28 – 2,14 (m, 2 giờ).

CHẤT TRUNG GIAN 77

3-(5-Brompyrimidin-2-yl)-3-hydroxyxyclobutan-1-on

Khuấy dung dịch của chất trung gian 76 (2 g, 8,1 mmol) trong DCM (200 mL)

được bổ sung vào chu kỳ Dess-Martin (4,1 g, 9,8 mmol). Khuấy phản ứng trong 18 giờ và huyền phù thu được pha loãng với DCM (100 mL) và rửa với dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa (100 mL). Chiết lại lớp nước với DCM (100 mL) và dịch chiết hữu cơ gom được làm khô trong natri sulfat và cô đặc. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký trên gel axit silixic bằng cách rửa giải với 0 - 30 % EtOAc trong heptan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (1,37, 69 %) là chất rắn màu trắng.

δH (500 MHz, DMSO-d6) 9,04 (s, 2 H), 6,41 (s, 1H), 3,69 – 3,55 (m, 2 H), 3,37 – 3,21 (m, 2 H).

CHẤT TRUNG GIAN 78

3-(5-Brompyrimidin-2-yl)-3-[(tert-butyldimetylsilyl)oxy]xyclobutan-1-on

Chất trung gian 77 (1,37 g, 5,64 mmol) được hòa tan trong DMF (20 mL) khô bằng cách khuấy dưới N_2 và làm mát đến 0°C. 1H-imidazol (1,9 g, 28,18 mmol) được bổ sung tiếp theo vào tert-butyl(clo)dimetylsilan (2,0 g, 13,5 mmol) và khuấy phản ứng tới nhiệt độ phòng trong 20 giờ. Phản ứng được pha loãng với DCM (150 mL) và rửa với nước (3 x 50 mL). Pha nước được chiết lại với DCM (50 mL). Dịch chiết hữu cơ gom được làm khô trong natri sulfat và cô đặc. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký trên gel axit silixic bằng cách rửa giải với 0 - 20 % EtOAc trong heptan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (1,6 g 79 %) là chất dầu màu cam nhạt.

δH (500 MHz, DMSO-d6) 9,06 (s, 2 H), 3,78 – 3,66 (m, 2 H), 3,44 – 3,34 (m, 2 H), 0,88 (s, 9H), 0,00 (s, 6H).

CHẤT TRUNG GIAN 79

3-(5-Brompyrimidin-2-yl)-3-[(tert-butyldimetylsilyl)oxy]-1-metylxyclobutan-1-ol

Chất trung gian 78 (1,35 g, 3,78 mmol) được hòa tan trong ete khô (40 mL) trong N_2 bằng cách khuấy và làm mát đến 0°C bằng cách sử dụng bể đá. 3M MeMgBr trong dietylete (2,52 mL) được thêm nhỏ giọt và khuấy phản ứng trong 30 phút ở 0°C. Làm ngưng phản ứng lại bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa (20 mL) và sau đó là bằng nước (20 mL). Hỗn hợp được chiết bằng EtOAc (2 x 50 mL), làm khô trong natri sulfat và cô đặc tạo ra dầu màu vàng. Chất này được tinh chế bằng phương pháp sắc ký trên gel axit silixic bằng cách rửa giải với 0 - 100 % DCM trong heptan tiếp theo bằng 0 - 20 % EtOAc trong DCM để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là hỗn hợp riêng của chất đồng phân cis và trans (tổng cộng hiệu suất, 1,19 g, 84 %) là chất dầu trong.

Chất đồng phân chính - cis

δH (500 MHz, $CDCl_3$) 8,79 (s, 2 H), 3,10 – 3,03 (m, 2 H), 2,59 – 2,51 (m, 2 H), 1,18 (s, 3H), 0,87 (s, 9H), -0,14 (s, 6H).

Chất đồng phân chính - trans

δH (500 MHz, $CDCl_3$) 8,79 (s, 2 H), 2,78 – 2,63 (m, 4H), 1,49 (s, 3H), 0,95 (s, 9H), 0,04 (s, 6H).

CHẤT TRUNG GIAN 80

1-clo-2,5-diflo-4-nitrobenzen

Chất huyền phù 2-clo-1,4-diflobenzen (98 g, 660 mmol) trong axit lưu huỳnh đã cô đặc (250 ml, 4,69 mol) được làm mát với hỗn hợp nước đá/muối sau khi bổ sung nhỏ giọt dung dịch axit nitric (29,1 ml, 693 mmol) trong axit lưu huỳnh (100 ml, 1,88 mol) trong hơn 1,5 giờ mà trong đó nhiệt độ được duy trì ở giữa -5 và +2°C. Sau 30 phút, làm ấm hỗn hợp phản ứng đến ~17°C và vừa khuấy vừa rót từ từ vào nước đá. Phân lập chất rắn tạo thành bằng bộ lọc và rửa cặn nhiều lần trong nước và làm khô bằng không khí để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (112 g, 88%) là chất bột màu vàng nhạt.

^{1}H NMR (300 MHz, dung dịch clorofom-d) δ 7,94 (dd, J = 7,9, 6,5 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 9,8, 5,9 Hz, 1H).

CHẤT TRUNG GIAN 81

2-(5-(2,5-diflo-4-nitrophenyl)pyrimidin-2-yl)propan-2-ol

Hỗn hợp chất trung gian 80 (50 g, 258 mmol), 2-(5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrimidin-2-yl)propan-2-ol (69,6 g, 264 mmol) và natri cacbonat (54,8 g, 517 mmol) trong 1,4-dioxan (700 mL) và nước (100 mL) được rửa bằng khí argon 3 lần. Sau đó, tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi (5,91 g, 6,46 mmol) và tri-tert-butylphosphine tetrafloborat (7,50 g, 25,8 mmol) được bổ sung và khuấy hỗn hợp ở 80°C qua đêm. Làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ phòng, lọc qua xelit và rửa với EtOAc (1 L). Rửa dịch lọc với nước (100 mL) và nước muối (2 x 200 mL) và lớp nước kết hợp được chiết lại bằng EtOAc (200 mL). Làm khô lớp hữu cơ kết hợp trên Na_2SO_4, lọc và cô đặc trong chân không. Tinh chế cặn bằng sắc ký cột (silic đioxit; 30% EtOAc trong heptan). Gom sản phẩm chứa các phân đoạn lại, cô đặc trong chân không và tinh thể hóa từ iPrOH để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn màu da cam (55 g) có thể được tinh chế thêm nếu cần bằng cách xử lý với di-isopropyl ete.

LC/MS: phương pháp 11 RT=1,806 (99,5%); $[M+H]^+$= 296.

^{1}H NMR (300 MHz, dung dịch clorofom-d) δ 8,95 (d, J = 1,5 Hz, 2H), 8,02 (dd, J = 9,2, 6,1 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 10,4, 6,0 Hz, 1H), 4,47 (s, 1H), 1,66 (s, 6H).

CHẤT TRUNG GIAN 82

(S)-N-(2-brom-6-(diflometoxy)benzyliden)-2-metylpropan-2-sulfinamit.

(S)-2-metylpropan-2-sulfinamit (30 g, 248 mmol), kali phosphat, dibasic (129 g, 743 mmol) và axit phosphoric, muối kali (158 g, 743 mmol) được bổ sung để làm mát dung dịch 2-brom-6-(diflometoxy)benzaldehyt (68,3 g, 272 mmol) trong THF (500 mL) khan ở 0°C. Làm ấm hỗn hợp phản ứng tới nhiệt độ phòng và khuấy qua đêm. Phần lớn THF đã bị loại bỏ trong chân không và nước và Et_2O được bổ sung vào cặn. Các lớp tách và chiết pha nước bằng Et_2O. Rửa các lớp hữu cơ kết hợp với nước muối, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô đặc trong chân không tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (90 g) là chất dầu màu đen sử dụng được trong các bước tiếp theo.

LC/MS: phương pháp 11: RT=2,084 (97,6%), $[M+H]^+$= 354/356 (Br pattern).

^1H NMR (300 MHz, dung dịch clorofom-d) δ 8,84 (s, 1H), 7,58 (dd, J = 7,9, 1,2 Hz, 1H), 7,33 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,28 – 7,20 (m, 1H), 6,57 (t, J = 73,8 Hz, 1H), 1,30 (s, 9H).

CHẤT TRUNG GIAN 83

(S)-N-((R)-1-(2-brom-6-(diflometoxy)phenyl)but-3-en-1-yl)-2-metylpropan-2-sulfinamit

Trong môi trường nitơ, 1,2-dibrometan (2,19 ml, 25,4 mmol) được bổ sung chất huyền phù của kẽm (100 g, 1,52 mol) trong THF (250 mL) khan. Chất huyền phù được làm ấm để hồi lưu nhẹ, để làm nguội và nung nóng để hồi lưu lại. Chu trình này được lặp lại hai lần sau khi bổ sung TMSCl (3,24 mL, 25,4 mmol) gây ra phản ứng nhiệt. Sau 15 phút, thêm nhỏ giọt 3-bromprop-1-en (55,2 mL, 635 mmol) với tốc độ hồi lưu nhẹ để duy trì được mà không cần nung nóng bên ngoài. Chất huyền phù được khuấy thêm 30 phút trong khi làm mát ở nhiệt độ phòng. Ngừng khuấy và tách lượng dư kẽm. Dung dịch nổi màu xám được chuyển sang phễu giọt và bình này được súc rửa hai lần với THF khan. Dung dịch này được bổ sung tương đối nhanh vào dung dịch chất trung gian 82 (89,9 g, 254 mmol) thô trong THF khan (1000 ml) đã được làm mát trước đến -60°C (đá/axeton khô). Sau khi hoàn thành xong quy trình bổ sung, loại bỏ bể làm mát và hỗn hợp phản ứng được làm ấm từ từ qua đêm trong nhiệt độ phòng. Ngừng lại hỗn hợp phản ứng bằng cách thêm dung dịch NH_4Cl (20 mL) bão hòa và một chút đá. Loại bỏ phần lớn THF trong chân không và dung dịch NH_4Cl bão hòa được bổ sung cặn vào cho đến khi không còn chất rắn nào. Chiết hỗn hợp này bằng Et_2O (3 x 200mL). Rửa các lớp hữu cơ kết hợp với dung dịch NH_4Cl bão hòa, nước và nước muối, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô đặc trong chân không tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (98,9 g) là chất dầu màu cam vàng

đã được sử dụng trong phản ứng tiếp theo.

LC/MS: phương pháp 10: RT=3,183 (84,1%); $[M+H]^+$= 396/398 (Br pattern); d.e.: 94,5% (chất đồng phân không đối quang khác đã rửa giải giải ở 3,43 phút).

^{1}H NMR (300 MHz, dung dịch clorofom-d) δ 7,43 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,14 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,13 – 6,98 (m, 1H), 6,56 (t, J = 73,8 Hz, 1H), 5,82 – 5,62 (m, 1H), 5,19 (q, J = 8,0 Hz, 1H), 5,10 – 4,95 (m, 2 H), 4,40 – 4,03 (m, 1H), 3,00 – 2,65 (m, 2 H), 1,14 (s, 9H).

CHẤT TRUNG GIAN 84

(R)-1-(2-brom-6-(diflometoxy)phenyl)but-3-en-1-amin

Ở 0°C, HCl (1 M trong Et_2O, 666 mL, 666 mmol) được bổ sung dung dịch chất trung gian 83 (88,0 g, ~222 mmol) thô trong etanol (240 mL). Sau 3 giờ, pha loãng hỗn hợp phản ứng với nước và tách các lớp. Chiết lớp hữu cơ hai lần với dung dịch HCl ((0,2 M). Lớp nước kết hợp bị kiềm khóa (pH = ~10) bằng cách từ từ thêm vào dung dịch Na_2CO_3 bão hòa và do đó, hỗn hợp dung dịch thu được chiết 3 lần với Et_2O. Rửa các lớp hữu cơ kết hợp với nước muối, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô đặc trong chân không tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (56,4 g) là chất dầu tối màu đã được sử dụng trong phản ứng tiếp theo..

LC/MS: phương pháp 11: RT=1,360 (93,7%); $[M+H]^+$= 292/294 (Br pattern).

^{1}H NMR (300 MHz, dung dịch clorofom-d) δ 7,41 (dd, J = 7,6, 1,6 Hz, 1H), 7,14 – 6,98 (m, 2 H), 6,56 (t, J = 73,5 Hz, 1H), 5,86 – 5,68 (m, 1H), 5,13 – 4,97 (m, 2 H), 4,59 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 2,61 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 1,85 (br s, 2H).

CHẤT TRUNG GIAN 85

(R)-2-(5-(5-((1-(2-brom-6-(diflometoxy)phenyl)but-3-en-1-yl)amino)-2-flo-4-nitrophenyl)pyrimidin-2-yl)propan-2-ol.

Trong môi trường N_2, trộn chất trung gian 81 (54,2 g, 183 mmol), chất trung gian 84 (56,4 g, ~183 mmol), và kali cacbonat (50,7 g, 367 mmol) trong axetonitril (khan, 500 mL) và khuấy ở 80°C trong 2 ngày. Sau khi làm mát ở nhiệt độ phòng, lọc hỗn hợp phản ứng qua cát và rửa qua với EtOAc. Bộ lọc được làm bay hơi để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (106,1 g) là chất dầu màu đỏ thẫm đã được sử dụng trong phản ứng tiếp theo.

^{1}H NMR (300 MHz, dung dịch clorofom-d) δ 8,83 (s, 2 H), 8,70 (br d, J = 7,0 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 7,0, 2,2 Hz, 1H), 7,24 – 7,10 (m, 2 H), 6,92 (br d, J = 6,0 Hz, 1H), 6,58 (t, J = 72,3 Hz, 1H), 5,91 – 5,73 (m, 1H), 5,36 (q, J = 8,1 Hz, 1H), 5,22 (dd, J = 17,0, 1,4 Hz, 1H), 5,13 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 4,67 – 4,50 (m, 1H), 3,09

– 2,70 (m, 2 H). 1,65 (s, 6H).

CHẤT TRUNG GIAN 86

(R)-N-(1-(2-brom-6-(diflometoxy)phenyl)but-3-en-1-yl)-5-(2-(2-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)propan-2-yl)pyrimidin-5-yl)-4-flo-2-nitroaniline.

Imidazol (60,1 g, 883 mmol) và tert-butyldimetylsilyl clorua (80 g, 531 mmol) được bổ sung vào dung dịch chất trung gian 85 (99,8 g, ~176 mmol) thô trong N,N-dimetylformamit (250 mL) khan. Hỗn hợp được làm ấm đến 100°C và khuấy trong 19 giờ. Sau khi làm mát ở nhiệt độ phòng, pha loãng hỗn hợp phản ứng với nước muối (1 L) và chiết bằng hỗn hợp heptan và EtOAc (1:1, 500 + 200 mL). Rửa các lớp hữu cơ kết hợp với nước (2 x 100 mL) và nước muối (100 mL), làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô đặc trong chân không. Tinh chế cặn bằng sắc ký cột (silic đioxit; 5-15% EtOAc trong heptan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (107,1 g, 72% (trong hơn 5 bước)) là chất dầu màu đỏ.

LC/MS: phương pháp 12: RT=3,01 (94.9%); $[M+H]^+$= 681/683 (Br pattern).

^{1}H NMR (300 MHz, dung dịch clorofom-d) δ 8,78 (s, 2 H). 8,65 (br s. 1H). 8,00 (d, J = 10,7 Hz; 1H). 7,44 (dd, J = 6,8, 2,4 Hz. 1H), 7,19 – 7,08 (m, 2 H). 6,92 – 6,81 (m. 1H). 6,54 (t, J = 72,4 Hz. 1H). 5,88 – 5,74 (m. 1H). 5,33 (q, J = 8,0 Hz. 1H). 5,20 (dd, J = 17,0, 1,4 Hz. 1H), 5,11 (d, J = 10,1 Hz. 1H), 3,01 – 2,71 (m, 2 H), 1,69 (s, 3H), 1,68 (s, 3H), 0,89 (s, 9H), -0,05 (s, 6H).

CHẤT TRUNG GIAN 87

(4R)-4-(2-brom-6-(diflometoxy)phenyl)-4-((5-(2-(2-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)propan-2-yl)pyrimidin-5-yl)-4-flo-2-nitrophenyl)amino)butan-1,2-diol

Osimi tetroxit (4 wt% trong nước, 4,80 mL, 0,786 mmol) và 4-metylmorpholin-4-oxit (50 wt% trong nước, 94 mL, 393 mmol) được bổ sung vào dung dịch chất trung gian 86 (107,1 g, 157 mmol) trong hỗn hợp axeton (330 mL) và nước (45 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng qua đêm ở nhiệt độ môi trường xung quanh và cô đặc trong chân không. Cặn được trộn với dung dịch $Na_2S_2O_3$ (10 wt%, 200 mL) và chiết hai lần với EtOAc. Rửa các lớp hữu cơ kết hợp với nước muối, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô đặc trong chân không tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (120,1 g) là chất dầu dính màu đỏ sẫm được sử dụng trong phản ứng tiếp theo.

LC/MS: phương pháp 12: RT=2,58 (95,3%); $[M+H]^+$= 715/717 (Br pattern).

CHẤT TRUNG GIAN 88

(R)-3-(2-brom-6-(diflometoxy)phenyl)-3-((5-(2-(2-((tert-

butyldimetylsilyl)oxy)propan-2-yl)pyrimidin-5-yl)-4-flo-2-nitrophenyl)amino)propanal

Dung dịch chất trung gian 87 (119 g, ~155 mmol) thô trong THF (250 mL) được pha loãng với nước (200 mL). Đối với chất huyền phù đã tạo ra, cho natri periodat (68 g, 318 mmol) vào và một phần khác của natri periodat (10,3 g, 48,2 mmol) được bổ sung vào sau 3 giờ. Tiếp tục khuấy trong vài giờ sau khi ngừng lại hỗn hợp phản ứng với dung dịch $Na_2S_2O_3$ (10 wt%, 300 mL). Lọc chất rắn và rửa với EtOAc (500 mL). Tách lớp hữu cơ (một số NaCl được thêm vào để cho phép tách lớp) và pha nước được chiết bằng EtOAc (200 mL). Rửa các lớp hữu cơ kết hợp với hỗn hợp nước (100 mL) và nước muối (50 mL) và nước muối (100 mL), làm khô trên Na_2SO_4, lọc, và cô đặc trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (106,6 g) là chất siro đặc màu đỏ sẫm được sử dụng trong phản ứng tiếp theo.

LC/MS: phương pháp 12: RT=2,73 (72,9%); $[M+H]^+$= 683/685 (Br pattern) và RT=2,57 (19,5%); $[M+H]^+$= 701/703 (Br pattern) sản phẩm như là hydrat.

^1H NMR (300 MHz, dung dịch clorofom-d) δ 9,81 (s, 1H), 8,86 (d, J = 1,5 Hz, 2H), 8,68 (br d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 6,8, 2,4 Hz, 1H), 7,22 – 7,09 (m, 3H), 6,66 (t, J = 72,2 Hz, 1H), 6,00 (td, J = 9,0, 4,7 Hz, 1H), 3,55 (dd, J = 17,9, 9,0 Hz, 1H), 3,08 (br d, J = 16,9 Hz, 1H), 1,71 (s, 3H), 1,70 (s, 3H), 0,89 (s, 9H), -0,03 (s, 6H).

CHẤT TRUNG GIAN 89

(R)-N-((R)-3-(2-brom-6-(diflometoxy)phenyl)-3-((5-(2-(2-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)propan-2-yl)pyrimidin-5-yl)-4-flo-2-nitrophenyl)amino)propyliden)-2-metylpropan-2-sulfinamit

Titan (IV) isopropoxit (87 g, 307 mmol, 91 mL) được bổ sung dung dịch chất trung gian 88 (105 g, ~154 mmol) thô và (R)-(+)-2-metyl-2-propansulfinamit (18,63 g, 154 mmol) trong DCM (180 mL). Sau khi khuấy qua đêm, đổ hỗn hợp phản ứng vào hỗn hợp nước (300 mL) và kieselguhr (30 g), khuấy trong 10 phút, và lọc. Rửa chất rắn màu vàng nhiều lần với DCM. Các lớp của bộ lọc bị tách ra và làm khô lớp hữu cơ trên Na_2SO_4, lọc và cô đặc trong chân không tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (114,5 g) là chất thủy tinh màu vàng cam được sử dụng trong phản ứng tiếp theo.

LC/MS: phương pháp 12: RT=2,88 phút; $[M+H]^+$= 786/788 (Br pattern).

CHẤT TRUNG GIAN 90

(R)-N-((R)-3-(2-brom-6-(diflometoxy)phenyl) -3-((5-(2-(2-((tertbutyldimetylsilyl)oxy)propan-2-yl) pyrimidin-5-yl)-4-flo-2-nitrophenyl)

amino)propyliden) -2-metylpropan-2-sulfinamit

Khuấy dung dịch của chất trung gian 89 (103,6 g, ~139 mmol) thô trong DCM (500 mL) được bổ sung vào yttrium(III) triflometansulfonat (3,53 g, 6,58 mmol).

Bình bị bịt kín bằng nắp bịt suba và cho hỗn hợp thu được, trimetylsilyl xyanua (15,68 g, 158 mmol, 19,77 mL) bằng cách bơm tiêm trong dòng ổn định. Sau khi khuấy 5 ngày, hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong chân không và bay hơi với EtOAc để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (101 g) là chất dầu tạo bọt màu đỏ vàng được sử dụng trong phản ứng tiếp theo.

LC/MS: phương pháp 13: RT=2,70 phút; $[M+H]^+$= 813/815 (Br pattern).

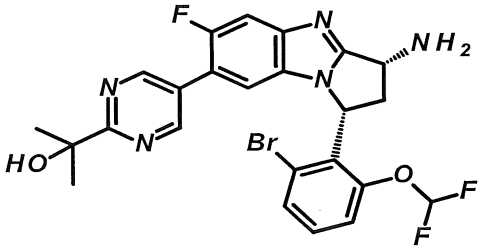
CHẤT TRUNG GIAN 91

(R)-N-((3R)-3-((2-amino-5-(2-(2-((tertbutyldimetylsilyl)oxy)propan-2-yl)pyrimidin-5-yl)-4-flophenyl)amino)-3-(2-brom-6-(diflometoxy)phenyl)-1-xyanopropyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit

Trong môi trường N_2, platin trên bạch kim (10 wt%, 13,88 g, 7,11 mmol) được bổ sung hỗn hợp chất trung gian 90 (106 g, ~147 mmol) thô và kẽm (II) bromua (12,46 g, 55,3 mmol) trong EtOAc (1000 mL). Sau đó, phản ứng được phun khí H_2 và khuấy trong môi trường áp suất H_2 3 ngày. Hỗn hợp phản ứng được rửa bằng N_2, lọc qua kieselguhr và rửa qua bằng EtOAc. Bộ lọc (~1,5 L) được rửa với nước (500 mL) và nước muối, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô đặc trong chân không tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (109 g) là chất dầu tạo bọt màu vàng nâu được sử dụng trong phản ứng tiếp theo.

LC/MS: phương pháp 11: RT=1,360 (76,5%); $[M+H]^+$= 783/785 (Br pattern).

CHẤT TRUNG GIAN 92



2-(5-((1R,3R)-3-amino-1-(2-brom-6-(diflometoxy)phenyl)-6-flo-2,3-dihydro-1Hbenzo[d]pyrrolo[1,2-a]imidazol-7-yl)pyrimidin-2-yl)propan-2-ol.

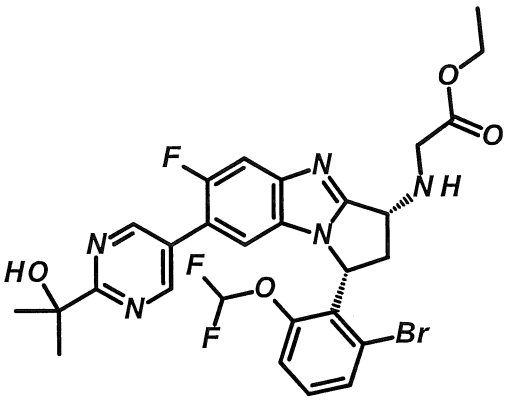
Khuấy dung dịch của chất trung gian 91 (109 g, ~147 mmol) thô trong etanol (1000 mL) được bổ sung vào HCl (4 M trong dioxan, 69,5 mL, 278 mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy hồi lưu trong 8 giờ và làm mát ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong chân không và làm bay hơi với etanol. Nghiền cặn trong

Et_2O (1,5 L) và chất kết tủa tạo thành bị phân lập bởi quá trình lọc, rửa với Et_2O, và làm khô trên bộ lọc. Hấp thụ hợp chất trong iPrOH (250 mL) và khuấy ở nhiệt độ hồi lưu trong 15 phút. Huyền phù thu được được khuấy trong môi trường N_2 trong khi làm nguội ở nhiệt độ phòng. Pha loãng chất huyền phù nhớt đặc đã tạo ra với iPrOH (250 mL) và lọc thông qua bộ lọc thủy tinh. Do đó, hòa tan cặn thu được thu được trong nước (1,5 L) và Et_2O (500 mL) trong khi khuấy. Tách các lớp và lớp hữu cơ được chiết bằng dung dịch HCl (0,1 M, 200 mL). Rửa lớp nước kết hợp với Et_2O (500 mL), kiềm hóa (pH = 10) với NaOH (s, 40 g), và chiết bằng DCM (2 x 500 mL). Làm khô lớp DCM kết hợp trên Na_2SO_4, lọc và cô đặc trong chân không. Do đó làm bay hơi cặn thu được với iPr_2O và Et_2O tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (40,6 g, 48%) là chất bọt màu xanh lá cây.

LC/MS: phương pháp 10: RT=2,37 phút; $[M+H]^+$= 548/550 (Br pattern).

^1H NMR (300 MHz, dung dịch clorofom-d): 3:2 hỗn hợp các chất đồng phân hình δ 8,74 – 8,70 (m, 2 H), 7,61 (d, J = 8,2 Hz, 0,6H), 7,57 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 6,6, 2,6 Hz, 0,4H), 7,37 – 7,28 (m, 1,4H), 7,04 (d, J = 8,3 Hz, 0,6H), 6,71 (t, J = 72,4 Hz, 0,4H), 6,59 (dd, J = 12,0, 6,6 Hz, 1H), 6,23 – 6,13 (m, 1H), 5,92 (dd, J = 74,5, 70,9 Hz, 0,6H), 4,72 (br s, 1H), 4,61 (br s, 1H), 3,70 – 3,41 (m, 1H), 2,77 (dt, J = 13,5, 8,6 Hz, 0,4H), 2,63 (dt, J = 13,7, 7,6 Hz, 0,6H), 2,03 (br s, 2H), 1,62 (s, 3,6H), 1,61 (s, 2,4H).

CHẤT TRUNG GIAN 93

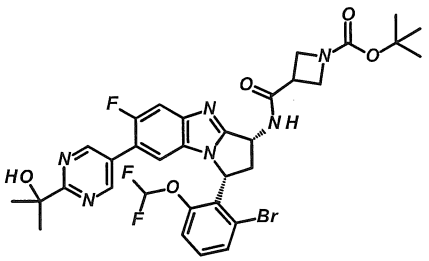


Etyl 2-[[(1R,3R)-1-[2-brom-6-(diflometoxy)phenyl]-6-flo-7-[2-(1-hydroxy-1-metyl-etyl)pyrimidin-5-yl]-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]benzimidazol-3-yl]amino]axetat

Etyl bromaxetat (91,3 mg, 0,54 mmol) được bổ sung dung dịch kali cacbonat (252 mg, 1,82 mmol), và chất trung gian 92 (250 mg, 0,45 mmol) trong DMF (1,5 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 70°C trong 2 giờ. Làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường xung quanh và ngừng lại hỗn hợp thô với nước và chiết bằng EtOAc (2 x 5

mL). Rửa pha hữu cơ được rửa với nước muối (5 mL) bão hòa, làm khô các pha hữu cơ kết hợp với natri sulphat, lọc và cô đặc trong chân không để tạo ra chất dầu được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trong gel axit silixic (0 đến 100% EtOAc trong hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (220 mg, hiệu suất 76%) là chất rắn màu nâu. LC/MS: phương pháp 3: RT 2,06 phút (pH 10), m/z 634/636.

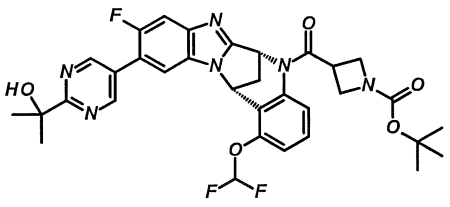
CHẤT TRUNG GIAN 94



tert-butyl 3-[[(1R,3R)-1-[2-brom-6-(diflometoxy)phenyl]-6-flo-7-[2-(1-hydroxy-1-metyl-etyl)pyrimidin-5-yl]-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]benzimidazol-3-yl]cacbamoyl]azetidin-1-carboxylat

Chất trung gian 92 (550 mg, 1,00 mmol) được bổ sung dung dịch axit 1-tert-butoxycacbonylazetidin-3-carboxylic (222 mg, 1,10 mmol), HATU (432 mg, 1,10 mmol) và N,N-di-isopropyletylamin (0,38 mL, 2,2 mmol) trong DMF (20 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường xung quanh trong 3 giờ. Bổ sung nước và chiết hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc và loại bỏ pha hữu cơ trong chân không để tạo ra sản phẩm thô. Tinh chế hợp sản phẩm thô bằng sắc ký cột qua gel axit silixic sử dụng hexan/etyl axetat (0 đến 100%) để rửa giải, tạo ra 640 mg (87%) hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn vô định hình. LCMS bazơ Phương pháp 3: RT 2,25 phút, $[M+H-BOC]^+$= 631.

CHẤT TRUNG GIAN 95

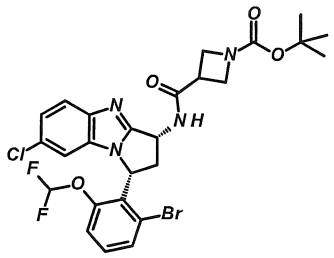


tert-Butyl 3-{[(6R,12R)-11-(diflometoxy)-2-[2-(2-hydroxypropan-2-yl)pyrimidin-5-yl]-6H-6,12-metanobenzimidazo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-7(12H)-yl]cacbonyl}azetidin-1-carboxylat

Trong chất trung gian 94 được bổ sung vào xesi axetat (420 mg, 2,18 mmol) khan, đồng iođua (170 mg, 0,87 mmol) và dimetyl sulfoxit (0,9 mL). Bịt kín hỗn hợp và phun vào 3 lần khí nitơ. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 18 giờ ở 100°C. Bổ sung nước và etyl

axetat vào hỗn hợp phản ứng và tách hai lớp ra. Chiết lớp nước bằng etyl axetat và lọc hợp chất hữu cơ qua bộ tách pha và làm bay hơi dung môi. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký cột qua gel axit silixic sử dụng hexan/etyl axetat (0 đến 100%) để rửa giải, tạo ra 158 mg (28%) hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn màu nâu. LC/MS: phương pháp 3: RT 2,72 phút, $[M+H]^+$= 651

CHẤT TRUNG GIAN 96

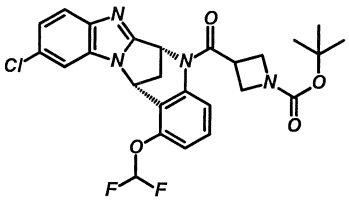


tert-butyl 3-[[(1R,3R)-1-[2-brom-6-(diflometoxy)phenyl]-7-clo-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]benzimidazol-3-yl]cacbamoyl]azetidin-1-carboxylat

Chất trung gian 40 (250 mg, 0,58 mmol) được bổ sung dung dịch axit 1-tert-butoxycacbonylazetidin-3-carboxylic (130 mg, 0,65 mmol), HATU (252 mg, 0,643 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,18 mL, 1,0 mmol) trong DMF (11 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Bổ sung nước vào phản ứng và chiết hỗn hợp bằng EtOAc (x3), làm khô (natri sulphat), lọc và cô đặc trong chân không. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký cột qua gel axit silixic sử dụng hexan/etyl axetat (0 đến 100%) để rửa giải, tạo ra 280 mg (78%) hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn vô định hình.

LC/MS: phương pháp 3: RT 2,48 phút, $[M+H]^+$= 611/613.

CHẤT TRUNG GIAN 97

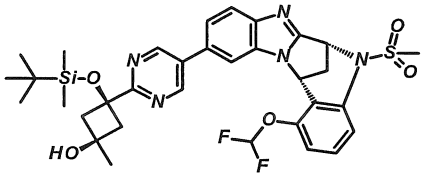


tert-butyl 3-{[(6R,12R)-2-clo-11-(diflometoxy)-6H-6,12-metanobenzimidazo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-7(12H)-yl]cacbonyl}azetidin-1-carboxylat

Để chất trung gian 96 (165 mg, 0,27 mmol) được bổ sung vào xesi axetat (130 mg, 0,67 mmol), đồng iođua (52 mg, 0,27 mmol) và dimetyl sulfoxit (0,3 mL). Bịt kín hỗn hợp trong ống áp lực và phun 3 lần khí nitơ vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 100°C qua đêm. Bổ sung nước và etyl axetat vào hỗn hợp phản ứng và tách hai lớp ra. Chiết lớp nước thêm nữa bằng etyl axetat. Lọc lớp hữu cơ kết hợp qua bộ tách pha. Tinh chế sản

phẩm thô bằng sắc ký cột trên gel axit silixic sử dụng hexan/etyl axetat (0 đến 100%) để rửa giải, tạo ra 85 mg (59%) hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn màu nâu. LC/MS: phương pháp 3: RT 2,63 phút, $[M+H]^+$= 531/533.

CHẤT TRUNG GIAN 98

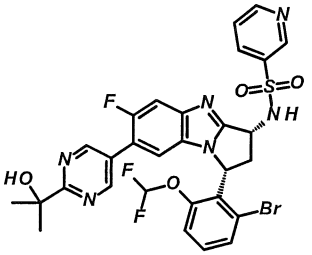


cis-3-{[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy}-3-{5-[(6R,12R)-11-(diflometoxy)-7-(metylsulfonyl)-7,12-dihydro-6H-6,12-metanobenzimidazo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-2-yl]pyrimidin-2-yl}-1-metylxyclobutanol

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế từ 3-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy-1-metyl-3-[5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrimidin-2-yl], và ví dụ 23 theo phương pháp chứa cùng các bước quy trình như đã mô tả theo ví dụ 20, để tạo ra, sau khi tinh chế bằng sắc ký cột qua gel axit silixic sử dụng hexan/etyl axetat (0 đến 100%) để rửa giải hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn màu trắng (83 mg, 37% hiệu suất).

LC/MS: phương pháp 3: RT 2,73 phút, $[M+H]^+$= 684.

CHẤT TRUNG GIAN 99



N-[(1R,3R)-1-[2-brom-6-(diflometoxy)phenyl]-6-flo-7-[2-(1-hydroxy-1-metyl-etyl)pyrimidin-5-yl]-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]benzimidazol-3-yl]pyridin-3-sulfonamit

Pyridin-3-sulfonyl clorua (1,1 eq, 0,6 mmol) được bổ sung dung dịch chất trung gian 92 (300 mg, 0,55 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,24 mL, 1,3 mmol) trong diclometan (2,8 mL) ở nhiệt độ phòng. Khuấy hỗn hợp trong 1 giờ trước khi bốc hơi một phần dung môi. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký cột trên gel axit silixic sử dụng hexan/etyl axetat (0 đến 100%) để rửa giải, tạo ra 276 mg (73%) theo hợp chất đã nêu ở đề mục này. LC/MS: phương pháp 3: RT 1,91 phút. (pH 10), [M+H]+= 689.

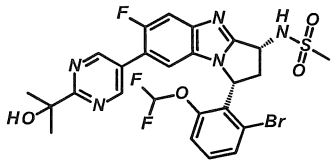
CHẤT TRUNG GIAN 100

1-[5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrimidin-2-yl]-3-

(triflometyl)azetidin-3-ol

Để dung dịch muối trifloruaaxetat của (triflometyl)-3-aziditin-3-ol (5,8 g, 22,75mmol) và 2-clo-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pirimidin (5 g, 20,75mmol) trong axetonitril (80 mL) được thêm nhỏ giọt trietylamin (9,5 mL, 68,5 mmol) và khuấy hỗn hợp thu được qua đêm. LC/MS thể hiện phản ứng kết thúc, cô đặc thành chất rắn màu vàng, nước đá được bổ sung vào, nghiền, lọc, rửa với nước mát và làm khô bằng bộ phận hút để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (6,1 g, 50%) là chất rắn màu kem. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 8,53 (s, 2 H), 7,46 (s, 1 H), 4,32 (m, 2 H), 4,10 (d, J = 10,3 Hz, 2 H), 1,29 (s, 12H). LC/MS: phương pháp 3: m/z 346, RT 1,09 phút (pH=10).

CHẤT TRUNG GIAN 101



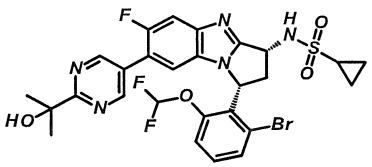
N-[(1R,3R)-1-[2-brom-6-(diflometoxy)phenyl]-6-flo-7-[2-(1-hydroxy-1-metyl-etyl)pyrimidin-5-yl]-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]benzimidazol-3-yl]metanesulfonamit

Để dung dịch chất trung gian 92 (202 mg, 0,37 mmol) và 4-dimetylaminopyridin (6 mg, 0,05 mmol) trong DCM (4 mL) ở 0°C được bổ sung tiếp vào N,N-diisopropyletylamin (76 µL, 0,43 mmol) bằng metansulfonyl clorua (30 µL, 0,38 mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 0°C trong 10 phút và sau đó ở nhiệt độ phòng 45 phút, sau thời gian đó, hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong chân không. Tinh chế cặn bằng sắc ký cột (SiO_2, 25-100% EtOAc trong hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (193 mg, 83 %) là chất rắn màu vàng.

LC/MS: phương pháp 3: (ES+) 626/628 $(M+H)^+$, RT 1,90 phút.

LC/MS: phương pháp 4: (ES+) 626/628 $(M+H)^+$, RT 1,86 phút.

CHẤT TRUNG GIAN 102



N-[(1R,3R)-1-[2-brom-6-(diflometoxy)phenyl]-6-flo-7-[2-(1-hydroxy-1-metyl-etyl)pyrimidin-5-yl]-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]benzimidazol-3-

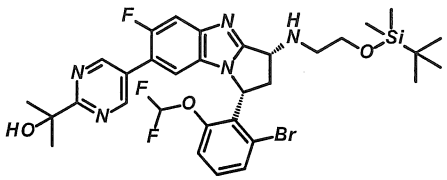
yl]xyclopropansulfonamit

Để dung dịch chất trung gian 92 (151 mg, 0,28 mmol) và 4-dimetylaminopyridin (5 mg, 0,04 mmol) trong DCM (3 mL) ở 0°C được bổ sung tiếp vào N,N-diisopropyletylamin (58 µL, 0,33 mmol) bằng xyclopropansulfonyl clorua (172 µL, 1,65 mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 0°C trong 10 phút và sau đó là ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ, sau thời gian đó, hỗn hợp phản ứng được phân tách giữa DCM (30 mL) và nước (20 mL), các lớp tách và chiết lớp nước bằng DCM (3 x 20 mL). Làm khô lớp hữu cơ kết hợp (bằng bộ tách pha), và cô đặc trong chân không. Tinh chế cặn bằng sắc ký cột (SiO_2, 25-100% EtOAc trong hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (110 mg, 61 %) là chất rắn màu tím.

LCMS (ES+) Phương pháp 3: 652/654 $(M+H)^+$, RT 2,20 phút.

LCMS (ES+) Phương pháp 4: 652/654 $(M+H)^+$, RT 2,01 phút.

CHẤT TRUNG GIAN 103

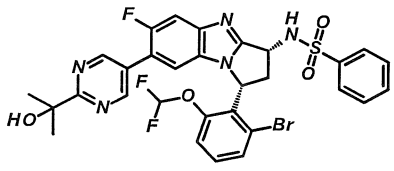


2-[5-[(1R,3R)-1-[2-brom-6-(diflometoxy)phenyl]-3-[2-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxyetylamino]-6-flo-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]benzimidazol-7-yl]pyrimidin-2-yl]propan-2-ol

Để dung dịch chất trung gian 92 (251 mg, 0,46 mmol) và kali cacbonat (252 mg, 1,82 mmol) trong DMF (2 mL) được bổ sung vào (2-brometoxy)-tert-butyldimetylsilan (99 µL, 0,46 mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở 70°C trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được phân tách giữa EtOAc (25 mL) và nước (25 mL), tách lớp và chiết lớp nước bằng EtOAc (2 x 25 mL), làm khô chất hữu cơ kết hợp (bằng bộ tách pha) và cô đặc trong chân không. Tinh chế cặn bằng sắc ký cột (SiO_2, 0-100% EtOAc trong hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (128 mg, 39 %) là chất dầu màu nâu.

LCMS (ES+) Phương pháp 3: 706/708 $(M+H)^+$, RT 3,10 phút.

CHẤT TRUNG GIAN 104



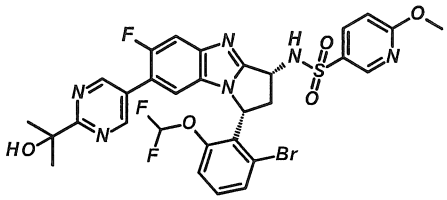
N-[(1R,3R)-1-[2-brom-6-(diflometoxy)phenyl]-6-flo-7-[2-(1-hydroxy-1-metyl-etyl)pyrimidin-5-yl]-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]benzimidazol-3-yl]benzensulfonamit

Để dung dịch chất trung gian 92 (202 mg, 0,37 mmol) và 4-dimetylaminopyridin (5 mg, 0,04 mmol) trong DCM (4 mL) ở 0°C được bổ sung tiếp vào N,N-diisopropyletylamin (77 µL, 0,44 mmol) bằng benzensulfonyl clorua(49 µL, 0,38 mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 0°C trong 5 phút và sau đó là ở nhiệt độ phòng trong 1,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong chân không và cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, 0-60% EtOAc trong hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (178 mg, 70 %) là chất rắn màu vàng.

LCMS (ES+) Phương pháp 3: 688/690 $(M+H)^+$, RT 2,20 phút.

LCMS (ES+) Phương pháp 4: 688/690 $(M+H)^+$, RT 2,01 phút.

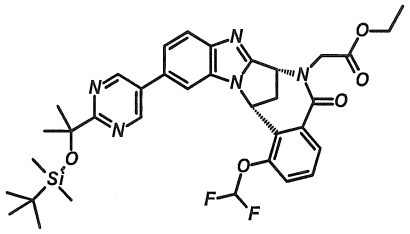
CHẤT TRUNG GIAN 105



N-[(1R,3R)-1-[2-brom-6-(diflometoxy)phenyl]-6-flo-7-[2-(1-hydroxy-1-metyl-etyl)pyrimidin-5-yl]-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]benzimidazol-3-yl]-6-metoxy-pyridin-3-sulfonamit

Để dung dịch chất trung gian 92 (150 mg, 0,27 mmol) và 4-dimetylaminopyridin (5 mg, 0,04 mmol) trong DMF (3 mL) ở 0°C được bổ sung tiếp vào N,N-diisopropyletylamin (57µL, 0,33 mmol) bằng 6-metoxypyridin-3-sulfonyl clorua (62 mg, 0,29 mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 0°C trong 5 phút và sau đó là ở nhiệt độ phòng 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong chân không. Tinh chế cặn bằng sắc ký cột (SiO_2, 0-100% EtOAc trong hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (148 mg, 75 %) là chất rắn màu be sẫm. LCMS (ES+) Phương pháp 3: 719/721 $(M+H)^+$, RT 2,30 phút. LCMS (ES+) Phương pháp 4: 719/721 $(M+H)^+$, RT 2,42 phút. δ_H (300 MHz, DMSO-d_6) 8,77-8,97 (m, 1 H), 8,71-8,77 (m, 3 H), 8,19-8,26 (m, 1 H), 7,59-7,68 (m, 1 H), 7,39-7,50 (m, 2 H), 7,38 (t, 1 H, J 73,4 Hz), 7,07 (d, 1 H, J 8,7 Hz), 6,65-6,71 (m, 1 H), 6,04-6,21 (m, 1 H), 5,22-5,44 (m, 1 H), 5,05-5,07 (m, 1 H), 3,96 (s, 3 H), 3,05-3,24 (m, 1 H), 2,59-2,79 (m, 1 H), 1,47-1,52 (m, 6 H).

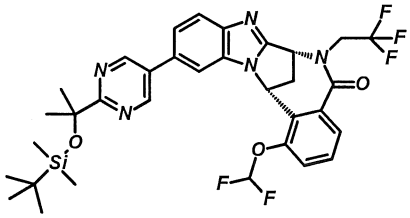
CHẤT TRUNG GIAN 106



Etyl [(7R,14R)-11-[2-(2-{[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy}propan-2-yl)pyrimidin-5-yl]-1-(diflometoxy)-5-oxo-5,14-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-6(7H)-yl]axetat

Để dung dịch chất trung gian 23 (100 mg, 0,169 mmol) trong THF (4 mL) được bổ sung vào kali bis(trimetylsilyl)amit (0,2 mL, 0,2 mmol, 1M trong THF) ở -78°C và khuấy trong 40 phút trước khi bổ sung etyl bromaxetat (25,0 µL, 0,225 mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở -78°C trong 30 phút trước khi ngừng lại bằng nước. Hỗn hợp được chiết bằng DCM (2 × 20 mL), và gom các chất hữu cơ lại, làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô được phân loại theo cột trên silic đioxit bằng cách rửa giải với 0-5% MeOH/DCM để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (88 mg). LC/MS: phương pháp 3: RT 3,53 phút.

CHẤT TRUNG GIAN 107

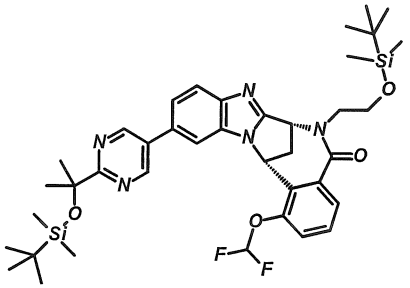


(7R,14R)-11-[2-(2-{[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy}propan-2-yl)pyrimidin-5-yl]-1-(diflometoxy)-6-(2,2,2-trifloetyl)-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on

Để dung dịch chất trung gian 23 (90,0 mg, 0,152 mmol) trong DMF (3,5 mL) được bổ sung xesi cacbonat (250 mg, 0,767 mmol) và 2-iodo-1,1,1-trifloetan (0,06 mL, 0,60 mmol) ở nhiệt độ môi trường xung quanh. Nung nóng hỗn hợp phản ứng ở 150°C trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được phân tách giữa EtOAc (2 × 10 mL) và nước (20 mL), và gom các chất hữu cơ lại, làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô đặc trong chân không. Sử dụng sản phẩm thô cho bước tiếp theo mà không cần phải tinh chế thêm.

LC/MS: phương pháp 3 MH^+ 674, thời gian lưu 2,03 phút.

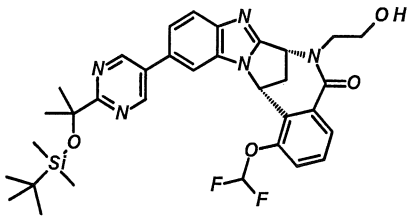
CHẤT TRUNG GIAN 108



(7R,14R)-6-(2-{[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy}etyl)-11-[2-(2-{[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy}propan-2-yl)pyrimidin-5-yl]-1-(diflometoxy)-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on

Để dung dịch chất trung gian 23 (100,0 mg, 0,169 mmol) trong THF (4,0 mL) được bổ sung tiếp vào kali bis(trimetylsilyl)amit (0,20 mL, 0,20 mmol, 1M trong THF) ở -78°C bằng cách thêm (2-brometoxyl)-tert-butyldimetylsilan (50,0 µL, 0,231 mmol). Nung nóng hỗn hợp phản ứng trong kỹ thuật vi ba 70°C trong 24 giờ trước khi bị ngừng lại bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa và chiết bằng EtOAc (2 × 10 mL). Gom các chất hữu cơ lại, làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô đặc trong chân không. Sử dụng sản phẩm thô cho bước tiếp theo mà không cần phải tinh chế thêm. LC/MS: phương pháp 3: ESI MH^+ 750, thời gian lưu 4,23 phút.

CHẤT TRUNG GIAN 109

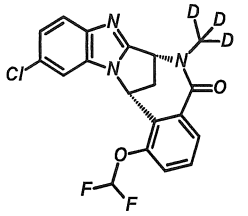


(7R,14R)-11-[2-(2-{[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy}propan-2-yl)pyrimidin-5-yl]-1-(diflometoxy)-6-(2-hydroxyetyl)-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on

Để dung dịch chất trung gian 108 (80,0 mg, 0,107 mmol) trong THF (5,0 mL) được bổ sung vào dung dịch tetrabutylamoni florua (0,20 mL, 0,20 mmol, 1M trong THF) ở nhiệt độ môi trường xung quanh và khuấy hỗn hợp trong 72 giờ. Hỗn hợp phản ứng được phân tách giữa nước (10 mL) và DCM (3 × 10 mL), và gom các chất hữu cơ lại, làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô đặc trong chân không. Sử dung sản phẩm thô trong bước tiếp theo

LC/MS: phương pháp 3: ESI MH^+ 636, thời gian lưu 3,21 phút.

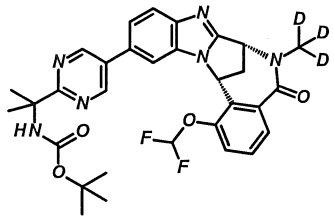
CHẤT TRUNG GIAN 110



(7R,14R)-11-clo-1-(diflometoxy)-6-(trideutero)metyl-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on

Để dung dịch ví dụ 11 (90,0 mg, 0,24 mmol) trong THF (4 mL) được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch KHMDS trong THF (1M, 0,25 mL, 0,25 mmol) ở -78°C và khuấy hỗn hợp trong 30 phút trước khi thêm CD_3I (30,1 µL, 0,48 mmol). Làm ấm hỗn hợp phản ứng đến 0°C và khuấy trong 3 giờ. Ngừng lại hỗn hợp phản ứng với dung dịch NH_4Cl bão hòa, chiết bằng EtOAc, làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột trên silic đioxit bằng cách rửa giải với 0-10% MeOH/EtOAc để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (95 mg, 99%). LC/MS: phương pháp 3: ESI MH^+ 393, thời gian lưu 1,93 phút.

CHẤT TRUNG GIAN 111

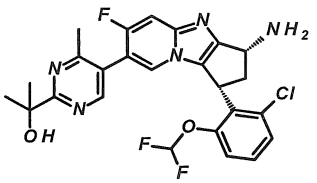


tert-butyl (2-{5-[(7R,14R)-1-(diflometoxy)-6-(trideutero)metyl-5-oxo-5,6,7,14-tetrahydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-11-yl]pyrimidin-2-yl}propan-2-yl)cacbamat

Để dung dịch tert-butyl N-[1-metyl-1-[5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrimidin-2-yl]etyl]cacbamat (260 mg, 0,72 mmol) và chất trung gian 110 (94 mg, 0,24 mmol) trong 1,4-dioxan (3 mL) được bổ sung K_3PO_4 (294 mg, 1,40 mmol), trixyclohexyl photphoni tetrafloborat (15 mg, 0,04 mmol) và tris(dibenzylidenaxeton) dipaladi(0) (28 mg, 0,03 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp được khử khí trong 10 phút với nitơ trước khi nung nóng ở trước khi nung nóng ở 110°C trong 18 giờ. Hỗn hợp làm ngưng phản ứng lại với nước và chiết bằng EtOAc (2 × 10 mL), làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột trên silic

đioxit bằng cách rửa giải với 0-10% MeOH/ DCM để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (40 mg, 28%). LC/MS: phương pháp 3: ESI MH^+ 594, thời gian lưu 2,10 phút.

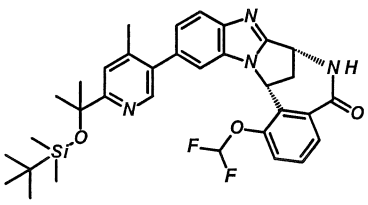
CHẤT TRUNG GIAN 112



rac 2-(5-{(1R,3R)-3-amino-1-[2-clo-6-(diflometoxy)phenyl]-6-flo-2,3-dihydro-1H-xyclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]pyridin-7-yl}-4-metylpyrimidin-2-yl)propan-2-ol

Chất trung gian 61 (0,15 g, 0,6 mmol) và kali axetat (0,15 g, 1,5 mmol) được tạo huyền phù trong 1,4-dioaxan (5 mL) khan trong bình bị bịt kín. Khuấy hỗn hợp và khử khí kỹ trong dòng N_2(g) cho 15 phút sau đó được xử lý với bis[3-(diphenylphosphanyl)xyclopenta-2,4-dien-1-yl]iron; diclometan; diclopaladi (0,02 g, 0,02 mmol), và dung dịch chất trung gian 71 (82%, 0,25 g, 0,4 mmol) trong hỗn hợp đioxan (1 mL) và 2M K_2CO_3 trong nước (1,24 ml) được bổ sung vào và hỗn hợp được làm ấm đến 100°C qua đêm. Sau khi làm mát ở nhiệt độ phòng pha loãng hỗn hợp với EtOAc (25 mL) và lọc qua lọc xelit. Rửa dịch lọc với nước (10 mL), làm khô bằng ($MgSO_4$), lọc và cô đặc trong chân không để tạo ra sản phẩm thô (0,4 g) là chất gôm màu nâu. Sắc ký cột (C18, biotgae isolera, 60 g) bằng cách rửa giải với 0 đến 50% axetonitril trong nước được trộn với 0,1% NH_4OH để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (0,15 g, 58%) là chất thủy tinh màu da cam. Sản phẩm được tạo đồng sôi hai lần với toluen trước khi dùng trong bước tiếp theo. Phương pháp 8 HPLC-MS: MH+ m/z 518, RT 1,43 phút. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,56 - 8,51 (m; 1H); 7,99 - 7,77 (m; 1H); 7,63 - 7,53 (m; 1H); 7,43 - 7,31 (m, 2 H); 7,29 - 7,24 (m; 1H); 7,06 - 6,73 (m; 1H); 5,10 - 4,90 (m, 2 H); 4,47 - 4,31 (m; 1H); 3,52 - 3,40 (m; 1H); 2,34 - 2,27 (m, 3H), 2,03 - 1,81 (m, 3H), 1,52 - 1,45 (m, 6H).

CHẤT TRUNG GIAN 113



(7R,14R)-11-[6-(2-{[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy}propan-2-yl)-4-metylpyridin-3-

yl]-1-(diflometoxy)-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on

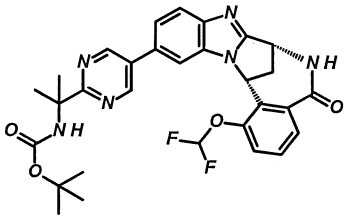
Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế từ Hợp chất ví dụ 11 (450 mg, 1,20 mmol) và tert-butyl-dimetyl-[1-metyl-1-[4-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2-pyridyl]etoxy]silan (483 mg, 1,86 mmol), bằng paladi xúc tác theo phương pháp kết hợp Suzuki nối chứa cùng các bước quy trình như đã mô tả theo ví dụ 20. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh (SiO_2, 0 đến 100% EtOAc trong DCM và sau đó là 1 đến 10% MeOH trong EtOAc) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (650 mg, 81%) là chất rắn màu nâu. LC/MS: phương pháp 3 (ES+) RT 3,20 phút, 605 $(M+H)^{+\cdot}$

CHẤT TRUNG GIAN 114

tert-butyl N-[1-(5-brompyrimidin-2-yl)-1-metyl-etyl]cacbamat

2-(5-brompyrimidin-2-yl)propan-2-amin (200 mg, 0,92 mmol) được hòa tan trong THF (5mL) và dung dịch di-tert-butyl dicacbonat (1,0M) (1,3 mL, 1,3 mmol) trong THF đã thêm vào. Sau 2 giờ, loại bỏ dung môi trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là chất gôm màu da cam (300 mg, 92%). LC/MS: phương pháp 3 (ES+) RT 1,88 phút, 338,0/340,0 $(M+Na)^+$.

CHẤT TRUNG GIAN 115

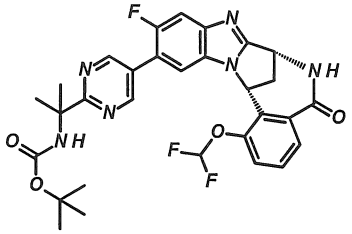


tert-butyl (2-{5-[(7R,14R)-1-(diflometoxy)-5-oxo-5,6,7,14-tetrahydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-11-yl]pyrimidin-2-yl}propan-2-yl)cacbamat

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế từ Hợp chất ví dụ 11 (300 mg, 0,80 mmol) và chất trung gian 114 (252 mg, 0,80 mmol) theo phương pháp đã mô tả theo ví dụ 70. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh (SiO_2, 0 đến 100% EtOAc trong DCM và sau đó là từ 1 đến 10% MeOH trong EtOAc) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (154 mg, 33%).

LC/MS: phương pháp 3 (ES+) RT 1,43 phút, 577,2 $(M+H)^+$

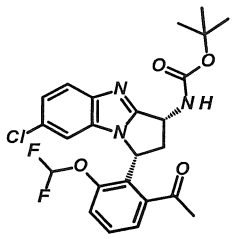
CHẤT TRUNG GIAN 116



tert-butyl (2-{5-[(7R,14R)-1-(diflometoxy)-10-flo-5-oxo-5,6,7,14-tetrahydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-11-yl]pyrimidin-2-yl}propan-2-yl)cacbamat

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế từ Hợp chất ví dụ 10 (50 mg, 0,13 mmol) và chất trung gian 114 (100 mg, 0,32 mmol) theo phương pháp đã mô tả theo ví dụ 70. Sản phẩm được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh (SiO_2, 0 đến 100% EtOAc trong DCM và sau đó từ 1 đến 10% MeOH trong EtOAc) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (55 mg, 71%). LC/MS: phương pháp 3 (ES+) RT 2,16 phút, 595,2 $(M+H)^+$

CHẤT TRUNG GIAN 117

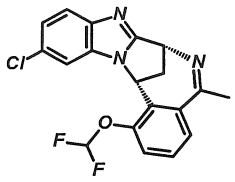


tert-butyl {(1R,3R)-1-[2-axetyl-6-(diflometoxy)phenyl]-7-clo-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]benzimidazol-3-yl}cacbamat

Để dung dịch đã khử khí của chất trung gian 42 (1,4 g, 2,6 mmol) trong toluen khan (30 mL) trong môi trường argon được bổ sung tributyl(1-etoxyvinyl)tin (1,1 mL g, 3,2 mmol) và bis(triphenylphosphin)-paladi(II)dicloua (100 mg, 0,141 mmol). Nung nóng hỗn hợp phản ứng ở 105°C trong 48 giờ. Bổ sung thêm tributyl(1-etoxyvinyl)tin (0,7 g, 2,0 mmol) và bis(triphenylphosphin)paladi(II)-dicloua (64 mg, 0,0912 mmol) và nung nóng hỗn hợp phản ứng thêm 5 giờ ở 105°C. Làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ phòng và rót vào dung dịch KF bão hòa. Hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat, lọc qua lọc xelit, làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô đặc trong chân không. Hòa tan lại hợp chất thô trong THF (50 mL), bổ sung p-axit toluen sulfonic (200 mg) và nước (5 mL) và nung nóng hỗn hợp được nung nóng ở 45°C trong 5 giờ. Rót hỗn hợp vào nước đá, trung hòa với chất rắn $NaHCO_3$ và chiết bằng etyl axetat (x3). Làm khô lớp hữu cơ kết hợp trên $MgSO_4$, lọc và làm bay hơi đến khô. Tinh chế hợp chất thô bằng phương pháp sắc ký nhanh với etyl axetat 50% - heptan 50% để tạo ra 1,27 g hợp chất nêu ở đề mục là chất

rắn màu vàng. LC/MS: phương pháp 3 cơ bản (ES+) RT 2,75 phút. 492,1 $(M+H)^+$.

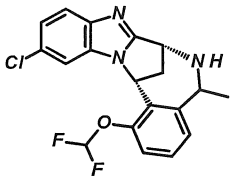
CHẤT TRUNG GIAN 118



(7R,14R)-11-clo-1-(diflometoxy)-5-metyl-7,14-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxine

Làm mát dung dịch chất trung gian 117 (0,48 g, 0,976 mmol) trong diclometan (10 mL) được làm mát đến 0°C và axit trifloaxetic (10 mL) được thêm nhỏ giọt. Khuấy hỗn hợp phản ứng qua đêm ở nhiệt độ phòng. Rót hỗn hợp vào nước đá, bổ sung để trung hòa pH với chất rắn $NaHCO_3$ và chiết bằng diclometan (x3). Làm khô lớp hữu cơ kết hợp trên $MgSO_4$, lọc và cô đặc trong chân không để tạo ra 0,25 g (65%) hợp chất nêu ở đề mục này. LCMS bazơ Phương pháp 3 (ES+) RT 2,42 phút, 374,1 $(M+H)^+$.

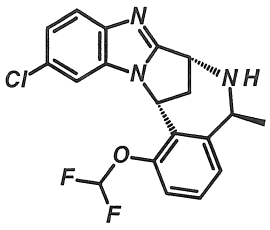
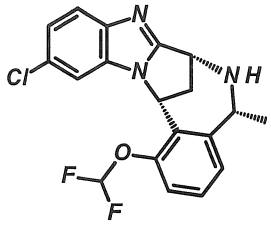
CHẤT TRUNG GIAN 119



(7R,14R)-11-clo-1-(diflometoxy)-5-metyl-5,6,7,14-tetrahydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin

Dung dịch chất trung gian 118 (350 mg, 0,893 mmol) trong hỗn hợp THF (8 mL) và EtOH (8 mL) được bổ sung xyanobohydrua được hỗ trợ bởi polymer rỗng lớn (1,12 g, 4,4 mmol, tải trọng 4,0 mmol/g) và axit axetic (50 µL). Khuấy hỗn hợp phản ứng qua đêm ở nhiệt độ phòng. Lọc hỗn hợp phản ứng qua xelit và cô đặc trong chân không. Rót cặn vào nước đá/nước và chất rắn $NaHCO_3$ được bổ sung cho đến khi độ pH = 9. Pha nước được chiết bằng DCM (x3), làm khô các lớp hữu cơ kết hợp trên $MgSO_4$, lọc và cô đến khô. Tinh chế hợp chất thô bằng pha sắc ký thường (DCM 95 % – MeOH 5%) để tạo ra 237 mg (71%) hợp chất nêu ở đề mục là hỗn hợp riêng của chất đồng phân không đối quang. LC/MS: phương pháp 3 bazơ (ES+) RT 1,99 phút, 376,1 $(M+H)^+$.

CHẤT TRUNG GIAN 120 và CHẤT TRUNG GIAN 121

(5R,7R,14R)-11-clo-1-(diflometoxy)-5-metyl-5,6,7,14-tetrahydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin

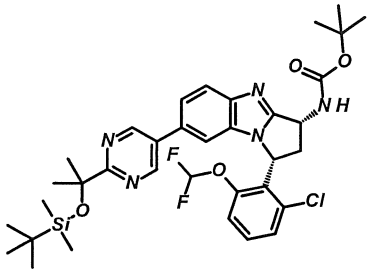
(5S,7R,14R)-11-clo-1-(diflometoxy)-5-metyl-5,6,7,14-tetrahydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin

Các hợp chất nêu ở đề mục này bị phân lập từ chất trung gian 119 (0,118 g) bằng cách tinh chế dưới điều kiện SFC trên Chiralpak OD-A20 cột (50*266, 360 mL/phút, 25°C, CO_2+20 % iPrOH, điều chỉnh ở mức: 24 g/l), tạo ra lần lượt 37 mg (31 %) chất trung gian 120 (RT 3,65 phút) và 40,0 mg (34%) chất trung gian 121 (RT 7,57 phút).

Chất trung gian 120: LC/MS: phương pháp 4 (ES+) RT 2,18 phút, 376,2 (M+H)+.

Chất trung gian 121: LC/MS: phương pháp 4 (ES+) RT 2,14 phút, 376,2 (M+H)+.

CHẤT TRUNG GIAN 122

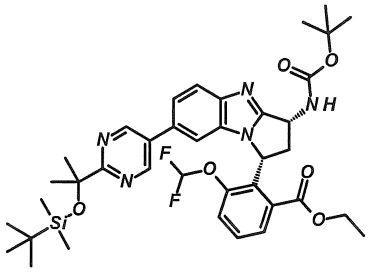


tert-butyl {(1R,3R)-7-[2-(2-{[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy}propan-2-yl)pyrimidin-5-yl]-1-[2-clo-6-(diflometoxy)phenyl]-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]benzimidazol-3-yl}cacbamat

Chất trung gian 22 (5 g, 8,331 mmol) được tạo huyền phù trong DCM (10 mL) và làm mát trong bể nước đá. Bổ sung trietylamin (2,6 mL, 18,33 mmol) và di-tert-butyl dicacbonat (2,2 g, 10,0 mmol) vào. Làm ấm phản ứng được làm ở nhiệt độ môi trường xung quanh và khuấy qua đêm. Ngừng lại hỗn hợp phản ứng bằng cách bổ sung nước vào (10 mL). Chiết lớp nước bằng DCM (3 x 10 mL). Làm khô lớp hữu cơ kết hợp trên $MgSO_4$, lọc và cô đặc trong chân không. Cặn được tinh chế qua gel axit silixic (bằng cách rửa giải với heptan/etyl axetat tỷ lệ 7/3) để tạo ra 5,1 g (87%) hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn màu trắng.

LC/MS: phương pháp 3 (ES+) RT 3,64 phút, 700,3 / 702,3 $(M+H)^+$

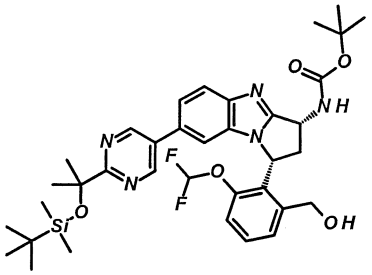
CHẤT TRUNG GIAN 123



Etyl 2-{(1R,3R)-3-[(tert-butoxycacbonyl)amino]-7-[2-(2-{[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy}propan-2-yl)pyrimidin-5-yl]-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]benzimidazol-1-yl}-3-(diflometoxy)benzoat

Chất trung gian 122 (5 g, 7,14 mmol), kali cacbonat (1,50 g, 10,71 mmol), sàng phân tử dạng bột 4 A° (2 g) và diclo[bis(dixyclohexylphosphino)propan]-paladi(II) (350 mg, 0,57 mmol) được tạo huyền phù trong dimetyl sulfoxit (50 mL) khô và etanol (1,8 mL, 32 mmol). Khuấy huyền phù đặc với 5 thanh khí CO ở 100°C, qua đêm. Lọc huyền phù đặc qua lọc xelit và rửa qua bằng etyl axetat (30 mL). Rửa liên tiếp dịch lọc bằng dung dịch bão hòa NH_4Cl (20 mL), nước muối (20 mL), làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô đặc trong chân không để tạo ra 5,1 g hợp chất nêu ở đề mục thô là chất rắn màu nâu, sử dụng được mà không cần phải tinh chế. LC/MS: phương pháp 3 (ES+) RT 3,64 phút, 738,1 $(M+H)^+$.

CHẤT TRUNG GIAN 124

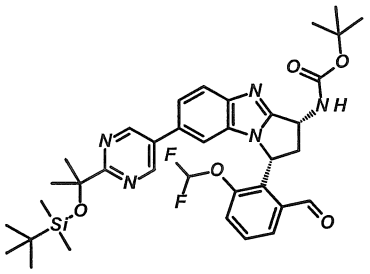


tert-butyl {(1R,3R)-7-[2-(2-{[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy}propan-2-yl)pyrimidin-5-yl]-1-[2-(diflometoxy)-6-(hydroxymetyl)phenyl]-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2 a]benzimidazol-3-yl}cacbamat

Chất trung gian 123 6 (3 g) được hòa tan trong etanol (30 mL). Ở 0°C, natri bohydrua (1,2 g) được thêm vào, tiếp đó là canxi clorua (1,805 g). Làm ấm hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ phòng và khuấy trong 4 giờ. Lọc hỗn hợp phản ứng qua lọc xelit, và rửa qua bằng etyl axetat (2 x 20 mL). Rửa dịch lọc với nước (2 x 20 mL) và nước muối (20 mL), và làm khô trên $MgSO_4$. Tinh chế cặn bằng pha đảo cơ bản

HPLC điều chế để tạo ra 948 mg (33%) hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn màu trắng. LC/MS: phương pháp 3 (ES+) RT 3,45 phút 696,3 $(M+H)^+$.

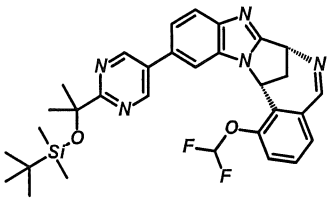
CHẤT TRUNG GIAN 125



tert-butyl {(1R,3R)-7-[2-(2-{[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy}propan-2-yl)pyrimidin-5-yl]-1-[2-(diflometoxy)-6-formylphenyl]-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]benzimidazol-3-yl}cacbamat

Chất trung gian 124 (750 mg, 1,08 mmol) được hòa tan trong 1,4-dioxan (16 mL) trước khi thêm mangan dioxit (2,3 g, 27 mmol) vào ở nhiệt độ phòng. Khuấy phản ứng qua đêm. Lọc hỗn hợp phản ứng thô qua lọc xelit và rửa qua bằng 20 mL clorofom. Cô dịch lọc đến khô trong chân không tạo ra 860 mg hợp chất nêu ở đề mục dạng thô, sử dụng được mà không cần phải tinh chế. LC/MS: phương pháp 3 cơ bản (ES+) RT 5,85 phút. 694,4 $(M+H)^+$.

CHẤT TRUNG GIAN 126

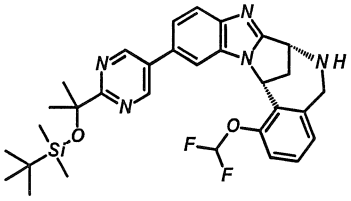


(7R,14R)-11-[2-(2-{[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy}propan-2-yl)pyrimidin-5-yl]-1-(diflometoxy)-7,14-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin

Chất trung gian 125 (860 mg, 1,24 mmol) được xử lý theo theo quy trình đã mô tả để tổng hợp chất trung gian 118 nhằm tạo ra 710 mg (99%) hợp chất nêu ở đề mục là chất thủy tinh màu vàng.

LC/MS: phương pháp 3 cơ bản (ES+) RT 5,76 phút, 576,2 $(M+H)^+$.

CHẤT TRUNG GIAN 127

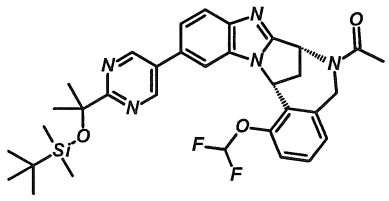


(7R,14R)-11-[2-(2-{[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy}propan-2-yl)pyrimidin-5-yl]-1-(diflometoxy)-5,6,7,14-tetrahydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin

Chất trung gian 126 (710 mg, 1,23 mmol) được xử lý theo phương pháp tổng hợp đã mô tả ở chất trung gian 119 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục 655 mg (92%) là chất dầu màu vàng.

LC/MS: phương pháp 3 cơ bản (ES+) RT 5,84 phút, 578,7 $(M+H)^+$.

CHẤT TRUNG GIAN 128

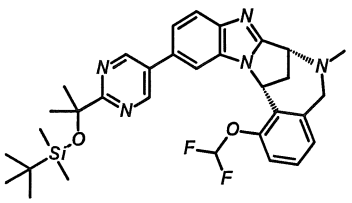


1-[(7R,14R)-11-[2-(2-{[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy}propan-2-yl)pyrimidin-5-yl]-1-(diflometoxy)-5,14-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-6(7H)-yl]etanon

Để dung dịch chất trung gian 127 (655 mg, 1,13 mmol) trong diclometan (11 mL) được bổ sung liên tiếp pyridin (0,28 mL, 3,4 mmol) và axetic anhydrit (0,22 mL, 2,27 mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 90 phút. Rửa hỗn hợp phản ứng bằng dung dịch NH_4Cl (2 x 20 mL) bão hòa và dung dịch $NaHCO_3$ (2 x 10 mL) bão hòa. Chiết pha nước bằng DCM (2 x 10 mL). Làm khô lớp hữu cơ kết hợp trên Na_2SO_4, lọc và cô đặc trong chân không. Tinh chế cặn bằng phương pháp sắc ký qua gel axit silixic (bằng cách rửa giải với etyl axetat 100% đến etyl axetat/etanol tỷ lệ 9/1), tạo ra 300 mg (43%) hợp chất nêu ở đề mục là chất thủy tinh màu vàng.

LC/MS: phương pháp 3 cơ bản (ES+) RT 5,84 phút, 620,3 $(M+H)^+$

CHẤT TRUNG GIAN 129



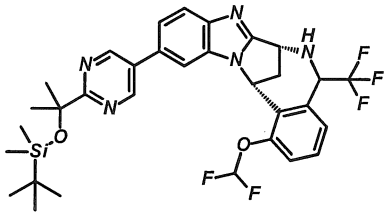
(7R,14R)-11-[2-(2-{[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy}propan-2-yl)pyrimidin-5-yl]-1-(diflometoxy)-6-metyl-5,6,7,14-tetrahydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin

Chất trung gian 127 (30 mg, 0,051 mmol) trong 2,2,2-trifloetanol (3 mL) và

formaldehyt (1 mL, 25,97 mmol) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút trước khi bổ sung natri bohydrua (20 mg, 0,52 mmol). Nung nóng hỗn hợp phản ứng ở 70°C trong 2 giờ. Ở nhiệt độ phòng, natri bohydrua (20 mg, 0,52 mmol) bổ sung được thêm vào, và nung nóng hỗn hợp phản ứng ở 70°C thêm 1 giờ. Lọc hỗn hợp phản ứng qua lọc xelit, và rửa chất rắn cặn bằng 2,2,2-trifloetanol (2 x 4 mL). Cô dịch lọc đặc trong chân không. Cặn được sử dụng được mà không cần phải tinh chế.

LC/MS: phương pháp 3 cơ bản (ES+) RT 5,97 phút, 592,2 $(M+H)^+$.

CHẤT TRUNG GIAN 130

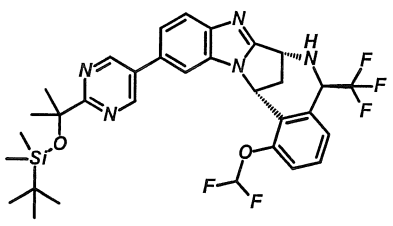


(7R,14R)-11-[2-(2-{[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy}propan-2-yl)pyrimidin-5-yl]-1-(diflometoxy)-5-(triflometyl)-5,6,7,14-tetrahydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin

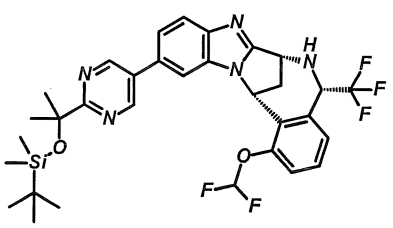
Để dung dịch chất trung gian 126 (0,074 mmol) trong axetonitril (1 mL) và N,N dimetylformamit (17µl) được bổ sung liên tiếp ở 0°C, axit trifloaxetic (7 µL, 0,092 mmol), kali hydro florua (4,4 mg, 0,055 mmol) và (triflometyl)trimetylsilan (16 µL, 0,11 mmol). Huyền phù đặc tạo thành được làm ấm ở nhiệt độ môi trường xung quanh qua đêm. Sau đó, làm bay hơi hỗn hợp phản ứng và tinh chế bằng pha đảo cơ bản HPLC điều chế. Tiếp tục bằng HPLC điều chế axit lần hai để tạo ra Muối TFA của hợp chất nêu ở đề mục đã bị hòa tan trong EtOAc (2 mL) và rửa với dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa. Chiết lớp nước bằng EtOAc (2 x 2 mL). Làm khô lớp hữu cơ kết hợp trên magiê sulphat, lọc và cô đặc trong chân không để tạo ra 7 mg (15%) hợp chất nêu ở đề mục là hỗn hợp riêng của chất đồng phân không đối quang.

LC/MS: phương pháp 3 (ES+) RT 6,08 phút, 646,2 $(M+H)^+$.

CHẤT TRUNG GIAN 131 và CHẤT TRUNG GIAN 132



và



(5R,7R,14R)-11-[2-(2-{[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy}propan-2-yl)pyrimidin-5-yl]-1-(diflometoxy)-5-(triflometyl)-5,6,7,14-tetrahydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin

và

(5S,7R,14R)-11-[2-(2-{[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy}propan-2-yl)pyrimidin-5-yl]-1-(diflometoxy)-5-(triflometyl)-5,6,7,14-tetrahydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin

Để dung dịch chất trung gian 126 (0,72 mmol) trong axetonitril (5 mL) và DMF (166µL) được bổ sung liên tiếp ở 0°C, axit trifloaxetic (69 µL, 0,90 mmol), kali hydro florua (43 mg, 0,54 mmol) và (triflometyl)trimetylsilan (159 µL, 1,08 mmol). Huyền phù đặc tạo thành được làm ấm ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Sau đó pha loãng hỗn hợp phản ứng với EtOAc và dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa. Tách hai pha và chiết tiếp lớp nước với EtOAc (x2). Dịch chiết hữu cơ gom được làm khô trên magiê sulphat, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm.

Tinh chế chất thô qua gel axit silixic (bằng cách rửa giải với dung dịch diclometan-metanol- Amoniac tỷ lệ 97:2,7:0,3). Tiếp tục tinh chế lần hai bằng HPLC pha đảo điều chế để tạo ra chất đồng phân không đối quang sau đây:

4,8 mg (1%) chất trung gian 131:

LC/MS: phương pháp 3 (ES+) RT 3,65 phút, 646,2 $(M+H)^+$.

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,72 (m, 2 H), 7,19 (m, 1 H), 7,05 (s, 2 H), 7,00 (m, 1 H), 6,85 (m, 2 H), 6,35 (m, 1 H), 5,33 (m; 1H); 4,52 (d, 1 H, J = 7,0 Hz), 3,48 (m, 1 H), 2,83 (m, 1 H), 2,42 (m, 1 H), 1,67 (s, 6 H), 0,87 (s, 9 H), -0,07 (d, 6 H, J = 1,2 Hz).

2,8 mg (5%) chất trung gian 132:

LC/MS: phương pháp 3 (ES+) RT 3,66 phút, 646,2 $(M+H)^+$.

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,93 (m, 2 H), 7,94 (m, 1 H), 7,53 (m, 2 H), 7,31 (m, 2 H), 7,23 (m, 1 H), 6,76 (m, 1 H), 6,32 (m, 1 H), 4,88 (m, 1 H), 3,39 (m, 1 H), 3,19 (m, 1 H), 2,67 (m, 1 H), 2,54 (m, 1 H), 1,70 (s, 6 H), 0,89 (s, 9 H), -0,04 (s, 6 H)

CHẤT TRUNG GIAN 133

1-[4-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrimidin-2-yl]-3-(triflometyl)azetidin-3-ol

1-(5-brom-4-metyl-pyrimidin-2-yl)-3-(triflometyl)azetidin-3-ol (700 mg, 2,24 mmol), bis(pinacolato)diboron (1,15 g, 4,49 mmol), phức hợp 1,1'-

bis(diphenylphosphino)ferroxen-clo paladi(II) diclorua diclometan (92 mg, 0,112 mmol), kali axetat (890 mg, 8,97 mmol) và 1,4-dioxan (10 mL) được đặt vào bình RB nhỏ, khử khí và đặt trong môi trường nitơ. Sau đó nung nóng hỗn hợp ở 105°C trong 2 giờ. Làm mát hỗn hợp và phân tách giữa EtOAc và nước. Làm khô lớp hữu cơ trên Na_2SO_4, lọc và làm bay hơi trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn màu nâu sẫm 1,60 g. LC/MS: phương pháp 3: RT 1,93 phút, m/z 360.

CHẤT TRUNG GIAN 134

1-(5-brom-6-metyl-2-pyridyl)-3-(triflometyl)azetidin-3-ol

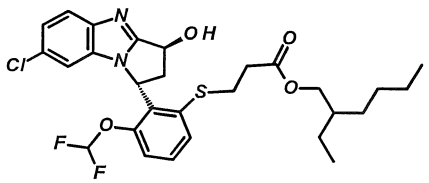
2,5-dibrom-6-metylpyridin (1,30 g, 5,18 mmol) và 3-(triflometyl)azetidin-3-ol hydroclorua (1,00 g, 5,63 mmol) được bổ sung vào bình RB nhỏ bằng thanh khuấy. N,N-diisopropyletylamin (0,90 mL, 5,2 mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp được nung nóng ở 130°C trong 4 giờ. Làm mát hỗn hợp, pha loãng với diclometan (50mL) và rửa với dung dịch natri bicacbonat (50mL). Làm khô lớp hữu cơ (Na_2SO_4), lọc và cô đặc trong chân không. Phương pháp sắc ký (silic đioxit, DCM gradien đến 15% EtOAc trong DCM) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn màu trắng (210 mg, 13,0% hiệu suất). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,70 (d, J = 8,7 Hz; 1H); 7,32 (s; 1H); 6,32 (dd, J = 8,7, 0,7 Hz; 1H); 4,19 (dd, J = 9,6, 1,0 Hz, 2H), 3,93 (dt, J = 9,4, 1,3 Hz, 2H), 2,42 (s, 3H). LC/MS: phương pháp 3: RT 2,02 phút, m/z 313/315.

CHẤT TRUNG GIAN 135

1-[6-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2-pyridyl]-3-(triflometyl)azetidin-3-ol

Chất trung gian 134 được xử lý theo quy trình tổng hợp đã mô tả đối với chất trung gian 133 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là chất gôm màu nâu nhạt, sử dụng được mà không cần phải tinh chế. LC/MS: phương pháp 3: RT 2,29 phút, m/z 359.

CHẤT TRUNG GIAN 136



2-etylhexyl 3-[2-[(1R,3S)-7-clo-3-hydroxy-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]benzimidazol-1-yl]-3-(diflometoxy)phenyl]sulfanylpropanoat

N,N-di-iso-propyletylamin (1,63 mL, 9,31 mmol) được bổ sung dung dịch chất trung gian 38 (2,00 g, 4,66 mmol) trong 1,4-dioxan (10 mL). Hỗn hợp được làm bay hơi

và làm đầy với nitơ. Chất xúc tác, tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (213 mg, 0,233 mmol) và 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimetylxanthen (275 mg, 0,466 mmol) và axit 3-mercaptopropionic 2-etylhexyl este (1,86 mL, 7,93 mmol) được bổ sung và hỗn hợp được làm bay hơi và làm đầy với nitơ và nung nóng trong môi trường nitơ ở 105°C trong 18 giờ. Hỗn hợp được phân tách giữa EtOAc (250mL) và dung dịch natri bicacbonat bão hòa (100 mL). Làm khô lớp hữu cơ (natri sulfat), lọc và cô đặc trong chân không để ra được chất dầu màu vàng, 4,00 g. Tinh chế bằng phương pháp sắc ký (silic đioxit, diclometan građien đến 5% metanol trong diclometan) để tạo ra sản phẩm nêu ở đề mục là chất bọt màu vàng nhạt (2,10 g, hiệu suất 80%). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,62 (dd, J = 8,6, 1,9 Hz; 1H); 7,54 – 7,41 (m; 1H); 7,36 – 7,21 (m; 1H); 7,21 – 7,09 (m; 1H); 7,06 – 6,86 (m; 1H); 6,74 – 6,52 (m; 1H); 6,46 – 6,21 (m; 1H); 6,03 (dd, J = 6,7, 3,7 Hz; 1H); 5,36 – 5,07 (m; 1H); 4,05 – 3,80 (m, 2 H); 3,35 (td, J = 6,8, 2,6 Hz, 2H), 3,25 – 2,64 (m, 4H), 2,24 (ddt, J = 24,0, 16,6, 8,4 Hz; 1H); 1,50 (dd, J = 12,5, 6,4 Hz; 1H); 1,37 – 1,08 (m, 8H), 0,92 – 0,68 (m, 6H). LC/MS: phương pháp 3: RT 3,00 phút, m/z 381/383.

CHẤT TRUNG GIAN 137

1-(5-brom-4-metyl-2-pyridyl)-3-(triflometyl)azetidin-3-ol

Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp từ 2,5-dibrom-4-metylpyridin và 3-(triflometyl)azetidin-3-ol hydroclorua theo quy trình tổng hợp đã mô tả đối với chất trung gian 134.

CHẤT TRUNG GIAN 138

1-[4-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2-pyridyl]-3-(triflometyl)azetidin-3-ol

Chất trung gian 137 được xử lý theo quy trình tổng hợp đã mô tả đối với chất trung gian 135 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục, sử dụng được mà không cần phải tinh chế.

CHẤT TRUNG GIAN 139

Axit etyl 5-brom-4-metylpirimidin-2-carboxylat

Axit 5-brom-4-metylpirimidin-2-carboxylic (17,8 g, 82 mmol) hòa tan trong etanol (185 mL). Bổ sung axit sulfuric (38,6 g, 394 mmol, 21 mL) được bổ sung vào và đặt huyền phù thu được vào trong bể dầu nóng 80°C. Ngoài ra, bổ sung axit sulfuric (3,68 g, 37,5 mmol, 2 mL) và tiếp tục nung nóng thêm một giờ nữa trước khi làm mát ở nhiệt độ phòng. Lọc chất rắn và rửa cặn với EtOH. Làm bay hơi dịch lọc và thu được cặn trong EtOAc (300 mL) và dung dịch CO_3 (300 mL) bão hòa. Các lớp tách và chiết pha

nước bằng EtOAc (300 mL). Rửa các chất hữu cơ kết hợp với nước muối (300 mL), làm khô (Na_2SO_4), lọc và làm bay hơi để tạo ra chất rắn tối màu được tinh chế bằng sắc ký cột 300 g silic đioxit (20% -> 50% EtOAc trong heptan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn màu vàng (12,24 g, 44%). ^{1}H NMR (300 MHz, dung dịch clorofom-d) δ 8,87 (s; 1H); 4,53 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 2,76 (s, 3H), 1,46 (t, J = 7,1 Hz, 3H). LC/MS phương pháp 11 RT 1,57 phút, $[M+H]^+$: 245/247 Br-đồng vị.

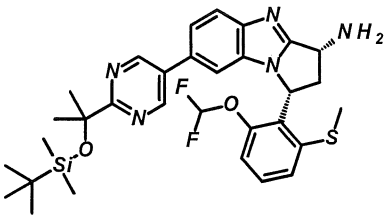
CHẤT TRUNG GIAN 140

2-(5-brom-4-metylpyrimidin-2-yl)propan-2-ol

Trong môi trường dung dịch nitơ metyl magiê bromua (3M trong Et_2O 109 mmol, 36,4 ml) được thêm nhỏ giọt vào hỗn hợp đã khuấy của chất trung gian 139 (10,7 g, 43,7 mmol) trong dietyl ete (300 mL) trong khi làm mát trong bể nước/đá. Trong quá trình bổ sung, chất huyền phù được tạo thành. Khi bổ sung xong, thì hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp làm ngưng phản ứng lại cẩn thận bằng dung dịch NH_4Cl (300 mL) bão hòa. Lớp hữu cơ thu được bị tách ra và pha nước được chiết bằng Et_2O (300 mL). Rửa các chất hữu cơ kết hợp với nước muối, làm khô (Na_2SO_4), lọc và làm bay hơi đến khô để tạo ra chất dầu màu cam.

Tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh (300 g silic đioxit, 10% -> 50% EtOAc trong heptan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là chất dầu màu vàng sáng (7,5 g, 74%). ^{1}H NMR (300 MHz, dung dịch clorofom-d) δ 8,67 (s; 1H); 4,51 (s; 1H); 2,65 (s, 3H), 1,58 (s, 6H). LC/MS phương pháp 9: $[M+H]^+$ 231/233 Br-đồng vị.

CHẤT TRUNG GIAN 141

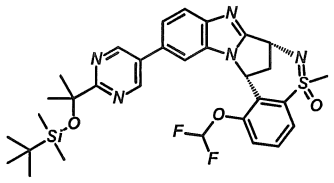


(1R,3R)-7-[2-(2-{[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy}propan-2-yl)pyrimidin-5-yl]-1-[2-(diflometoxy)-6-(metylsulfanyl)phenyl]-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]benzimidazol-3-amin

Trong dung dịch chất trung gian 22 (415 mg, 0,69 mmol) trong DMSO (2 mL) được bổ sung vào Natri thiometoxit (64 mg, 0,83 mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 25 phút ở 100°C. Bổ sung nước (20 mL) và etyl axetat (40 mL) vào hỗn hợp phản, và hai lớp này bị tách ra. Chiết lớp nước bằng etyl axetat (2 x 40 mL) và làm khô lớp hữu cơ

kết hợp trên $MgSO_4$, lọc và cô đặc trong chân không. Tinh chế sản phẩm thô qua gel axit silixic sử dụng DCM/MeOH/NH_4OH (100% DCM đến 90/10/1) để rửa giải, tạo ra 310 mg (73%) hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn màu nâu. LC/MS: phương pháp 3 (ES+): RT 2,72 phút, [M+H]+= 612,2

CHẤT TRUNG GIAN 142



(7R,14R)-11-[2-(2-{[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy}propan-2-yl)pyrimidin-5-yl]-1-(diflometoxy)-5-metyl-7,14-dihydro-7,14-metano-5λ-4--benzimidazo[2,1-d][1,2,5]benzothiadiazoxin 5-oxit

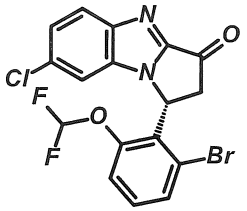
Trong dung dịch khử khí của chất trung gian 141 (87 mg, 0,14 mmol) trong MeOH (5 mL) được bổ sung vào dung dịch brom (19 mg, 0,12 mmol) trong MeOH (0,5 mL). Làm bay hơi hỗn hợp phản ứng sau 1 giờ và cặn bị hòa tan trong DCM (5 mL). Khử khí cho dung dịch bằng cách sục khí argon qua dung dịch trong 5 phút. Sau đó thêm Kali cacbonat (63 mg, 0,45 mmol) và axit 3-cloperbenzoic (74 mg, 0,43 mmol) vào hỗn hợp. Khuấy hỗn hợp qua đêm ở nhiệt độ môi trường xung quanh trước khi pha loãng với DCM (40 mL) và lớp hữu cơ rửa với nước (2 x 20 mL), làm khô bằng cách đi qua bộ tách pha và cô đặc trong chân không. Tinh chế sản phẩm thô qua gel axit silixic sử dụng DCM/MeOH/NH_4OH (100% DCM đến 90/10/1) để rửa giải, tạo ra 8 mg (9%) hợp chất nêu ở đề mục là chất dầu tối màu. LC/MS: phương pháp 3 (ES^+): RT 3,27 phút, [M+H]+= 626,2.

CHẤT TRUNG GIAN 143

5-brom-2-(1-metylsulfonylxyclopropyl)pyridin

5-brom-2-[(metylsulfonyl)metyl]pyridin (300 mg, 1,20 mmol), 1,2-dibrometan (0,12 mL, 1,40 mmol), benzyltributylamoni clorua (377 mg, 1,20 mmol) và natri hydroxit 50% dung dịch (7,5 mL, 94 mmol) đã được trộn lại trong axetonitril (8 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 24 giờ. Dung dịch NaCl bão hòa và etyl axetat được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và hai lớp bị tách ra. Làm khô lớp hữu cơ trên $MgSO_4$, lọc và làm bay hơi dung môi. Sản phẩm thô này được tinh chế bằng cách pha đảo LCMS điều chế cơ bản để tạo ra 32 mg (10%) hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn màu trắng. LC/MS: phương pháp 3 (ES+): RT 1,86 phút, [M+H]+= 276.

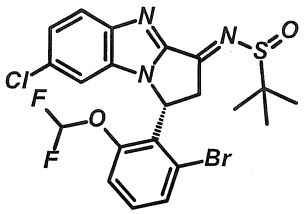
CHẤT TRUNG GIAN 144



(1R)-1-[2-brom-6-(diflometoxy)phenyl]-7-clo-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]benzimidazol-3-on

Để dung dịch chất trung gian 19 (3 g, 6,98 mmol) trong dung dịch clorofom (60 mL), được bổ sung vào mangan dioxit (3,64 g, 42 mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ, sau đó, bổ sung mangan dioxit (2 g, 23 mmol) vào và khuấy qua đêm. Lọc hỗn hợp phản ứng qua lọc xelit, rửa qua bằng dung dịch clorofom (2 x 60 mL) và bộ lọc cô đặc trong chân không để tạo ra 2,91 g (97%) hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn màu be. LC/MS: phương pháp 3 (ES+): RT 4,88 phút, [M+H]+= 427.

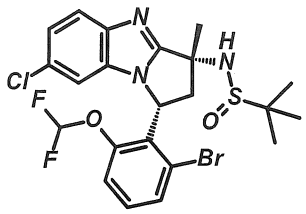
CHẤT TRUNG GIAN 145



N-{(1R,3E)-1-[2-brom-6-(diflometoxy)phenyl]-7-clo-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]benzimidazol-3-yliden}-2-metylpropan-2-sulfinamit

Titan(IV) isopropoxit (1,86 mL, 9,52 mmol) được bổ sung vào dung dịch chất trung gian 144 (1,85 g, 4,33 mmol) trong THF khô (43 mL). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ phòng trong 10 phút trước khi bổ sung (R)-(+)-2-metyl-2-propansulfinamit (642 mg, 5,2 mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 50°C qua đêm. Bổ sung thêm (R)-(+)-2-metyl-2-propansulfinamit (320 mg, 2,58 mmol) vào và khuấy hỗn hợp phản ứng ở 50°C qua đêm. Làm mát hỗn hợp phản ứng đến 0°C và metanol được bổ sung tiếp vào dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa cho đến khi quan sát được kết tủa. Huyền phù đặc được pha loãng bằng EtOAc (50 mL) và lọc qua lọc xelit. Rửa dịch lọc với nước muối, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô đặc trong chân không. Tinh chế cặn qua gel axit silixic (građien EtOAc/heptan 20 đến 50 %) tạo ra 770 mg (34%) hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn màu nâu. LC/MS: phương pháp 3 (ES+): RT 2,82 phút, $[M+H]^+$= 530.

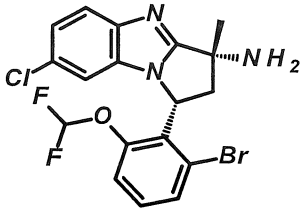
CHẤT TRUNG GIAN 146



N-{(1R,3R)-1-[2-brom-6-(diflometoxy)phenyl]-7-clo-3-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]benzimidazol-3-yl}-2-metylpropan-2-sulfinamit

Để dung dịch chất trung gian 145 (8 g, 15,1 mmol) trong DCM (90 mL) khô, làm mát ở -70°C, thêm nhỏ giọt dung dịch metyl magiê bromua 3 M trong dietyl ete (17,6 mL, 52,8 mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở -70°C trong 10 phút và ở 0°C trong 2 giờ trước khi ngừng lại bằng cách thêm dung dịch NH_4Cl (100 mL) bão hòa. Chiết lớp nước bằng DCM (2 x 100 mL). Rửa các lớp hữu cơ kết hợp với nước muối bão hòa và làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô đặc trong chân không. Tinh chế cặn qua gel axit silixic (građien etyl heptan/axetat 50 đến 100%), tạo ra 2,91 g (35%) hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn màu be. LC/MS: phương pháp 3 (ES+): RT 2,68 phút, $[M+H]^+$= 546,10

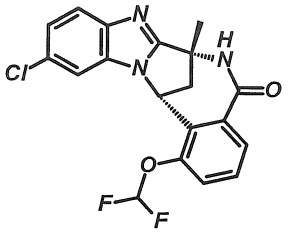
CHẤT TRUNG GIAN 147



(1R,3R)-1-[2-brom-6-(diflometoxy)phenyl]-7-clo-3-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]benzimidazol-3-amin

Chất trung gian 146 (2,91 g, 5,32 mmol) được hòa tan trong dry 1,4-dioxan (150 mL). HCl/dioxan (4M) (6,65 mL, 27 mmol) được bổ sung vào và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ, làm bay hơi dung môi và cặn được hấp thụ trong EtOAc (50 mL) và thêm dung dịch $NaHCO_3$ (20 mL) bão hòa vào. Rửa lớp hữu cơ với nước muối bão hòa, làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô đặc trong chân không. Cặn bị hòa tan trong dietyl ete và bay hơi để tạo ra 2,2 g (93%) hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn màu vàng. LC/MS: phương pháp 3 (ES+): RT 2,43 phút, $[M+H]^+$= 442,1.

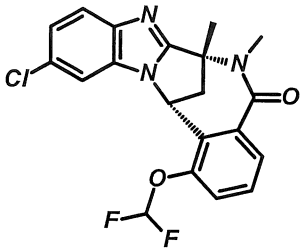
CHẤT TRUNG GIAN 148



(7R,14R)-11-clo-1-(diflometoxy)-7-metyl-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on

Chất trung gian 147 (50 mg, 0,11 mmol), kali cacbonat (23 mg, 0,170 mmol), diclo[9,9-dimetyl-4,5-bis(diphenylphosphino)xanthen]paladi(II) (4 mg, 0,006 mmol) đã được trộn lại trong 1,4-dioxan (2 mL) đã khử khí. Khuấy hỗn hợp trong môi trường khí CO (3 thanh) ở 120°C trong 4 giờ. Ngoài ra, bis(diphenylphosphino)xanthen]paladi(II) (4 mg, 0,006 mmol) được đưa vào thiết bị phản ứng ở nhiệt độ phòng và tiếp tục phản ứng bằng cách khuấy trong môi trường CO (3 thanh) ở 120°C trong 16 giờ. Tinh chế hỗn hợp thô qua gel axit silixic (etyl axetat để rửa giải), tạo ra 71 mg (37%) hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn màu trắng. LC/MS: phương pháp 3 (ES+): RT 2,34 phút, [M+H]+= 390.

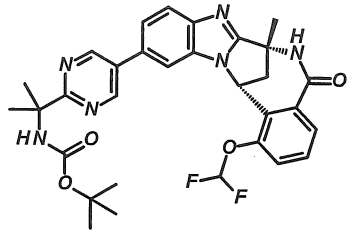
CHẤT TRUNG GIAN 149



(7R,14R)-11-clo-1-(diflometoxy)-6,7-dimetyl-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on

Chất trung gian 148 (80 mg, 0,21 mmol) và tetrabutylamoni iođua (30 mg, 0,08 mmol) được trộn lại trong THF khô (2 mL). Ở 0°C, bổ sung natri hydrua (60% trong dầu khoáng) (9 mg, 0,246 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 35 phút. Iodometan (0,08 mL, 1,24 mmol) được bổ sung vào và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường xung quanh qua đêm. Hỗn hợp làm ngưng phản ứng lại bằng cách bổ sung nước (1 mL). Chiết lớp nước bằng EtOAc (3 x 2 mL). Làm khô lớp hữu cơ kết hợp trên $MgSO_4$, lọc và cô đặc trong chân không. Tinh chế cặn qua gel axit silixic (heptan/DCM 50% đến 100%), tạo ra 60 mg (72%) hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn màu trắng. LC/MS: phương pháp 4 (ES+): RT 2,63 phút, $[M+H]^+$ 404.

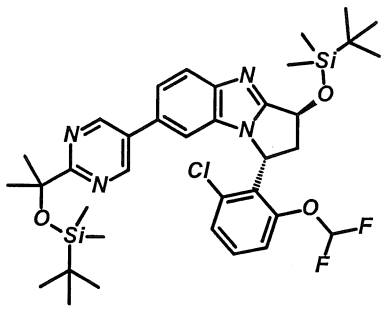
CHẤT TRUNG GIAN 150



tert-butyl (2-{5-[(7R,14R)-1-(diflometoxy)-7-metyl-5-oxo-5,6,7,14-tetrahydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-11-yl]pyrimidin-2-yl}propan-2-yl)cacbamat

tert-butyl N-[1-(5-brompyrimidin-2-yl)-1-metyl-etyl]cacbamat (36 mg, 0,11 mmol), bis(pinacolato)diboron (36 mg, 0,14 mmol), kali axetat (11 mg, 0,12 mmol), [1,1'-bis(diphenylphosphino)ferroxen]diclopaladi(II) (6 mg, 0,008 mmol), được trộn lại trong dioxan (3 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 100°C trong 2 giờ. Lọc hỗn hợp phản ứng qua bộ lọc 45µM, và cô đặc trong chân không. Cặn được hòa tan trong n-butanol (5 mL) và chất trung gian 148 (15 mg, 0,038 mmol), trixyclohexylphotphoni tetrafloborat (4 mg, 0,009 mmol), tris(dibenzenylidenaxeton)dipaladi(0) (4 mg, 0,0038 mmol), kali triphosphat (17 mg, 0,077 mmol) và nước (50 µL) được thêm vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 140°C trong kỹ thuật vi ba trong 25 phút. Lọc hỗn hợp phản ứng và tinh chế bằng cách pha đảo HPLC-MS điều chế cơ bản để tạo ra 13 mg (57%) hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn màu be. LC/MS: phương pháp 3 (ES+): RT 2,42 phút, $[M+H]^+$= 591.

CHẤT TRUNG GIAN 151

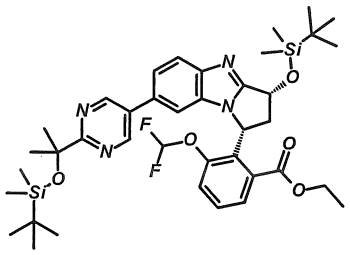


(1R,3S)-3-{[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy}-7-[2-(2-{[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy}propan-2-yl)pyrimidin-5-yl]-1-[2-clo-6-(diflometoxy)phenyl]-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]benzimidazol

Trong dung dịch chất trung gian 21 (2 g, 3,33 mmol) trong DMF (12 mL) được bổ sung vào imidazol (283 mg, 4,16 mmol) và tert-butyldimetylclosilan (543 mg, 3,49 mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng qua đêm ở nhiệt độ phòng. Sau đó, pha loãng phản ứng với dietyl ete (30 mL) và nước (30 mL). Chiết lớp nước bằng dietyl ete (2 x 20 mL). Rửa các lớp hữu cơ kết hợp với nước muối, làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô đặc dưới áp

suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục, sử dụng được trong bước tiếp theo mà không càn phải tinh chế. LC/MS: phương pháp 3 (ES+): RT 7,09 phút.

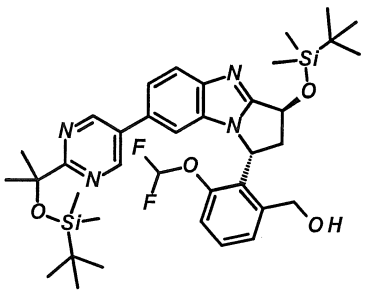
CHẤT TRUNG GIAN 152



Etyl 2-{(1R,3R)-3-{[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy}-7-[2-(2-{[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy}propan-2-yl)pyrimidin-5-yl]-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]benzimidazol-1-yl}-3-(diflometoxy)benzoat

Chất trung gian 151 (2,05 g, 2,87 mmol), kali cacbonat (1,5 đương lượng, 4,30 mmol), sàng phân tử dạng bột 4Å (860 mg) và diclo[bis(dixyclohexylphosphino)propan]paladi(II) (0,08 đương lượng, 0,23 mmol) được tạo huyền phù trong dimetylSulfoxit (20 mL) khô và etanol (0,75 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 100°C bằng 5 thanh trong môi trường khí CO trong 16 giờ. Trước đó, bổ sung một phần diclo[bis(dixyclohexylphosphino)propan]paladi(II) vào và khuấy phản ứng qua đêm ở 100°C bằng 5 thanh khuấy trong môi trường khí CO để hoàn thành phản ứng. Làm mát hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường xung quanh, lọc qua xelit và phân tách giữa EtOAc (50 mL) và nước (50 mL). Rửa lớp hữu cơ với nước (2 x 20 mL), làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế cặn qua gel axit silixic (DCM : MeOH 99,5% : 0,5%), tạo ra 824 mg (38%) của hợp chất đã nêu ở đề mục. LC/MS: phương pháp 3 (ES+): RT 3,92 phút, 753 $(M+H)^+$.

CHẤT TRUNG GIAN 153

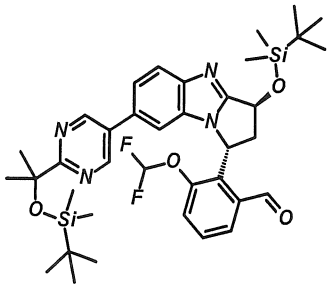


[2-{(1R,3S)-3-{[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy}-7-[2-(2-{[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy}propan-2-yl)pyrimidin-5-yl]-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]benzimidazol-1-yl}-3-(diflometoxy)phenyl]metanol

Chất trung gian 152 (780 mg, 1,04 mmol) được hòa tan trong etanol (8 mL) khô.

Ở 0°C, natri bohydrua (317 mg, 8,30 mmol) tiếp tục được bổ sung bằng canxi clorua (460 mg, 4,15 mmol). Phản ứng được làm ấm ở nhiệt độ môi trường xung quanh và khuấy trong 4 giờ. Sau đó, pha loãng phản ứng với EtOAc (20 mL) và nước (10 mL). Rửa lớp hữu cơ với nước muối, làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế cặn qua gel axit silixic (hexan:etyl axetat 80:20), tạo ra 233 mg (32%) hợp chất nêu ở đề mục. LC/MS: phương pháp 3 (ES+): RT 3,69 phút, 711 $(M+H)^+$.

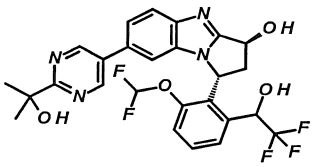
CHẤT TRUNG GIAN 154



2-{(1R,3S)-3-{[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy}-7-[2-(2-{[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy}propan-2-yl)pyrimidin-5-yl]-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]benzimidazol-1-yl}-3-(diflometoxy)benzaldehyt

Chất trung gian 153 (233 mg, 0,33 mmol) được hòa tan trong DCM (5 mL) trước khi thêm Dess-Martin periodinane (157 mg, 0,36 mmol). Khuấy huyền phù đặc qua đêm ở nhiệt độ môi trường xung quanh. Ngoài ra, Dess-Martin periodinan (72 mg, 0,16 mmol) được bổ sung vào và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ để hoàn thành phản ứng. Huyền phù đặc được lọc và dịch lọc được pha loãng với DCM (20 mL) và rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa (10 mL). Chiết lớp nước bằng DCM (2 x 10 mL). Làm khô lớp hữu cơ kết hợp trên $MgSO_4$, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế cặn qua gel axit silixic (hexan:etyl axetat tỷ lệ 80:20), tạo ra 190 mg (82%) hợp chất nêu ở đề mục. LCMS Phương pháp 3 (ES+): RT 3,79 phút, 709 $(M+H)^+$.

CHẤT TRUNG GIAN 155

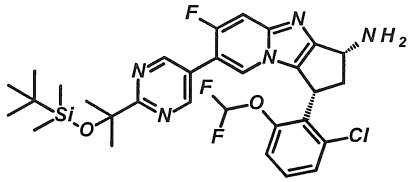


(1R,3S)-1-[2-(diflometoxy)-6-(2,2,2-triflo-1-hydroxyetyl)phenyl]-7-[2-(2-hydroxypropan-2-yl)pyrimidin-5-yl]-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]benzimidazol-3-ol

Chất trung gian 154 (190 mg, 0,27 mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (3 mL). Ở 0°C, tetrabutylamoni florua (54 µL, 0,054 mmol) tiếp tục được bổ sung

(triflometyl)trimetylsilan (79 µL, 0,54 mmol). Phản ứng được làm ấm ở nhiệt độ phòng và khuấy trong 2 giờ. Sau đó, phản ứng được pha loãng với EtOAc (10 mL) và nước (5 mL). Chiết lớp nước thêm bằng bằng EtOAc (2 x 5 mL). Làm khô lớp hữu cơ kết hợp trên $MgSO_4$, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được hòa tan trong metanol (1ml) và axit p-toluensulfonic monohyđrat (255 mg, 1,34 mmol) được thêm vào. Khuấy phản ứng qua đêm ở nhiệt độ phòng. Ngoài ra, axit p-toluensulfonic monohyđrat (100 mg, 0,53 mmol) được bổ sung vào và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường xung quanh qua đêm để hoàn thành phản ứng. Pha loãng hỗn hợp phản ứng với EtOAc (10 mL) và dung dịch $NaHCO_3$ (5 mL) bão hòa. Chiết lớp nước bằng EtOAc (2 x 5 mL). Làm khô lớp hữu cơ kết hợp trên $MgSO_4$, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế cặn pha đảo HPLC-MS điều chế cơ bản để tạo ra 97 mg (66%) hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn màu trắng. LC/MS: phương pháp 3 (ES+): RT 2,03 phút, 551 $(M+H)^+$.

CHẤT TRUNG GIAN 156



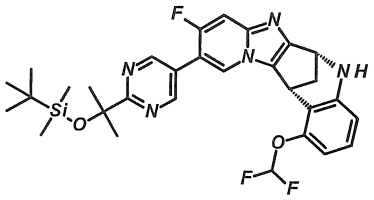
(1R,3R)-7-[2-(2-{[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy}propan-2-yl)pyrimidin-5-yl]-1-[2-clo-6-(diflometoxy)phenyl]-6-flo-2,3-dihydro-1H-xyclopenta[4,5]imidazo[1,2-a]pyridin-3-amin

Để dung dịch chất trung gian 72 (212 mg, 0,42 mmol) và 4-dimetylaminopyridin (4 mg, 0,033 mmol) trong DCM (4 mL) ở 0°C được bổ sung vào N,N-di-isopropyletylamin (441 µL, 2,52 mmol), tiếp đó là tert-butyldimetylsilyl-triflometansulfonat (395 µL, 1,69 mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 0°C trong 20 phút trước khi loại bỏ bể làm mát và làm ấm hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ phòng. Sau 45 phút, pha loãng hỗn hợp phản ứng với DCM (100 mL) và rửa với nước (2 x 50 mL), nước muối (50 mL), làm khô (bằng cách đi qua bộ tách pha) và cô đặc trong chân không. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký cột (SiO_2, 60-100 % EtOAc trong hexan, tiếp theo bằng 0-25% MeOH trong EtOAc) và làm đông khô từ axetonitril/nước để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (190 mg, 73 %) là chất rắn màu trắng.

LC/MS: phương pháp 3 (ES+) 618 $(M+H)^+$, RT 3,44 phút.

LC/MS: phương pháp 4 (ES+) 618 $(M+H)^+$, RT 3,04 phút.

CHẤT TRUNG GIAN 157



(6R,12R)-2-[2-(2-{[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy}propan-2-yl)pyrimidin-5-yl]-11-(diflometoxy)-3-flo-7,12-dihydro-6H-6,12-metanopyrido[1',2':1,2]imidazo[4,5-c][1]benzazepin

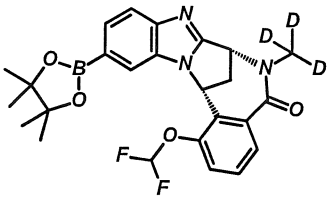
Lọ dùng được trong lò vi ba được bổ sung tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (9,5 mg, 0,01 mmol) và 2-(dixyclohexylphosphino)-2',4',6'-triisopropylbiphenyl (10,2 mg, 0,021 mmol), tiếp đó bằng 1,4-dioxan (2 mL) đã khử khí, và sau đó, lọ dùng được trong vi được bịt kín và khử khí và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Sau đó, bổ sung chất trung gian 156 (125 mg, 0,20 mmol) và natri tert-butoxit (41 mg, 0,40 mmol) và hỗn hợp phản ứng bị khử khí và nung nóng ở 110°C trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được phân tách giữa EtOAc (25 mL) và nước (25 mL), các lớp bị tách nhau ra và chiết lớp nước bằng EtOAc (25 mL). Rửa các chất hữu cơ kết hợp với nước muối (25 mL), làm khô bằng ($MgSO_4$), lọc và cô đặc trong chân không. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký cột (SiO_2, 0-20% MeOH trong DCM) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (69 mg, 59 %) là chất thủy tinh màu nâu sẫm.

^{1}H NMR (300 MHz, metanol-d_4) δ 8,95 (d, J = 1,6 Hz, 2H), 8,37 (d, J = 7,3 Hz; 1H); 7,38 (d, J = 11,2 Hz; 1H); 6,96 (t, J = 75 Hz; 1H); 6,88 (t, J = 8,1 Hz; 1H); 6,40 – 6,26 (m, 2 H); 4,89 – 4,73 (m, 2 giờ) 3,45 – 3,32 (m; 1H); 2,21 (d, J = 10,5 Hz; 1H); 1,73 (s, 6H), 0,91 (s, 9H), -0,01 (s, 6H).

LCMS: Phương pháp 3 (ES+) 582 $(M+H)^+$, RT 3,39 phút.

LC/MS: phương pháp 4 (ES+) 582 $(M+H)^+$, RT 3,48 phút.

CHẤT TRUNG GIAN 159

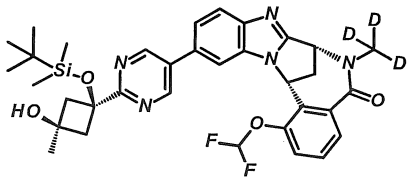


(7R,14R)-1-(diflometoxy)-6-trideuterometyl-11-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on

Để dung dịch chất trung gian 110 (2,01 g, 5,12 mmol) trong 1,4-dioxan (18 mL)

được bổ sung vào bis-(pinacolato)diboron (1,97 g, 7,8 mmol), kali axetat, (1,5 g, 15,1 mmol), trixyclohexylphotphoni tetrafloborat (197 mg, 0,15 mmol) và tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (242 mg, 0,25 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khử khí trong 10 phút trước khi nung nóng ở 140°C trong kỹ thuật vi ba trong 3 giờ. Bổ sung nướcvà EtOAc vào hỗn hợp phản ứng và chiết pha nước thêm bằng EtOAc. Làm bay hơi các lớp hữu cơ kết hợp để tạo ra cặn thô được tinh chế bằng sắc ký cột trên silic đioxit (rửa giải Hexan: EtOAc građien từ 0 đến 100% tiếp tục bằng DCM : MeOH đến 10% MeOH) để cung cấp hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn màu trắng (2,2 g, hiệu suất 89%). LC/MS: phương pháp 3 RT 2,27 phút, $[M+H]^+$= 485.

CHẤT TRUNG GIAN 160



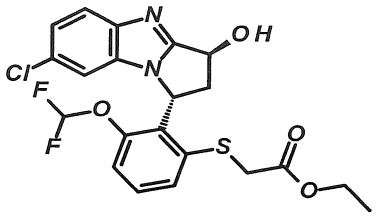
(7R,14R)-11-[2-(cis-1-{[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy}-3-hydroxy-3-metylxyclobutyl)pyrimidin-5-yl]-1-(diflometoxy)-6-trideuterometyl-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on

Chất trung gian 159 (401 mg, 0,83 mmol) và chất trung gian 79 (403 mg, 1,08 mmol) trong 1,4-dioxan (10 mL) bị khử khí, phức hợp 1,1'-bis(diphenylphospino)ferroxen-paladi(II)dicloua diclometan (35 mg, 0,043 mmol) và K_3PO_4 (282 mg, 1,33 mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng bị khử khí và sau đó nung nóng ở 110°C trong 18 giờ, hoặc cho đến khi phép phân tích LCMS cho thấy phản ứng đã hoàn thành. Làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ phòng, phân tách giữa EtOAc (20 mL) và dung dịch natri bicacbonat bão hòa (20 mL), các lớp tách và chiết pha nước thêm bằng EtOAc (3 x 25 mL). Chất hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulphat, lọc và cô đặc trong chân không. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký cột (SiO_2, 0-100% EtOAc trong hexan, tiếp theo bằng 0-15 % MeOH trong DCM) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (221 mg, 41 %) là chất bọt màu vàng.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,12 (s, 2 H); 8,27 (dd, J = 5,9, 3,6 Hz; 1H); 7,78 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,69 (t, J = 73,6 Hz; 1H); 7,65 (dd, J = 8,3, 1,8 Hz; 1H); 7,52 – 7,44 (m, 2 H); 6,31 (d, J = 7,2 Hz; 1H); 5,25 (d, J = 6,9 Hz; 1H); 5,03 (s; 1H); 3,58 – 3,45 (m; 1H); 3,10 – 3,02 (m; 1H); 2,84 (d, J = 13,6 Hz; 1H); 2,56 – 2,45 (m, 2 H); 2,48 – 2,40 (m; 1H); 0,93 (s, 3H), 0,80 (s, 6H), -0,19 (d, J = 1,4 Hz, 9H).

LCMS: Phương pháp 3 (ES+) 651 $(M+H)^+$, RT 2,51 phút.

CHẤT TRUNG GIAN 161



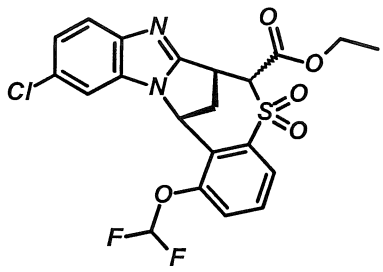
Etyl 2-[2-[(1R,3S)-7-clo-3-hydroxy-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]benzimidazol-1-yl]-3-(diflometoxy)phenyl]sulfanylaxetat

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế từ chất trung gian 38 (2,02 g, 4,7 mmol), N,N-di-iso-propyletylamin (1,63 mL, 9,31 mmol), tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (213 mg, 0,23 mmol), 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimetylxanthen (275 mg, 0,47 mmol) và etyl thioglycolat (980 mg, 7,99 mmol) bằng phương pháp của chất trung gian 136. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký cột (SiO_2, 20-100% EtOAc trong hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (1,76 g, 80 %) là chất rắn màu vàng.

LCMS: Phương pháp 3 (ES+) 469 $(M+H)^+$, RT 2,08 phút.

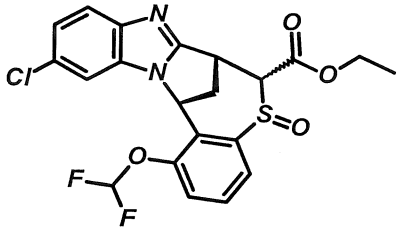
LCMS: Phương pháp 4 (ES+) 469 $(M+H)^+$, RT 2,05 phút.

CHẤT TRUNG GIAN 162



Etyl (7S,14R)-11-clorua-1-(diflometoxy)-6,7-dihydro-14H-7,14-metanobenzimidazo[2,1-d][1,5]benzothiazoxin-6-carboxylat 5,5-dioxit

CHẤT TRUNG GIAN 163



Etyl (7R,14S)-11-clo-1-(diflometoxy)-6,7-dihydro-14H-7,14-metanobenzimidazo[2,1-d][1,5]benzothiazoxin-6-carboxylat 5-oxit

Để dung dịch trong ví dụ 115 (150 mg, 0,33 mmol) trong DCM (5 mL) được bổ

sung axit 3-cloperoxybenzoic (149 mg, 0,66 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ, sau thời gian đó hỗn hợp phản ứng được phân tách giữa DCM (25 mL) và nước (25 mL), tách các lớp và rửa chất hữu cơ với dung dịch natri bicacbonat bão hòa. Pha nước được chiết bằng DCM (20 mL), chất hữu cơ kết hợp lọc qua bộ tách pha và cô đặc trong chân không. Tinh chế cặn bằng sắc ký cột (SiO_2, 0-60% EtOAc trong DCM) và làm đông khô từ axetonitril/nước để tạo ra chất trung gian 162 (65 mg, 40 %) là chất rắn màu trắng nhạt và chất trung gian 163 (47 mg, 30 %) là chất rắn màu trắng.

Chất trung gian 162

LCMS: Phương pháp 3 (ES+) 483 $(M+H)^+$, RT 2,12 phút (chất đồng phân không đối quang phụ) và 2,26 phút (chất đồng phân không đối quang chính)

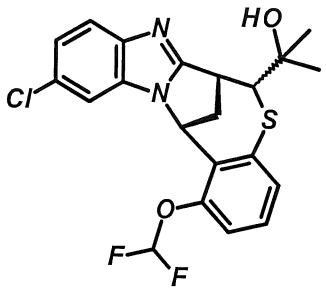
LCMS: Phương pháp 4 (ES+) 483 $(M+H)^+$, RT 2,09 phút (chất đồng phân không đối quang phụ) và 2,26 phút (chất đồng phân không đối quang chính).

Chất trung gian 163

LCMS: Phương pháp 3 (ES+) 467 $(M+H)^+$, RT 2,22 phút (chất đồng phân không đối quang chính)

LCMS: Phương pháp 4 (ES+) 467 $(M+H)^+$, RT 2,20 phút (chất đồng phân không đối quang chính).

CHẤT TRUNG GIAN 164



2-[(7S,14R)-11-clo-1-(diflometoxy)-6,7-dihydro-14H-7,14-metanobenzimidazo[2,1-d][1,5]benzothiazoxin-6-yl]propan-2-ol

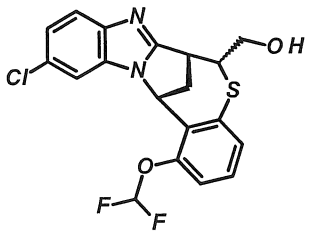
Để dung dịch ví dụ 115 (98 mg, 0,22 mmol) trong THF (5 mL) ở 0°C được bổ sung vào metylmagiê bromua (3M trong dietylether, 0,16 mL, 0,48 mmol). Hỗn hợp phản ứng được làm ấm ở nhiệt độ phòng và khuấy trong 18 giờ. Sau đó, làm ngưng phản ứng lại bằng metanol, cô đặc trong chân không và cặn phân tách giữa EtOAc (50 mL) và dung dịch natri bicacbonat bão hòa (50 mL), các lớp tách và chiết pha nước bằng EtOAc (3 x 30 mL), rửa các chất hữu cơ kết hợp với nước muối (60 mL), làm khô bằng

($MgSO_4$), lọc và cô đặc trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, 0-20% MeOH trong DCM) và làm đông khô từ axetonitril/nước để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (28 mg, 29 %).

LCMS: Phương pháp 3 (ES+) 437 $(M+H)^+$, RT 2,44 phút.

LCMS: Phương pháp 4 (ES+) 437 $(M+H)^+$, RT 2,38 phút.

CHẤT TRUNG GIAN 165



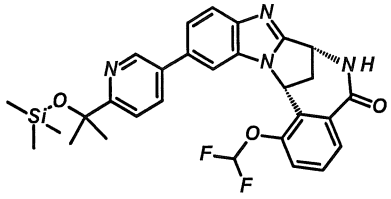
[(7S,14R)-11-clo-1-(diflometoxy)-6,7-dihydro-14H-7,14-metanobenzimidazo[2,1-d][1,5]benzothiazoxin-6-yl]metanol

Để dung dịch ví dụ 115 (88 mg, 0,15 mmol) trong THF (1,5 mL) ở -10°C được bổ sung vào lithi alumin hydrit (2M dung dịch trong THF, 0,1 mL, 0,20 mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng dưới 0°C trong 1 giờ sau thời gian đó làm ngưng phản ứng lại với một vài giọt 2M HCl, khuấy và sau đó hòa 10 % NaOH (dung dịch) (20 mL) vào và chiết bằng EtOAc (4 x 25 mL). Các pha hữu cơ kết hợp làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô đặc trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, 50-100% EtOAc trong DCM, tiếp tục bằng 0-20 % MeOH trong EtOAc) và làm đông khô từ axetonitril/nước để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (35 mg, 57 %) là chất rắn màu trắng.

LCMS: Phương pháp 3 (ES+) 409 $(M+H)^+$, RT 2,18 phút (chất đồng phân không đối quang chính) và 2,22 phút (chất đồng phân không đối quang phụ)

LCMS: Phương pháp 4 (ES+) 409 $(M+H)^+$, RT 2,14 phút.

CHẤT TRUNG GIAN 166



(7R,14R)-1-(diflometoxy)-11-[6-(2-trimetylsilyloxypropan-2-yl)pyridin-3-yl]-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on

Để dung dịch ví dụ 11 (750 mg, 2,00 mmol), 6-(2-(trimetylsilyloxy)propan-2-yl)pyridin-3-boronic axit pinacol este (1,41 g, 4,00 mmol),

tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (94 mg, 0,1 mmol) và trixyclohexylphotphoni tetrafloborat (91 mg, 0,24 mmol, 97 % khối lượng) được bổ sung vào bình đáy tròn, rút khí và làm đầy bằng khí nitơ và thêm 1,4-dioxan (10 mL) theo sau kali phosphat (1,27 g, 6,00 mmol) trong nước (1 mL). Hỗn hợp bị khử khí, đặt trong môi trường nitơ và nung nóng trong 105°C qua đêm. Hỗn hợp được phân tách giữa EtOAc và nước, lớp hữu cơ làm khô trên natri sulphat, lọc và cô đặc trong chân không. Tinh chế sản phẩm thô bằng phương pháp sắc ký, (EtOAc đến 15% MeOH gradien). Cô đặc phần sản phẩm trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn màu trắng nhạt (1,05 g, hiệu suất 96%). LC/MS: phương pháp 3: RT 1,61 phút, m/z 549.

CHẤT TRUNG GIAN 167

tert-Butyl 3-(5-brom-2-pyridyl)-3-hydroxy-pyrrolidin-1-carboxylat

2,5-dibrompyridin (2,00 g, 8,27 mmol) được hòa tan trong toluen (40 mL), làm mát đến -78°C và dung dịch n-butyllithi (7,1 mL, 9,9 mmol, 1,40 M) trong n-hexan được thêm nhỏ giọt và khuấy trong 10 phút trước khi thêm N-BOC-3-pyrrolidinon (1,61 g, 8,69 mmol) trong toluen (3 mL). Khuấy hỗn hợp ở -60°C trong 1 giờ, ngừng lại bằng metanol (2 mL) và phân tách giữa EtOAc và dung dịch amoni clorua. Cô đặc lớp hữu cơ trong chân không để tạo ra cặn thô. Tinh chế bằng sắc ký (silic đioxit, 0 đến 60% EtOAc gradien trong iso-hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn màu trắng nhạt (1,05 g, 3,06 mmol, hiệu suất 37%). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,65 (dd, J = 2,5, 0,7 Hz; 1H); 8,07 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz; 1H); 7,66 (d, J = 8,5 Hz; 1H); 5,76 (s; 1H); 3,63 (t, J = 11,3 Hz; 1H); 3,56 – 3,37 (m, 4H), 2,43 – 2,21 (m; 1H); 1,98 – 1,86 (m; 1H); 1,41 (s, 9H). LC/MS: phương pháp 3: RT 1,57 phút, m/z 341/343 (-ve ion).

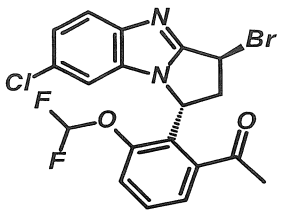
CHẤT TRUNG GIAN 168

Metyl N-[1-(5-brompyrimidin-2-yl)-1-metyl-etyl]cacbamat

Để làm mát (0°C) dung dịch 2-(5-brompyrimidin-2-yl)propan-2-amin (2 g, 9,25 mmol) trong diclometan (50 mL) được bổ sung vào N,N-diisopropyletylamin (2,2 đương lượng, 20,3 mmol) tiếp theo bằng metyl cloformat (1 đương lượng, 9,25 mmol) và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ. Chiết dung dịch diclometan bằng 2M HCl (x2) để rửa với dung dịch natri bicacbonat bão hòa, làm khô trên natri sulphat, lọc và loại bỏ dung môi trong chân không để tạo ra 2,6 g chất rắn màu đỏ nhạt để sử dụng được mà không cần phải tinh chế.

LC/MS: phương pháp 3 RT = 1,15 phút

CHẤT TRUNG GIAN 169



1-[2-[(1R,3S)-3-brom-7-clo-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]benzimidazol-1-yl]-3-(diflo metoxy)phenyl]etanon

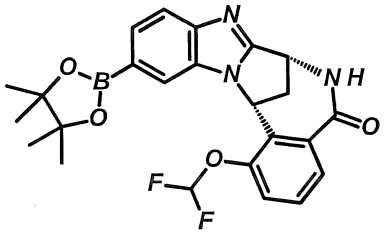
Chất trung gian 181 (58,0 mg, 0,148 mmol) và triphenylphosphin (43,0 mg, 0,162 mmol) được hòa tan trong DCM (2 mL), và ở 0°C được bổ sung vào cacbon tetrabromua (54,0 mg, 0,163 mmol). Làm ấm hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường xung quanh và khuấy trong 3 giờ, phân tách giữa nước và DCM, và các chất hữu cơ, làm khô bằng ($MgSO_4$), lọc và cô đặc trong chân không. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký cột (0%-5% MeOH trong DCM) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (74 mg, 77%). LC/MS: phương pháp 3 ESI MH^+ 455/457, thời gian lưu 2,18 phút.

CHẤT TRUNG GIAN 170

2-(5-brompyrimidin-2-yl)-N,N-dimetyl-propan-2-amin

Để dung dịch 1-(5-brompyrimidin-2-yl)-1-metyletylamin (500 mg, 2,20 mmol) trong THF (15 mL) được bổ sung vào natri hydrua (97 mg, 2,43 mmol) ở 0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 0°C trong 15 phút trước khi thêm nhỏ giọt iodometan (0,17 mL, 2,64 mmol). Khuấy hỗn hợp ở 0 °C trong 30 phút trước khi làm ấm đến nhiệt độ phòng và khuấy trong 16 giờ. Iodometan (0,165 mL, 2,64 mmol) được bổ sung vào và khuấy thêm 1 giờ trước khi bị ngưng lại bởi dung dịch NH_4Cl bão hòa và chiết bằng DCM (3 × 10 mL). Gom các chất hữu cơ lại, làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột (0-5% MeOH trong DCM) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (120 mg, 22%). LC/MS: phương pháp 3 thời gian lưu 1,23 phút.

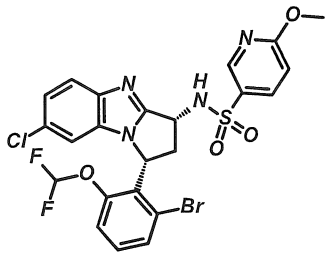
CHẤT TRUNG GIAN 171



(7R,14R)-1-(diflometoxy)-11-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on

Hợp chất ví dụ 11 (150 mg, 0,40 mmol) trong 1,4-dioxan (1,5 mL) được bổ sung bis(pinacolato)diboron (150 mg, 0,59 mmol), kali axetat, (117 mg, 1,19 mmol), trixyclohexylphotphoni tetrafloborat (15 mg, 0,040 mmol) và tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (19 mg, 0,02 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khử khí trong 10 phút trước khi nung nóng ở 140°C với kỹ thuật vi ba trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được phân tách giữa EtOAc và nước và chiết thêm bằng EtOAC (x3). Lọc các pha hữu cơ kết hợp qua bộ tách pha và loại dung môi trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục để sử dụng được mà không cần phải tinh chế. LC/MS: phương pháp 3 RT 2,09 phút, $[M+H]^+$= 468.

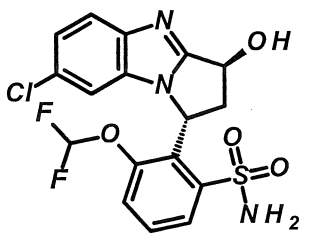
CHẤT TRUNG GIAN 172



N-[(1R,3R)-1-[2-brom-6-(diflometoxy)phenyl]-7-clo-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]benzimidazol-3-yl]-6-metoxy-pyridin-3-sulfonamit

Để dung dịch chất trung gian 40 (500 mg, 1,17 mmol) và N,N-di-isopropyletylamin (0,24 mL, 1,4 mmol, 180 mg) trong diclometan (12 mL) được bổ sung vào 6-metoxypyridin-3-sulfonyl clorua (325 mg, 1,52 mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ trước khi hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong chân không. Tinh chế cặn bằng sắc ký cột (SiO_2, 0-100% EtOAc trong hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (600 mg, 86%) là chất rắn màu be sẫm. LCMS (ES+) Phương pháp 3: 600/602 $(M+H)^+$, RT 2,4 phút

CHẤT TRUNG GIAN 173

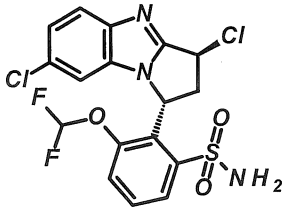


2-[(1R,3S)-7-clo-3-hydroxy-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]benzimidazol-1-yl]-3-(diflometoxy)benzensulfonamit

Để dung dịch chất trung gian 136 (1,0 g, 1,67 mmol) trong dimetyl sulfoxit (2,8 mL), thêm dung dịch natri etoxit (3M trong EtOH, 1,13 mL, 3,3 mmol). Khuấy hỗn hợp

phản ứng trong 10 phút trước klhi bổ sung thêm dung dịch natri etoxit (3M trong etanol, 1,13 mL, 3,3 mmol) và khuấy hỗn hợp trong 5 phút. Axit hydroxylamin-O-sulfonic (1,0 g, 8,58 mmol,) và natri axetat (550 mg, 6,70 mmol) trong 2 mL nước đã bổ sung vào hỗn hợp phản ứng. Khuấy hỗn hợp phản ứng qua đêm ở nhiệt độ phòng. EtOAc và nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và tách hai pha ra. Chiết lớp nước bằng EtOAc và lọc các lớp hữu cơ kết hợp qua bộ tách pha và dung môi được làm bay hơi. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký cột qua gel axit silixic sử dụng hexan/etyl axetat (0 đến 100%) sau đó là DCM:MeOH (0 đến 20%) để rửa giải, tạo ra 300 mg (42%) hợp chất nêu ở đề mục chất rắn màu vàng nhạt. LC/MS: phương pháp 3: RT 1,57 phút, $[M-H]^+$= 430/432.

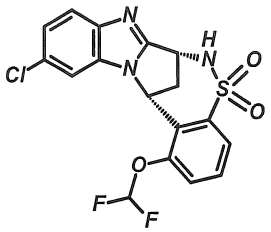
CHẤT TRUNG GIAN 174



2-[(1R,3S)-3,7-diclo-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]benzimidazol-1-yl]-3-(diflometoxy)benzensulfonamit

Để dung dịch chất trung gian 173 (130 mg, 0,30 mmol) trong THF (3 mL), bổ sung DMAP (4 mg, 0,033 mmol) và N,N-di-isopropyletylamin (0,04 mL, 0,39 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp ở 0°C trước khi thêm metansulfonyl clorua (47 µL, 0,61 mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 1 giờ 30 phút. Natri hydrua (18 mg, 0,45 mmol) được bổ sung vào ở 0°C và khuấy trong 1 giờ trước khi nung nóng hỗn hợp ở nhiệt độ hồi lưu qua đêm. Làm ngưng phản ứng lại bằng cách bổ sung nước vào và chiết bằng EtOAc (x3). Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulphat, lọc và cô đặc trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột qua gel axit silixic sử dụng hexan/etyl axetat (0 đến 100%) để rửa giải, thu được hợp chất nêu ở đề mục là hỗn hợp riêng của chất đồng phân không đối quang để tách được bằng phương pháp tinh chế SFC không đối xứng, tạo ra 14 mg (hiệu suất 11%) hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn màu trắng. LC/MS: phương pháp 3: RT 1,63 phút, $[M-H]^+$= 448/450.

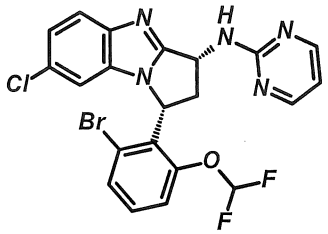
CHẤT TRUNG GIAN 175



(7R,14R)-11-clo-1-(diflometoxy)-6,7-dihydro-14H-7,14-metanobenzimidazo[2,1-d][1,2,5]benzothiadiazoxin 5,5-dioxit

Để dung dịch chất trung gian 174 (14 mg, 0,031 mmol) trong N,N-dimetylformamit (0,6 mL) được bổ sung vào natri hydrua (60 khối lượng %, 1,87 mg, 0,047 mmol) và nung nóng hỗn hợp phản ứng ở 80°C trong 1 giờ. Nước và EtOAc được bổ sung và hai pha được tách ra. Chiết lớp nước bằng EtOAc và rửa các lớp hữu cơ kết hợp với nước muối và lọc qua bộ tách pha. Dung môi được làm bay hơi, tạo ra 10 mg (hiệu suất 78%) hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn màu xanh lá cây. LC/MS: phương pháp 3: RT 1,70 phút, $[M-H]^+$= 412/414

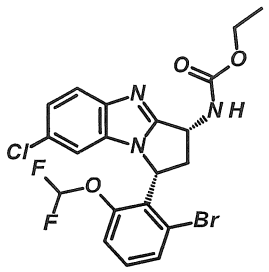
CHẤT TRUNG GIAN 176



(1R,3R)-1-[2-brom-6-(diflometoxy)phenyl]-7-clo-N-pyrimidin-2-yl-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]benzimidazol-3-amin

Để dung dịch chất trung gian 40 (600 mg, 1,40 mmol) và 2-brompirimidin (334 mg, 2,10 mmol) trong N,N-dimetylformamit (2,8 mL) được bổ sung vào N,N-di-isopropyletylamin. Nung nóng hỗn hợp phản ứng ở 80°C trong 4 giờ và sau đó ở 110°C qua đêm. Nước và EtOAc được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được chiết thêm bằng etyl axetat. Lọc lớp hữu cơ kết hợp qua bộ tách pha và làm bay hơi dung môi. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký cột qua gel axit silixic sử dụng hexan/etyl axetat (0 đến 100%) sau đó DCM:MeOH (0 đến 20%) để rửa giải, tạo ra 205 mg (hiệu suất 29%) hợp chất nêu ở đề mục chất rắn màu vàng nhạt. LC/MS: phương pháp 3: RT 2,24 phút, $[M-H]^+$= 506/508.

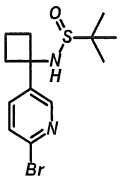
CHẤT TRUNG GIAN 177



Etyl-N-[(1R,3R)-1-[2-brom-6-(diflometoxy)phenyl]-7-clo-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]benzimidazol-3-yl]cacbamat

Để dung dịch chất trung gian 40 (400 mg, 0,93 mmol,) trong diclometan (4,6 mL). N,N-diisopropyletylamin (0,24 mL, 1,4 mmol) tiếp tục bằng etyl dung dịch clorofomat (116 µL, 1,21 mmol) được bổ sung và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 1 giờ. Dung môi được làm bay hơi và tinh chế cặn bằng sắc ký cột (SiO_2, 0-100% EtOAc trong hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (350 mg, hiệu suất 75%) chất rắn màu vàng nhạt. LCMS (ES+) Phương pháp 3: 500/502 $(M+H)^+$, RT 2,23 phút.

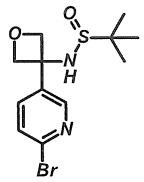
CHẤT TRUNG GIAN 178



N-[1-(5-brom-2-pyridyl)xyclobutyl]-2-metyl-propan-2-sulfinamit

2,5-dibrompyridin (1,4 g, 5,8 mmol) được hòa tan trong toluen (15 mL) và làm mát hỗn hợp phản ứng đến -60°C sau thời gian đó n-butyllithi (4 mL, 6,4 mmol) được thêm nhỏ giọt và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ này trong 10 phút. N-xyclobutyliden-2-metyl-propan-2-sulfinamit (1 g, 5,77 mmol) trong 1 mL toluen được bổ sung hỗn hợp phản ứng và khuấy ở -60°C trong 15 phút. Dung dịch NH_4Cl bão hòa được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được chiết bằng EtOAc và rửa các lớp hữu cơ kết hợp được rửa với nước muối và lọc qua bộ tách pha và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Tinh chế cặn bằng sắc ký cột (SiO_2, 0-100% EtOAc trong hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (1,25 g, hiệu suất 65%) là chất dầu không màu. ^1H NMR (300 MHz, dung dịch clorofom-d) δ 8,64 (dd, J = 2,4, 0,7 Hz; 1H); 7,83 (dd, J = 8,4, 2,4 Hz; 1H); 7,42 (dd, J = 8,5, 0,7 Hz; 1H); 4,31 (s; 1H); 2,72 – 2,57 (m, 3H), 2,63 – 2,44 (m; 1H); 2,10 (ddt, J = 18,7, 9,0, 7,0 Hz; 1H); 1,96 – 1,75 (m; 1H); 1,22 (s, 9H).

CHẤT TRUNG GIAN 179



N-[3-(5-brom-2-pyridyl)oxetan-3-yl]-2-metyl-propan-2-sulfinamit

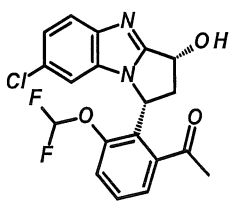
2,5-dibrompyridin (500 mg, 2,07 mmol) được hòa tan trong toluen (5 mL) và làm mát hỗn hợp phản ứng đến -60°C trước n-butyllithi (1,4 mL, 2,2 mmol) được thêm nhỏ giọt và khuấy hỗn hợp trong 10 phút. 2-metyl-N-(oxetan-3-ylidine)propan-2-sulfinamit (420 mg, 2,2 mmol) trong 0,5 mL toluen được bổ sung vào và khuấy hỗn hợp phản ứng ở -60°C trong 15 phút. Dung dịch NH_4Cl bão hòa được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng chiết bằng EtOAc và các lớp hữu cơ kết hợp rửa với nước muối, lọc qua bộ tách pha và làm bay hơi dung môi dưới áp suất giảm. Tinh chế cặn bằng sắc ký cột (SiO_2, 0-100% EtOAc trong hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (550 mg, 80% hiệu suất) là chất dầu không màu. LC/MS: RT 1,35 phút (pH 10), [M+H]+= 333/335. 1H NMR (400 MHz, dung dịch clorofom-d) δ 8,63 (dd, J = 2,4, 0,7 Hz; 1H); 7,93 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz; 1H); 7,71 (dd, J = 8,5, 0,8 Hz; 1H); 5,41 (s; 1H); 5,33 (d, J = 7,0 Hz; 1H); 5,05 (d, J = 6,6 Hz; 1H); 4,94 (d, J = 6,6 Hz; 1H); 4,84 (dd, J = 7,0, 0,8 Hz; 1H); 1,28 (s, 9H).

CHẤT TRUNG GIAN 180

5-(4-bromphenyl)-2,4-dimetyl-1H-imidazol

Để dung dịch 1-(4-bromphenyl)-2-nitropropen (750 mg, 3,09 mmol), axetamidin hydroclorua (313 mg, 3,31 mmol) và kali cacbonat (421 mg, 3,015 mmol) trong etanol (12 mL) được bổ sung vào indium (III) clorua (33 mg, 0,149 mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở 70°C qua đêm. Làm bay hơi etanol và pha loãng hỗn hợp thô với nước (2 mL), và chiết bằng DCM. Làm khô lớp hữu cơ trên natri sulphat khan, lọc và làm bay hơi dưới chân không để tạo ra là chất rắn màu vàng. Tinh chế cặn bằng sắc ký cột (hexan/etyl axetat) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (270 mg, 35%) chất rắn màu vàng nhạt. LC/MS: phương pháp 3: RT 1,62 phút, $[M+H]^+$= 251/253.

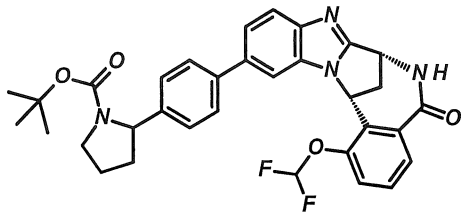
CHẤT TRUNG GIAN 181



1-[2-[(1R,3R)-7-clo-3-hydroxy-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]benzimidazol-1-yl]-3-(diflometoxy)phenyl]etanon

Chất trung gian 60 (1,50 g, 3,49 mmol) được hòa tan trong toluen (20 mL), và bổ sung tributyl(1-etoxyvinyl)tin (2,53 mL, 7,67 mmol) và bis(triphenylphosphin)paladi(II) dicloua (250 mg, 0,36 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khử khí và phun khí N_2 3 lần trước khi nung nóng ở 105°C trong 18 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng với bão hòa trong dung dịch KF và chiết bằng EtOAc (x3). Chất hữu cơ kết hợp được làm khô (natri sulphat) và cô đặc trong chân không. Tinh chế hợp chất thô bằng sắc ký cột bằng cách rửa giải với 0-10% MeOH:DCM để tạo ra chất trung gian enol ete. Chất trung gian được hòa tan trong THF/1N HCl (1:1, 40 mL) và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ trước khi trung hòa với dung dịch natri bicacbonat bão hòa và chiết với EtOAc (2 × 50 mL). Gom các chất hữu cơ lại và cô đặc trong chân không để tạo ra metyl keton mong muốn (1,22 g, 3,10 mmol, 89%). LC/MS: ESI MH^+ 393, thời gian lưu 1,31 phút Phương pháp 3.

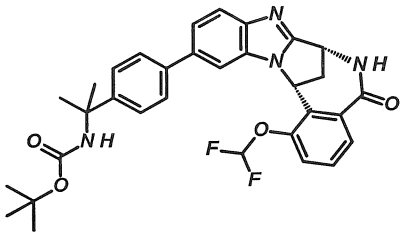
CHẤT TRUNG GIAN 182



tert-butyl 2-{4-[(7R,14R)-1-(diflometoxy)-5-oxo-5,6,7,14-tetrahydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-11-yl]phenyl}pyrrolidin-1-carboxylat

Để dung dịch ví dụ 11 (500 mg, 1,33 mmol) và tert-butyl 2-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)pyrrolidin-1-carboxylat (768 mg, 2,00 mmol) trong 1,4-dioxan (10 mL) được bổ sung vào K_3PO_4 (566 mg, 2,67 mmol), trixyclohexylphotphoni tetrafloborat (52 mg, 0,14 mmol) và tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (108 mg, 0,11 mmol) với một vài giọt nước. Hỗn hợp phản ứng được khử khí và được rửa bằng nitơ và sau đó gia nhiệt ở 120°C trong lò vi ba trong 6 giờ. Pha loãng phản ứng được đã làm mát với H_2O (50mL) và chiết bằng EtOAc x 3. Chất hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô đặc trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột, đầu tiên là với EtOAc trong DCM (0 đến 100%) và sau đó là với 0-10% MeOH/DCM để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (575 mg, 66%). LC/MS: phương pháp 3: RT 2,40 phút, m/z 487,2 (-BOC).

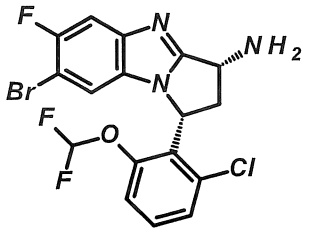
CHẤT TRUNG GIAN 182(a)



tert-Butyl (2-{4-[(7R,14R)-1-(diflometoxy)-5-oxo-5,6,7,14-tetrahydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-11-yl]phenyl}propan-2-yl)cacbamat

Hợp chất nêu ở đề mục có thể được điều chế từ chất trung gian 171 (0,35 g, 0,93 mmol, 1đương lượng) và (tert-butyl 2-(4-bromphenyl)propan-2-ylcacbamat (1 đương lượng) theo phương pháp đã mô tả trong ví dụ 137. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên gel axit silixic (0 đến 100% EtOAc trong DCM tiếp tục bằng 0 đến 10% MeOH trong DCM) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn màu nâu. LC/MS: phương pháp 3: RT 2,32 phút, m/z 575,2

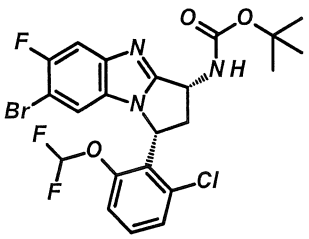
CHẤT TRUNG GIAN 183



(1R,3R)-1-[2-clo-6-(diflometoxy)phenyl]-7-brom-6-flo-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]benzimidazol-3-amin

Hợp chất nêu ở đề mục có thể điều chế được từ chất trung gian 10 theo phương pháp đã mô tả trong chất trung gian 40.

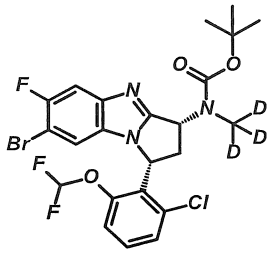
CHẤT TRUNG GIAN 184



tert-butyl {(1R,3R)-1-[2-clo-6-(diflometoxy)phenyl]-7-brom-6-flo-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]benzimidazol-3-yl}cacbamat

Hợp chất nêu ở đề mục có thể điều chế được từ chất trung gian 183 theo phương pháp đã mô tả trong chất trung gian 42.

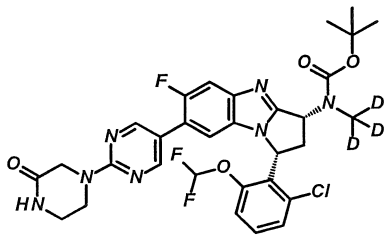
CHẤT TRUNG GIAN 185



tert-butyl N-[(1R,3R)-7-brom-1-[2-clo-6-(diflometoxy)phenyl]-6-flo-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]benzimidazol-3-yl]-N-(trideuteriometyl)cacbamat

Chất trung gian 184 (300 mg, 0,549 mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (10 mL). Kali bis(trimetylsilyl)amit (0,6 mL, 0,6 mmol) được thêm nhỏ giọt ở -78°C và khuấy trong 30 phút trước khi thêm iodometan-d3 (0,06 mL, 1 mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở -78°C trong 10 phút trước khi đặt vào bể nước đá trong 2 giờ và tiếp tục trong 1 giờ ở nhiệt độ phòng. Ngừng hỗn hợp phản ứng lại bằng dung dịch amoni clorua bão hòa và chiết bằng EtOAc, làm khô các chất hữu cơ trên Na_2SO_4 và cô đặc trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột, rửa giải với 0%-10% MeOH trong DCM, để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn màu trắng (320 mg, 99%). LC/MS: phương pháp 3: RT 2,75 phút, m/z 563,0/565,0

CHẤT TRUNG GIAN 186

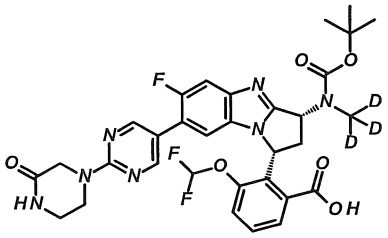


tert-butyl-N-[(1R,3R)-1-[2-clo-6-(diflometoxy)phenyl]-6-flo-7-[2-(3-oxopiperazin-1-yl)pyrimidin-5-yl]-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]benzimidazol-3-yl]-N-trideuteriometyl) cacbamat

Chất trung gian 185 (310 mg, 0,49 mmol), axit [2-(3-oxopiperazin-1-yl)pyrimidin-5-yl]boronic (0,55mmol, 1,1đương lượng), kali cacbonat (115 mg, 0,83 mmol), paladi(II) axetat (7 mg, 0,03 mmol) và 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimetylxanthen (19 mg, 0,033 mmol) được hòa tan trong DMSO (5 mL, 70 mmol) và thêm vài giọt nước vào. Hỗn hợp được khử khí triệt để và nitơ được rửa. Hỗn hợp được nung nóng trong 1 giờ bằng kỹ thuật vi ba ở 110°C. Hỗn hợp bị tách ra giữa EtOAc và

nước muối (25 mL mỗi lần) và lớp nước được chiết bằng EtOAc (25 mL) và chất hữu cơ kết hợp rửa với 3 x 20 mL nước muối, làm khô (bằng bộ tách pha) - và làm bay hơi trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột trên silic đioxit bằng cách sử dụng građien EtOAc trong DCM (0-100%) và sau đó từ 1 đến 15% MeOH trong EtOAc để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn màu trắng (210 mg, 64%). LC/MS: phương pháp 3: RT 2,28 phút, m/z 661,2.

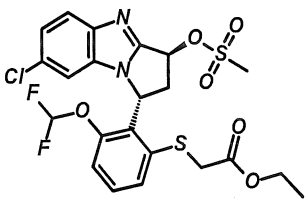
CHẤT TRUNG GIAN 187



axit 2-[(1R,3R)-3-[tert-butoxycacbonyl(trideuteriometyl)amino]-6-flo-7-[2-(3-oxopiperazin-1-yl)pyrimidin-5-yl]-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-a]benzimidazol-1-yl]-3-(diflometoxy) benzoic

Trong lọ thủy tinh 10mL có chất trung gian 186 (210 mg, 0,32 mmol), kali cacbonat (67 mg, 0,48 mmol), $PdCl_2$(dcypp) (15 mg, 0,025 mmol), dimetyl sulfoxit (5 mL), nước (0,1 mL, 6 mmol) và lọ đã trang bị với một thanh khuấy, được đặt trong lò phản ứng áp suất cao. Khoảng trống trong thiết bị phản ứng được tuần hoàn phun chân không vào với khí CO ở 14psi (x 3) và sau đó còn lại áp suất khoảng cách là 5Bar. Nung nóng bình ở 105°C, (nhiệt độ khối làm nóng) trong khoảng 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng bị tách ra giữa etyl axetat và nước (20mL mỗi lần) và lớp hữu cơ được chiết thêm bằng 2 x 20 mL trong 10% dung dịch natri cacbonat. Sau đó xử lý lớp nước kết hợp với axit xitric cho đến khi không còn bazơ. Sau đó chiết dung dịch bằng etyl axetat (3 x 20 mL) và rửa các chất hữu cơ với 4 x 20 mL nước. Làm khô chất hữu cơ bằng (natri sulfat), lọc và làm bay hơi trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn màu trắng ~90% tinh khiết. (120 mg, 56%). LC/MS: phương pháp 3: RT 1,51 phút, m/z 671,2

CHẤT TRUNG GIAN 188



Etyl 2-[2-[(1R,3S)-7-clo-3-metylsulfonyloxy-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-

a]benzimidazol-1-yl]-3-(diflometoxy)phenyl]sulfanylaxetat

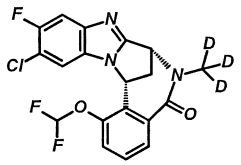
Để dung dịch chất trung gian 161 (1,35 g, 2,88 mmol) trong DCM (30 mL) ở 0°C được bổ sung vào 4-dimetylaminopyridin (40 mg, 0,33 mmol), N,N-diisopropyletylamin (1,01 mL, 5,77 mmol) và metan sulfonyl clorua (335 µL, 4,32 mmol) và khuấy trong 45 phút. Sau thời gian này, hỗn hợp phản ứng được phân tách giữa DCM (40 mL) và nước (50 mL), tách các lớp và chiết pha nước bằng DCM (3 x 50 mL). Rửa chất hữu cơ kết hợp với dung dịch natri bicacbonat bão hòa (100 mL), làm khô (bằng bộ tách pha) và cô đặc trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn màu nâu cam (1,57 g, hiệu suất định lượng). Sản phẩm thô được xử lý cho bước tổng hợp tiếp theo mà không cần phải tinh chế thêm.

CHẤT TRUNG GIAN 189

tert-Butyl N-[1-metyl-1-[5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrimidin-2-yl]etyl]cacbamat

Bis(pinacolato)diboron (4,55 g, 17,6 mmol), chất trung gian 114 (3,70 g, 11,7 mmol), kali axetat (4,64 g, 46,8 mmol), phức hợp 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferroxen-clo paladi(II) diclorua diclometan (1000 mg, 1,22 mmol) và 1,4-dioxan (35 mL) được đặt vào RBF và sau đó khử khí. Sau đó nung nóng hỗn hợp ở 105°C trong 1 giờ, LCMS cho thấy đã hoàn thành phản ứng. Pha loãng hỗn hợp phản ứng với H_2O và chiết bằng EtOAc (x3), và các chất hữu cơ đã gom lại, làm khô bằng ($MgSO_4$), lọc và làm bay hơi trong chân không. Hợp chất thô được sử dụng trong liên hợp Suzuki sau đó (3,6 g, 80%). LC/MS: phương pháp 3: RT 1,04 phút, m/z 378.

CHẤT TRUNG GIAN 190

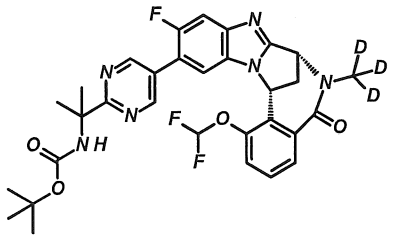


(7R,14R)-11-clo-1-(diflometoxy)-10-flo-6-(trideutero)metyl-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on

Hợp chất ví dụ 10 (650 mg, 1,65 mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (15 mL, 184 mmol) và kali bis(trimetylsilyl)amit (1,8 mL, 1,8 mmol, 1 mol/L trong TNF) được thêm nhỏ giọt ở -78°C và khuấy trong 30 phút trước khi thêm iodometan-d^3 (0,16 mL, 2,5 mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở -78°C trong 10 phút trước khi bỏ ra khỏi bể nước đá trong 1 giờ. Ngưng phản ứng hỗn hợp bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa và chiết bằng EtOAc (x3), chất hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô đặc trong

chân không. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký cột bằng cách rửa giải với 0%-10% MeOH/DCM để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (570 mg, 84%). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 8,27 (dd, J = 5,3, 4,1 Hz; 1H); 7,93 – 7,26 (m, 5H), 6,24 (d, J = 7,1 Hz; 1H); 5,23 (d, J = 7,1 Hz; 1H); 3,49 (dt, J = 14,3, 7,3 Hz; 1H); 2,81 (d, J = 13,8 Hz, 1H). LC/MS: phương pháp 3: RT 2,00 phút, m/z 411,0

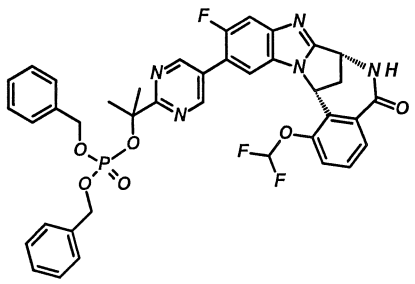
CHẤT TRUNG GIAN 191



tert-Butyl (2-{5-[(7R,14R)-1-(diflometoxy)-10-flo-6-(trideutero)metyl-5-oxo-5,6,7,14-tetrahydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-11-yl]pyrimidin-2-yl}propan-2-yl)cacbamat

Chất trung gian 190 (570 mg, 1,38 mmol), chất trung gian 189 (1,8 g, 4,0 mmol), kali phosphat tribasic (1,05 g, 4,85 mmol) và trixyclohexylphotphoni tetrafloborat (65 mg, 0,17 mmol) được đặt vào lọ vi ba và tạo huyền phù trong 1,4-dioxan (5 mL). Hỗn hợp được khử khí và phun khí N_2 3 lần, tiếp tục bằng cách thêm tris(dibenzylidenaxeton) dipaladi(0) (130 mg, 0,13 mmol) và ba giọt nước. Nung nóng hỗn hợp phản ứng ở 140°C trong 2 giờ trong lò vi ba. Làm mát phản ứng đến nhiệt độ phòng và được tôi với H_2O (20 mL) và chiết bằng EtOAc (3 x 25 mL). Chất hữu cơ kết hợp được làm khô trên (Na_2SO_4), lọc và loại bỏ dung môi trong chân không. Tinh chế cặn bằng sắc ký cột trên silic đioxit bằng cách rửa giải với 0 đến 20% MeOH trong EtOAc để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (420 mg, 50%). LC/MS: phương pháp 3: RT 2,19 phút, m/z 612,2

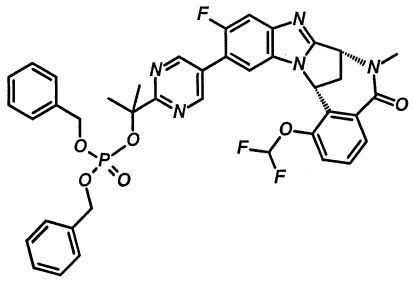
CHẤT TRUNG GIAN 192



2-{5-[(7R,14R)-1-(diflometoxy)-10-flo-5-oxo-5,6,7,14-tetrahydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-11-yl]pyrimidin-2-yl}propan-2-yl, di-O-benzyl phosphat.

Ví dụ 1 (26,0 g, 52,5 mmol) được tạo huyền phù trong diclometan (450 mL), đặt trong môi trường nitơ và 5-metyl-1H-tetrazol (8,38 g, 99,7 mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp làm mát đến 5°C trong bể nước đá, hút và làm đầy với nitơ hai lần sau đó khuấy trong 5 phút trước khi thêm dibenzyl N,N-di-isopropylphosphoramidit (28,2 mL, 83,9 mmol). Khuấy phản ứng trong 5 phút trước khi làm ấm ở nhiệt độ phòng và khuấy trong hơn một giờ. Làm mát hỗn hợp với 0°C trong bể nước đá sau đó thêm dung dịch hydro peroxit (5,96 mL, 105 mmol, 50,0% trọng lượng/trọng lượng trong nước) vào. Khuấy hỗn hợp trong 1 giờ và theo dõi bằng LCMS cho đến khi hoàn thành quá trình oxi hóa. Hỗn hợp được rửa với 0,25M dung dịch natri metabisulphit (250 mL), sau đó là với dung dịch natri bicacbonat bão hòa (150 mL) và nước muối bão hòa (200 mL). Pha hữu cơ được làm khô (natri sulfat), lọc và cô đặc trong chân không thành chất gôm màu vàng nhạt. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký trên silic đioxit (EtOAc đến 15% MeOH trong EtOAc) để tạo ra cặn thô được tạo đồng sôi với toluen (x3) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn màu trắng, (31,0 g, 78%). ^{1}H NMR (d^6-DMSO, 300 MHz) δ: 1,87 (s, 6 H), 2,75 (d, 1H, J=13,4 Hz), 3,50 (m; 1H); 4,92 (t, 1H, J=6,8 Hz), 5,02-5,05 (m, 4H), 6,36 (d, 1H, J=7,1 Hz), 7,25 (m, 10 H), 7,55 (m, 3H), 7,69 (d, 1H, J=11,5 Hz), 8,24 (dd, 1H, J= 5,3, 4,2 Hz), 8,99 (s, 2 H); 9,16 (d, 1H, J= 6,8 Hz). LC/MS: phương pháp 3: RT 2,49 phút, m/z 756.

CHẤT TRUNG GIAN 193

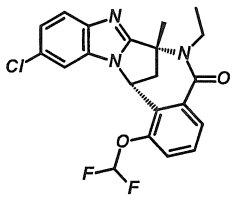


2-{5-[(7R,14R)-1-(diflometoxy)-10-flo-6-metyl-5-oxo-5,6,7,14-tetrahydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-11-yl]pyrimidin-2-yl}propan-2-yl, di-O-benzyl phosphat.

Để dung dịch chất trung gian 192 (4,00 g, 5,29 mmol) trong THF (70 mL) được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch KHMDS trong THF (1M, 5,60 mL, 5,60 mmol) ở -78 °C và khuấy hỗn hợp trong 45 phút trước khi thêm iodometan (0,37 mL, 5,90 mmol). Làm ấm hỗn hợp phản ứng đến 0°C và khuấy trong 2,5 giờ trước khi hoàn thành phản ứng. Ngừng hỗn hợp phản ứng lại bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa và chiết bằng EtOAc (x3), làm khô lớp hữu cơ kết hợp với Na_2SO_4, lọc và cô đặc trong chân không. Tinh chế bằng

sắc ký cột bằng cách rửa giải với 0-10% MeOH trong EtOAc thu được hợp chất nêu ở đề mục (3,20 g, 4,2 mmol, 79%). LC/MS: phương pháp 3: ES^+ $(M+H)^+$ 770, thời gian lưu 2,67 phút.

CHẤT TRUNG GIAN 194



(7R,14R)-11-clo-1-(diflometoxy)-6-etyl-7-metyl-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on

Chất trung gian 148 (100 mg, 0,25 mmol) được hòa tan trong THF khô (2,5 mL). Phản ứng được làm mát đến 0°C và natri hydrua (60% trong dầu khoáng) (12 mg, 0,30 mmol) được thêm vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 35 phút. Bổ sung iodometan (0,27 mL, 3,34 mmol) vào và khuấy hỗn hợp phản ứng ở 50°C qua đêm. Làm ngưng phản ứng hỗn hợp bằng cách bổ sung nước (2 mL) vào. Chiết lớp nước bằng EtOAc (3 x 150 mL). Làm khô lớp hữu cơ kết hợp trên $MgSO_4$, lọc và cô đặc trong chân không. Tinh chế cặn qua gel axit silixic (heptan/AcOEt tỷ lệ 1/1), tạo ra đến 35 mg (32%) hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn màu trắng. LCMS (Phương pháp 3 ES+): RT 2,60 phút, [M+H]+ 418.

CHẤT TRUNG GIAN 195

2-clo-6-(triflometoxy)benzaldehyt

N,N-Di-isopropylamin (38,4 ml, 271mmol) được thêm nhỏ giọt vào dung dịch n-butyllithi (1,6 M, 169 ml, 271 mmol) trong THF (180 ml) ở 0°C và khuấy hỗn hợp phản ứng và làm ấm đến nhiệt độ phòng trong hơn 30 phút. Sau đó thêm nhỏ giọt dung dịch LDA trong hơn 10 phút vào dung dịch 1-clo-3-(triflometoxy)benzen (50 g, 246 mmol) trong THF (500 ml) ở -70°C và hỗn hợp thu được khuấy ở -70°C trong 30 phút. Cuối cùng, thêm nhỏ giọt N,N-dimetylformamit (23 ml, 296 mmol) vào và khuấy hỗn hợp thu được ở -70°C trong 30 phút.

Làm ngưng phản ứng lại ở -70°C bằng cách thêm NH_4Cl (dung dịch bão hòa) với pH 7-8 và hỗn hợp thu được chiết bằng EtOAc (3 x 75 ml). Rửa các pha hữu cơ kết hợp với nước (100 ml), nước muối (100 ml), làm khô trên magiê sulfat, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (55 g, hiệu suất 99%).

LCMS (Phương pháp 16, ES+) RT 1,32 phút, 224 $[M+H]^+$.

CHẤT TRUNG GIAN 196

(S,E)-N-(2-clo-6-(triflometoxy)benzyliden)-2-metylpropan-2-sulfinamit

(S)-2-Metylpropan-2-sulfinamit (49,9 g, 411 mmol), kali hydro phosphat (196 g, 1,12 mol) và kali phosphat (238,2 g, 1,12 mol) được bổ sung vào dung dịch chất trung gian 195 (84 g, 374 mmol) trong THF (2000 ml) ở nhiệt độ phòng. Khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở nhiệt độ phòng trong hơn 20 giờ, lọc và rửa chất rắn với EtOAc (3 x 200 ml). Cô dịch lọc đặc dưới áp suất giảm để tách hợp chất nêu ở đề mục (123 g).

LCMS (Phương pháp 16, ES+) RT 1,45 phút, 328 $[M+H]^+$.

CHẤT TRUNG GIAN 197

Etyl (R)-3-(((S)-tert-butylsulfinyl)amino)-3-(2-clo-6-(triflometoxy)phenyl)-propanoat

Dung dịch etyl bromaxetat (106,1 ml, 938,2 mmol) trong THF (100 ml) được bổ sung vào nhỏ giọt trong 2 giờ vào dung dịch kẽm (245,5 g, 3,75 mol) và đồng clorua (44,6 g, 450 mmol) trong THF (800 ml) ở 20-25°C (NB: trước khi bổ sung, dung dịch Zn và CuCl được nung nóng ở 70°C trong hơn 30 phút và làm mát xuống nhiệt độ phòng). Một lần nữa quá trình bổ sung được hoàn thành để làm ấm hỗn hợp phản ứng đến 50°C trong hơn 1 giờ. Làm mát hỗn hợp phản ứng đến 0°C và dung dịch chất trung gian 196 (123 g, 375,29 mmol) trong THF (500 ml) được bổ sung vào nhỏ giọt trong 60 phút. Làm ấm hỗn hợp phản ứng thu được đến nhiệt độ phòng trong hơn 20 giờ và lọc qua than củi. Rửa bộ lọc với EtOAc (3 x 250 ml) và rửa dịch lọc thu được với nước (500 ml), với10% dung dịch axit xitric (1000 ml) và nước muối (500 ml). Pha hữu cơ được làm khô trên magiê sulfat, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (155 g, hiệu suất 99%).

LCMS (Phương pháp 16, ES+) RT 1,36 phút, 416 $[M+H]^+$.

CHẤT TRUNG GIAN 198

Etyl (R)-3-amino-3-(2-clo-6-(triflometoxy)phenyl)propanoat hydroclorua

4M dung dịch Axit clohydric trong 1,4-dioxan (326,1 ml, 1,3 mol) được bổ sung vào nhỏ giọt trong 30 phút vào dung dịch chất trung gian 197 (155 g, 372,7 mmol) trong hỗn hợp etanol (107 ml) và dietyl ete (215 ml) ở nhiệt độ phòng. Sau đó khuấy hỗn hợp phản ứng trong 2 giờ và lọc huyền phù thu được. Rửa bộ lọc với Et_2O (3 x 250 ml), với pentan (250 ml) và làm khô dưới thiết bị hút để tạo ra 49 g hợp chất nêu ở đề mục. Cô dịch lọc đặc dưới áp suất giảm để tạo ra chất cặn nhớt. Et_2O được bổ sung vào cặn, và khuấy hỗn hợp trong hơn 20 giờ. Huyền phù thu được lọc và bộ lọc đã tách được rửa với

Et_2O (3 x 250 ml), với pentan (250 ml), và làm khô để tạo ra 70 g của hợp chất nêu ở đề mục là muối hydroclorua.

LCMS (Phương pháp 16, ES+) RT 0,59 phút, 311 $[M+H]^+$.

CHẤT TRUNG GIAN 199

Etyl (R)-3-((5-brom-4-flo-2-nitrophenyl)amino)-3-(2-clo-6-(triflometoxy)-phenyl)propanoat

1-Brom-2,5-diflo-4-nitrobenzen (30,2 g, 126,7 mmol) được bổ sung dung dịch etyl chất trung gian 198 (49 g, 140,8 mmol) trong N,N-dimetylformamit (200 ml) và N,N-diisopropylamin (46,76 ml, 281,5 mmol) được thêm vào. Nung nóng hỗn hợp phản ứng ở 85°C trong hơn hai giờ và, một lần nữa làm mát đến nhiệt độ phòng, sau đó cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn đã được tạo ra được hòa tan trong EtOAc (500 ml), rửa với nước (500 ml), 10% dung dịch axit xitric (2 x 500 ml) và nước muối (500 ml). Pha hữu cơ được làm khô trên magiê sulfat, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế chất thô thu được bằng SiO_2 sắc ký nhanh với EtOAc/n-Heptan (tỷ lệ 2/98) để rửa giải để cung cấp hợp chất nêu ở đề mục (45 g, hiệu suất 60%).

LCMS (Phương pháp 16, ES+) RT 1,60 phút, 531 $[M+H]^+$.

CHẤT TRUNG GIAN 200

(R)-3-((5-brom-4-flo-2-nitrophenyl)amino)-3-(2-clo-6-(triflometoxy)phenyl)-propanal

Diisobutylalumin hydrit được bổ sung vào nhỏ giọt trong 2 giờ vào dung dịch chất trung gian 199 (10 g, 18,9 mmol) trong THF (100 ml) ở -70°C trong môi trường argon. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong hơn 2 giờ ở -70°C. Làm ngưng phản ứng lại ở -70°C bằng cách thêm NH_4Cl (dung dịch bão hòa) đến pH = 6 và huyền phù thu được được lọc qua than đá để rửa với EtOAc (75 mL). Bộ lọc được chiết bằng EtOAc (3 x75 mL. Rửa các pha hữu cơ kết hợp với nước (100 ml), nước muối (100 ml), làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế cặn đã tạo ra bằng SiO_2 sắc ký nhanh với EtOAc/n-Heptan (1/4) để rửa giải để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (5,8 g, hiệu suất 63%).

LCMS (Phương pháp 17, ES+) RT 4,83 phút, 487 $[M+H]^+$.

CHẤT TRUNG GIAN 201

(R)-N-((R,Z)-3-((5-brom-4-flo-2-nitrophenyl)amino)-3-(2-clo-6-(triflometoxy)-phenyl)propyliden)-2-metylpropan-2-sulfinamit

(R)-2-Metylpropan-2-sulfinamit (1,47 g, 11,9 mmol) được bổ sung vào dung dịch

chất trung gian 200 (5,8 g, 11,35 mmol) và titan(IV) isopropoxit (3,36 ml, 11,35 mmol) trong diclometan (100 ml) ở nhiệt độ phòng. Phản ứng được nung nóng ở nhiệt độ hồi lưu trong 20 giờ.

Sau khi làm mát ở nhiệt độ phòng làm ngưng phản ứng lại bằng cách bổ sung nước muối (50 ml) và khuấy hỗn hợp thu được trong 30 phút. Chất huyền phù được lọc qua than đá, rửa với diclometan cho đến khi dịch lọc không màu. Rửa dịch lọc với nước muối (20 mL), làm khô trên magiê sulfat, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (6,6 g, hiệu suất 99%).

LCMS (Phương pháp 18, ES+) RT 5,31 phút, 588 $[M+H]^+$.

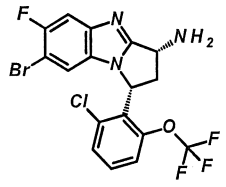
CHẤT TRUNG GIAN 202

(R)-N-((1R,3R)-3-((5-brom-4-flo-2-nitrophenyl)amino)-3-(2-clo-6-(triflometoxy)phenyl)-1-xyanopropyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit

Scandi(III) triflometansulfonat (1,30 g, 2,62 mmol) được bổ sung dung dịch chất trung gian 201 (7,7 g, 13,08 mmol) trong diclometan (75ml) ở nhiệt độ phòng tiếp tục bằng trimetylsilyl xyanua (3,44 ml, 26,16 mmol). Sau đó khuấy hỗn hợp phản ứng trong hơn 92 giờ ở nhiệt độ phòng. Làm ngưng phản ứng lại bằng cách thêm vào nước (100 ml) và hỗn hợp thu được chiết bằng diclometan (2 x 50 ml). Rửa các pha hữu cơ kết hợp với nước muối (50 ml), làm khô trên magiê sulfat, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm để cung cấp hợp chất nêu ở đề mục (7,5 g, 93% hiệu suất).

LCMS (Phương pháp 18, ES+) RT 4,89 phút, 615 $[M+H]^+$.

CHẤT TRUNG GIAN 203



7-Brom-1-(2-clo-6-(triflometoxy)phenyl)-6-flo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]pyrrolo[1,2-a]imidazol-3-amin

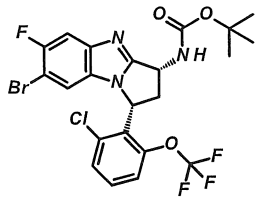
Thiếc clorua (11,78 g, 60,9 mmol) được bổ sung dung dịch chất trung gian 202 (7,5 g, 12,18 mmol) trong etanol (75 ml). Nung nóng hỗn hợp phản ứng để hồi lưu trong hơn 2 giờ và bổ sung nước (40 ml). Nung nóng dung dịch thu được để hồi lưu trong 16 giờ.

Một lần nữa, làm mát đến nhiệt độ phòng bằng cách bổ sung nước (100 ml) và 2M dung dịch natri hydroxit cho đến khi pH = 9,0 trong khi giữ nhiệt độ dung dịch dưới

30°C. Lọc huyền phù thu được qua than củi và rửa qua với diclometan (5x 50 ml). Bộ lọc được chiết thêm bằng diclometan (5x 50 ml). Rửa các pha hữu cơ kết hợp với nước muối (20 ml), làm khô trên magiê sulfat, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm để cung cấp hợp chất nêu ở đề mục là hỗn hợp cis/trans của chất đồng phân (4/1, 3,00 g, hiệu suất 53%).

LCMS (Phương pháp 18, ES+) RT 2,83 phút, 464 $[M+H]^+$.

CHẤT TRUNG GIAN 204

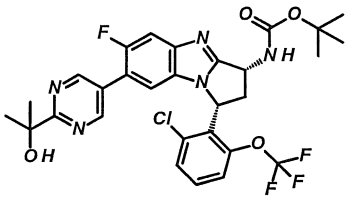


tert-butyl ((1R,3R)-7-brom-1-(2-clo-6-(triflometoxy)phenyl)-6-flo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]pyrrolo[1,2-a]imidazol-3-yl)cacbamat

Di-tert-butyl cacbonat (1,99 ml, 9,04 mmol) được bổ sung dung dịch chất trung gian 203 (3,00 g, 6,46 mmol) trong diclometan (20 ml) ở nhiệt độ phòng. Sau đó khuấy hỗn hợp phản ứng trong 20 giờ và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế cặn đã tạo ra bằng SiO_2 sắc ký nhanh với EtOAc/n-Heptan (1/4) để rửa giải để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (1,8 g, hiệu suất 49%).

LCMS (Phương pháp 19, ES+) RT 2,51 phút, 464 $[M-BOC+H]^+$.

CHẤT TRUNG GIAN 205



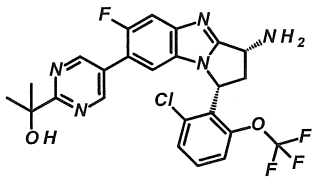
tert-Butyl ((1R,3R)-1-(2-clo-6-(triflometoxy)phenyl)-6-flo-7-(2-(2-hydroxypropan-2-yl)pyrimidin-5-yl)-2,3-dihydro-1H-benzo[d]pyrrolo[1,2-a]imidazol-3-yl)cacbamat

2-(5-(4,4,5,5-Tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrimidin-2-yl)propan-2-ol (0,26 g, 0,97 mmol) được bổ sung dung dịch chất trung gian 204 (0,50 g, 0,89 mmol) trong 1,4-dioxan (5 ml) trong môi trường argon. Kali cacbonat (0,370 g, 2,66 mmol) đã bổ sung dung dịch và hỗn hợp phản ứng được phun khí argon trước đó. Bổ sung phức hợp bis(diphenylphosphino)ferroxen clo paladi(II) diclorua diclometan(0,023 g, 0,026 mmol) vào và hỗn hợp phản ứng được nung nóng ở 90°C trong 2 giờ và sau đó làm mát đến nhiệt độ phòng. Làm ngưng phản ứng lại bằng cách bổ sung nước đá và chiết hỗn

hợp thu được bằng EtOAc (2x 30 ml). Rửa các pha hữu cơ kết hợp với nước muối (2x 20 mL), làm khô trên magiê sulfat, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế cặn đã tạo ra bằng SiO_2 sắc ký nhanh với DCM/MeOH (100/0 đến 98/2) tiếp tục bằng SiO2 sắc ký nhanh với EtOAc/n-Heptan (3/7 đến 1/1) để rửa giải để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (0,350 g, hiệu suất 64%).

LCMS (Phương pháp 20, ES+) RT 1,38 phút, 622 $[M+H]^+$.

CHẤT TRUNG GIAN 206



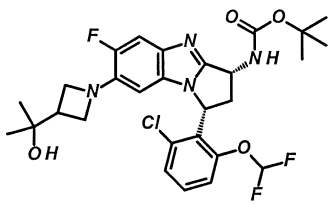
2-(5-((1R,3R)-3-amino-1-(2-clo-6-(triflometoxy)phenyl)-6-flo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]pyrrolo[1,2-a]imidazol-7-yl)pyrimidin-2-yl)propan-2-ol

dung dịch 2N Axit clohydric trong dietyl ete (2,8 ml, 5,63mmol) được bổ sung dung dịch chất trung gian 205 (0,35 g, 0,56 mmol) trong diclometan (10 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong hơn 72 giờ.

Bổ sung nước vào và xử lý pha nước bằng dung dịch 2N natri hydroxit cho đến khi pH = 12. Hỗn hợp thu được chiết bằng diclometan (2x 50 ml) và sau đó là với EtOAc (2x 50 ml). Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên magiê sulfat, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (300 mg).

LCMS (Phương pháp 20, ES+) RT 0,67 phút, 522 $[M+H]^+$.

CHẤT TRUNG GIAN 207



tert-Butyl ((1R,3R)-1-(2-clo-6-(diflometoxy)phenyl)-6-flo-7-(3-(2-hydroxypropan-2-yl)azetidin-1-yl)-2,3-dihydro-1H-benzo[d]pyrrolo[1,2-a]imidazol-3-yl)cacbamat

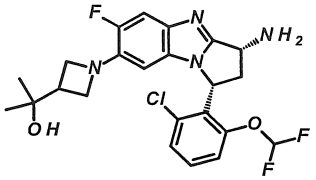
2-(Azetidin-3-yl)propan-2-ol hydroclorua (0,208 g, 1,37 mmol) và xesi cacbonat (0,890 g, 2,74 mmol) được bổ sung vào dung dịch chất trung gian 184 (0,500 g, 0,91 mmol) trong hỗn hợp toluen/DMF (tỷ lệ 99/1, 15ml). Hỗn hợp thu được phun khí argon. (R/S)-(+/-)-2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl (0,018 g, 0,027 mmol) và tris(benzylidenaxeton)dipaladi(0) (0,009 g, 0,009 mmol) được thêm vào. Sau đó nung

nóng hỗn hợp phản ứng trong kỹ thuật vi ba ở 100°C trong hơn 2 giờ. Theo vết của dẫn xuất azetidinyl mong muốn đã được phát hiện ra bởi LCMS, quá trình bổ sung lần thứ hai của tất cả các chất phản ứng [2-(azetidin-3-yl)propan-2-ol hydroclorua (0, 208 g, 1,37 mmol), xesi cacbonat (0,890 g, 2,74 mmol), (R/S)-(+/-)-2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl (0,018 g, 0,027 mmol) và tris(benzylidenaxeton)-dipaladi(0) (0,009 g, 0,009 mmol)] đã được thực hiện. Sau đó nung nóng hỗn hợp phản ứng trong lò vi ba ở 100°C trong hơn 2 giờ.

Bổ sung nước (50 ml) và chiết hỗn hợp thu được bằng EtOAc (3x 50 ml). Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô trong natri sulfat, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế cặn đã tạo ra bằng SiO_2 sắc ký nhanh với DCM/MeOH (100/0 đến 95/5) để rửa giải để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (0,249 g, hiệu suất 47%).

LCMS (Phương pháp 20, ES+) RT 1,09 phút, 581 $[M+H]^+$.

CHẤT TRUNG GIAN 208



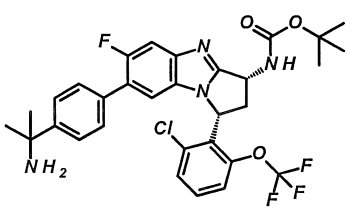
2-(1-((1R,3R)-3-amino-1-(2-clo-6-(diflometoxy)phenyl)-6-flo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]pyrrolo[1,2-a]imidazol-7-yl)azetidin-3-yl)propan-2-ol

Axit trifloaxetic (0,33 ml, 4,29 mmol) được bổ sung vào dung dịch chất trung gian 207 (0,249 g, 0,428 mmol) trong diclometan (5 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong hơn 24 giờ.

Bổ sung nước (30 ml) và xử lý pha nước bằng dung dịch 2N natri hydroxit cho đến khi pH = 12. Hỗn hợp thu được chiết bằng diclometan (2x 30 ml) và EtOAc (1x 30 ml). Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô trong natri sulfat, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,157 g, hiệu suất 76%).

LCMS (Phương pháp 20, ES+) RT 0,64 phút, 481 $[M+H]^+$.

CHẤT TRUNG GIAN 209



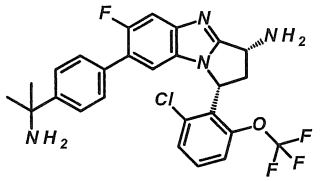
tert-butyl ((1R,3R)-7-(4-(2-aminopropan-2-yl)phenyl)-1-(2-clo-6-(triflometoxy)-

phenyl)-6-flo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]pyrrolo[1,2-a]imidazol-3-yl)cacbamat

Dung dịch 2-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)propan-2-amin trong 1,4-dioxan (10 ml) được bổ sung dung dịch chất trung gian 204 (0,500 g, 0,885 mmol) trong 1,4-dioxan (40 ml) trong môi trường argon. Natri cacbonat (0,188 g, 1,77 mmol) và nước (1 ml) được bổ sung vào dung dịch và phun khí argon trước khi tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (0,021 g, 0,022 mmol) và tri-tert-butylphotphoni tretrafloborat (0,026 g, 0,088 mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được nung nóng ở 90°C trong 3 giờ và sau đó làm mát đến nhiệt độ phòng trong hơn 15 giờ. Bổ sung nước (30 ml) và chiết hỗn hợp thu được bằng EtOAc (2x 30 ml). Rửa các pha hữu cơ kết hợp với nước muối (2x 20 ml), làm khô trong natri sulfat, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế cặn đã tạo ra bằng SiO_2 sắc ký nhanh DCM/MeOH (100/0 đến 9/1) để rửa giải để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (0,250 g, hiệu suất 46%).

LCMS (Phương pháp 20, ES+) RT 0,91 phút, 619 $[M+H]^+$.

CHẤT TRUNG GIAN 210

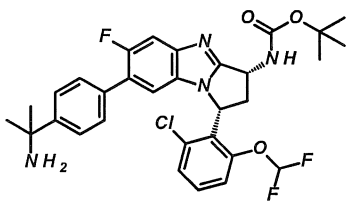


(1R,3R)-7-(4-(2-aminopropan-2-yl)phenyl)-1-(2-clo-6-(triflometoxy)phenyl)-6-flo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]pyrrolo[1,2-a]imidazol-3-amin

Dung dịch 2N Axit clohydric trong dietyl ete (2,0 ml, 4,04 mmol) được bổ sung vào dung dịch chất trung gian 209 (0,250 g, 0,404 mmol) trong diclometan (10 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 72 giờ. Bổ sung nước (30 ml) và được xử lý pha nước bằng dung dịch 2N natri hydroxit cho đến khi đạt đến pH = 12. Hỗn hợp thu được chiết bằng diclometan (2x 50 ml) và sau đó là với EtOAc (2x 50 ml). Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô trong natri sulfat, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (0,195 g, hiệu suất 93%).

LCMS (Phương pháp 20, ES+) RT 0,45 phút, 519 $[M+H]^+$.

CHẤT TRUNG GIAN 211

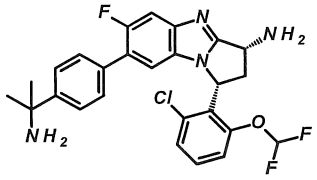


tert-butyl ((1R,3R)-7-(4-(2-aminopropan-2-yl)phenyl)-1-(2-clo-6-(diflometoxy)phenyl)-6-flo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]pyrrolo[1,2-a]imidazol-3-yl)cacbamat

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế từ chất trung gian 184 (0,500 g, 0,91 mmol) theo quy trình tổng hợp đã mô tả đối với chất trung gian 209 sau khi tinh chế bằng SiO_2 sắc ký nhanh với DCM/MeOH (100/0 đến 95/5) để rửa giải để tạo ra (0,324 g, hiệu suất 59%).

LCMS (Phương pháp 20, ES+) RT 0,86 phút, 601 $[M+H]^+$.

CHẤT TRUNG GIAN 212

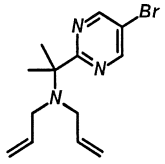


(1R,3R)-7-(4-(2-aminopropan-2-yl)phenyl)-1-(2-clo-6-(diflometoxy)phenyl)-6-flo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]pyrrolo[1,2-a]imidazol-3-amin

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế từ chất trung gian (0,324 g, 0,54 mmol) theo quy trình tổng hợp đã mô tả đối với chất trung gian 210 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (0,240 g, hiệu suất 89%).

LCMS (Phương pháp 20, ES+) RT 0,43 phút, 501 $[M+H]^+$.

CHẤT TRUNG GIAN 213

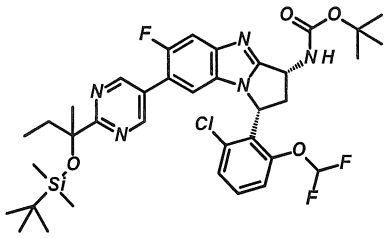


N,N-diallyl-2-(5-brompyrimidin-2-yl)propan-2-amin

Để hỗn hợp 2-(5-brompyrimidin-2-yl)propan-2-amin (3,00 g, 13,9 mmol) và kali cacbonat (5,81 g, 41,6 mmol) trong axetonitril (50 mL) được bổ sung vào allyl bromua (3,56 g, 29,1 mmol) và hỗn hợp nung nóng trong 50 °C trong 4 giờ. Một phần khác của allyl bromua (850 mg, 6,95 mmol) được bổ sung vào và khuấy phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 72 giờ. Hỗn hợp được phân tách giữa dietyl ete (200 mL) và 2M HCl. Chiết tiếp pha hữu cơ với 2M HCl (x2) và pha nước rửa với dietylete (x2). Pha nước được làm mát trong nước đá và bazơ hóa với chất rắn natri hydroxit. Sau đó chiết lớp nước bằng diclometan và làm khô các dung môi hữu cơ trên natri sulphat, lọc và loại bỏ các chất dễ bay hơi trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn màu, (3,40 g, hiệu

suất 83%). LC/MS: phương pháp 3 (ES+) RT 2,63 phút, 296/298 (M+H)+. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d^6) 8,96 (s, 2 H); 5,80-5,60 (m, 2 H); 5,10-4,85 (m, 4H), 3,20-3,10 (m, 4H), 1,50 (s, 6H).

CHẤT TRUNG GIAN 214



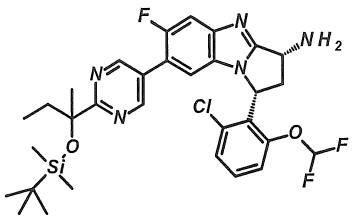
tert-butyl ((1R,3R)-7-(2-(2-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)butan-2-yl)pyrimidin-5-yl)-1-(2-clo-6-(diflometoxy)phenyl)-6-flo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]pyrrolo[1,2-a]imidazol-3-yl)cacbamat

Dung dịch phức hợp 2-(2-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)butan-2-yl)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pirimidin [điều chế từ 5-brom-2-(2-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)butan-2-yl)pirimidin (0,500 g, 1,45mmol), bis(pinacolato)diboron (0,450 g, 1,74 mmol) kali axetat (0,426 g, 4,34 mmol), 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferroxen paladi(II)dicloua diclometan (0,037 g, 0,043 mmol) trong 1,4-dioxan (10 ml) ở 95°C trong suốt 2 giờ] trong 1,4-dioxan (10 ml) được bổ sung dung dịch chất trung gian 184 (0,650 g, 1,19 mmol) trong 1,4-dioxan (40 ml) trong môi trường argon. Natri cacbonat (0,253 g, 2,38 mmol), nước (1 ml) được bổ sung và huyền phù phun khí argon. tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (0,029 g, 0,030 mmol) và tri-tert-butylphotphoni tretrafloborat (0,035 g, 0,119 mmol) được bổ sung và nung nóng hỗn hợp phản ứng ở 95°C trong 3 giờ trước khi làm mát ở nhiệt độ phòng.

Bổ sung nước (30 ml) và hỗn hợp thu được chiết bằng EtOAc (2x 30 ml). Rửa các pha hữu cơ kết hợp với nước muối (30 ml), làm khô trong natri sulfat, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế cặn đã tạo ra bằng SiO_2 sắc ký nhanh với DCM/MeOH (100/0 đến 98/2) để rửa giải để tạo ra dầu sệt màu nâu. Tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (0,310 g, hiệu suất 36%).

LCMS (Phương pháp 20, ES+) RT 1,98 phút, 732 $[M+H]^+$.

CHẤT TRUNG GIAN 215



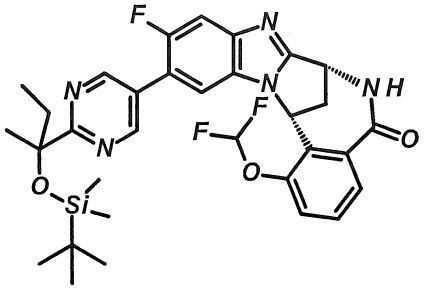
(1R,3R)-7-(2-(2-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)butan-2-yl)pyrimidin-5-yl)-1-(2-clo-6-(diflometoxy)phenyl)-6-flo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]pyrrolo[1,2-a]imidazol-3-amin

Dung dịch 2N Axit clohydric trong dietyl ete (1,9 ml, 3,82 mmol) được bổ sung vào dung dịch chất trung gian 214 (0,280 g, 0,382 mmol) trong diclometan (10 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ.

Nước (30 ml) được bổ sung vào và xử lý pha nước bằng dung dịch 2N natri hydroxit cho đến khi pH = 12. Hỗn hợp thu được chiết bằng diclometan (2x 30 ml) và với EtOAc (1x 30 ml). Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô trong natri sulfat, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm để cung cấp hợp chất nêu ở đề mục (0,200 g, hiệu suất 78%).

LCMS (Phương pháp 16, ES+) RT 1,34 phút, 632 $[M+H]^+$.

CHẤT TRUNG GIAN 216



(7R,14R)-11-(2-(2-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)butan-2-yl)pyrimidin-5-yl)-1-(diflometoxy)-10-flo-6,7-dihydro-7,14-metanobenzo[f]benzo[4,5]imidazo[1,2-a][1,4]diazoxin-5(14H)-on

0,6M dung dịch phenol trong DMSO khan (0,63 ml, 0,38 mmol) được bổ sung dung dịch chất trung gian 215 (0,200 g, 0,32 mmol) trong DMSO khan (6 ml). Kali cacbonat (0,066 g, 0,47 mmol), làm khô phân tử 4Å sàng lọc (0,240 g), bổ sung diclo-[bis(dixyclohexylphosphino)propan]paladi(II) (0,019 g, 0,032 mmol). Nung nóng hỗn hợp phản ứng ở 100°C dưới 3 thanh cacbon monoxit trong hơn 24 giờ.

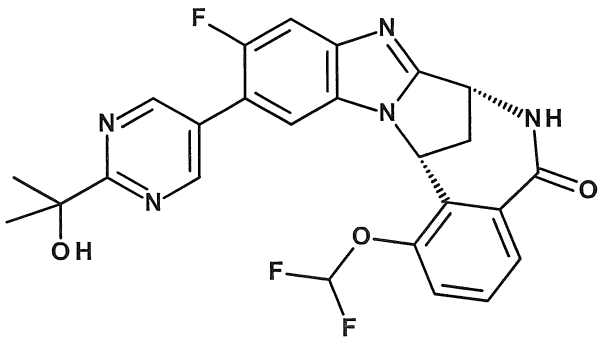
EtOAc (100 ml) được bổ sung vào và hỗn hợp thu được rửa với nước (3x 100 ml), nước muối (100 ml), làm khô trên magiê sulfat, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn thô đã được tạo ra được tinh chế bằng SiO_2 sắc ký nhanh với DCM/MeOH (98/2 đến 95/5) như rửa giải để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (0,176 g, hiệu suất 89%)

LCMS (Phương pháp 20, ES+) RT 1,84 phút, 624 $[M+H]^+$.

Ví dụ thực hiện sáng chế

VÍ DỤ 1

(7R,14R)-1-(diflometoxy)-10-flo-11-[2-(2-hydroxypropan-2-yl)pyrimidin-5-yl]-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on

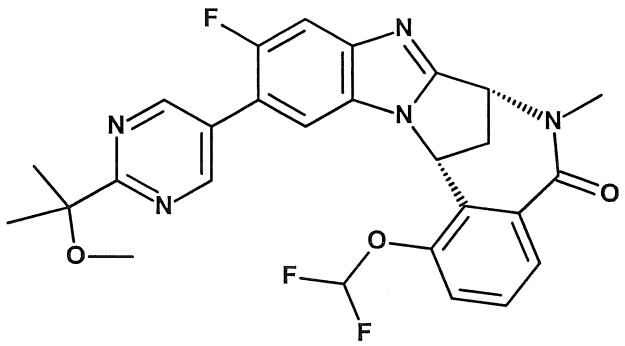


Chất trung gian 14 được hòa tan với pTSA (2,092, 11,00 mmol, 5 đương lượng) trong metanol (60 mL) và khuấy hỗn hợp qua đêm ở nhiệt độ phòng. Pha loãng hỗn hợp phản ứng với EtOAC (200 mL) và dung dịch $NaHCO_3$ (200 mL) bão hòa được thêm vào. Chiết lớp nước bằng 3 x 50 mL EtOAc và làm khô lớp hữu cơ kết hợp trên magiê sulfat, lọc và cô đặc trong chân không. Lớp cặn thu được hấp thụ tối thiểu là trong EtOAc, rồi nghiền, và lọc. Kết tủa thu được rửa với EtOAc và làm khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (1,6 g, 76%).

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,89 (s, 2 H), 8,46 (d, J 8,0 Hz, 1 H), 7,59 (m, 2 H), 7,48 (m, 2 H), 7,38 (m, 1 H), 6,84 (t, J 72,5 Hz, 1 H), 6,37 (d, J 7,0 Hz, 1 H), 5,00 (t, J 6,4 Hz, 1 H), 4,68 (s, 1 H), 3,51 (dt, J 13,4, 7,0 Hz, 1 H), 2,90 (d, J 13,3 Hz, 1 H), 1,67 (s, 6 H). LC/MS: phương pháp 3 (ES^+) RT 1,28 phút, 496,0 $(M+H)^+$.

VÍ DỤ 2

(7R,14R)-1-(diflometoxy)-10-flo-11-[2-(2-metoxypropan-2-yl)pyrimidin-5-yl]-6-metyl-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on



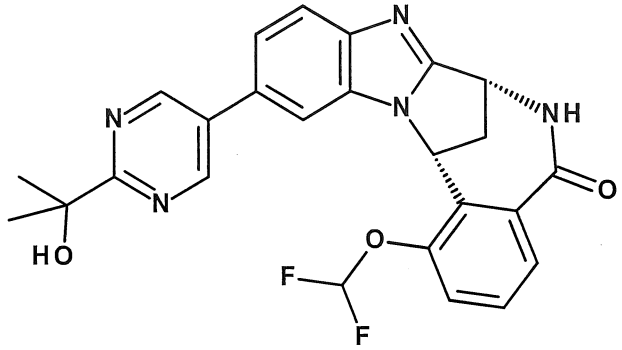
Ví dụ 1 (8 mg, 0,01615 mmol) được hòa tan trong 0,2 mL THF khô. Natri hydrua (60% trong dầu khoáng, 1,6 mg, 0,04037 mmoL) được bổ sung vào và nung nóng hỗn hợp phản ứng ở 65°C trong 1,5 giờ. Metyliođua (2,3 mg, 0,01615 mmoL) được bổ sung vào ở nhiệt độ phòng và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ.

Sau đó bổ sung metyliođua thừa vào hỗn hợp và khuấy trong 1 giờ. Bổ sung nước vào, chiết hỗn hợp bằng etyl axetat, làm khô lớp hữu cơ kết hợp trên magiê sulphat và cô đặc trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn màu trắng (3 mg, 35,7%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 8,93 (s, 2 H); 8,51 (d, J 8,2 Hz; 1H); 7,54 (m, 2 H); 7,44 (t, J 8,2 Hz; 1H); 7,32 (d, J 8,1 Hz; 1H); 6,84 (t, J 72,8 Hz; 1H); 6,28 (d, J 7,2 Hz; 1H); 4,98 (d, J 7,1 Hz; 1H); 3,52 (s, 3H), 3,48 (m; 1H); 3,28 (s, 3H), 2,90 (d, J 13,6 Hz; 1H); 1,70 (s, 6H). LC/MS: phương pháp 3 (ES^+) RT 1,39 phút, 524,0 $(M+H)^+$.

VÍ DỤ 3

(7R,14R)-1-(diflometoxy)-11-[2-(2-hydroxypropan-2-yl)pyrimidin-5-yl]-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on



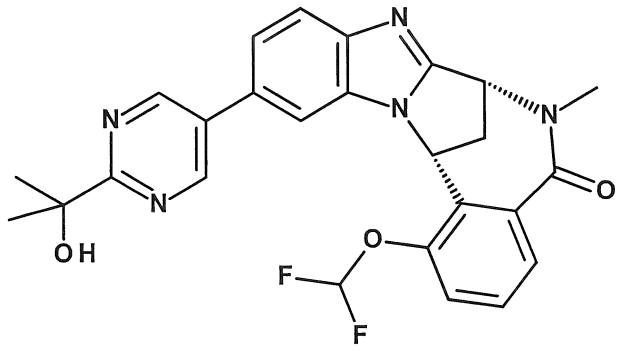
Chất trung gian 23 (525 mg, 0,8873 mmoL) được hòa tan trong 60 mL của metanol và làm mát đến 0°C, pTSA (1 g, 0,7031 mmoL) được bổ sung vào và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp đã làm mát xuống 0°C, pTSA (1 g, 0,7031 mmoL) được bổ sung vào và nung nóng hỗn hợp phản ứng ở 60°C trong 2 giờ. Dung môi được làm bay hơi, cặn được hấp thụ trong diclometan và rửa với dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa. Lớp nước được chiết bằng DCM, làm khô lớp hữu cơ kết hợp trên $MgSO_4$ khan, lọc và cô đặc trong chân không. Nghiền hợp chất thô với EtOAc lọc, rửa với tối thiểu là cold etyl axetat và làm khô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn màu trắng (318 mg, 75%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 9,14 (d, J 6,9 Hz; 1H); 9,04 (s, 2 H); 8,25 (dd, J 4,6 Hz, J 4,1 Hz; 1H); 7,86-7,50 (m, 6H), 6,38 (d J 7,0 Hz; 1H); 5,12 (s; 1H); 4,92

(t, J 6,8 Hz; 1H); 3,49 (m; 1H); 2,77 (d, J 13,3 Hz; 1H); 1,54 (s, 6H). LC/MS: phương pháp 3 (ES^+) RT 1,26 phút, 478,0 $(M+H)^+$.

VÍ DỤ 4

(7R,14R)-1-(diflometoxy)-11-[2-(2-hydroxypropan-2-yl)pyrimidin-5-yl]-6-metyl-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on

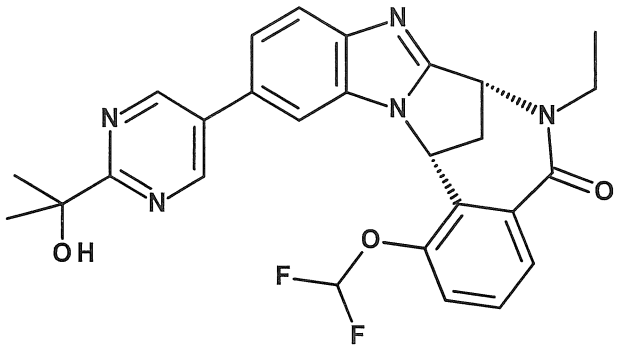


Chất trung gian 24 được hòa tan trong metanol (20 mL/g), pTSA (0,600 g, 3,152 mmol, 2,2 đương lượng) được bổ sung vào và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng qua đêm. APTS (0,300 g, 1,176 mmol, 1,1 đương lượng) được bổ sung vào và nung nóng hỗn hợp phản ứng ở 40°C trong 2 giờ, sau đó là ở 45°C trong 1 giờ và tiếp đến là ở 50°C trong 15 phút cho đến khi mất hoàn toàn sản phẩm ban đầu trong LCMS. EtOAc (600 mL) được bổ sung vào và hỗn hợp được rửa liên tiếp với dung dịch $NaHCO_3$ (200 mL) bão hòa và dung dịch NaCl (200 mL) bão hòa, làm khô trên magiê sulfat khan, lọc và cô đặc trong chân không, pha loãng với dietylete (150 mL) và cô đặc trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn màu trắng nhạt (0,701 g, 99%).

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,83 (s, 2 H), 8,43 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,84 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,47 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 7,39 (t, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,26 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 6,79 (t, J = 72,5 Hz, 1 H), 6,33 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 5,25 (d, J = 7,1 Hz, 1 H), 3,55 (d, J = 7,1 Hz, 1 H), 3,53 (s, 3 H), 3,38 (d, J = 6,7 Hz, 1 H), 2,89 (d, J = 13,7 Hz, 1 H), 1,57 (s, 6 H). LC/MS: phương pháp 3 (ES^+) RT 1,30 phút, 492,0 $(M+H)^+$.

VÍ DỤ 5

(7R,14R)-1-(diflometoxy)-6-etyl-11-[2-(2-hydroxypropan-2-yl)pyrimidin-5-yl]-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on

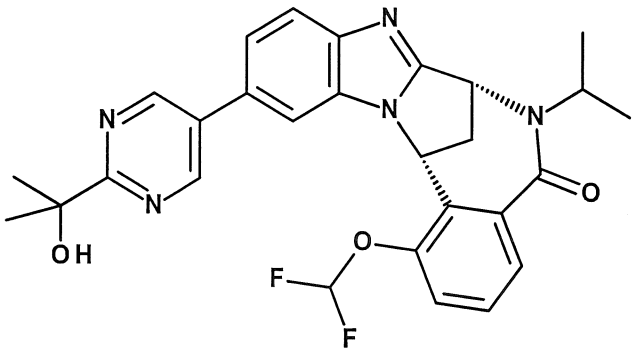


Chất trung gian 25 (69 mg, 0,1113 mmoL) được hòa tan trong 1 mL metanol, pTSA (105,9 mg, 34,0908 mmoL) được bổ sung vào và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. EtOAc được thêm vào, rửa với bão hòa trong nước natri hydro cacbonat và nước muối. Làm khô lớp hữu cơ trên magiê sulphat và cô đặc trong chân không. Tinh chế cặn bằng phương pháp sắc ký (SiO2, 75% EtOAc trong heptan) và được nghiền với dietyl ete để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn màu trắng (23 mg, 40,9%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,95 (s, 2 H), 8,56 (d, J = 7,4 Hz, 1 H), 7,93 (m, 1 H), 7,81 (s, 1 H), 7,54 (m, 1 H), 7,48 (m, 1 H), 7,35 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 6,89 (t, J = 72,3 Hz, 1 H), 6,41 (s, 1 H), 5,25 (m, 1 H), 4,17 (m, 1 H), 3,95 (m, 1 H), 3,59 (m, 1 H), 2,93 (m, 1 H), 1,68 (s, 6 H), 1,49 (m, 3 H). LC/MS: phương pháp 3 (ES^+) RT 1,36 phút, 506,0 $(M+H)^+$.

VÍ DỤ 6

(7R,14R)-1-(diflometoxy)-11-[2-(2-hydroxypropan-2-yl)pyrimidin-5-yl]-6-(propan-2-yl)-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on



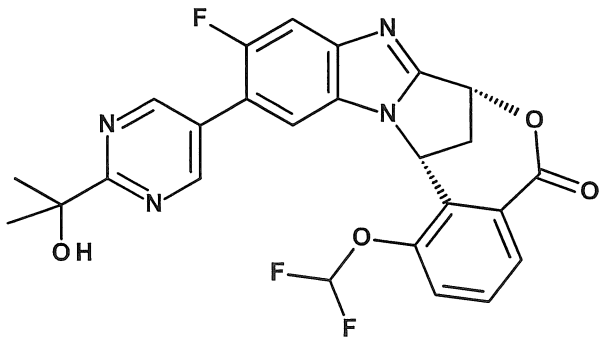
Chất trung gian 26 (10 mg, 0,0158 mmoL) được hòa tan trong MeOH (0,2 mL) và pTSA (6,6 mg, 0,0347 mmoL) được thêm vào. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ phòng. Sau16 giờ, pTSA (6,6 mg, 0,0347 mmoL) được thêm tiếp vào và hỗn hợp đã nung nóng ở 50°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc, cặn hòa tan trong EtOAc rửa với bão hòa

trong nước sodium hydro cacbonat và nước muối. Làm khô lớp hữu cơ trên magiê sulphat khan, cô đặc trong chân không và được nghiền với dietyl ete để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn màu trắng (7 mg, hiệu suất 85,4%).

LCMS (ES^+) Phương pháp 3 RT 1,42 phút, 520,0 $(M+H)^+$.

VÍ DỤ 7

(7R,14R)-1-(diflometoxy)-10-flo-11-[2-(2-hydroxypropan-2-yl)pyrimidin-5-yl]-7H-7,14-metanobenzimidazo[2,1-d][2,5]benzoxazoxin-5(14H)-on

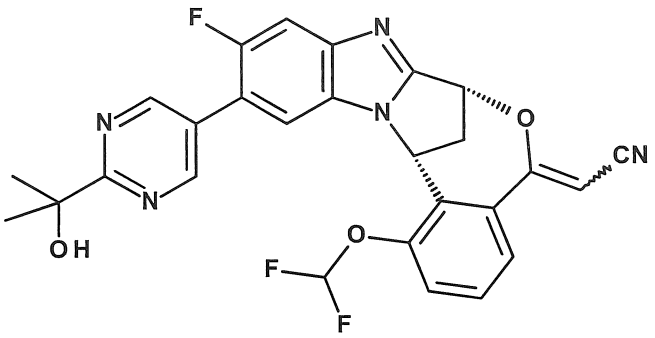


Để huyền phù của chất trung gian 29 (50 mg, 0,0972 mmoL) trong 1 mL toluen được bổ sung vào xyanometylentributylphosphoran (25,9 mg, 0,0282 mmoL) và nung nóng hỗn hợp phản ứng ở 100°C trong 16 giờ. Làm mát hỗn hợp trong nhiệt độ phòng, rửa qua bằng EtOAc và rửa với 1N natri hydroxit. Làm khô lớp hữu cơ trên magiê sulphat và cô đặc trong chân không và được nghiền với dietyl ete để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn màu trắng nhạt (3 mg, hiệu suất 6,2 %).

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 8,96 (s, 2 H), 8,08 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 7,76 (d, J = 11,3 Hz, 1 H), 7,65 (t, J = 73,8 Hz, 1 H), 7,61 (m, 2 H), 7,55 (m, 1 H), 6,47 (d, J = 6,8 Hz, 1 H), 6,10 (d, J = 5,3 Hz, 1 H), 5,17 (bs, 1 H), 3,61 (m, 1 H), 3,18 (d, J = 14,7 Hz, 1 H), 1,49 (m, 6 H). LC/MS: phương pháp 3 (ES^+) RT 1,36 phút, 497,0 $(M+H)^+$.

VÍ DỤ 8

(2Z)-[(7R,14R)-1-(diflometoxy)-10-flo-11-[2-(2-hydroxypropan-2-yl)pyrimidin-5-yl]-7H-7,14-metanobenzimidazo[2,1-d][2,5]benzoxazoxin-5(14H)-yliden]axetonitril và (2E)-[(7R,14R)-1-(diflometoxy)-10-flo-11-[2-(2-hydroxypropan-2-yl)pyrimidin-5-yl]-7H-7,14-metanobenzimidazo[2,1-d][2,5]benzoxazoxin-5(14H)-yliden]axetonitril



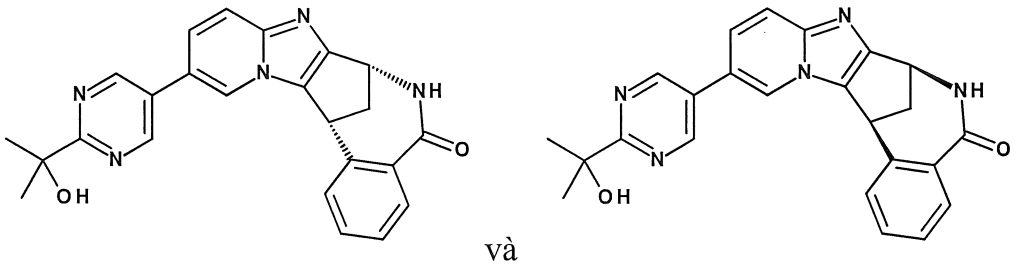
Để huyền phù của chất trung gian 29 (50 mg, 0,0972 mmoL) trong 1 mL toluen được bổ sung vào xyanometylentributylphosphoran (25,9 mg, 0,0282 mmoL) và nung nóng hỗn hợp phản ứng ở 100°C trong 16 giờ. Phản ứng được cô đặc trong chân không và tinh chế cặn bằng cách LCMS pha đảo điều chế (điều kiện cơ bản). Cặn được hòa tan trong 2 mL MeOH và đi qua cột ion-trao đổi xit (400 mg, điều kiện: MeOH 10mL), tiếp tục bằng cách rửa qua cột với 10 mL metanol. Hợp chất được chuyển từ nhựa xuống bằng quá trình rửa giải với 10 mL Amoniac (1 M trong metanol) và cô đặc trong chân không. Tinh chế cặn bằng TLC điều chế với EtOAc - hexan (8/2), để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là chất dầu không màu (2,5 mg, hiệu suất 4,95 %) trong 6/4 hỗn hợp các chất đồng phần Z/E.

^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ ppm 8,93 (s, 1,2 H), 8,90 (s, 0,8 H), 7,69 (t, J = 11,5 Hz, 1 H), 7,60 (d, J = 7,6 Hz, 0,6 H), 7,40 (m, 3 H), 7,25 (d, J = 7,4 Hz, 0,4 H), 6,84 (t, J = 72,5 Hz, 0,4 H), 6,83 (t, J = 72,3 Hz, 0,6 H), 6,28 (m, 1 H), 6,01 (d, J = 4,3 Hz, 0,4 H), 5,87 (d, J = 4,1 Hz, 0,6 H), 5,34 (s, 0,6 H), 5,07 (s, 0,4 H), 3,32 (m, 1 H), 3,07 (d, J = 14,1 Hz, 0,4 H), 3,02 (d, J = 13,9 Hz, 0,6 H), 1,67 (s, 6 H).

LC/MS: phương pháp 3 (ES^+) RT 1,39 phút, 520,0 $(M+H)^+$.

VÍ DỤ 9

(7R,14R) và (7S, 14S)-11-[2-(2-hydroxypropan-2-yl)pyrimidin-5-yl]-7,14-dihydro-7,14-metanopyrido[1',2':1,2]imidazo[4,5-d][2]benzazoxin-5(6H)-on

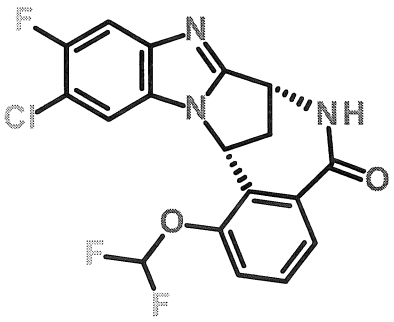


và

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế từ chất trung gian 37 (300 mg, 0,71 mmol), Na_2CO_3 (378 mg, 3,57 mmol) và diclo [bis(dixyclohexylphosphino)propan] paladi(II)

[Pd-133 từ Johnson Matthey] (40 mg, 0,06 mmol), 1,4-dioxan (9 mL) dưới môi trường khí CO (5 thanh) ở 150°C trong 15 giờ, theo quy trình đã mô tả đối với chất trung gian 14 (5,5 mg, 2%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,10 (s, 2 H); 8,90 (s; 1H); 8,70 (d, J 6,3 Hz; 1H); 8,28 (d, J 8,0 Hz; 1H); 7,95 (d, J 7,5 Hz; 1H); 7,66 (d, J 9,4 Hz; 1H); 7,61 (d, J 9,4 Hz; 1H); 7,48 (t, J 7,4 Hz; 1H); 7,27(t, J 7,7 Hz; 1H); 5,11 (s; 1H); 4,75 (d, J 6,1 Hz; 1H); 4,69 (t, J 6,3 Hz; 1H); 2,44 (d, J 12,6 Hz, 2H), 1,54 (s, 6H). LC/MS: phương pháp 3 (ES^+) RT 1,64 phút, 412,0 $(M+H)^+$.

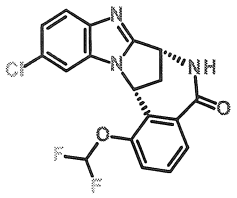
VÍ DỤ 10



(7R,14R)-11-clo-1-(diflometoxy)-10-flo-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on

Trong lò phản ứng áp suất cao, chất trung gian 41 (927 mg, 2,076 mmol) được hòa tan trong 1,4-dioxan (21 mL) khô. Thêm kali cacbonat (1,4 g, 10,4 mmol) vào. Sau đó dung dịch paladi(II) axetat (23,3 mg, 0,1038 mmol) và 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimetylxanthen (61,9 mg, 0,1038 mmol) 1 mL dioxan khô được thêm vào. Đóng thiết bị phản ứng lại và khử khí bằng 3 chu trình chân không/nitơ liên tục và sau đó là với CO bằng 3 chu trình chân không/CO liên tục. Bình cao áp được nạp đầy CO đến 8 psi và nung nóng 110°C qua đêm. Sau đó, lọc hỗn hợp phản ứng qua lọc xelit và đệm lọc được rửa qua với 50 mL EtOAc. Cô dịch lọc đặc trong chân không và cặn để tinh chế qua gel axit silixic sử dụng AcOEt/MeOH 10/0 đến 9/1 để tạo ra 534 mg (65%) hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn màu nâu nhạt. LCMS bazơ: RT 1,97 phút. (ES+) 394/396 $(M+H)^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO): 9,13 (d, J = 6,8 Hz, 1 H), 8,23 (dd, J1 = 6,9 Hz, J2 = 2,6 Hz, 1 H), 7,70 (d, J = 10,1 Hz, 1 H), 7,60 (t, J = 73,2 Hz, 1 H), 7,51 (m, 3 H), 6,30 (d, J = 7,1 Hz, 1 H), 4,88 (t, J = 6,8 Hz, 1 H), 3,45 (m, 1 H), 2,73 (d, J = 13,4 Hz, 1 H).

VÍ DỤ 11



(7R,14R)-11-clo-1-(diflometoxy)-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on

Chất trung gian 40 (3,7 g, 8,6 mmol), hoạt hóa bột 4A sàng phân tử (1,2 g), kali cacbonat (1,5 đương lượng, 13 mmol) tiếp tục bằng diclo[9,9-dimetyl-4,5-bis(diphenylphosphino)xanthen]paladi(II) (0,04 đương lượng, 0,35 mmol) được rót vào giữa bình phản ứng Glass Parr 100 mL. 3 chu trình trong chân không (~20 mmHg) tiếp tục bằng Argon được sử dụng cho lò phản ứng kín.

Thêm dimetyl sulfoxit (35 mL) khan, tiếp tục bằng phenol 5M trong DMSO (1,1 đương lượng, 9,5 mmol). Dung dịch bị khử khí bởi 3 chu trình trong chân không (~20 mmHg)/argon, tiếp tục bằng 3 chu trình trong chân không/CO dẫn đến áp suất CO cuối cùng của 1 thanh.

Khuấy hỗn hợp và nung nóng qua đêm ở 100°C trong môi trường CO. Làm mát phản ứng được làm mát đến 30°C, bình phản ứng mở ra và EtOAc (40 mL) được thêm vào. Lọc hỗn hợp thu được qua lọc xelit, làm bay hơi trong chân không để tạo ra chất dầu màu xanh lá.

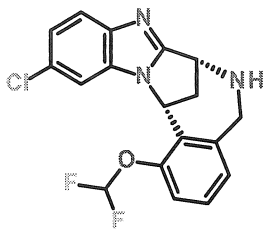
Do đó, hấp thụ cặn thu được vào trong EtOAc (100 mL) và rửa lớp hữu cơ với nước, K_2CO_3 (dung dịch bão hòa) và nước muối (dung dịch bão hòa). Sau đó lớp nước được chiết lại bằng EtOAc (1 x 50 mL). Làm khô lớp hữu cơ kết hợp trên $MgSO_4$, lọc và làm bay hơi đến khô. Chất rắn màu xanh lá thu được (3,65 g), được hấp thụ vào trong EtOAc, sản phẩm không hòa tan được lọc và rửa qua bằng Et_2O để tạo ra 1,06 g (33,1%) hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn màu xám.

Có thể tinh chế dịch lọc bằng phương pháp sắc ký nhanh để tạo ra thêm sản phẩm nếu cần:

LCMS bazơ: MH+ m/z = 376, RT 1,90 phút.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9,12 (d, 1 H, J = 6,7 Hz), 8,23 (dd, 1 H, J = 7,0, 2,4 Hz), 7,60 (m, 5 H), 7,20 (dd, 1 H, J = 8,7, 2,1 Hz), 6,29 (d, 1 H, J = 7,1 Hz), 4,87 (dd, 1 H, J = 6,7 Hz, 6,7 Hz), 3,46 (m, 1 H), 2,72 (d, 1 H, J = 13,4 Hz).

VÍ DỤ 12

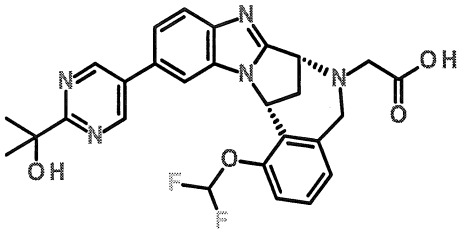


(7R,14R)-11-clo-1-(diflometoxy)-5,6,7,14-tetrahydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin

Chất trung gian 45 (0,0525 mmol) được hòa tan trong THF (0,5 mL) và etanol (0,5 mL). Polyme-hỗ trợ xyanobohydrua (33 mg, 0,132 mmol, 4 mmol/g) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng xác định đến máy lắc trong 2 giờ. Sau đó, lọc hỗn hợp phản ứng và làm máy hơi dưới áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm thô bằng phương pháp pha đảo HPLC (điều kiện bazơ) điều chế để tạo ra 7 mg (37%) hợp chất nêu ở đề mục. LCMS bazơ (ES+) RT 3,5 phút, 362/364(M+H)+. LCMS axit (ES+) RT 2,12 phút, 362/364(M+H)+.

^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7,69 (m, 1 H), 7,20 (m, 3 H), 7,13 (m, 1 H), 6,99 (m, 1 H), 6,73 (m, 1 H), 6,10 (m, 1 H), 4,77 (m, 1 H), 3,66 (m, 1 H), 3,21 (m, 1 H), 3,01 (d, 1 H, J = 15,3 Hz), 2,94 (m, 1 H), 2,50 (m, 1 H).

VÍ DỤ 13



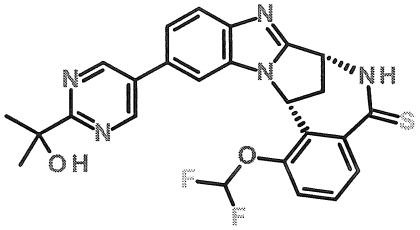
Axit [(7R,14R)-1-(diflometoxy)-11-[2-(2-hydroxypropan-2-yl)pyrimidin-5-yl]-5,14-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-6(7H)-yl]axetic

Chất trung gian 46 (34 mg, 0,076 mmol), axit 2-(1-hydroxy-1-methtyletyl) pirimidin-5-boronic pinacol este (2,5 đương lượng, 0,190 mmol), K_3PO_4 (2 đương lượng, 0,152 mmol), tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (0,05 đương lượng, 0,0038 mmol), và trixyclohexylphotphoni tetrafloborat (0,12 đương lượng, 0,0091 mmol) được hòa tan trong hỗn hợp đã khử khí của 1,4 dioxan (0,9 mL) và nước (0,1 mL). Nung nóng hỗn hợp phản ứng qua đêm ở 105°C.

Làm mát hỗn hợp trong nhiệt độ phòng; bổ sung nước vào và chiết hỗn hợp bằng EtOAc. Cho đến khi lớp dung dịch có pH 2-3 với HCl 1N, được chiết bằng EtOAc, làm khô trên magiê sulphat, lọc và cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế

bằng sắc ký pha đảo để tạo ra 3 mg (7,5%) hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn màu trắng với độ tinh chế 90%. LCMS (ES+) 522/523 $(M+H)^+$

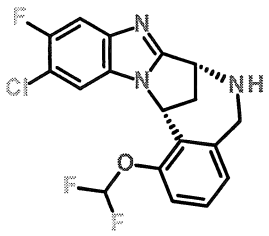
VÍ DỤ 14



(7R,14R)-1-(diflometoxy)-11-[2-(2-hydroxypropan-2-yl)pyrimidin-5-yl]-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-thion

Để dung dịch chất trung gian 47 5 (15 mg, 0,025 mmol) trong MeOH (1 mL) được bổ sung vào p-toluensulfonic axit monohyđrat (23,5 mg, 0,124 mmol). Khuấy huyền phù đặc qua đêm ở nhiệt độ phòng. Ngừng hỗn hợp phản ứng lại bằng $NaHCO_3$ (dung dịch 10%) và chiết bằng EtOAc (3 x 5 mL). Làm khô lớp hữu cơ trên $MgSO_4$, lọc và cô đặc trong chân không. Tinh chế cặn bằng cách điều chế TLC (DCM/MeOH theo tỷ lệ 9/1) tiếp tục tinh chế bằng sắc ký nhanh lần hai trên gel axit silixic (DCM/MeOH 100/0 đến 95/5) để tạo ra 9 mg (74%) hợp chất nêu ở đề mục. LCMS điều kiện axit (ES+) RT 2,29 phút, 494(M+H)+.

VÍ DỤ 15

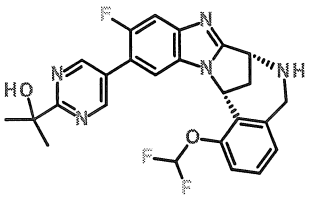


(7R,14R)-11-clo-1-(diflometoxy)-10-flo-5,6,7,14-tetrahydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin

Ví dụ 10 (178 mg, 0,452 mmol) được hòa tan trong THF khô (5 mL). Ở 0°C, phức hợp boran dimetyl sulfua (340 µL, 2M dung dịch trong THF, 0,68 mmol) được bổ sung vào. Làm ấm hỗn hợp phản ứng tới nhiệt độ phòng và khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong chân không, cặn được hấp thụ trong MeOH, khuấy và nung nóng dưới nhiệt độ để hồi lưu trong 48 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong chân không và tinh chế cặn bằng pha đảo LCMS điều chế (điều kiện cơ bản) để tạo ra 65 mg (38%) hợp chất nêu ở đề mục. LCMS bazơ (ES+) RT 3,55 phút, 380/382(M+H)+. LCMS điều kiện axit (ES+) RT 3,56 phút, 380/382(M+H)+. ^1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ ppm 7,52

(d, 1 H, J = 9,6 Hz), 7,23 (m, 2 H), 7,12 (m, 1 H), 6,97 (d, 1 H, J = 7,4 Hz), 6,71 (m, 1 H), 6,09 (d, 1 H, J = 7,6 Hz), 4,70 (d, 2 H, J = 5,9 Hz), 3,64 (m, 1 H), 3,21 (m, 1 H), 2,98 (d, 1 H, J = 15,3 Hz), 2,48 (d, 1 H, J = 12,6 Hz).

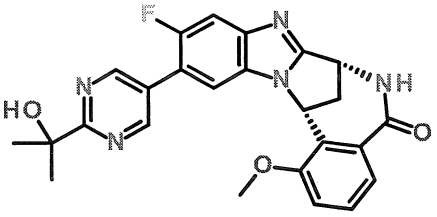
VÍ DỤ 16



2-{5-[(7R,14R)-1-(diflometoxy)-10-flo-5,6,7,14-tetrahydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-11-yl]pyrimidin-2-yl}propan-2-ol

Ví dụ 15 (47 mg, 0,1237 mmol), 2-[5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrimidin-2-yl]propan-2-ol (82 mg, 0,3105 mmol), trixyclohexylphotphoni tetrafloborat (5,524 mg, 0,01485 mmol), tris (dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (5,6 mg, 0,0061 mmol), và K_3PO_4 (52,5 mg, 0,248 mmol) được đặt vào ống, và làm đầy bằng khí argon. Bổ sung 1,4 dioxan (1 mL) đã khử khí và nước (100 µL) vào và khuấy huyền phù đặc tạo thành ở 105°C trong 2 giờ. Làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ phòng, trước khi bổ sung EtOAc (2 mL) và nước (2 mL). Chiết lớp nước với EtOAc (2 x 2 mL). Làm khô lớp hữu cơ kết hợp trên magiê sulphat, lọc và cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô này được tinh chế bằng cách LCMS pha đảo điều chế (điều kiện axit) để tạo ra muối TFA của hợp chất nêu ở đề mục hòa tan được trong EtOAc (2 mL) và rửa với dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa. Chiết lớp nước bằng EtOAc (2 x 2 mL). Làm khô lớp hữu cơ kết hợp trên magiê sulphat, lọc và cô đặc trong chân không để tạo ra 33 mg (55%) hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn màu trắng. LCMS bazơ (ES+) RT 3,69 phút, 482(M+H)+. LCMS axit (ES+) RT 1,91 phút, 482(M+H)+. ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ ppm 8,87 (m, 2 H), 7,62 (m, 1 H), 7,25 (s, 1 H), 7,20 (m, 1 H), 7,12 (m, 1 H), 6,99 (m, 1 H), 6,72 (m, 1 H), 6,17 (m, 1 H), 4,78 (m, 1 H), 4,66 (m, 1 H), 3,66 (m, 1 H), 3,25 (m, 1 H), 3,05 (m, 1 H), 2,53 (m, 1 H), 1,65 (s, 6 H).

VÍ DỤ 17

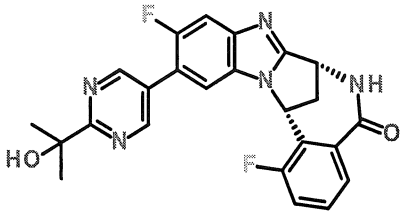


(7R,14R)-10-flo-11-[2-(2-hydroxypropan-2-yl)pyrimidin-5-yl]-1-metoxy-6,7-

dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on

Chất trung gian 57 (145 mg, 0,31 mmol) được hòa tan trong DMA (3 mL) khan trong lò phản ứng áp suất 25 mL và Na_2CO_3 (165 mg, 1,56 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp được khử khí với dòng nitơ trong 10 phút sau đó bịt kín bình chịu áp lực và cho vào ba chu trình phun chân không/nitơ, trước khi lặp lại quy trình với cacbon monoxit và nạp áp suất vào thanh 3,0. Khuấy hỗn hợp trong 5 phút, sau đó nung nóng trong 150°C và khuấy ở nhiệt độ này qua đêm. Thiết bị phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng. Pha loãng hỗn hợp phản ứng với EtOAc (20 mL) và lọc qua lọc xelit, rửa với lượng dư EtOAc (20 mL). Rửa dịch lọc với nước (15 mL), sau đó là nước muối (15 mL), làm khô (Na_2SO_4) và cô đến khô dưới chân không để tạo ra 160 mg cặn thô. Tinh chế bởi sắc ký pha đảo (bằng cách rửa giải với 0-100% MeCN (+0,1% NH_4OH)/H_2O (+0,1% NH_4OH)) để tạo ra 2,1 mg (1,5%) hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn màu be. LC/MS: phương pháp 6 (ES+) RT 3,52 phút, 460,2 (M+H)+. ^1H NMR (500 MHz, MeOH-d4) δ 8,95 (d, J = 1,5 Hz, 2H), 8,04 (dd, J = 8,0, 1,1 Hz; 1H); 7,64 (d, J = 6,8 Hz; 1H); 7,50 (d, J = 11,2 Hz; 1H); 7,40 (t, J = 8,1 Hz; 1H); 7,37 - 7,29 (m; 1H); 6,62 (d, J = 7,1 Hz; 1H); 4,96 (d, J = 6,7 Hz; 1H); 4,13 (s, 3H), 3,51 (dt, J = 13,5, 6,9 Hz; 1H); 2,80 (d, J = 13,4 Hz; 1H); 1,65 (s, 6H), 1,63 - 1,57 (m, 1H).

VÍ DỤ 18

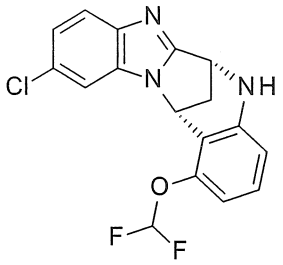


(7R,14R)-1,10-diflo-11-[2-(2-hydroxypropan-2-yl)pyrimidin-5-yl]-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on

Để dung dịch chất trung gian 58 (200 mg, 0,44 mmol) trong 1,4-dioxan (5 mL) được bổ sung vào natri cacbonat (232 mg, 2,19 mmol) diclopaladi; dixyclohexyl(3-dixyclohexyl-phosphanylpropyl)-phosphan (53,8 mg, 0,0877 mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 160°C dưới 5 thanh áp suất CO qua đêm. Lọc hỗn hợp phản ứng qua lọc xelit và rửa qua bằng etanol (10 mL). Làm bay hơi dịch lọc và hòa tan chất thô trong DCM (10 mL) và xử lý bằng dung dịch NH_4Cl (5 mL) bão hòa. Lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không, và cặn được tinh chế trên gel axit silixic (DCM/iPrOH/dung dịch NH_3 theo tỷ lệ 90:9:1), tạo ra 32 mg (16%) hợp chất nêu ở đề mục.

LCMS axit Phương pháp 4 (ES+) RT 2,06 phút, 448,2 $(M+H)^+$

VÍ DỤ 19

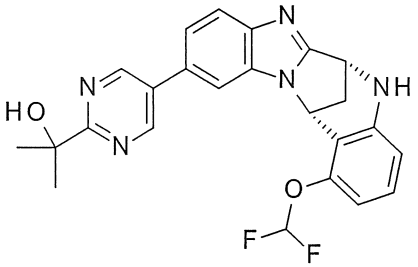


(6R,12R)-2-clo-11-(diflometoxy)-7,12-dihydro-6H-6,12-metanobenzimidazo[2,1-c][1,4]benzodiazepin

Hỗn hợp chất trung gian 40 (500 mg, 1,17 mmol), kali cacbonat (322 mg, 2,33 mmol), 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimetylxanthen (69 mg, 0,12 mmol) và paladi(II) axetat (26 mg, 0,12 mmol) trong 1,4-dioxan (16 mL) bị khử khí và khuấy ở 110°C trong môi trường nitơ trong 15 giờ. Làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường xung quanh và 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimetylxanthen (69 mg, 0,12 mmol) và paladi(II) axetat (26 mg, 0,12 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng. khử khí dung môi và khuấy hỗn hợp ở 110°C trong 18 giờ. Làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường xung quanh, lọc qua xelit và tiếp đó là rửa với EtOAc. Dịch lọc kết hợp và rửa được làm bay hơi đến khô bằng cách sử dụng máy bơm dầu để tạo ra dầu để tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trên gel axit silixic (25 đến 100% EtOAc trong hexans) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (249 mg, 0,71 mmol, 61% hiệu suất) là chất rắn màu nâu. LC/MS: phương pháp 3: RT 2,29 phút (pH 10), m/z 348 và 350.

^{1}H NMR: (CD_3OD, 300 MHz) δ: 2,48 (d, J = 11,2 Hz; 1H); 2,99 (dt, J = 11,2, 4,5 Hz; 1H); 4,87 (m, 1H (chồng lên nước thừa), 5,93 (d, J = 4,5 Hz; 1H); 6,40 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,96 (t, J = 74 Hz; 1H); 7,00 (d, J = 8,1 Hz; 1H); 7,17 (dd, J = 8,6, 2,0 Hz; 1H); 7,46 (d, J = 2,0 Hz; 1H); 7,53 (d, J = 8,6 Hz, 1H).

VÍ DỤ 20



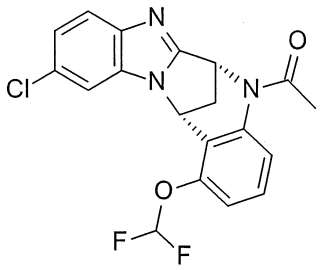
2-{5-[(6R,12R)-11-(diflometoxy)-7,12-dihydro-6H-6,12-metanobenzimidazo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-2-yl]pyrimidin-2-yl}propan-2-ol

Hỗn hợp 2-[5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrimidin-2-yl]propan-

2-ol (mua từ các nguồn thương mại) (110,5 mg, 0,42 mmol), Hợp chất ví dụ 19 (97 mg, 0,28 mmol), K_3PO_4 (118,3 mg, 0,56 mmol), và trixyclohexylphotphoni tetrafloborat (15,9 mg, 0,042 mmol) được hòa tan trong 1,4-dioxan (1,95 mL) và nước (0,19 mL) và hỗn hợp được loại khí bằng nitơ trước khi bổ sung tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (18,4 mg, 0,019 mmol). Nung nóng hỗn hợp phản ứng ở 105°C trong 15 giờ hoặc cho đến khi LCMS phản ứng hoàn thành. Làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường xung quanh và chiết hỗn hợp thô bằng EtOAc (3 x 10 mL). Rửa các pha hữu cơ kết hợp với nước muối bão hòa (2 x 10 mL), làm khô trên natri sulphat, lọc và cô đặc trong chân không để tạo ra chất dầu để tinh chế bằng HPLC điều chế (pH = 10) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (23 mg, 0,051 mmol, 18% hiệu suất) là chất rắn màu trắng. LC/MS: phương pháp 3: RT 2,09 phút (pH 10), m/z 450.

^{1}H NMR: (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1,54 (s, 6H), 2,38 (d, J = 11,3 Hz; 1H); 2,94 (dt, J = 11,3, 4,3 Hz; 1H); 4,91 (t, J = 3,5 Hz; 1H); 5,11 (bs; 1H); 5,91 (d, J = 4,3 Hz; 1H); 6,34 (t, J = 8,3 Hz, 2H), 6,97 (t, J = 8,3 Hz; 1H); 7,15 (d, J= 3,7 Hz; 1H); 7,38 Hz (dd, J = 73, 1,7 Hz; 1H); 7,54 (dd, J = 8,4, 1,7 Hz; 1H); 7,68-7,72 (m, 2 H), 9,06 (s, 2 giờ).

VÍ DỤ 21

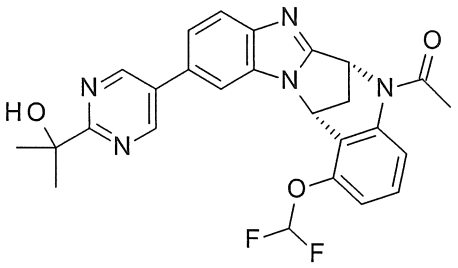


1-[(6R,12R)-2-clo-11-(diflometoxy)-6H-6,12-metanobenzimidazo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-7(12H)-yl]etanon

Hợp chất ví dụ 19 (245 mg, 0,7044 mmol) được hòa tan trong pyridin (2 mL) và axetic (2 mL) khan. Khuấy hỗn hợp ở 110°C trong 15 giờ. Làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường xung quanh và ngừng lại bằng dung dịch 2N NaOH (2 mL). Chiết hỗn hợp thô bằng EtOAc (2 x 10 mL). Pha hữu cơ được rửa với nước muối bão hòa (10 mL), làm khô các pha hữu cơ kết hợp làm khô bằng natri sulphat, lọc và cô đặc trong chân không để tạo ra chất dầu tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trên gel axit silixic (0 đến 100% EtOAc trong hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (177 mg, hiệu suất 65%) là chất rắn màu vàng. LC/MS: phương pháp 3: RT 2,08 phút (pH 10), m/z 390 và 392.

^{1}H NMR: (CD_3OD, 300 MHz) δ: 2,66 (d, J = 11,9 Hz; 1H); 2,69 (s, 3H), 3,20 (dt, J = 11,9, 4,5 Hz; 1H); 5,99 (d, J = 3,9 Hz; 1H); 6,10 (d, J = 4,5 Hz; 1H); 6,94 (d, J = 8,3 Hz; 1H); 7,08 (t, J = 73,4 Hz; 1H); 7,20-7,28 (m, 2 H); 7,53 (d, J = 8,7 Hz; 1H); 7,59 (d, J = 2,0 Hz; 1H); 8,22 (d, J = 8,7 Hz, 1H).

VÍ DỤ 22

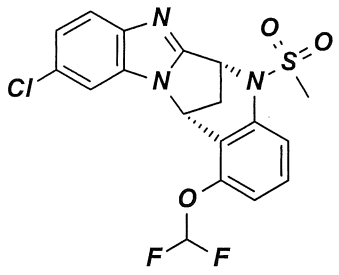


1-[(6R,12R)-11-(diflometoxy)-2-[2-(2-hydroxypropan-2-yl)pyrimidin-5-yl]-6H-6,12-metanobenzimidazo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-7(12H)-yl]etanon

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế từ 2-[5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrimidin-2-yl]propan-2-ol (179,9 mg, 0,68 mmol), và hợp chất ví dụ 21 theo phương pháp chứa cùng các bước quy trình như đã mô tả theo ví dụ 20, để tạo ra, tiếp tục tinh chế bằng HPLC điều chế (pH = 10), chất rắn màu trắng (13 mg, 0,026 mmol, 5,8% hiệu suất): LC/MS: phương pháp 3: RT 1,93 phút (pH 10), m/z 492.

^{1}H NMR: (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1,54 (s, 6H), 2,61 (d, J = 12,4 Hz; 1H); 2,69 (s, 3H), 3,20 (dt, J = 12,1, 4,5 Hz; 1H); 5,75 (s; 1H); 6,00 (d, J = 3,2 Hz; 1H); 6,08 (d, J= 4,3 Hz; 1H); 6,93 (d, J = 8,2 Hz; 1H); 7,29 (t, J = 8,5 Hz; 1H); 7,46 Hz (dd, J = 72,1, 1,7 Hz; 1H); 7,61 (dd, J = 8,5, 1,8 Hz; 1H); 7,76-7,80 (m, 2 H); 8,21 (d, J = 8,5 Hz; 1H); 9,07 (s, 2 giờ).

VÍ DỤ 23



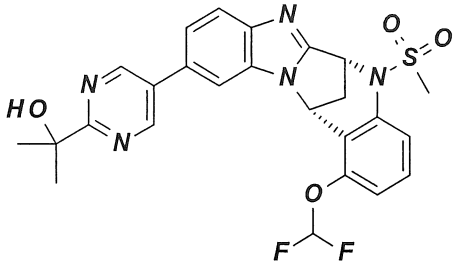
(6R,12R)-2-clo-11-(diflometoxy)-7-(metylsulfonyl)-7,12-dihydro-6H-6,12-metanobenzimidazo[2,1-c][1,4]benzodiazepin

Trong bình đáy tròn, được bổ sung chất trung gian 59 (2,80 g, 5,52 mmol), paladi(II) axetat (248 mg, 1,11 mmol), (+/-)-2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl (1,38 g, 2,21 mmol) và kali cacbonat (1,93 g, 13,8 mmol). Hỗn hợp được bịt kín và phun

3 lần với khí nitơ. Toluen (55 mL) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và lọ được giữ lại trong môi trường nitơ và khuấy trong 15 giờ ở 110°C. Sau đó, làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường xung quanh, lọc qua xelit và sau đó là rửa với EtOAc. Dịch lọc kết hợp và rửa được làm bay hơi đến khô bằng cách sử dung máy bơm dầu để tạo ra chất dầu tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trong gel axit silixic (0 đến 100% EtOAc trong hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (1,87 g, 4,39 mmol, hiệu suất 79,5%) là chất rắn màu nâu. LC/MS: phương pháp 3: RT 2,15 phút (pH 10), m/z 426 và 428.

^{1}H NMR: (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 2,64 (d, J = 12,0 Hz; 1H); 3,05 (s, 3H), 3,18 (dt, J = 12,0, 4,2 Hz; 1H); 5,92 (d, J = 3,6 Hz; 1H); 6,08 (d, J = 4,2 Hz; 1H); 6,94 (dd, J = 8,3, 0,7 Hz; 1H); 7,22 (dd, J = 8,7, 2,1 Hz; 1H); 7,34 (t, J = 8,5 Hz; 1H); 7,44 (t, J = 73,2 Hz; 1H); 7,47 (d, J = 1,8 Hz; 1H); 7,57 (d, J = 8,6 Hz; 1H); 7,66 (d, J = 8,6 Hz, 1H).

VÍ DỤ 24

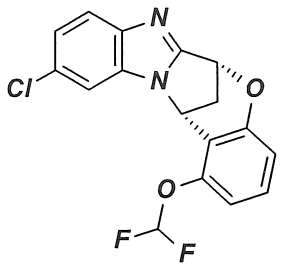


2-{5-[(6R,12R)-11-(diflometoxy)-7-(metylsulfonyl)-7,12-dihydro-6H-6,12-metanobenzimidazo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-2-yl]pyrimidin-2-yl}propan-2-ol

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế từ 2-[5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrimidin-2-yl]propan-2-ol, và hợp chất ví dụ 23 theo phương pháp chứa cùng các bước quy trình như đã mô tả theo ví dụ 20, tiếp tục tinh chế bằng sắc ký nhanh trên gel axit silixic (0 đến 100% EtOAc trong hexan), để tạo ra chất rắn màu trắng (542 mg, 84% hiệu suất). LC/MS: phương pháp 3: RT 2,04 phút (pH 10), m/z 528.

^{1}H NMR: (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1,55 (s, 6H), 2,68 (d, J = 12,1 Hz; 1H); 3,05 (s, 3H), 3,24 (dt, J = 12,3, 4,5 Hz; 1H); 5,12 (s; 1H); 5,96 (d, J = 3,6 Hz; 1H); 6,13 (d, J = 4,3 Hz; 1H); 6,93 (d, J = 8,3 Hz; 1H); 7,34 (t, J = 8,5 Hz; 1H); 7,50 Hz (dd, J = 72,4, 1,5 Hz; 1H); 7,62-7,56 (m, 2 H); 7,67 (d, J = 1,5 Hz; 1H); 7,81 (d, J = 8,3 Hz; 1H); 9,07 (s, 2 giờ).

VÍ DỤ 25

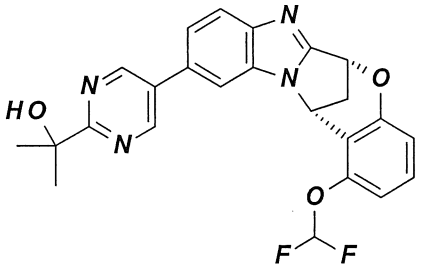


(6R,12R)-2-clo-11-(diflometoxy)-6H,12H-6,12-metanobenzimidazo[2,1-c][1,4]benzoxazepin

Hỗn hợp chất trung gian 60 (287 mg, 0,668 mmol), xesi cacbonat (440 mg, 1,33 mmol), 8-hydroxyquinolin (10 mg, 0,068 mmol), trong toluen (0,7 mL) được khử khí, tiếp đo là bổ sung đồng (I) iođua (6,5 mg, 0,033 mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 100°C trong 15 giờ. Làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường xung quanh, lọc qua xelit và tiếp đó là rửa với CH_2Cl_2. Dịch lọc kết hợp và rửa được làm bay hơi đến khô bằng cách sử dung máy bơm dầu để tạo ra chất dầu được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trên gel axit silixic (0 đến 75% EtOAc trong hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (40 mg, 0,1147 mmol, hiệu suất 17,17%) là chất rắn màu đỏ. LC/MS: phương pháp 3: RT 2,51phút (pH 10), m/z 349 và 351.

^{1}H NMR: (CD_3OD, 300 MHz) δ: 2,75 (d, J = 12,4 Hz; 1H); 3,13 (ddd, J = 12,4, 4,4, 1,4 Hz; 1H); 5,83 (d, J = 1,4 Hz; 1H); 6,01 (d, J = 4,4 Hz; 1H); 6,63 (dd, J = 8,4 Hz; 1H); 6,70 (dd, J = 8,3 Hz; 1H); 7,01 (t, J = 73,4 Hz; 1H); 7,15 (t, J = 8,4 Hz; 1H); 7,21 (dd, J = 8,6, 1,9 Hz; 1H); 7,53 (d, J = 1,6 Hz; 1H); 7,58 (d, J = 8,6 Hz, 1H).

VÍ DỤ 26

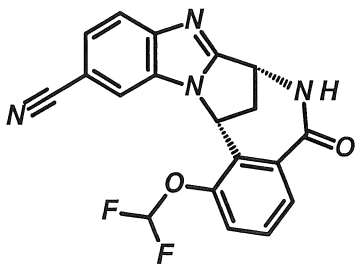


2-{5-[(6R,12R)-11-(diflometoxy)-6H,12H-6,12-metanobenzimidazo[2,1-c][1,4]benzoxazepin-2-yl]pyrimidin-2-yl}propan-2-ol

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế từ 2-[5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrimidin-2-yl]propan-2-ol, và hợp chất ví dụ 25 theo phương pháp chứa cùng các bước quy trình như đã mô tả theo ví dụ 20, tiếp tục tinh chế bằng sắc ký nhanh trên gel axit silixic (0 đến 100% EtOAc trong hexan) để tạo ra chất rắn màu trắng (4,5 mg, hiệu suất 12%). LC/MS: phương pháp 3: RT 2,02 phút (pH 10), m/z 451.

^{1}H NMR: (DMSO-d_6, 300 MHz) δ: 1,48 (s, 6H), 2,68 (d, J = 12,9 Hz; 1H); 3,09 (ddd, J = 12,9, 4,2, 1,5 Hz; 1H); 5,05 (s; 1H); 5,92 (d, J = 1,5 Hz; 1H); 5,92 (d, J= 4,2 Hz; 1H); 6,60 (d,J = 8,3 Hz; 1H); 6,65 (d, J = 8,5 Hz; 1H); 7,12 (t, J = 8,3 Hz; 1H); 7,35(dd, J = 72,4, 1,5 Hz; 1H); 7,55 (dd, J = 8,6, 1,7 Hz, 1 H), 7,74 (m, 2 H); 9,01 (s, 2 giờ).

VÍ DỤ 27

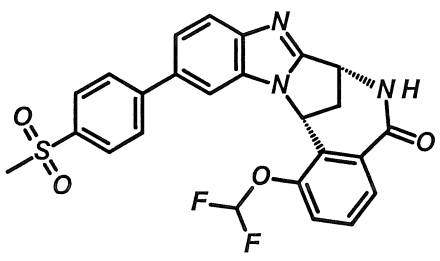


(7R,14R)-1-(diflometoxy)-5-oxo-5,6,7,14-tetrahydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-11-cacbonitril

Để hỗn hợp Ví dụ 11 (100 mg, 0,266 mmol), kẽm xyanua (35 mg, 0,298 mmol) và tetrakis (triphenylphosphin) paladi (31 mg, 0,0266 mmol) được bổ sung vào N, N-dimetyl-formamit (3 mL). Hỗn hợp được khử khí trong 3 phút trước khi nung nóng trong kỹ thuật vi ba ở 180°C trong 20 phút. Hỗn hợp phản ứng được phân tách giữa EtOAc (30 mL) và nước (40 mL), và rửa chất hữu cơ với nước muối bão hòa (20 mL), làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC điều chế (pha đảo) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (5,1 mg, 5,2% hiệu suất) là chất rắn màu trắng. LC/MS: phương pháp 3: ESI MH^+ 367, thời gian lưu 1,69 phút (pH 10).

^{1}H NMR: (DMSO-d6, 400 MHz) δ 9,17 (d, J=6,8 Hz, 1 H), 8,23 (dd, J=7,5, 1,8 Hz, 1 H), 7,79 (m, 2 H), 7,7-7,4 (m, 4H), 6,38 (d, J = 7,1 Hz; 1H); 4,94 (t, J = 6,8 Hz; 1H); 3,50 (m; 1H); 2,77 (d, J = 13,5 Hz, 1H).

VÍ DỤ 28



(7R,14R)-1-(diflometoxy)-11-[4-(metylsulfonyl)phenyl]-6,7-dihydro-7,14-

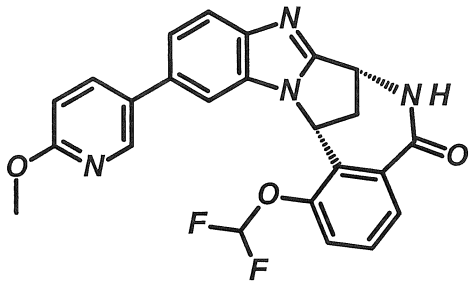
metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế từ axit 4-metylsulfonylphenyl-boronic, và hợp chất ở ví dụ 11 theo phương pháp chứa cùng các bước quy trình như đã mô tả theo ví dụ 20, tiếp tục tinh chế bằng sắc ký nhanh trên hộp đựng silic điôxit 100 g-SNAP Biotage bằng cách rửa giải với 0% - 10% MeOH/EtOAc tiếp tục bằng phương pháp HPLC điều chế (pha đảo, 30%-50% MeCN/H_2O, pH 10) để tạo ra 8,83 mg, 0,178 mmol, 48%) là chất rắn màu trắng.

LC/MS: phương pháp 3: ESI MH^+ 496,0, thời gian lưu 1,82 phút (pH 10).

^{1}H NMR: (DMSO-d6, 300 MHz) δ 9,14 (d, J=6,6 Hz, 1 H), 8,23 (dd, J=5,7, 3,8 Hz, 1 H), 8,00 (d, J=8,6 Hz, 1 H), 7,9-7,4 (m, 9H), 6,37 (d, J = 7,1 Hz; 1H); 4,89 (t, J = 6,6 Hz; 1H); 3,49 (m; 1H); 3,27 (s, 3H), 2,75 (d, J = 13,4 Hz, 1H).

VÍ DỤ 29



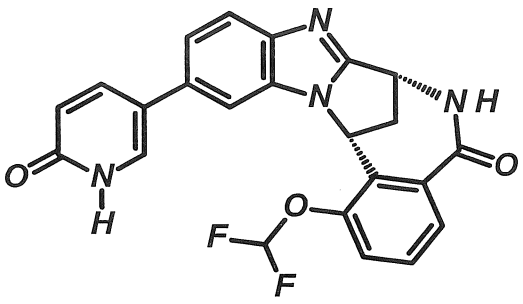
(7R,14R)-1-(diflometoxy)-11-(6-metoxypyridin-3-yl)-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế từ axit 2-metoxy-5-pyridinboronic và hợp chất ở ví dụ 11, theo phương pháp chứa cùng các bước quy trình như đã mô tả theo ví dụ 20, tiếp tục tinh chế bằng sắc ký nhanh để tạo ra (29 mg, 24%) là chất rắn màu trắng.

LC/MS: phương pháp 3: ESI MH^+ 449,0, thời gian lưu 2,07 phút (pH 10).

^{1}H NMR: (DMSO-d6, 400 MHz) δ 9,13 (d, J=6,8 Hz, 1 H), 8,42 (d, J=2,32 Hz; 1H); 8,23 (dd, J=5,9, 3,4 Hz, 1 H), 7,9-7,4 (m, 7H), 6,93 (d, J=8,6 Hz; 1H); 6,35 (d, J=7,1 Hz; 1H); 4,88 (t, J = 6,8 Hz; 1H); 3,91 (s, 3H), 3,48 (m; 1H); 2,73 (d, J = 13,3 Hz, 1H).

VÍ DỤ 30



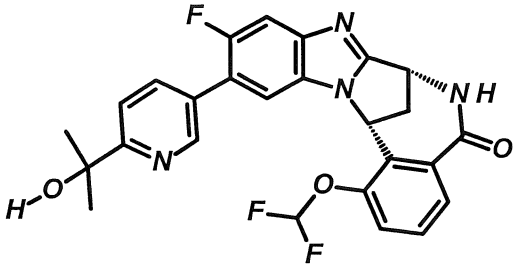
(7R,14R)-1-(diflometoxy)-11-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on

Hỗn hợp Ví dụ 29 (22,4 mg, 0,050 mmol) và pyridin hydroclorua (29,0 mg, 0,246 mmol) được nung nóng ở 160°C trong 5 phút và làm mát đến nhiệt độ môi trường xung quanh. Sau đó, pha loãng hỗn hợp với DCM/MeOH, cô đặc và tinh chế bằng HPLC điều chế (pha đảo) để tạo ra sản phẩm mong muốn (22,0 mg, 0,051 mmol, 78%) là chất rắn màu trắng.

LC/MS: phương pháp 3: ESI MH^+ 435,0, thời gian lưu 1,34 phút (pH 10).

^{1}H NMR: (DMSO-d6, 300 MHz) δ 11,8 (br s; 1H); 9,11 (d, J=6,7 Hz, 1 H), 8,22 (m, 1 H), 7,9-7,3 (m, 8H), 6,44 (d, J=9,5 Hz; 1H); 6,31 (d, J = 7,1 Hz; 1H); 4,86 (t, J = 6,7 Hz; 1H); 3,46 (m; 1H); 2,72 (d, J = 13,4 Hz, 1H).

VÍ DỤ 31



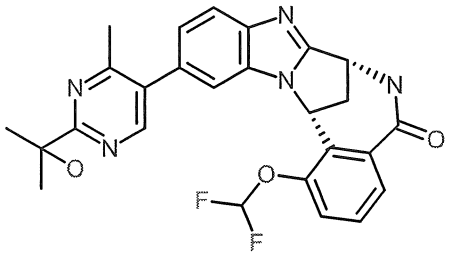
(7R,14R)-1-(diflometoxy)-10-flo-11-[6-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl]-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on

Hỗn hợp đã khử khí của Ví dụ 10 (299 mg, 0,56 mmol), axit 6-(2-(trimetylsilyloxy)propan-2-yl)pyridin-3-boronic pinacol este (295 mg, 0,84 mmol), tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (26,0 mg, 0,03 mmol), kali phosphat tribasic (296 mg, 1,40 mmol), và trixyclohexylphotphoni tetrafloborat (26,0 mg, 0,07 mmol) trong 1,4-dioxan (4,5 mL) và nước (0,5 mL) được nung nóng trong 105°C qua đêm. Làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ phòng, pha loãng với EtOAc (50 mL) và rửa với nước (2 x 50 mL). Lớp hữu cơ được làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô đặc trong chân không. Cặn được hòa tan trong DCM (4 mL) và dung dịch 4M HCl (1,5 mL) được thêm vào. Khuấy

dung dịch tới nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Thêm dung dịch natri cacbonat bão hòa (50 mL) vào, và tách lớp nước ra. Rửa lớp hữu cơ với nước muối (50 mL), làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô đặc trong chân không để tạo ra dầu thô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký cột, bằng cách rửa giải với 0-100% EtOAc trong DCM, tiếp tục bằng 0-10% MeOH trong EtOAc để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là chất bột màu trắng nhạt (105 mg, hiệu suất 38%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,15 (d, 1 H, J = 6m8 Hz), 8,61 (s, 1 H), 8,26-8,21 (m, 1 H), 7,90 (dt, 1 H, J = 1,9, 8,2 Hz), 7,77 (d, 1 H, J = 8,2 Hz), 7,61 (t, 1 H, J = 75 Hz), 7,61 (d, 1 H, J = 11,5 Hz), 7,52-7,50 (m, 3 H), 6,34 (d, 1 H, J = 7,1 Hz), 5,27 (s, 1 H), 4,1 (t, 1 H, J = 6,8 Hz), 3,52-3,45 (m, 1 H), 2,75 (d, 1 H, J = 13,4 Hz), 1,49 (s, 6 H). LC/MS: phương pháp 3 ESI MH+ 495,1.

VÍ DỤ 32

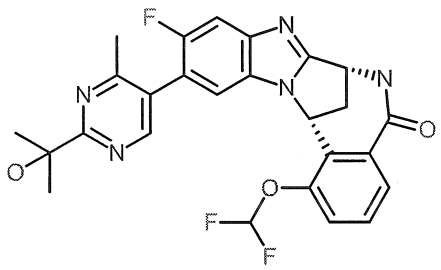


(7R,14R)-1-(diflometoxy)-11-[2-(2-hydroxypropan-2-yl)-6-metyl-pyrimidin-5-yl]-6,7- dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on

Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp từ Hợp chất ví dụ 11 (240 mg, 0,639 mmol), và chất trung gian 61 (213,2 mg, 0,7664 mmol), theo phương pháp chứa cùng các bước quy trình như đã mô tả theo ví dụ 20, trước khi tinh chế bằng sắc ký cột nhanh, để tạo ra dầu, sau đó được đông khô để tạo ra chất rắn màu trắng (115 mg, 0,234 mmol, 36%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,15 (d, 1 H, 6,6 Hz), 8,61 (s, 1 H), 8,23 (dd, 1 H, 4,8 Hz), 7,73 (d, 1 H, 8,3 Hz), 7,56, (m, 1H),7,51 (m, 3 H), 7,22 (dd, 1 H, J = 8,3, 1,7 Hz), 6,34 (d, 1 H, J = 7,1 Hz), 5,07 (s, 1 H), 4,91 (t, 1 H, J = 6,6 Hz), 3,50 (m, 1 H), 2,76 (d, 1 H, J = 13,3 Hz), 2,46 (s, 3 H), 1,54 (s, 6 H). HPLC-MS Phương pháp 3 (pH10): MH+ m/z = 492,2, RT 1,81 phút; Phương pháp 4 (pH3): MH+ m/z = 492,2, RT 1,80 phút.

VÍ DỤ 33

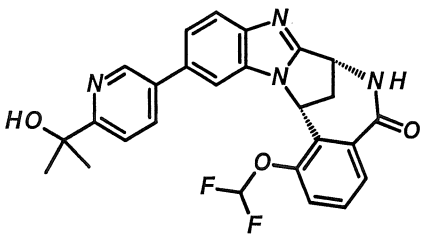


(7R,14R)-1-(diflometoxy)-10-flo-11-[2-(2-hydroxypropan-2-yl)-6-metyl-pyrimidin-5-yl]- 6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on

Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp từ Hợp chất ví dụ 10 (300 mg, 0,762 mmol), và chất trung gian 61 (254,3 mg, 0,9142 mmol), theo phương pháp chứa cùng các bước quy trình như đã mô tả theo ví dụ 20, sau khi tinh chế bằng sắc ký cột, để tạo ra chất dầu, sau đó được đông khô để tạo ra chất rắn màu trắng (125 mg, 0,245 mmol, 32%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9,15 (d, 1 H, J = 6,8 Hz), 8,62 (s, 1 H), 8,22 (dd, 1 H, J = 6,2, 3,2 Hz), 7,65 (d, 1 H, J = 10,8 Hz), 7,53 (d, 1H, 7,8 Hz), 7,52 (d, 1H, 7,8Hz,), 7,51 (t, 1H, 72 Hz) 7,39 (d, 1 H, J = 6,6 Hz), 6,33 (d, 1 H, 7,1 Hz), 5,08 (s, 1 H), 4,87 (t, 1 H, J = 6,8 Hz), 3,50 (dt, 1 H, 13,6, 6,8 Hz), 2,75 (d, 1 H, J = 13,4 Hz), 2,33 (d, 3H, 1 Hz), 1,54 (s, 6 H). HPLC-MS Phương pháp 3 (pH10): MH+ m/z = 510,2, RT 1,88 phút; Phương pháp 4 (pH3): MH+ m/z = 510,2, RT 1,91 phút.

VÍ DỤ 34

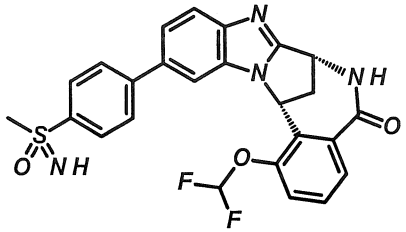


(7R,14R)-1-(diflometoxy)-11-[6-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl]-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on

Hợp chất ví dụ 11 (140 mg, 0,373 mmol) và axit 6-(2-(trimetylsilyloxy)propan-2-yl)pyridin-3-boronic pinacol este (171 mg, 0,484 mmol) được bổ sung vào ống vi ba nhỏ

và tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (17,6 mg, 0,0186 mmol) và trixyclohexylphotphoni tetrafloborat (17,0 mg, 0,0447 mmol) được bổ sung với dioxan (2 mL), tiếp tục bằng K_3PO_4 (158 mg, 0,745 mmol) trong nước (1 mL). Hỗn hợp được khử khí và nung nóng trong 105°C trong 18 giờ. Pha loãng hỗn hợp với EtOAc (30 mL) và rửa với nước (10 mL). Chất hữu cơ được cô đặc trong chân không, hòa tan lại trong DCM (10 mL) và thêm 4,0M HCl trong dioxan (5 mL) và khuấy hỗn hợp tới nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp được phân tách giữa DCM và natri cacbonat (20 mL). Pha hữu cơ được làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô đặc trong chân không. Tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (35 mg, 20%) là chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR: (d6-DMSO, 300 MHz) δ:1,48 (s, 6 H), 2,74 (d, 1H, J=13,3 Hz), 3,49 (m; 1H); 4,88 (t, 1H, J=6,7 Hz), 5,24 (s; 1H); 6,35 (d, 1H, J=7,0 Hz), 7,49-7,53 (m, 3H), 7,69-7,72 (m, 3H), 7,66 (t, 1H, J_{H-F} =73,2Hz), 7,97 (dd, 1H, J = 5,6, 8,2 Hz), 8,21-8,24 (m; 1H); 8,73 (d, 1H, J= 1,8 Hz), 9,13 (d, 1H, 6,8 Hz). LC/MS: phương pháp 3: RT 1,76 phút (pH 10), m/z 477.

VÍ DỤ 35

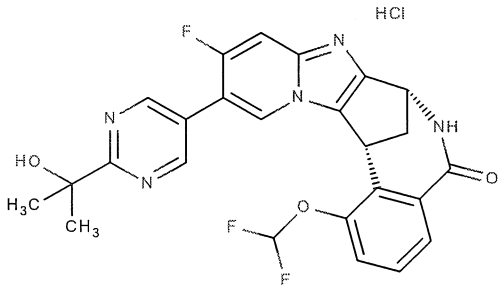


(7R,14R)-1-(diflometoxy)-11-[4-(S-metylsulfonimidoyl)phenyl]-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on

Hợp chất ví dụ 11 (200 mg, 0,532 mmol) và imino-metyl-oxo-[4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]-sulfane (210 mg, 0,745 mmol), tris(dibenzylidenaxeton)-dipaladi(0) (25,1 mg, 0,0266 mmol) và trixyclohexylphotphoni tetrafloborat (24,2 mg, 0,0639 mmol) được bổ sung cho ống vi ba nhỏ. 1,4-Dioxan (2 mL) được thêm vào, tiếp tục bằng K_3PO_4 (226 mg, 1,06 mmol) trong nước (0,3 mL). Khử khí hỗn hợp, đặt trong môi trường nitơ và nung nóng trong 105°C trong 18 giờ. LCMS cho thấy sự chuyển đổi kém. Một phần khác của chất xúc tác, phối tử và boronat như trên được bổ sung với nhiều dioxan (0,5 mL) hơn và nước (0,2 mL) và hỗn hợp nung nóng trong 110°C thêm 18 giờ. Hỗn hợp được phân tách giữa EtOAc và nước (môi lẫn 50 mL). Làm khô lớp hữu cơ trên natri sulphat, lọc và cô đặc trong chân không. Chất xử lý bằng sắc ký cột (silic đioxit, 0 đến 20% MeOH trong DCM) và sản phẩm chứa các

phân đoạn được cô đặc trong chân không để tạo ra chất rắn màu nâu, mà, sau đó tinh chế thêm bằng HPLC điều chế tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (9,1 mg, 3,5%) là chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR: (d6-DMSO, 300 MHz) δ: 2,74 (d, 1H, J=13,3 Hz), 3,11 (d, 3H, J=0,8 Hz), 3,49-3,54 (m; 1H); 4,24 (s; 1H); 4,89 (t, 1H, J=6,7 Hz), 6,36 (d, 1H, J=7,0 Hz), 7,49-7,56 (m, 3H), 7,67 (dt, 1H, J_{H-F} =73,3, 1,0 Hz), 7,71-7,74 (m, 2 H); 7,80-7,83 (m, 2 H); 7,98-8,01 (m, 2 H); 8,21-8,24 (m; 1H); 9,14 (d, 1H, 6,7 Hz). LC/MS Phương pháp 3: RT 1,54 phút (pH 10), m/z 495.

VÍ DỤ 36

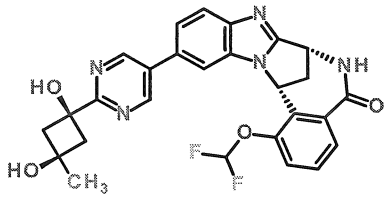


(1R,11R)-18-(diflometoxy)-6-flo-5-[2-(2-hydroxypropan-2-yl)pyrimidin-5-yl]-3,9,12-triazapentaxyclo[9.8.1.0^{2},^{10}.0^{3},^{8}.0^{14},^{19}]icosa-2(10),4,6,8,14(19),15,17-heptaen-13-on hydroclorua

Chất trung gian 72 (260 mg, 0,52 mmol), Na_2CO_3 (274 mg, 2,59 mmol) và 2,2-diclo-1,1,3,3-tetraxyclohexyl-1λ^5,3λ^5-diphospha-2-palladaxyclohexan (28 mg, 0,04 mmol) được tạo huyền phù trong dimetylaxetamit (6 mL) khan đã khử khí trong bình chịu áp lực 25 mL. Bịt kín và khử khí bình triệt để dưới chân không, sau đó đặt trong môi trường nitơ. Quá trình này được lặp lại, sau đó tỏa ra bình và được nạp đầy 3 thanh khí CO. Nung nóng hỗn hợp trong 140°C qua đêm khi áp suất trong đạt đến 4,8 thanh. Khi làm mát đến nhiệt độ phòng, pha loãng hỗn hợp với DCM:MeOH (50 mL) và rửa với nước (30 mL). Lớp nước được chiết lại bằng DCM:MeOH (2 x 30 mL). Lớp hữu cơ kết hợp lọc qua lọc xelit và cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra chất rắn màu be. Tinh chế bằng sắc ký cột (KP-NH, Biotage isolera) bằng cách rửa giải với 0-100% MeOH trong DCM, tiếp tục bằng quá trình tinh chế sử dụng SFC không đối xứng (20% MeOH: 80% CO_2 với Phenomenex Synergi 4u Polar RP 25cm cột ở 15mL/phút) tạo ra 65 mg (25%) bazơ tự do là chất rắn màu trắng. Huyền phù trong 1:1 MeCN:nước (3 mL) và xử lý với 1N dung dịch HCl (129,5 µL,1đương lượng) tiếp tục bằng cách làm đông khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (67,5 mg, 25%) là chất rắn không màu. Phương pháp 6 HPLC-MS: MH+ m/z 496, RT 2,27 phút (100%), ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,98 (s, 2

H); 8,88 (d, J = 6,1 Hz; 1H); 8,27 (d, J = 7,1 Hz; 1H); 8,22 (d, J = 7,8 Hz; 1H); 7,78 - 7,68 (m; 1H); 7,67 - 7,38 (m; 1H); 7,46 - 7,32 (m, 2 H); 5,19 (d, J = 6,4 Hz; 1H); 4,73 (t, J = 6,4 Hz; 1H); 3,77 - 3,15 (m, 2 H); 2,43 (d, J = 13,0 Hz; 1H); 1,54 (s, 6H).

VÍ DỤ 37



(7R,14R)-1-(diflometoxy)-11-[2-(cis-1,3-dihydroxy-3-metylxyclobutyl)pyrimidin-5-yl]-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on

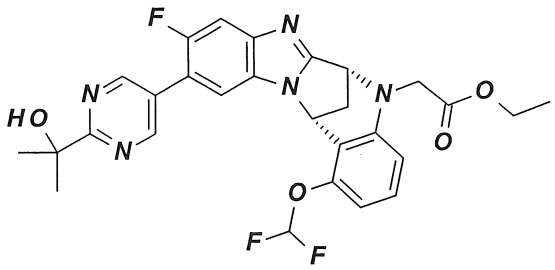
Chất trung gian 79 (500 mg, 1,34 mmol), bis(pinacolato)diboron (408,0 mg, 1,61 mmol), trixyclohexylphotphoni tetrafloborat (61,00 mg, 0,161 mmol), kali cacbonat (22 mg, 0,161 mmol), kali axetat (398 mg, 4,02 mmol) được đặt vào lọ nhỏ 8 mL đã làm đầy bằng khí nitơ. 1,4-dioxan (4,8 mL) được bổ sung vào và dung dịch đồng nhất hoàn toàn trong 5 phút trước khi bổ sung tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (63 mg, 0,067 mmol). Nung nóng hỗn hợp phản ứng ở 100 °C, sử dụng bể dầu đã nung nóng trước, trong 1 giờ. Lọc hỗn hợp phản ứng tạo ra dung dịch axit boronic thô trong suốt sử dụng được mà không cần xử lý thêm. LCMS bazơ RT 0,920 phút. (ES+) 339,0 $(M+H)^+$

Hợp chất ví dụ 11 (127 mg, 0,338 mmol), trixyclohexylphotphoni tetrafloborat (15,4 mg, 0,04055 mmol), kali phosphat (143 mg, 0,676 mmol) trong lọ, được bổ sung vào dung dịch thô đã mô tả trên đây 3-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy-1-metyl-3-[5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrimidin-2-yl]xyclobutanol, và nước (0,12 mL). Huyền phù đặc được khử khí trước khi bổ sung tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (16 mg, 0,0169 mmol). Dung dịch đã tạo ra được nung nóng ở 100°C qua đêm. Lọc hỗn hợp phản ứng qua natri sulfat và rửa qua bằng EtOAc (10 mL). Làm bay hơi dịch lọc, và tinh chế cặn qua gel axit silixic (100% EtOAc) tạo ra chất dạng thủy tinh màu vàng nhạt (192 mg). LCMS bazơ (ES+) RT 2,35 phút, 635,0 $(M+H)^+$

Hòa tan chất trung gian (192 mg, 0,3029 mmol) trong THF (1,8 mL) và bổ sung nhỏ giọt tetrabutylamoni florua (1 M trong THF) (0,9 mL, 0,9 mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng tới nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Loại bỏ các chất bay hơi trong chân không và cặn được phân tách vào giữa diclometan (20 mL) và nước (20 mL). Rửa lớp DCM bằng

2x20 mL nước. Chiết lớp nước kết hợp bằng 2x 20 mL DCM. Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng 4x20 mL nước và nước muối (1x10 mL), làm khô trong natri sulfat, lọc và cô đặc trong chân không để tạo ra 109 mg chất rắn màu trắng. Chất rắn màu trắng được kết tinh lại với 3 mL của isopropanol để tạo ra 40 mg (26%) hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn màu trắng. LCMS bazơ Phương pháp 3 (ES+) RT 1,49 phút, 520,4 $(M+H)^+$

VÍ DỤ 38



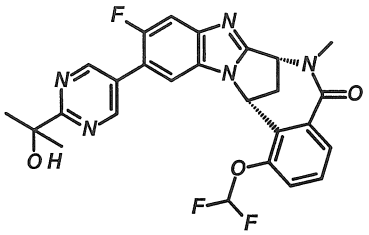
Etyl [(6R,12R)-11-(diflometoxy)-3-flo-2-[2-(2-hydroxypropan-2-yl)pyrimidin-5-yl]-6H-6,12-metanobenzimidazo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-7(12H)-yl]axetat

Dung dịch chất trung gian 93 (250 mg, 0,39 mmol), (+/-)-2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl (36 mg, 0,058 mmol), xesi cacbonat (261 mg, 0,80 mmol) và paladi axetat (12 mg, 0,053 mmol) trong toluen (8 mL) được khử khí và nung nóng trong 110°C cho 15 giờ. Làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường xung quanh, phân tách giữa EtOAc (30 mL) và nước (30 mL) và các pha bị tách ra. Chiết lớp nước bằng EtOAc (3 x 10 mL). Rửa các pha hữu cơ kết hợp với nước muối bão hòa (10 mL), làm khô bằng natri sulphat, lọc và cô đặc trong chân không để tạo ra chất dầu được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trong gel axit silixic (0 đến 100% EtOAc trong hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (169 mg, 78% hiệu suất) là chất rắn màu nâu. LC/MS: phương pháp 3: RT 2,26 phút (pH 10), m/z 554.

^{1}H NMR: (CD_3OD, 300 MHz) δ: 1,20 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,66 (s, 6H), 2,69 (d, J = 11,7 Hz; 1H); 3,01 (dt, J = 11,7, 4,5 Hz; 1H); 4,44-4,15 (m, 4H), 4,96 (d, J = 3,4 Hz; 1H); 6,11 (d, J = 4,5 Hz; 1H); 6,41 (d, J = 8,4 Hz; 1H); 6,54 (d, J = 8,3 Hz; 1H); 7,12 (t, J = 8,4 Hz; 1H); 7,05 Hz (t, J = 73,8, 1,5 Hz; 1H); 7,50 (d, J = 11,2 Hz; 1H); 7,65 (d, J = 6,7 Hz; 1H); 8,97 (d, J = 1,6 Hz, 2H).

VÍ DỤ 39

(7R,14R)-1-(diflometoxy)-10-flo-11-[2-(2-hydroxypropan-2-yl)pyrimidin-5-yl]-6-metyl-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on

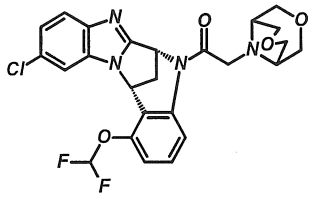


Hợp chất nêu ở đề mục có thể được tổng hợp từ chất trung gian 158 và axit [2-(1-hydroxy-1-metyl-etyl)pyrimidin-5-yl]boronic theo phương pháp đã mô tả trong ví dụ 20.

^{1}H NMR: (DMSO-d6, 300 MHz) δ 8,95 (d, J=1,7 Hz, 1 H), 8,23 (dd, J=6,7, 2,8 Hz, 1 H), 7,9-7,3 (m, 5H), 6,29 (d, J = 7,1 Hz; 1H); 5,27 (d, J=7,1 Hz; 1H); 5,15 (s; 1H); 3,52 (m; 1H); 3,36 (s, 3H), 2,84 (d, J = 13,9 Hz; 1H); 1,55 (s, 6H).

LC/MS: phương pháp 3: MH^+ 510,3, RT 2,04 phút.

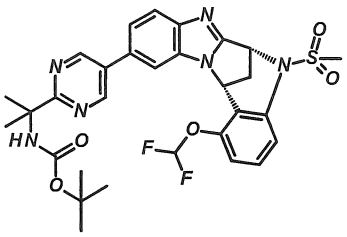
VÍ DỤ 40



1-[(6R,12R)-2-clo-11-(diflometoxy)-6H-6,12-metanobenzimidazo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-7(12H)-yl]-2-(3,7-dioxa-9-azabixyclo[3.3.1]non-9-yl)etanon

Để dung dịch ví dụ 19 (50 mg, 0,14 mmol) trong diclometan (1 mL), được bổ sung vào trietylamin (24 µL, 0,17 mmol) tiếp tục bằng cloaxetyl clorua (12 µL, 0,015 mL). Sau khi khuấy 1 giờ, thêm 0,11 đương lượng cloaxetyl clorua (1,2 µL, 0,014 mmol) được bổ sung vào và khuấy hỗn hợp phản ứng thêm 20 phút. Trietylamin (24 µL, 0,17 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, tiếp tục bằng 3,7-dioxa-9-azabixyclo[3.3.1]nonan (11,5 mg, 0,168 mmol) và khuấy phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế trực tiếp bằng sắc ký cột qua gel axit silixic sử dụng hexan/etyl axetat (0 đến 100%) và sau đó là DCM/MeOH (từ 0 đến 20%) để rửa giải. Tinh chế lần thứ hai bằng Prep-HPLC (điều kiện cơ bản) để tạo ra 20 mg (27%) hợp chất nêu ở đề mục. LC/MS: phương pháp 3 (ES+) RT 2,91 phút. $[M+H]^+$= 517/519. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,12 (d, J = 8,7 Hz; 1H); 7,68 – 7,59 (m; 1H); 7,51 – 7,41 (m; 1H); 7,34 – 7,19 (m, 2 H); 6,97 (d, J = 8,3 Hz; 1H); 6,25 (s; 1H); 6,07 (d, J = 4,3 Hz; 1H); 4,14 (s, 3H), 4,06 (s; 1H); 3,83 (s, 4H), 3,22 (d, J = 12,1 Hz; 1H); 2,63 (d, J = 12,1 Hz, 1H).

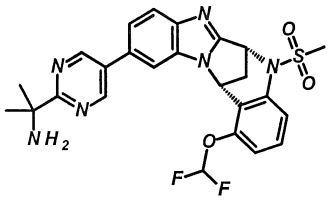
VÍ DỤ 41



tert-butyl (2-{5-[(6R,12R)-11-(diflometoxy)-7-(metylsulfonyl)-7,12-dihydro-6H-6,12-metanobenzimidazo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-2-yl]pyrimidin-2-yl}propan-2-yl)cacbamat

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế từ tert-butyl N-[1-metyl-1-[5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrimidin-2-yl]etyl]cacbamat, và Ví dụ 23 theo phương pháp chứa cùng các bước quy trình như đã mô tả theo ví dụ 20, tiếp tục tinh chế bằng Prep-HPLC để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn màu trắng (100,5 mg, hiệu suất 48%). LC/MS: phương pháp 3: RT 2,46 phút, $[M+H]^+$= 627. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 9,02 (s, 2 H); 7,80 (d, J = 8,5 Hz; 1H); 7,77 – 7,70 (m; 1H); 7,64 – 7,52 (m, 2 H); 7,50 (t, J = 73,5 Hz; 1H); 7,38 (d, J = 73,0 Hz; 1H); 7,34 (t, J = 8,5 Hz; 1H); 6,93 (d, J = 8,2 Hz; 1H); 6,13 (d, J = 4,3 Hz; 1H); 5,95 (d, J = 4,0 Hz; 1H); 3,29 – 3,16 (m; 1H); 3,07 (s, 3H), 2,68 (d, J = 12,1 Hz; 1H); 1,60 (s, 6H), 1,32 (bs, 9H).

VÍ DỤ 42

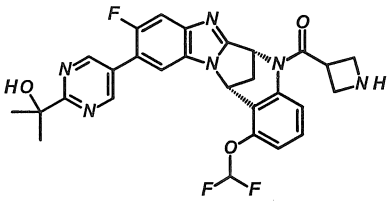


2-{5-[(6R,12R)-11-(diflometoxy)-7-(metylsulfonyl)-7,12-dihydro-6H-6,12-metanobenzimidazo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-2-yl]pyrimidin-2-yl}propan-2-amin

Để dung dịch ví dụ 41 (98 mg, 0,15 mmol) trong 1,4-dioxan (2 mL) được bổ sung vào 4M HCl trong dioxan (6 mL). Khuấy phản ứng trong 1 giờ ở nhiệt độ phòng và sau đó dung môi bị bay hơi và chất thô được hòa tan trong diclometan (5 mL) và dung dịch Na_2CO_3 bão hòa, được bổ sung vào cho đến khi pH= 8-9. Tách hai pha ra và chiết lớp nước bằng diclometan (2 x 5 mL) rửa các lớp hữu cơ kết hợp với nước muối, lọc qua bộ tách pha và làm bay hơi dung môi. Chất rắn còn lại được nghiền trong ete và lọc để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn màu trắng (49,2 mg, hiệu suất 60%). LC/MS: phương pháp 3: RT 1,65 phút (pH 10), $[M+H]^+$= 527. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 9,04 (s, 2 H); 7,85 – 7,71 (m, 2 H); 7,64 – 7,46 (m, 2 H); 7,50 (t, J = 73,4 Hz; 1H); 7,34 (t, J = 8,5 Hz; 1H); 6,93 (d, J = 8,3 Hz; 1H); 6,13 (d, J = 4,3 Hz; 1H); 5,95 (d, J = 3,9 Hz;

1H); 3,23 (dt, J = 12,2, 4,5 Hz; 1H); 3,07 (s, 3H), 2,68 (d, J = 12,3 Hz; 1H); 2,31 (bs, 2H), 1,47 (s, 6H).

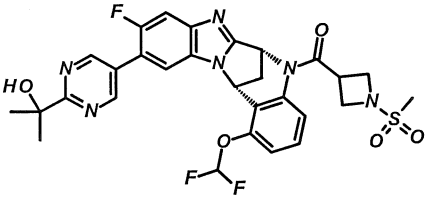
VÍ DỤ 43



Azetidin-3-yl[(6R,12R)-2-clo-11-(diflometoxy)-6H-6,12-metanobenzimidazo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-7(12H)-yl]metanon

Để chất trung gian 95 (158 mg, 0,24 mmol) trong 1,4-dioxan (2 mL) được bổ sung vào 4M HCl trong 1,4-dioxan (2mL) và khuấy phản ứng trong 10 phút. Metanol (2 mL) được bổ sung để giữ hỗn hợp trong dung dịch. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 3 giờ trước khi dung môi bay hơi. Tinh chế sản phẩm thô bằng phương pháp HPLC điều chế, tạo ra 22 mg (15%) hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn màu trắng. LC/MS: phương pháp 3: RT 1,57 phút, $[M+H]^+$= 551. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 8,97 (d, J = 1,7 Hz, 2H), 8,22 (d, J = 8,6 Hz; 1H); 7,70 (d, J = 11,5 Hz; 1H); 7,61 (d, J = 6,9 Hz; 1H); 7,43 (t, J = 73,8 Hz; 1H); 7,29 (t, J = 8,5 Hz; 1H); 6,92 (d, J = 8,2 Hz; 1H); 6,07 (d, J = 4,2 Hz; 1H); 5,61 (bs; 1H); 5,15 (bs; 1H); 4,38 (bs; 1H); 4,07 (bs; 1H); 3,84 (bs, 4H), 3,20 – 3,08 (m; 1H); 2,64 (d, J = 12,1 Hz; 1H); 1,56 (s, 6H).

VÍ DỤ 44

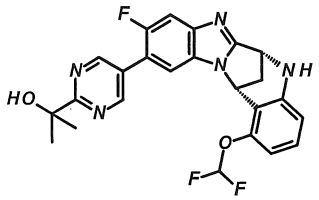


[(6R,12R)-11-(diflometoxy)-3-flo-2-[2-(2-hydroxypropan-2-yl)pyrimidin-5-yl]-6H-6,12-metanobenzimidazo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-7(12H)-yl][1-(metylsulfonyl)azetidin-3-yl]metanon

Metanesulfonyl clorua (3 µL, 0,038 mmol) được bổ sung dung dịch ví dụ 43 (17 mg, 0,03 mmol), N,N-diisopropyletylamin (6 µL, 0,034 mmol) trong DCM (0,3 mL) ở 0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ này trong 10 phút và sau đó là ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Bay hơi dung môi và tinh chế sản phẩm thô bằng phương pháp HPLC điều chế, tạo ra 1,5 mg (8%) hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn màu trắng. LC/MS: phương pháp 3: RT 2,04 phút, $[M+H]^+$= 629. ^{1}H NMR (300 MHz, metanol-d4) δ 8,98 (d,

J = 1,6 Hz, 2H), 8,19 (s; 1H); 7,70 (d, J = 6,6 Hz; 1H); 7,55 (d, J = 11,1 Hz; 1H); 7,29 (t, J = 8,5 Hz; 1H); 7,15 (t, J =73,5 Hz; 1H); 6,96 (d, J = 8,3 Hz; 1H); 6,21 (d, J = 4,4 Hz; 1H); 5,80 (s; 1H); 4,46 (dq, J = 13,6, 6,2 Hz, 2H), 4,31 (td, J = 13,6, 12,0, 5,9 Hz, 2H), 3,30 – 3,18 (m; 1H); 3,04 (s, 3H), 2,73 (d, J = 12,1 Hz; 1H); 1,66 (s, 6H). Tín hiệu PH được trao đổi với nước. Thiếu một proton do chồng chéo với đỉnh dư thừa dung môi.

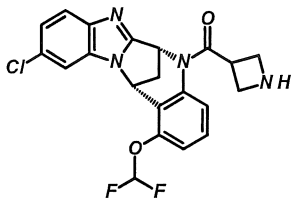
VÍ DỤ 45



2-{5-[(6R,12R)-11-(diflometoxy)-3-flo-7,12-dihydro-6H-6,12-metanobenzimidazo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-2-yl]pyrimidin-2-yl}propan-2-ol

Hỗn hợp chất trung gian 92 (500 mg, 0,9117 mmol), xesi cacbonat (594 mg, 1,82 mmol), (+/-)-2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphtyl (80 mg, 0,13 mmol) và paladi(II) axetat (25 mg, 0,11 mmol) trong toluen (18 mL) bị khử khí và khuấy ở 110°C trong môi trường nitơ trong 15 giờ. Làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường xung quanh, lọc qua lọc xelit và rửa với etyl axetat. Dịch lọc kết hợp và các mảnh vụn xà phòng bị bay hơi đến khô bằng cách sử dung máy bơm dầu để tạo ra chất dầu được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trên gel axit silixic (25 đến 100% EtOAc trong hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (165 mg, 0,35 mmol, hiệu suất 39%) là chất rắn màu nâu. LC/MS: phương pháp 3: RT 1,99 phút, $[M+H]^+$ = 468. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 8,97 (d, J = 1,7 Hz, 2H), 7,61 (d, J = 11,7 Hz; 1H); 7,53 (d, J = 6,9 Hz; 1H); 7,21 – 7,13 (m; 1H); 7,17 (t, J = 74,2 Hz; 1H); 6,98 (t, J = 8,2 Hz; 1H); 6,35 (t, J = 8,6 Hz; 1H); 5,90 (d, J = 4,3 Hz; 1H); 5,14 (s; 1H); 4,92 (t, J = 3,7 Hz; 1H); 2,95 (dt, J = 9,0, 4,3 Hz; 1H); 2,37 (d, J = 11,4 Hz; 1H); 1,55 (s, 6H).

VÍ DỤ 46

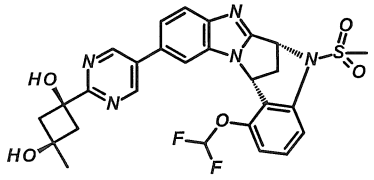


Azetidin-3-yl[(6R,12R)-2-clo-11-(diflometoxy)-6H-6,12-metanobenzimidazo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-7(12H)-yl]metanon

HCl 4M trong dioxan được bổ sung vào chất trung gian 97 (10 mg, 0,019 mmol)

trong 1,4-dioxan (2 mL) được bổ sung 4M HCl vào trong 1,4-dioxan (2 mL) và khuấy phản ứng trong 5 giờ trước khi dung môi bị bốc hơi. Tinh chế sản phẩm thô bằng phương pháp HPLC điều chế, tạo ra 3 mg (39%) hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn màu trắng. LC/MS: phương pháp 3: RT 2,12 phút, $[M+H]^+$= 431. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 8,21 (d, J = 8,7 Hz; 1H); 7,64 (d, J = 8,7 Hz; 1H); 7,46 (d, J = 2,0 Hz; 1H); 7,42 (t, J = 74,2 Hz; 1H); 7,27 (t, J = 8,5 Hz; 1H); 7,20 (dd, J = 8,7, 2,1 Hz; 1H); 6,92 (d, J = 8,1 Hz; 1H); 6,03 (d, J = 4,3 Hz; 1H); 5,56 (d, J = 3,9 Hz; 1H); 4,41 – 4,30 (m; 1H); 4,10 – 3,65 (m, 4H), 3,09 (dt, J = 12,1, 4,3 Hz; 1H); 2,60 (d, J = 12,0 Hz, 1H).

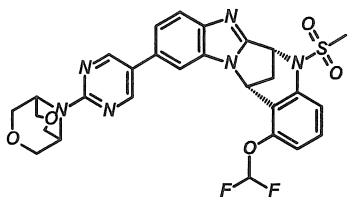
VÍ DỤ 47



cis-1-{5-[(6R,12R)-11-(diflometoxy)-7-(metylsulfonyl)-7,12-dihydro-6H-6,12-metanobenzimidazo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-2-yl]pyrimidin-2-yl}-3-metylxyclobutan-1,3-diol

Dung dịch tetrabutylamoni florua (1M trong THF, 0,36 mL, 0,36 mmol) được bổ sung dung dịch chất trung gian 98 (82 mg, 0,12 mmol) trong tetrahydrofuran (0,72 mL) và khuấy phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Dung môi bay hơi và cặn được phân tách giữa diclometan (20 mL) và nước muối (20 mL). Tách hai lớp ra và pha nước được chiết bằng diclometan (2 x 20mL) và rửa các lớp hữu cơ kết hợp với nước muối, lọc qua bộ tách pha và loại bỏ dung môi trong chân không. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký cột trên gel axit silixic với hexan/etyl axetat (0 đến 100%) để rửa giải, tạo ra 47 mg (68%) hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn màu nâu. LC/MS: phương pháp 3: RT 1,61 phút. (pH 10), $[M+H]^+$= 570. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 9,09 (s, 2 H); 7,81 (dd, J = 8,5, 0,7 Hz; 1H); 7,78 – 7,76 (m; 1H); 7,62 (dd, J = 8,5, 1,8 Hz; 1H); 7,58 (d, J = 8,6 Hz; 1H); 7,50 (t, J = 73,7 Hz; 1H); 7,34 (t, J = 8,5 Hz; 1H); 6,93 (d, J = 8,1 Hz; 1H); 6,13 (d, J = 4,4 Hz; 1H); 5,96 (d, J = 3,8 Hz; 1H); 5,61 (s; 1H); 4,95 (s; 1H); 3,32 – 3,18 (m; 1H); 3,07 (s, 3H), 2,97 – 2,85 (m, 2 H); 3,05 (s, 3H), 2,68 (d, J = 12,1 Hz; 1H); 2,41 (d, 1,09 J = 12,9 Hz, 2H).

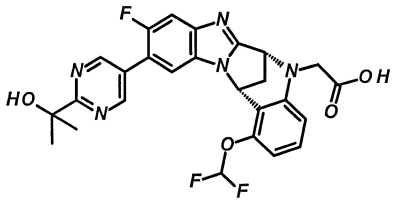
VÍ DỤ 48



(6R,12R)-11-(diflometoxy)-2-{2-[(1s,5s)-3,7-dioxa-9-azabixyclo[3.3.1]non-9-yl]pyrimidin-5-yl}-7-(metylsulfonyl)-7,12-dihydro-6H-6,12-metanobenzimidazo[2,1-c][1,4]benzodiazepin

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế từ 9-[5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrimidin-2-yl]-3,7-dioxa-9-azabixyclo[3.3.1]nonan và Ví dụ 23 theo phương pháp chứa cùng các bước quy trình như đã mô tả theo ví dụ 20, tiếp tục tinh chế bằng sắc ký cột qua gel axit silixic sử dụng hexan/etyl axetat (0 đến 100%) để rửa giải, tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn màu trắng (114 mg, hiệu suất 58%). LC/MS: phương pháp 3: RT 1,88 phút (pH 10), $[M+H]^+$= 597. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 8,71 (s, 2 H); 7,77 – 7,68 (m; 1H); 7,65 – 7,53 (m, 2 H); 7,49 (t, J = 1,6 Hz; 1H); 7,46 (t, J = 73,5 Hz; 1H); 7,33 (t, J = 8,5 Hz; 1H); 6,92 (d, J = 8,3 Hz; 1H); 6,10 (d, J = 4,3 Hz; 1H); 5,93 (d, J = 3,9 Hz; 1H); 4,52 (s, 2 H); 4,10 – 3,93 (m, 4H), 3,77 (dd, J = 11,1, 2,7 Hz, 4H), 3,21 (dt, J = 12,3, 4,4 Hz; 1H); 3,06 (s, 3H), 2,66 (d, J = 12,1 Hz, 1H).

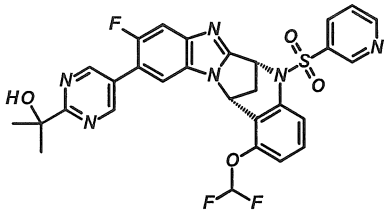
VÍ DỤ 49



[(6R,12R)-11-(diflometoxy)-3-flo-2-[2-(2-hydroxypropan-2-yl)pyrimidin-5-yl]-6H-6,12-metanobenzimidazo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-7(12H)-yl]axit axetic

Dung dịch 1M natri hydroxit trong nước (30 µL, 0,03 mmol) được bổ sung vào dung dịch ví dụ 38 (17 mg, 0,031 mmol) trong etanol (30 µL). Khuấy hỗn hợp trong 3 giờ và sau đó tinh chế trực tiếp bằng HPLC điều chế để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn màu trắng (9 mg, 54%). LC/MS: phương pháp 3: RT 1,68 phút, $[M+H]^+$= 526. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 8,96 (d, J = 1,7 Hz, 2H), 7,66 – 7,58 (m; 1H); 7,54 (d, J = 6,9 Hz; 1H); 7,35 (t, J= 74,2 Hz; 1H); 7,04 (t, J = 8,3 Hz; 1H); 6,37 (dd, J = 8,3, 4,7 Hz, 2H), 5,95 (d, J = 4,3 Hz; 1H); 5,15 (s; 1H); 4,95 (d, J = 3,4 Hz; 1H); 3,86 (d, J = 4,1 Hz, 2H), 2,95 (dt, J = 11,3, 4,3 Hz; 1H); 1,55 (s, 6H). Tín hiệu COOH trao đổi với nước của DMSO và thiếu một proton do chồng chéo với tín hiệu dư thừa của DMSO.

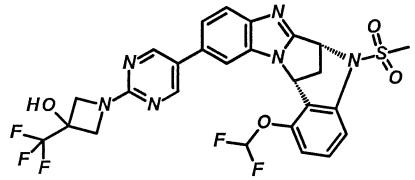
VÍ DỤ 50



2-{5-[(6R,12R)-11-(diflometoxy)-3-flo-7-(pyridin-3-ylsulfonyl)-7,12-dihydro-6H-6,12-metanobenzimidazo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-2-yl]pyrimidin-2-yl}propan-2-ol

Để chất trung gian 99 (275 mg, 0,40 mmol), trong ống Schlenk được bổ sung xesi axetat (383 mg, 1,99 mmol), đồng iođua (155 mg, 0,79 mmol) và dimetylSulfoxit (0,4 mL) và bịt kín hỗn hợp và phun 3 lần với khí nitơ. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 100°C trong 18 giờ trước khi bổ sung nước và etyl axetat vào hỗn hợp phản ứng và tách hai lớp ra. Chiết lớp nước bằng etyl axetat (x2) và lọc các lớp hữu cơ kết hợp qua bộ tách pha và làm bay hơi dung môi. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký cột qua gel axit silixic sử dụng hexan/etyl axetat (0 đến 100%) để rửa giải, tạo ra 8 mg (3%) hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn màu trắng. LC/MS: phương pháp 4: RT 2,15 phút. (pH 3), [M+H]+= 609. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 9,24 (dd, J = 2,5, 0,8 Hz; 1H); 8,95 (d, J = 1,7 Hz, 2H), 8,81 (dd, J = 4,8, 1,5 Hz; 1H); 8,58 (ddd, J = 8,2, 2,5, 1,6 Hz; 1H); 7,75 (d, J = 11,3 Hz; 1H); 7,64 (ddd, J = 8,2, 4,8, 0,8 Hz; 1H); 7,56 (d, J = 6,8 Hz; 1H); 7,42 (d, J = 11,6 Hz; 1H); 7,41 (t, J = 74,7 Hz; 1H); 7,27 (t, J = 8,5 Hz; 1H); 6,88 (d, J = 8,3 Hz; 1H); 6,36 (d, J = 3,7 Hz; 1H); 6,08 (d, J = 4,3 Hz; 1H); 5,15 (s; 1H); 3,28 – 3,18 (m; 1H); 2,61 (d, J = 12,3 Hz; 1H); 1,55 (s, 6H).

VÍ DỤ 51

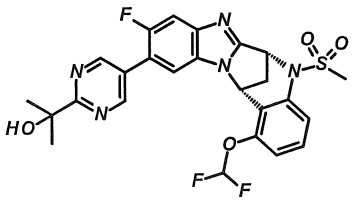


1-{5-[(6R,12R)-11-(diflometoxy)-7-(metylsulfonyl)-7,12-dihydro-6H-6,12-metanobenzimidazo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-2-yl]pyrimidin-2-yl}-3-(triflometyl)azetidin-3-ol

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế từ Hợp chất ví dụ 23 (149 mg, 0,35 mmol), và chất trung gian 100 (186 mg, 0,54 mmol), theo phương pháp chứa cùng các bước quy trình như đã mô tả theo ví dụ 20. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký cột (SiO_2, 40-100% EtOAc trong hexan) và làm đông khô từ axetonitril/nước để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục

(119 mg, 56 %) chất rắn màu vàng nhạt. δ_H (300 MHz, DMSO-d_6) 8,70 (s, 2 H), 7,71-7,75 (m, 1 H), 7,61 (d, 1 H, J 1,3 Hz), 7,57 (d, 1 H, J 8,7 Hz), 7,49 (dd, 1 H, J 73,9, 72,5 Hz), 7,46 (dd, 1 H, J 8,5, 1,7 Hz), 7,42 (s, 1 H), 7,33 (t, 1 H, J 8,5 Hz), 6,92 (d, 1 H, J 8,2 Hz), 6,10 (d, 1 H, J 4,4 Hz), 5,93 (d, 1 H, J 3,5 Hz), 4,34 (m, 2 H), 4,12 (d, 2 H, J 9,9 Hz), 3,17-3,25 (m, 1 H), 3,06 (s, 3 H), 2,63-2,70 (m, 1 H). LCMS (ES+) Phương pháp 4: 609 $(M+H)^+$, RT 2,21 phút. LCMS (ES+) Phương pháp 5: 609 $(M+H)^+$, RT 2,17 phút.

VÍ DỤ 52



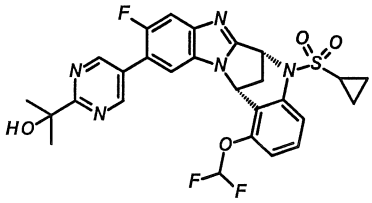
2-{5-[(6R,12R)-11-(diflometoxy)-3-flo-7-(metylsulfonyl)-7,12-dihydro-6H-6,12-metanobenzimidazo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-2-yl]pyrimidin-2-yl}propan-2-ol

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế từ chất trung gian 101 (192 mg, 0,31 mmol), kali cacbonat (107 mg, 0,77 mmol), (+/-)-2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl (92 mg, 0,15 mmol), paladi(II) axetat (24 mg, 0,11 mmol) và toluen (3 mL) theo phương pháp đã mô tả trong ví dụ 23. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký cột (SiO_2, 20-100% EtOAc trong hexan) và tinh chế thêm bằng HPLC điều chế để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (40 mg, 24 %) là chất rắn màu trắng. δ_H (300 MHz, DMSO-d_6) 8,97 (d, 2 H, J 1,7 Hz), 7,70-7,75 (m, 1 H), 7,62 (d, 1 H, J 6,8 Hz), 7,58 (d, 1 H, J 8,6 Hz), 7,46 (dd, 1 H, J 74,1, 72,6 Hz), 7,35 (t, 1 H, J 8,5 Hz), 6,94 (d, 1 H, J 8,1 Hz), 6,12 (d, 1 H, J 4,3 Hz), 5,97 (d, 1 H, J 3,6 Hz), 5,15 (s, 1 H), 3,19-3,28 (m, 1 H), 3,9 (s, 3 H), 2,68 (d, 1 H, J 12,1 Hz), 1,56 (s, 6 H).

LCMS (ES+) Phương pháp 5: 546 $(M+H)^+$, RT 2,07 phút.

LCMS (ES+) Phương pháp 4: 546 $(M+H)^+$, RT 2,13 phút.

VÍ DỤ 53



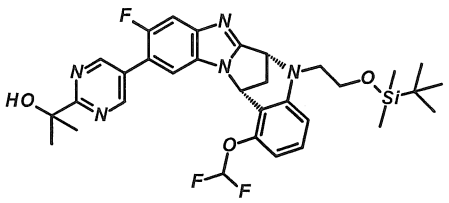
2-{5-[(6R,12R)-7-(xyclopropylsulfonyl)-11-(diflometoxy)-3-flo-7,12-dihydro-6H-6,12-metanobenzimidazo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-2-yl]pyrimidin-2-yl}propan-2-ol

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế từ chất trung gian 102 (110 mg, 0,17 mmol), kali cacbonat (60 mg, 0,43 mmol), (+/-)-2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl (44 mg, 0,07 mmol), paladi(II) axetat (10 mg, 0,045 mmol) và toluen (2 mL) theo phương pháp tổng hợp trong ví dụ 23. Tinh chế sản phẩm thô bằng phương pháp bằng sắc ký cột (SiO_2, 20-100% EtOAc trong hexan) và tinh chế thêm bằng HPLC điều chế để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (6 mg, 6 %) là chất rắn màu trắng. δ_H (300 MHz, DMSO-d_6) 8,98 (d, 2 H, J 1,7 Hz), 7,71 (d, 1 H, J 11,4 Hz), 7,63 (s, 1 H), 7,60 (d, 1 H, J 2,1 Hz), 7,47 (dd, 1 H, J 74,3, 72,3 Hz), 7,33 (t, 1 H, J 8,5 Hz), 6,92 (d, 1 H, J 8,1 Hz), 6,11 (d, 1 H, J 4,3 Hz), 5,98 (d, 1 H, J 3,5 Hz), 5,15 (s, 1 H), 3,16-3,25 (m, 1 H), 2,85-2,95 (m, 1 H), 2,63-2,70 (m, 1 H), 1,56 (s, 6 H), 1,21-1,31 (m, 2 H), 0,94-1,05 (m, 2 H).

LCMS (ES+) Phương pháp 5: 572 $(M+H)^+$, RT 2,71 phút.

LCMS (ES+) Phương pháp 4: 572 $(M+H)^+$, RT 2,22 phút.

VÍ DỤ 54



2-{5-[(6R,12R)-7-(2-{[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy}etyl)-11-(diflometoxy)-3-flo-7,12-dihydro-6H-6,12-metanobenzimidazo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-2-yl]pyrimidin-2-yl}propan-2-ol

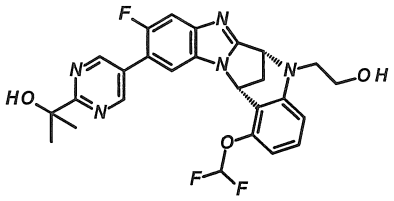
Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế từ chất trung gian 103 (125 mg, 0,18 mmol), xesi cacbonat (117 mg, 0,36 mmol), (+/-)-2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl (16 mg, 0,026 mmol) và paladi(II) axetat (6 mg, 0,027 mmol) và toluen (5 mL) bằng phương pháp trong ví dụ 38. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký cột (SiO_2, 20-50% EtOAc trong hexan) và làm đông khô từ axetonitril/nước để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (84 mg, 76 %) là chất rắn màu trắng.

δ_H (300 MHz, DMSO-d_6) 8,89 (d, 2 H, J 1,7 Hz), 7,55 (d, 1 H, J 11,4 Hz), 7,47 (d, 1 H, J 6,9 Hz), 7,29 (dd, 1 H J 74,3, 73,0 Hz), 7,01 (t, 1 H, J 8,4 Hz), 6,54 (d, 1 H, J 8,6 Hz), 6,36 (d, 1 H, J 7,9 Hz), 5,88 (d, 1 H, J 4,4 Hz), 5,07 (s, 1 H), 4,93 (d, 1 H, J 3,3 Hz), 3,70-3,92 (m, 2 H), 3,33-3,52 (m, 2 H), 2,90-2,98 (m, 1 H), 2,31 (d, 1 H, J 11,7 Hz), 1,48 (s, 6 H), 0,81 (s, 9 H), 0,00 (s, 6 H).

LCMS (ES+) Phương pháp 5: 626 $(M+H)^+$, RT 3,37 phút.

LCMS (ES+) Phương pháp 4: 626 $(M+H)^+$, RT 3,41 phút.

VÍ DỤ 55



2-{5-[(6R,12R)-11-(diflometoxy)-3-flo-7-(2-hydroxyetyl)-7,12-dihydro-6H-6,12-metanobenzimidazo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-2-yl]pyrimidin-2-yl}propan-2-ol

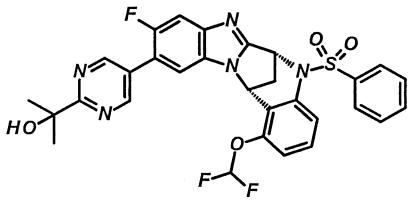
Để dung dịch ví dụ 54 (78 mg) trong THF (5 mL) được bổ sung vào tetrabutylamoni florua (1M trong THF, 0,26 mL, 0,26 mmol) và khuấy phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Sau thời gian đó hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong chân không và cặn được phân tách giữa DCM (20 mL) và nước muối (20 mL), tách các lớp và rửa các chất hữu cơ với nước muối (2 x 20 mL), chiết các dung dịch kết hợp bằng DCM (2 x 20 mL). Làm khô lớp hữu cơ kết hợp (bằng bộ tách pha) và các chất dễ bay hơi được cô đặc trong chân không. Tinh chế sản phẩm thô bằng phương pháp HPLC điều chế để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (45 mg, 71 %) là chất rắn màu trắng.

δ_H (300 MHz, DMSO-d_6) 8,96 (d, 2 H, J 1,7 Hz), 7,64 (d, 1 H, J 11,5 Hz), 7,55 (d, 1 H, J 6,8 Hz), 7,36 (dd, 1 H, J 74,5, 72,8 Hz), 7,08 (t, 1 H, J 7,6 Hz), 6,59 (d, 1 H, J 8,5 Hz), 6,42 (d, 1 H, J 8,0 Hz), 5,95 (d, 1 H, J 4,4 Hz), 5,05-5,22 (m, 1 H), 5,01 (d, 1 H, J 3,2 Hz), 3,69-3,79 (m, 1 H), 3,54-3,65 (m, 1 H), 3,36-3,53 (m, 2 H), 3,12-3,21 (m, 1 H), 2,94-3,03 (m, 1 H), 2,44 (d, 1 H, J 11,3 Hz), 1,55 (s, 6 H).

LCMS (ES+) Phương pháp 5: 512 $(M+H)^+$, RT 1,91 phút.

LCMS (ES+) Phương pháp 4: 512 $(M+H)^+$, RT 1,91 phút.

VÍ DỤ 56



2-{5-[(6R,12R)-11-(diflometoxy)-3-flo-7-(phenylsulfonyl)-7,12-dihydro-6H-6,12-metanobenzimidazo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-2-yl]pyrimidin-2-yl}propan-2-ol

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế từ chất trung gian 104 (174 mg, 0,25 mmol), kali cacbonat (90 mg, 0,64 mmol), (+/-)-2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl (62 mg, 0,10 mmol), paladi(II) axetat (14 mg, 0,062 mmol) và toluen (3 mL) bằng phương pháp trong ví dụ 23. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký cột (SiO_2, 0-100%

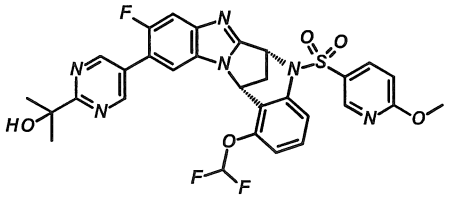
EtOAc trong hexan) và tinh chế thêm bằng HPLC điều chế để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (6 mg, 4 %) là chất rắn màu trắng.

δ_H (300 MHz, DMSO-d_6) 8,96 (d, 2 H, J 1,6 Hz), 8,10-8,16 (m, 2 H), 7,77 (d, 1 H, J 11,3 Hz), 7,55-7,71 (m, 4 H), 7,40 (dd, 1 H, J 74,3, 72,1 Hz), 7,31-7,36 (m, 1 H), 7,21 (t, 1 H, J 8,4 Hz), 6,84 (d, 1 H, J 8,1 Hz), 6,34 (d, 1 H, J 3,6 Hz), 6,07 (d, 1 H, J 4,1 Hz), 5,03-5,27 (m, 1 H), 3,17-3,27 (m, 1 H), 2,51-2,56 (m, 1 H), 1,55 (s, 6 H).

LCMS (ES+) Phương pháp 5: 608 $(M+H)^+$, RT 2,45 phút.

LCMS (ES+) Phương pháp 4: 608 $(M+H)^+$, RT 2,48 phút.

VÍ DỤ 57



2-(5-{(6R,12R)-11-(diflometoxy)-3-flo-7-[(6-metoxypyridin-3-yl)sulfonyl]-7,12-dihydro-6H-6,12-metanobenzimidazo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-2-yl}pyrimidin-2-yl)propan-2-ol

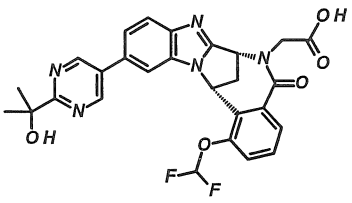
Lọ vi ba được bổ sung chất trung gian 105 (146 mg, 0,20 mmol), kali cacbonat (71 mg, 0,51 mmol), (+/-)-2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl (51 mg, 0,08 mmol), paladi(II) axetat (11 mg, 0,05 mmol) và toluen (2,5 mL) vào. Bịt kín hỗn hợp phản ứng và khử khí bằng khí nitơ và nung nóng trong 120°C trong kỹ thuật vi ba trong 2 giờ. Sau thời gian đó phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, lọc qua xelit và rửa với EtOAc và DCM. Cô dịch lọc đặc trong chân không và tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký cột (SiO_2, 0-100% EtOAc trong hexan) và tinh chế thêm bằng HPLC điều chế để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (6 mg, 5 %) là chất rắn màu trắng.

δ_H (300 MHz, DMSO-d_6) 8,95 (d, J 1,7 Hz, 2H), 8,88 (dd, J 2,7, 0,7 Hz; 1H); 8,45 (dd, J 8,9, 2,7 Hz; 1H); 7,74 (d, J 11,3 Hz; 1H); 7,56 (d, J 6,8 Hz; 1H); 7,47 (d, J 8,6 Hz; 1H); 7,41 (dd, J 74,1, 72,2 Hz; 1H); 7,28 (t, J 8,5 Hz; 1H); 7,00 (dd, J 8,9, 0,7 Hz; 1H); 6,87 (d, J 8,2 Hz; 1H); 6,32 (d, J 3,8 Hz; 1H); 6,07 (d, J 4,3 Hz; 1H); 5,15 (s; 1H); 3,89 (s, 3H), 3,23 (dt, J 12,3, 4,4 Hz; 1H); 2,57 (d, J 12,3 Hz; 1H); 1,55 (s, 6H).

LCMS (ES+) Phương pháp 5 639 $(M+H)^+$, RT 2,36 phút.

LCMS (ES+) Phương pháp 4 639 $(M+H)^+$, RT 2,48 phút.

VÍ DỤ 58

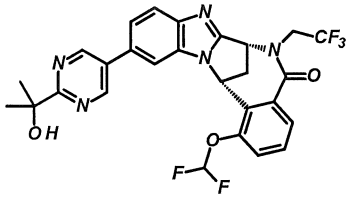


Axit [(7R,14R)-1-(diflometoxy)-11-[2-(2-hydroxypropan-2-yl)pyrimidin-5-yl]-5-oxo-5,14-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-6(7H)-yl]axetic

Để dung dịch chất trung gian 106 (20,0 mg, 0,03 mmol) trong THF (1 mL) được bổ sung vào dung dịch tetrabutylamoni florua (0,4 mL, 0,4 mmol, 1M trong THF) ở nhiệt độ môi trường xung quanh và khuấy phản ứng cho 72 giờ. Hỗn hợp phản ứng được phân tách giữa nước (10 mL) và DCM (2 × 10 mL), và gom các chất hữu cơ lại, làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô đặc trong chân không. Tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (3,0 mg, 19%).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,06 (s, 2 H); 8,27 (dd, J = 6,3, 3,2 Hz; 1H); 7,84 – 7,56 (m, 3H), 7,55 – 7,40 (m, 2 H); 6,82 (s; 1H); 6,31 (d, J = 7,0 Hz; 1H); 5,22 (d, J = 7,2 Hz; 1H); 5,12 (s; 1H); 4,56 (d, J = 16,3 Hz; 1H); 3,86 (d, J = 16,1 Hz; 1H); 3,56 (dt, J = 14,0, 7,2 Hz; 1H); 2,89 (d, J = 13,8 Hz; 1H); 1,55 (s, 6H). LC/MS: phương pháp 3: MH^+ 536, thời gian lưu 1,19 phút.

VÍ DỤ 59



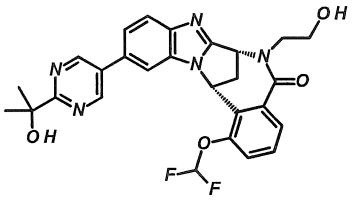
(7R,14R)-1-(diflometoxy)-11-[2-(2-hydroxypropan-2-yl)pyrimidin-5-yl]-6-(2,2,2-trifloetyl)-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on

Để dung dịch chất trung gian 107 (100,0 mg, 0,148 mmol) trong THF (10 mL) được bổ sung HCl (20 mL, 40 mmol, 2M trong 1,4 dioxan), và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ phòng trong 5 giờ. Hòa tan hỗn hợp phản ứng với NaOH (10% dung dịch) và chiết bằng DCM (2 × 10 mL), gom các chất hữu cơ lại, làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô đặc trong chân không. Tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra sản phẩm mong muốn (15,0 mg, 18%).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,06 (s, 2 H); 8,26 (dd, J = 7,0, 2,5 Hz; 1H); 8,03 – 7,37 (m, 6H), 6,38 (d, J = 7,0 Hz; 1H); 5,45 (d, J = 7,3 Hz; 1H); 5,12 (s; 1H); 4,94 – 4,70

(m; 1H); 4,59 (dt, J = 15,3, 9,3 Hz; 1H); 3,60 (dt, J = 14,3, 7,3 Hz; 1H); 2,90 (d, J = 13,9 Hz; 1H); 1,55 (s, 6H). LC/MS: phương pháp 3: ESI MH^+ 560, thời gian lưu 2,19 phút.

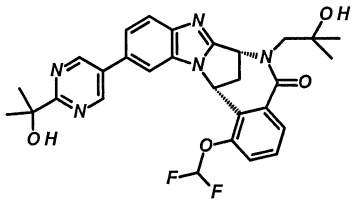
VÍ DỤ 60



(7R,14R)-1-(diflometoxy)-6-(2-hydroxyetyl)-11-[2-(2-hydroxypropan-2-yl)pyrimidin-5-yl]-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on

Để dung dịch chất trung gian 109 (60,0 mg, 0,094 mmol) trong THF (5,0 mL) được bổ sung dung dịch HCl (10 mL, 20 mmol, 2M), và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ trước khi hoàn thành phản ứng. Hòa tan hỗn hợp phản ứng với 10% dung dịch NaOHvà chiết bằng DCM (2 × 10 mL). Gom các chất hữu cơ lại, làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô đặc trong chân không. Tinh chế bằng HPLC điều chế (pha đảo) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (27,0 mg, 55%). ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,06 (s, 2 H); 8,31 (dd, J = 5,5, 4,1 Hz; 1H); 7,99 – 7,39 (m, 6H), 6,32 (d, J = 7,0 Hz; 1H); 5,38 (d, J = 7,2 Hz; 1H); 4,01 – 3,88 (m, 2 H); 3,88 – 3,71 (m, 4H), 3,54 (dt, J = 14,1, 7,2 Hz; 1H); 2,85 (d, J = 13,8 Hz; 1H); 1,55 (s, 6H). LC/MS: phương pháp 3: ESI MH^+ 522, thời gian lưu 1,69 phút.

VÍ DỤ 61

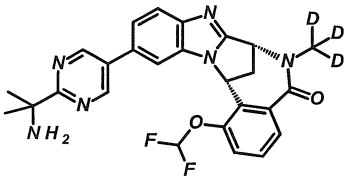


(7R,14R)-1-(diflometoxy)-6-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-11-[2-(2-hydroxypropan-2-yl)pyrimidin-5-yl]-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on

Để dung dịch chất trung gian 23 (120 mg, 0,2 mmol) trong DMF (4 mL) được bổ sung xesi cacbonat (320 mg, 1,01 mmol) và 1-iodo-2-metylpropan-2-ol (50,0 µL, 0,41 mmol), và nung nóng hỗn hợp trong kỹ thuật vi ba ở 150°C trong 22 giờ. Hỗn hợp phản ứng được phân tách giữa nước và DCM (2 × 10 mL), và gom các chất hữu cơ lại, làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô đặc trong chân không. Tinh chế bằng HPLC điều chế (pha

đảo) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (12,0 mg, 11%). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,06 (s, 2 H); 8,32 (dd, J = 5,5, 4,0 Hz; 1H); 7,99 – 7,37 (m, 6H), 6,34 (d, J = 6,9 Hz; 1H); 5,65 (d, J = 7,5 Hz; 1H); 4,05 (d, J = 13,7 Hz; 1H); 3,72 (d, J = 13,7 Hz; 1H); 3,58 (dd, J = 14,0, 7,0 Hz; 1H); 2,86 (d, J = 13,8 Hz; 1H); 1,55 (s, 6H), 1,21 (d, J = 5,7 Hz, 6H). LC/MS: phương pháp 3: ESI MH^+ 550, thời gian lưu 1,57 phút.

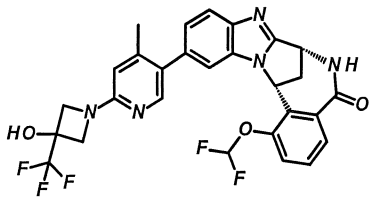
VÍ DỤ 62



(7R,14R)-11-[2-(2-aminopropan-2-yl)pyrimidin-5-yl]-1-(diflometoxy)-6-(trideutero)metyl-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on

Chất trung gian 111 (36,0 mg, 0,06 mmol) được hòa tan trong dung dịch HCl trong dioxan (4 mL, 4 M) và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong chân không và tinh chế trên silic đioxit bằng cách rửa giải với 0-10% MeOH/ DCM để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (10 mg, 34%). ^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ 8,97 (s, 2 H); 8,21 (dd, J = 7,4, 2,0 Hz; 1H); 7,94 (dd, J = 1,7, 0,7 Hz; 1H); 7,74 (dd, J = 8,7, 0,7 Hz; 1H); 7,59 (dd, J = 8,7, 1,7 Hz; 1H); 7,50 – 7,36 (m; 1H); 7,15 (d, J = 2,4 Hz, 2H), 6,64 (d, J = 7,1 Hz; 1H); 5,51 (d, J = 7,2 Hz; 1H); 3,59 (dt, J = 14,4, 7,3 Hz; 1H); 3,03 (d, J = 14,2 Hz; 1H); 1,75 (s, 6H). LC/MS: phương pháp 3: ESI MH^+ 494, thời gian lưu 1,45 phút.

VÍ DỤ 63

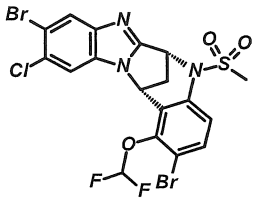


(7R,14R)-1-(diflometoxy)-11-{6-[3-hydroxy-3-(triflometyl)azetidin-1-yl]-4-metylpyridin-3-yl}-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on

Để dung dịch chất trung gian 138 (300 mg, 0,84 mmol) và hợp chất ví dụ 11 (350 mg, 0,93 mmol) trong 1,4-dioxan (5 mL) và nước (0,4 mL), được bổ sung K_3PO_4 (540 mg, 2,55 mmol), trixyclohexylphotphoni tetrafloborat (38 mg, 0,1 mmol) và

tris(dibenzylidenaxeton)-dipaladi(0) (40 mg, 0,042 mmol). Hỗn hợp được khử khí trong 10 phút trước khi nung nóng ở 105°C trong 17 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội bằng nước và chiết bằng EtOAc (3 × 10 mL), làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột trên silic đioxit bằng cách rửa giải với 0 đến 10% MeOH trong DCM để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục, sau đó được xử lý với HCl (1,1 đương lượng, 0,5M) để tạo thành (107 mg, 21%). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,16 (d, J = 6,8 Hz; 1H); 8,24 (dd, J = 6,4, 3,1 Hz; 1H); 7,94 (s; 1H); 7,82 – 7,25 (m, 7H), 7,19 (dd, J = 8,4, 1,7 Hz; 1H); 6,83 (s; 1H); 6,32 (d, J = 7,1 Hz; 1H); 4,92 (t, J = 6,7 Hz; 1H); 4,44 (d, J = 10,2 Hz; 1H); 4,21 (d, J = 10,1 Hz; 1H); 3,58 – 3,37 (m; 1H); 2,75 (d, J = 13,2 Hz; 1H); 2,30 – 2,16 (s, 3H). LC/MS: phương pháp 3: ESI MH^+ 572, thời gian lưu 1,86 phút.

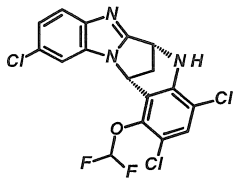
VÍ DỤ 64



(6R,12R)-3,10-dibrom-2-clo-11-(diflometoxy)-7-(metylsulfonyl)-7,12-dihydro-6H-6,12-metanobenzimidazo[2,1-c][1,4]benzodiazepin

N-Bromsuxinimit (19 mg, 0,11 mmol) được bổ sung vào dung dịch ví dụ 23 (35 mg, 0,08 mmol) trong DMF (3 mL) ở nhiệt độ phòng. Khuấy phản ứng qua đêm. N-bromsuxinimit (19 mg, 0,11 mmol) được bổ sung thêm vào và nung nóng hỗn hợp phản ứng ở 80°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát và cô đặc trong chân không thành chất dầu màu vàng, tạo hỗn hợp đồng sôi với heptan để loại bỏ DMF dư thừa. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký trên silic đioxit, bằng cách rửa giải với 0-50 % EtOAc trong hexan để tạo ra chất dầu trong suốt. Làm đông khô sản phẩm với (MeCN/nước) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn màu trắng (20 mg, hiệu suất 42%). ^{1}H NMR: (DMSO-d^6, 400 MHz) δ: 2,66 (d, J = 12,4 Hz; 1H); 3,10 (s, 3H), 3,18 (dt, J = 25,0, 8,3, 4,5 Hz; 1H); 5,93 (d, J = 3,6 Hz; 1H); 6,10 (d, J = 4,6 Hz; 1H); 7,31 (t, J = 74,1 Hz; 1H); 7,62 (d, J = 9,3 Hz; 1H); 7,65 (d, J = 19,5 Hz; 1H); 7,70 (s; 1H); 8,11 (s, 1H). LC/MS phương pháp 5 RT 2,87 phút, m/z 584 và 586.

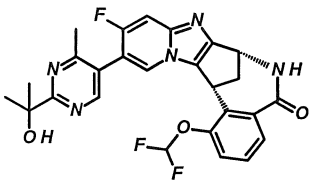
VÍ DỤ 65



(6R,12R)-2,8,10-triclo-11-(diflometoxy)-7,12-dihydro-6H-6,12-metanobenzimidazo [2,1-c][1,4]benzodiazepin

N-Closucxinimit (21 mg, 0,16 mmol) được bổ sung dung dịch ví dụ 1,09 (43 mg, 0,12 mmol) trong DMF (3 mL) ở RT. Khuấy phản ứng ở 60°C trong 6 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát và cô đặc trong chân không thành chất dầu màu vàng, tạo đồng sôi với heptan để loại bỏ DMF. Sản phẩm thô được xử lý bằng sắc ký trên silic đioxit (0-50% EtOAc trong hexan) và bay hơi để tạo ra chất dầu trong suốt. Sản phẩm được làm đông khô với (MeCN/nước) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn màu trắng (9 mg, hiệu suất 17%). ^{1}H NMR: (DMSO-d6, 400 MHz) δ: 2, 35 (d, J = 11,8 Hz; 1H); 3,00 (dt, J = 16,0, 8,0, 4,0 Hz; 1H); 5,00 (d, J = 3,7 Hz; 1H); 5,92 (d, J = 4,4 Hz, 1H),), 7,20 (dd, J = 8,6, 2,0 Hz; 1H); 7,26 (t, J = 73,9 Hz; 1H); 7,29 (d, J = 4,1 Hz; 1H); 7,42 (d, J = 2,0 Hz; 1H); 7,50 (s; 1H); 7,60 (d, J = 7,6 Hz, 1H). LC/MS phương pháp 5 RT 2,60 phút (pH 10), m/z 417

VÍ DỤ 66



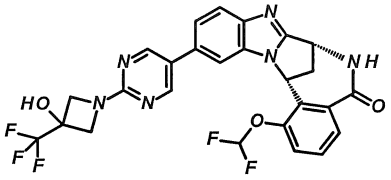
(7R,14R)-1-(diflometoxy)-10-flo-11-[2-(2-hydroxypropan-2-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl]-7,14-dihydro-7,14-metanopyrido[1',2':1,2]imidazo[4,5-d][2]benzazoxin-5(6H)-on

Chất trung gian 112 (150 mg, 0,29 mmol), Na_2CO_3 (0,15 g, 1,45 mmol) và 2,2-diclo-1,1,3,3-tetraxyclohexyl-1λ^5,3λ^5-diphospha-2-palladaxyclohexan (0,02 g, 0,02 mmol) được tạo huyền phù trong dimetylaxetamit (3,0 mL) khan đã khử khí trong bình chịu áp lực 25mL. Bịt kín bình và khử khí trong chân không, sau đó đặt trong môi trường khí nitơ. Quá trình này được lặp lại hai lần, sau đó bình được hút chân không và nạp đầy với 3 thanh khí CO. Nung nóng hỗn hợp trong 150°C qua đêm trong đó áp suất trong đạt 5 thanh. Làm mát đến nhiệt độ phòng, hỗn hợp được hút chân không, pha loãng với EtOAc (20 mL) và lọc qua lọc xelit, rửa bộ lọc thêm với EtOAc (2 x 50 mL). Rửa dịch

lọc với nước (25 mL) và pha nước được chiết lại bằng EtOAc (2 x 50 mL). Pha hữu cơ kết hợp được rửa với nước muối (50 mL), làm khô bằng ($MgSO_4$), lọc và cô đặc trong chân không để tạo ra sản phẩm thô (165 mg) là chất thủy tinh màu nâu. Sắc ký cột (C18, biotage isolera, 30 g) bằng cách rửa giải với 0 đến 45 % axetonitril trong nước được trộn với 0,1% axit fomic để tạo ra đích ratemic (30 mg, 19%) là chất rắn tan.

SFC điều chế không đối xứng bằng cách sử dụng Chiralcel OD-H 25cm để rửa giải với 15% Metanol: 85% CO_2 rửa giải với 15 ml/phút, để tạo ra chất đồng phân đối quang mong muốn tạo ra ở phút 4,88. Làm đông khô với tỷ lệ 1:1 MeCN-nước để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (6,9 mg, 5%, độ tinh khiết không đối xứng 92%) là chất rắn không màu. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) 1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,87 (d, J = 6,4 Hz; 1H); 8,69 (s; 1H); 8,23 (dd, J = 7,9, 1,4 Hz; 1H); 8,08 (d, J = 7,2 Hz; 1H); 7,64 (d, J = 11,1 Hz; 1H); 7,44 (t, J = 75,0 Hz; 1H); 7,41 (d, J = 7,6 Hz; 1H); 7,37 (t, J = 8,0 Hz; 1H); 5,13 (d, J = 6,3 Hz; 1H); 5,11 (s; 1H); 4,68 (t, J = 6,4 Hz; 1H); 2,43 – 2,39 (m; 1H); 2,37 (s, 3H), 1,53 (s, 6H). LC/MS: phương pháp 6: MH+ m/z 510, RT 2,37 phút

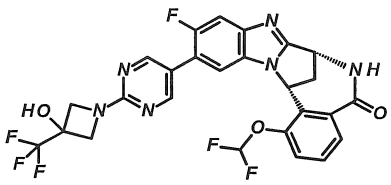
VÍ DỤ 67



(7R,14R)-1-(diflometoxy)-11-{2-[3-hydroxy-3-(triflometyl)azetidin-1-yl]pyrimidin-5-yl}-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế từ Hợp chất ví dụ 11 (350 mg, 0,933 mmol) và chất trung gian 100 (642 mg, 1,86 mmol), theo phương pháp chứa cùng các bước quy trình như đã mô tả theo ví dụ 20. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh (SiO_2, 0 đến 100% EtOAc trong DCM và sau đó là từ 1 đến 12% MeOH trong EtOAc) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (305 mg, 59%). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,13 (d, J = 6,8 Hz; 1H); 8,68 (s, 2 H); 8,22 (q, J = 4,5 Hz; 1H); 7,73 – 7,64 (m; 1H); 7,60 (dd, J = 1,9, 0,7 Hz; 1H); 7,57 – 7,38 (m, 4H), 6,34 (d, J = 7,0 Hz; 1H); 4,88 (t, J = 6,7 Hz; 1H); 4,39 – 4,29 (m, 2 H); 4,17 – 3,96 (m, 2 H); 3,60 – 3,39 (m; 1H); 2,73 (d, J = 13,3 Hz, 1H). LCMS bazơ Phương pháp 5 (ES+) RT 1,87 phút, 557 $(M-H)^-$

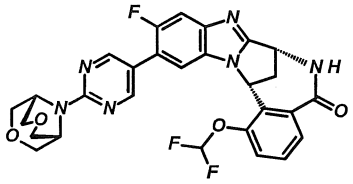
VÍ DỤ 68



(7R,14R)-1-(diflometoxy)-10-flo-11-{2-[3-hydroxy-3-(triflometyl)azetidin-1-yl]pyrimidin-5-yl}-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế từ Hợp chất ví dụ 10 (75 mg, 0,19 mmol) và chất trung gian 100 (138 mg, 0,40 mmol), theo phương pháp chứa cùng các bước quy trình như đã mô tả theo ví dụ 20. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh (SiO_2, 0 đến 100% EtOAc trong DCM và sau đó là từ 1 đến 12% MeOH trong EtOAc) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (61 mg, 53%). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,06 (d, J = 6,8 Hz; 1H); 8,49 (d, J = 1,7 Hz, 2H), 8,16 (dd, J = 6,0, 3,4 Hz; 1H); 7,59 – 7,28 (m, 5H), 6,26 (d, J = 7,0 Hz; 1H); 4,82 (t, J = 6,8 Hz; 1H); 4,28 (d, J = 10,3 Hz, 2H), 4,06 (d, J = 10,1 Hz, 2H), 3,41 (dd, J = 13,5, 6,8 Hz; 1H); 2,66 (d, J = 13,4 Hz, 1H). LC/MS: phương pháp 5: (ES+) RT 1,96 phút, 575 $(M-H)^-$

VÍ DỤ 69

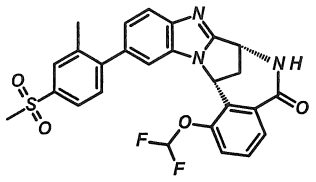


(7R,14R)-1-(diflometoxy)-11-{2-[(1s,5s)-3,7-dioxa-9-azabixyclo[3.3.1]non-9-yl]pyrimidin-5-yl}-10-flo-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế từ Hợp chất ví dụ 10 (75 mg, 0,19 mmol) và [5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrimidin-2-yl]-3,7-dioxa-9-azabixyclo[3.3.1]nonan (126 mg, 0,38 mmol), bằng paladi xúc tác Suzuki kết hợp với phương pháp chứa cùng các bước quy trình như đã mô tả theo ví dụ 20. Tinh chế hợp chất thô bằng HPLC pha đảo điều chế để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (5 mg, 5%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,14 (d, J = 6,9 Hz; 1H); 8,57 (d, J = 1,7 Hz, 2H), 8,24 (dd, J = 5,6, 3,9 Hz; 1H); 7,65 – 7,56 (m; 1H); 7,54 – 7,42 (m, 4H), 6,33 (d, J = 7,1 Hz; 1H); 4,90 (t, J = 6,6 Hz; 1H); 4,53 (s, 2 H); 4,03 (d, J = 11,3 Hz, 4H), 3,82 – 3,74 (m, 4H), 3,48 (dt, J = 13,5, 7,0 Hz; 1H); 2,74 (d, J = 13,4 Hz, 1H). LCMS bazơ Phương pháp

5 (ES+) RT 1,79 phút, 565 $(M+H)^+$

VÍ DỤ 70



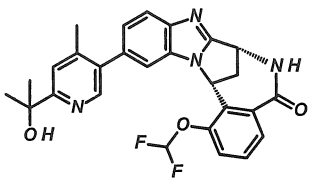
(7R,14R)-1-(diflometoxy)-11-[2-metyl-4-(metylsulfonyl)phenyl]-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on

(1-brom-4-metanesulfonyl-2-metylbenzen (483 mg, 1,86 mmol), bis(pinacolato)diboron (525 mg, 2,0 mmol), và kali axetat (369 mg, 3,7 mmol) được hòa tan trong 1,4-dioxan (15 mL) và hỗn hợp đã khử khí với khí nitơ. Sau đó, phức hợp 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferroxen-paladi(II)dicloua diclometan (38 mg, 0,05 mmol) được thêm và hỗn hợp được nung nóng trong 2,5 giờ ở môi trường nitơ. Hỗn hợp phản ứng bị tách ra giữa EtOAc (25 mL) và nước (25 mL). Lớp hữu cơ đi qua bộ tách pha và bay hơi trong chân không.

Sản phẩm thô được giữ trong phản ứng Suzuki với Hợp chất ví dụ 11 (350 mg, 0,93 mmol), trixyclohexylphotphoni tetrafloborat (42 mg, 0,11 mmol), tris(dibenzylidenaxeton)-dipaladi(0) (56 mg, 0,060 mmol), và K_3PO_4 (592 mg, 2,79 mmol) trong dioxan (5ml) thêm hai giọt nước. Nung nóng hỗn hợp trong kỹ thuật vi ba trong 18 giờ ở 110°C. Sau thời gian này, tách hỗn hợp phản ứng giữa EtOAc (25 mL) và nước (25 mL) và lớp hữu cơ đi qua bộ tách pha và bay hơi trong chân không. Sau đó tinh chế cặn tạo thành bằng phương pháp sắc ký nhanh (SiO_2, 0 đến 100% EtOAc trong DCM và sau đó là từ 1 đến 10% MeOH trong EtOAc) để thu được sản phẩm tinh khiết nhất (350 mg chất rắn màu nâu, độ tinh khiết 90%). Tinh chế thêm bằng sắc ký nhanh trên gel axit silixic 1-10% MeOH trong DCM để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là chất bột màu trắng nhạt (45 mg, 10%).

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,15 (d, J = 6,9 Hz; 1H); 8,31 – 8,18 (m; 1H); 7,89 (d, J = 2,0 Hz; 1H); 7,87 – 7,65 (m, 2 H); 7,59 – 7,38 (m, 4H), 7,45 (t, J = 73 Hz; 1H); 7,36 – 7,15 (m; 1H); 6,31 (d, J = 7,1 Hz; 1H); 4,89 (t, J = 6,7 Hz; 1H); 3,49 (dt, J = 13,6, 7,1 Hz; 1H); 3,26 (s, 3H), 2,74 (d, J = 13,4 Hz; 1H); 2,30 (s, 3H). LCMS bazơ Phương pháp 5 (ES+) RT 1,83 phút, 510 $(M+H)^+$.

VÍ DỤ 71

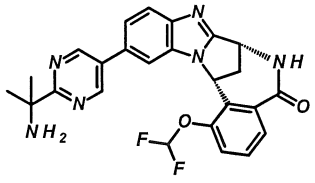


(7R,14R)-1-(diflometoxy)-11-[6-(2-hydroxypropan-2-yl)-4-metylpyridin-3-yl]-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on

Chất trung gian 113 (650 mg, 0,97 mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (6 mL) và xử lý với dung dịch tetrabutylamoni florua (1M trong THF, 2,90 mL, 2,90 mmol) nhỏ giọt và khuấy phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Làm bay hơi hỗn hợp trong chân không và tách ra giữa nước và DCM. Làm bay hơi pha hữu cơ trong chân không và xử lý với 2M HCl (dung dịch) (20 mL) và THF (5mL). Khuấy phản ứng qua đêm và thêm tiếp 20 mL 2M HCl (nước). Sau hơn 18 giờ, pha loãng hỗn hợp phản ứng với nước (75 mL) và sau đó làm bay hơi trong chân không để loại bỏ chất dễ bay hơi. Rửa dung dịch bằng DCM (4 x 50 mL) để loại bỏ tạp chất và sau đó dung dịch được điều chế đến bazơ bằng dung dịchnatri cacbonat bão hòa và chiết vào DCM (2 x 75 mL). Rửa các chất hữu cơ kết hợp với nước (50 mL) để làm khô (natri sulphat), lọc và làm bay hơi trong chân không. Sau đó chất rắn được hòa tan trong 0,5N HCl (dung dịch) và đông khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là muối HCl. (332 mg, 70%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,20 (d, J = 6,9 Hz; 1H); 8,48 (s; 1H); 8,25 (dt, J = 8,6, 4,3 Hz; 1H); 8,17 (s; 1H); 7,81 (d, J = 8,4 Hz; 1H); 7,52 (m, 4H), 7,40 – 7,32 (m; 1H); 6,37 (d, J = 7,1 Hz; 1H); 4,97 (t, J = 6,8 Hz; 1H); 3,58 – 3,43 (m; 1H); 2,78 (d, J = 13,4 Hz; 1H); 2,50 (s, 3H), 1,65 (s, 6H). LCMS bazơ Phương pháp 5 (ES+) RT 1,62 phút, 491 $(M+H)^+$

VÍ DỤ 72

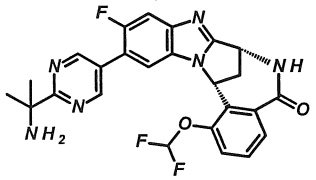


(7R,14R)-11-[2-(2-aminopropan-2-yl)pyrimidin-5-yl]-1-(diflometoxy)-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on

Chất trung gian 115 (154 mg, 0,21 mmol) được hòa tan trong dung dịch 4M HCl trong dioxan (10 mL) và khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ phòng. Sau đó, hỗn hợp bị làm bay hơi trong chân không và tách ra giữa EtOAc (50 mL) và natri cacbonat (50 mL), chiết lớp nước bằng EtOAc (50 mL) và làm khô lớp hữu cơ kết hợp (qua bộ tách pha) và làm

bay hơi trong chân không. Tinh chế hợp chất thô bằng HPLC pha đảo điều chế để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (27 mg, 27%). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,14 (d, J = 6,8 Hz; 1H); 9,02 (s, 2 H); 8,23 (dd, J = 6,0, 3,4 Hz; 1H); 7,80 – 7,65 (m, 3H), 7,59 (dd, J = 8,5, 1,8 Hz; 1H); 7,55 – 7,41 (m, 2 H); 6,36 (d, J = 7,1 Hz; 1H); 4,90 (t, J = 6,8 Hz; 1H); 3,49 (dt, J = 13,9, 7,1 Hz; 1H); 2,75 (d, J = 13,4 Hz; 1H); 2,10 (s, 2 H); 1,46 (s, 6H). LCMS bazơ Phương pháp 5 (ES+) RT 1,30 phút, 477,2 $(M+H)^+$

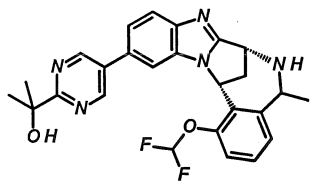
VÍ DỤ 73



(7R,14R)-11-[2-(2-aminopropan-2-yl)pyrimidin-5-yl]-1-(diflometoxy)-10-flo-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on

Chất trung gian 116 được hòa tan trong hỗn hợp dioxan (5 mL) và 4M HCl trong dioxan (5mL). Khuấy hỗn hợp trong 3 giờ ở nhiệt độ phòng trước khi làm bay hơi trong chân không. Sau đó hỗn hợp phản ứng bị tách ra khỏi EtOAc (25 mL) và 1M HCl (20mL). Lớp axit được điều chế đến bazơ với dung dịch natri cacbonat bão hòa và chiết bằng DCM (3x25mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô (qua bộ tách pha) và làm bay hơi trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn màu trắng (25 mg, 40% qua hai bước). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,16 (d, J = 6,9 Hz; 1H); 8,92 (d, J = 1,7 Hz, 2H), 8,24 (p, J = 4,2 Hz; 1H); 7,71 – 7,60 (m; 1H); 7,58 – 7,46 (m, 4H), 6,35 (d, J = 7,0 Hz; 1H); 4,92 (t, J = 6,8 Hz; 1H); 3,50 (dt, J = 13,5, 7,0 Hz; 1H); 2,75 (d, J = 13,4 Hz; 1H); 2,15 (s, 2 H); 1,48 (s, 6H). LCMS bazơ Phương pháp 5 (ES+) RT 1,45 phút, 495,2 $(M+H)^+$

VÍ DỤ 74

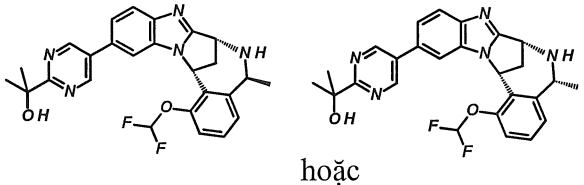


2-{5-[(7R,14R)-1-(diflometoxy)-5-metyl-5,6,7,14-tetrahydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-11-yl]pyrimidin-2-yl}propan-2-ol

Chất trung gian 119 (150 mg, 0,3991 mmol), 2-[5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrimidin-2-yl]propan-2-ol (105 mg, 0,3976 mmol), xesi cacbonat (0,260 g, 0,797 mmol), tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (18,3 mg, 0,020 mmol), và

trixyclohexylphotphoni tetrafloborat (17,8 mg, 0,0479 mmol) được hòa tan trong hỗn hợp đã khử khí của 1,4-dioxan (2 mL) và nước (0,5 mL). Nung nóng hỗn hợp phản ứng trong 3 giờ ở 105°C. Làm mát hỗn hợp với nhiệt độ phòng và nước được thêm vào. Hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat, làm khô các lớp hữu cơ kết hợp trên magiê sulfat, lọc và cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC-LCMS điều chế (điều kiện cơ bản; Gr 5-70 $(NH_4)_2CO_3$) để tạo ra 36 mg (19%) hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn màu trắng. LC/MS: phương pháp 3 (ES+) RT 1,76 phút, 478,2 (M+H)+.

VÍ DỤ 75



hoặc

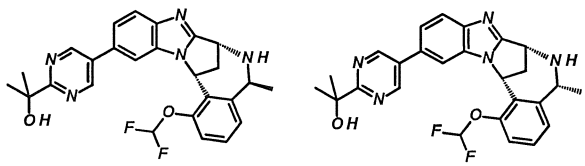
2-{5-[(5R hoặc 5S,7R,14R)-1-(diflometoxy)-5-metyl-5,6,7,14-tetrahydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-11-yl]pyrimidin-2-yl}propan-2-ol

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế từ chất trung gian 120 (40 mg, 0,106 mmol) và 2-[5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrimidin-2-yl]propan-2-ol theo phương pháp chứa cùng các bước quy trình như đã mô tả theo ví dụ 20, để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục 24 mg (47%).

^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ ppm 8,91 (s, 2 H), 7,91 (d, 1 H, J = 9,2 Hz), 7,46 (m, 2 H), 7,27 (t, 1 H, J = 8,3 Hz), 7,15 (m, 2 H), 6,74 (t, 1 H, J = 73,8 Hz), 6,29 (d, 1 H, J = 7,5 Hz), 4,73 (d, 1 H, J = 5,8 Hz), 4,68 (s, 1 H), 3,18 (m, 1 H), 2,90 (q, 1 H, J = 6,3 Hz), 2,47 (d, 1 H, J = 12,4 Hz), 2,42 (s, 1 H), 1,64 (s, 6 H), 1,41 (d, 3 H, J = 6,4 Hz).

LCMS Phương pháp 3 (ES+) RT 2,36 phút, 478,2 $(M+H)^+$.

VÍ DỤ 76



hoặc

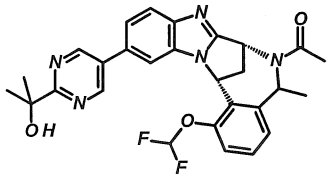
2-{5-[(5R hoặc 5S,7R,14R)-1-(diflometoxy)-5-metyl-5,6,7,14-tetrahydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-11-yl]pyrimidin-2-yl}propan-2-ol

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế từ chất trung gian 121 (40 mg, 0,106 mmol) và 2-[5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrimidin-2-yl]propan-2-ol theo

phương pháp chứa cùng các bước quy trình như đã mô tả theo ví dụ 20, để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục 25 mg (49%).

^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ ppm 8,94 (s, 2 H), 7,87 (d, 1 H, J = 8,4 Hz), 7,56 (d, 1 H, J = 1,4 Hz), 7,45 (dd, 1 H, J = 8,5, 1,7 Hz), 7,23 (t, 1 H, J = 8,1 Hz), 7,09 (d, 1 H, J = 8,1 Hz), 7,02 (d, 1 H, J = 7,6 Hz), 6,77 (t, 1 H, J = 73,5 Hz), 6,25 (d, 1 H, J = 7,6 Hz), 4,71 (m, 2 H), 4,50 (q, 1 H, J = 7,5 Hz), 3,24 (ddd, 1 H, J = 13,0, 7,5, 6,0 Hz), 2,61 (d, 1 H, J = 12,6 Hz), 2,01 (s, 1 H), 1,65 (s, 6 H), 0,45 (d, 3 H, J = 7,4 Hz). LC/MS: phương pháp 4 (ES+) RT 1,83 phút, 478,2 $(M+H)^+$.

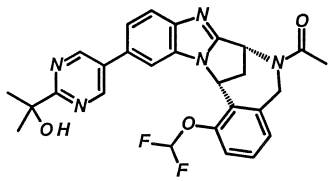
VÍ DỤ 77



1-[(7R,14R)-1-(diflometoxy)-11-[2-(2-hydroxypropan-2-yl)pyrimidin-5-yl]-5-metyl-5,14-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-6(7H)-yl]etanon

Để dung dịch ví dụ 74 (30 mg, 0,063 mmol) trong diclometan (0,5 mL) được bổ sung vào pyridin (50 µL). Làm mát hỗn hợp phản ứng đến 0°C và axetic anhydrit (0,5 mL) được thêm nhỏ giọt. Khuấy hỗn hợp phản ứng qua đêm ở nhiệt độ phòng. Nước và chất rắn $NaHCO_3$ được bổ sung và hỗn hợp được chiết bằng diclometan. Làm khô lớp hữu cơ kết hợp trên $MgSO_4$, lọc và cô đặc trong chân không để tạo ra 24 mg (74%) hợp chất nêu ở đề mục là hỗn hợp riêng của chất đồng phân không đối quang. LC/MS: phương pháp 3 (ES+) RT 3,53 phút và 3,70 phút, 520,3 $(M+H)^+$.

VÍ DỤ 78



1-[(7R,14R)-1-(diflometoxy)-11-[2-(2-hydroxypropan-2-yl)pyrimidin-5-yl]-5,14-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-6(7H)-yl]etanon

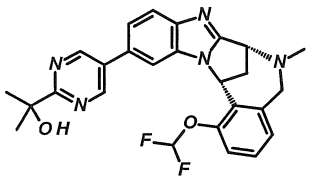
Để dung dịch chất trung gian 128 1 (300 mg, 0,48 mmol) trong metanol (7 mL) được bổ sung vào axit p-toluensulfonic monohyđrat (460 mg, 2,42 mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ. Làm bay hơi metanol trong chân không. Cặn được hòa tan trong DCM (2 mL). Rửa lớp hữu cơ với dung dịch

$NaHCO_3$ (3 x 1 mL) bão hòa, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô đặc trong chân không. Tinh chế sản phẩm thô bằng phương pháp HPLC-MS điều chế bazơ pha đảo để tạo ra 150 mg (61%) hợp chất nêu ở đề mục là chất bột màu trắng

LC/MS: phương pháp 3 có tính bazơ (ES+) RT 3,71 phút, 506 $(M+H)^+$.

LC/MS: phương pháp 4 có tính axit (ES+) RT 3,88 phút, 506 $(M+H)^+$.

VÍ DỤ 79

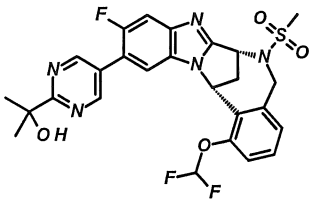


2-{5-[(7R,14R)-1-(diflometoxy)-6-metyl-5,6,7,14-tetrahydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-11-yl]pyrimidin-2-yl}propan-2-ol

Chất trung gian 129 (80 mg, 0,135 mmol) được xử lý theo quy trình tổng hợp đã mô tả trong ví dụ 78. Tinh chế sản phẩm thô bằng phương pháp HPLC-MS điều chế bazơ để tạo ra 2,4 mg (4%) hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn màu trắng.

LC/MS: phương pháp 3 có tính bazơ (ES+) RT 3,83 phút, 478,1 $(M+H)^+$.

VÍ DỤ 80



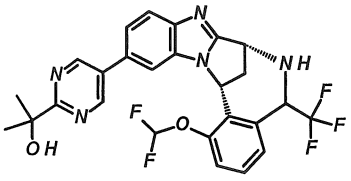
2-{5-[(7R,14R)-1-(diflometoxy)-10-flo-6-(metylsulfonyl)-5,6,7,14-tetrahydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-11-yl]pyrimidin-2-yl}propan-2-ol

Hợp chất ví dụ 16 (14,3 mg, 0,03 mmol) được hòa tan trong DCM (0,6 mL). Làm mát dung dịch ở -60°C trước khi bổ sung liên tục trietylamin (8,34 µL, 0,06 mmol) và dung dịch metanesulfonyl clorua (2,31 µL, 0,03 mmol) trong DCM (20 µL). Từ từ làm ấm dung dịch đến nhiệt độ phòng qua đêm. Làm ngưng phản ứng lại bằng cách thêm dung dịch NH_4Cl (1 mL) bão hòa và pha loãng với DCM (2 mL). Từ từ rửa lớp hữu cơ với dung dịch NH_4Cl (2 x 1 mL) bão hòa và dung dịch $NaHCO_3$ (2 x 1 mL) bão hòa, làm khô trên dung dịch Na_2SO_4 bão hòa, lọc và cô đặc trong chân không. Tinh chế cặn bằng HPLC-MS điều chế bazơ pha đảo tạo ra 11 mg (66%) hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn màu trắng.

LC/MS: phương pháp 3 (ES+) RT 4,07 phút, 560,13 $(M+H)^+$.

LC/MS: phương pháp 4 (ES+) RT 4,24 phút, 560,13 $(M+H)^+$.

VÍ DỤ 81



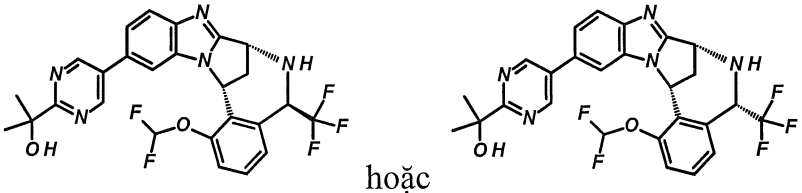
2-{5-[(7R,14R)-1-(diflometoxy)-5-(triflometyl)-5,6,7,14-tetrahydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-11-yl]pyrimidin-2-yl}propan-2-ol

Để dung dịch chất trung gian 130 (7 mg, 0,011 mmol) trong metanol (0,5 mL) được bổ sung vào axit p-toluensulfonic monohyđrat (10 mg, 0,053 mmol) và huyền phù đặc tạo thành được khuấy qua đêm. Sau đó pha loãng hỗn hợp phản ứng với diclometan và dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa. Hai pha được tách ra và lớp nước được chiết tiếp với diclometan. Dịch chiết hữu cơ gom được làm khô trên magiê sulphat, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm thô bằng HPLC-LCMS bazơ pha đảo, tạo ra 2,8 mg (49%) hợp chất nêu ở đề mục theo tỷ lệ 83/17 của chất đồng phân không đối quang.

LC/MS: phương pháp 3 (ES+) RT 4,1 phút, 532,2 $(M+H)^+$.

LC/MS: phương pháp 4 (ES+) RT 2,66 phút, 532,2 $(M+H)^+$.

VÍ DỤ 82



hoặc

2-{5-[(5R,7R,14R)-1-(diflometoxy)-5-(triflometyl)-5,6,7,14-tetrahydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-11-yl]pyrimidin-2-yl}propan-2-ol

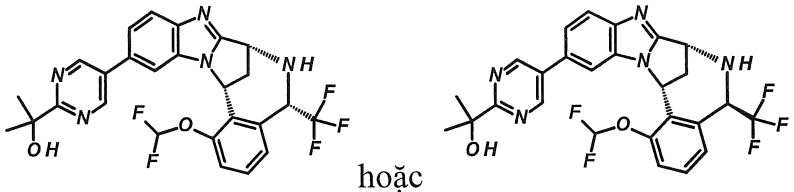
Hoặc

2-{5-[(5S,7R,14R)-1-(diflometoxy)-5-(triflometyl)-5,6,7,14-tetrahydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-11-yl]pyrimidin-2-yl}propan-2-ol

Để dung dịch chất trung gian 131 (4,8 mg, 0,0074 mmol) trong metanol (0,5 mL) được bổ sung vào axit p-toluensulfonic monohyđrat (7,1 mg, 0,037 mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng qua đêm. Làm bay hơi dung dịch metanon ở nhiệt độ phòng trong chân không. Tinh chế sản phẩm thô bằng HPLC-LCMS bazơ pha đảo, tạo ra

3,9 mg (99%) hợp chất nêu ở đề mục là chất dầu màu vàng nhạt. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,72 (m, 2 H), 7,17 (s, 1 H), 7,03 (m, 4H), 6,86 (m, 2 H), 6,38 (m, 1 H), 5,32 (m; 1H); 4,61 (m, 1 H), 4,51 (m, 1 H), 3,48 (m, 1 H), 2,83 (m, 1 H), 2,41 (m, 1 H), 1,62 (m, 6 H). LC/MS: phương pháp 3 (ES+) RT 2,33 phút, 532,2 $(M+H)^+$. LC/MS: phương pháp 4 (ES+) RT 2,35 phút, 532,2 $(M+H)^+$.

VÍ DỤ 83



hoặc

2-{5-[(5R,7R,14R)-1-(diflometoxy)-5-(triflometyl)-5,6,7,14-tetrahydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-11-yl]pyrimidin-2-yl}propan-2-ol

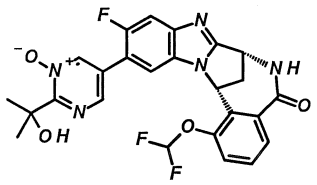
hoặc

2-{5-[(5S,7R,14R)-1-(diflometoxy)-5-(triflometyl)-5,6,7,14-tetrahydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-11-yl]pyrimidin-2-yl}propan-2-ol

Để dung dịch chất trung gian 132 (23 mg) trong metanol (1 mL) được bổ sung vào axit p-toluensulfonic monohyđrat (34 mg). Khuấy hỗn hợp phản ứng qua đêm. Làm bay hơi metanol ở nhiệt độ phòng trong chân không. Tinh chế sản phẩm thô bằng HPLC-MS điều chế bazơ pha đảo, tạo ra 15 mg (80%) hợp chất nêu ở đề mục là chất dầu màu vàng nhạt.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,93 (m, 2 H), 7,97 (m, 1 H), 7,51 (m, 2 H), 7,33 (m, 2 H), 7,23 (m, 1 H), 6,77 (m, 1 H), 6,32 (m, 1 H), 4,91 (m, 1 H), 4,68 (m, 1 H), 3,39 (m, 1 H), 3,21 (m, 1 H), 2,67 (m, 1 H), 2,54 (m, 1 H), 1,63 (m, 6 H). LC/MS: phương pháp 4 (ES+) RT 2,33 phút, 532,2 $(M+H)^+$. LC/MS: phương pháp 3 (ES+) RT 2,59 phút, 532,2 $(M+H)^+$.

VÍ DỤ 84



(7R,14R)-1-(diflometoxy)-10-flo-11-[2-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-oxidopyrimidin-5-yl]-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-

b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on

Để dung dịch ví dụ 1 (10 mg, 0,02 mmol) trong DCM (0,5 mL) được bổ sung axit m-cloperbenzoic (57 mg, 0,33 mmol) và $NaHCO_3$ (14 mg, 0,16 mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường xung quanh trong 24 giờ. Pha loãng hỗn hợp với DCM (1 mL) và rửa với dung dịch $NaHCO_3$ (1 mL) bão hòa và nước muối (1 mL), và cô đặc trong chân không. Tinh chế sản phẩm thô bằng phương pháp sắc ký LC-2D MS dưới dạng axit (axit fomic) theo để tạo ra 0,5 mg (5 %) hợp chất nêu ở đề mục.

LC/MS: phương pháp 4 (ES+) RT 5,30 phút, 512,2 $(M+H)^+$.

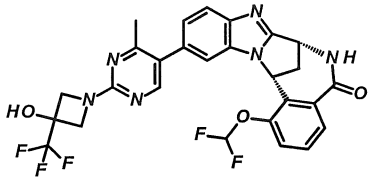
Phương pháp phân tích sử dụng cho quá trình tách:

semi HPLC điều chế cột: Sunfire prep C18 5µm 10x150 mm cột

Građien: 98% Dung môi A (Nước, axetonitril, Axit fomic (95/5/0,5, v/v/v)) vào 90% Dung môi B (Axetonitril, Axit fomic (99,3/0,7, v/v)) trong 9 phút giữ 90% B trong 4 phút.

Tốc độ chảy: 7 ml/ phút

VÍ DỤ 85

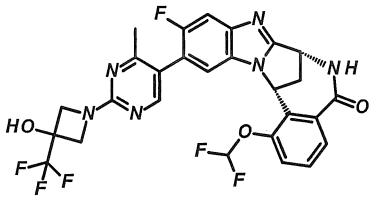


(7R,14R)-1-(diflometoxy)-11-{2-[3-hydroxy-3-(triflometyl)azetidin-1-yl]-4-metylpyrimidin-5-yl}-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on

Hợp chất ví dụ 11 (350 mg, 0,93 mmol) và chất trung gian thô 133 (1,00 g, 2,8 mmol) được hòa tan trong dioxan (10mL) và K_3PO_4 (592 mg, 2,79 mmol) trong nước (1mL) được thêm vào, khử khí và đặt trong môi trường nitơ trước khi thêm tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (44 mg, 0,047 mmol) và trixyclohexylphotphoni tetrafloborat (42 mg, 0,11 mmol) vào. Nung nóng hỗn hợp trong 105°C trong môi trường nitơ trong 18 giờ. Hỗn hợp được phân tách giữa EtOAc và nước (50mL each), tách và làm khô pha hữu cơ với (Magiê sulfat), lọc và cô đặc trong chân không. Tinh chế cặn bằng phương pháp sắc ký (silic đioxit 25 g, 0-15% građien của metanol trong diclometan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn màu trắng nhạt (240 mg, hiệu suất 45%). LC/MS: phương pháp 3: RT 1,90phút, m/z 573. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-

d_6) δ 9,13 (d, J = 6,8 Hz; 1H); 8,31 – 8,13 (m, 2 H); 7,89 – 7,24 (m, 6H), 7,18 (dd, J = 8,4, 1,7 Hz; 1H); 6,30 (d, J = 7,0 Hz; 1H); 4,88 (t, J = 6,7 Hz; 1H); 4,31 (d, J = 10,5 Hz, 2H), 4,08 (d, J = 10,2 Hz, 2H), 3,48 (dt, J = 13,6, 7,0 Hz; 1H); 2,73 (d, J = 13,4 Hz; 1H); 2,29 (s, 3H).

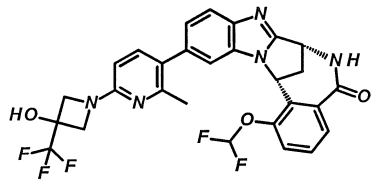
VÍ DỤ 86



(7R,14R)-1-(diflometoxy)-10-flo-11-{2-[3-hydroxy-3-(triflometyl)azetidin-1-yl]-4-metylpyrimidin-5-yl}-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế từ hợp chất ví dụ 10 và chất trung gian 133 theo quy trình tổng hợp đã mô tả trong ví dụ 85 để tạo ra chất rắn màu trắng nhạt. ^{1}H NMR (500 MHz, dung dịch clorofom-d) δ 8,44 (d, J = 7,9 Hz; 1H); 8,09 (br s; 1H); 7,53 - 7,41 (m, 2 H); 7,40 - 7,33 (m; 1H); 7,16 (br s; 1H); 6,77 (t, J = 72,6 Hz; 1H); 6,32 (d, J = 7,0 Hz; 1H); 4,97 (s; 1H); 4,52 (d, J = 10,1 Hz, 2H), 4,24 (d, J = 10,2 Hz, 2H), 3,57 - 3,40 (m; 1H); 2,87 (d, J = 13,3 Hz; 1H); 2,26 (s, 3H). LCMS; Phương pháp 8, RT = 2,78 phút, m/z = 591,0.

VÍ DỤ 87

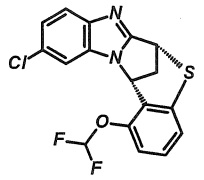


(7R,14R)-1-(diflometoxy)-11-{6-[3-hydroxy-3-(triflometyl)azetidin-1-yl]-2-metylpyridin-3-yl}-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on

Chất trung gian 135 (500 mg, 1,39 mmol) và Ví dụ 11 (300 mg, 0,80 mmol) được xử lý theo quy trình tổng hợp đã mô tả trong ví dụ 86. Sau khi tinh chế bằng HPLC điều chế, thu được hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn màu trắng (30 mg). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,14 (d, J = 6,8 Hz; 1H); 8,24 (dd, J = 5,9, 3,5 Hz; 1H); 7,76 – 7,24 (m, 7H), 7,13 (dd, J = 8,4, 1,7 Hz; 1H); 6,44 (d, J = 8,4 Hz; 1H); 6,29 (d, J = 7,1 Hz; 1H); 4,88 (t, J = 6,7 Hz; 1H); 4,24 (d, J = 9,6 Hz, 2H), 3,98 (d, J = 9,6 Hz, 2H), 3,48 (dt, J =

13,5, 6,9 Hz; 1H); 2,73 (d, J = 13,3 Hz; 1H); 2,28 (s, 3H). LC/MS: phương pháp 3: RT 2,02 phút, m/z 572.

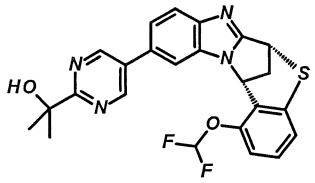
VÍ DỤ 88



(6R,12R)-2-clo-11-(diflometoxy)-6H,12H-6,12-metanobenzimidazo[2,1-c][1,4]benzothiazepin

Chất trung gian 136, (1,90 g, 3,35 mmol) được hòa tan trong THF khô (20mL), làm mát đến 0°C trong môi trường nitơ và N,N-diisopropyletylamin (0,76 mL, 4,4 mmol) và sau đó bổ sung metanesulfonyl clorua (0,31 mL, 4,0 mmol) vào và khuấy hỗn hợp trong 1 giờ cho đến khi phép phân tích TLC cho thấy sự chuyển hóa thành mesylat hoạt động nhanh hơn. Dung dịch natri etoxit 21%wt trong etanol (2,5 mL, 6,7 mmol) được bổ sung vào và làm ấm hỗn hợp đến nhiệt độ môi trường xung quanh bằng cách khuấy qua đêm. Bổ sung một phần dung dịch natri etoxit (2,5 mL) nữa vào và khuấy trong 48 giờ. Cô đặc hỗn hợp trong chân không, sau đó phân tách giữa diclometan và dung dịch natri bicacbonat (mỗi lần 75mL). Pha hữu cơ được làm khô (natri sunfat), lọc và cô đặc trong chân không. Tinh chế bằng phương pháp sắc ký (silic đioxit, isohexan/ DCM 0-100% građien, sau đó là 0-10% etyl axetat trong DCM) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn màu hồng (670 mg, hiệu suất 55%). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,77 – 7,46 (m, 2 H); 7,49 (t, 1H, J_{H-F} = 73,4 Hz), 7,35 (d, J = 2,1 Hz; 1H); 7,31 – 7,11 (m, 2 H); 7,01 – 6,89 (m; 1H); 6,01 (d, J = 5,3 Hz; 1H); 4,97 (d, J = 5,0 Hz; 1H); 3,50 – 3,34 (m; 1H); 2,66 (d, J = 12,2 Hz, 1H). LC/MS: phương pháp 3: RT 2,16 phút, m/z 365/367.

VÍ DỤ 89

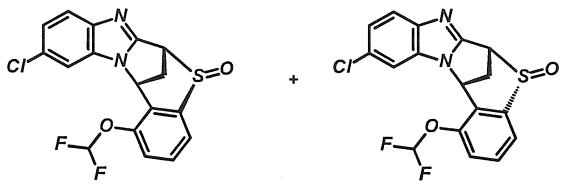


2-{5-[(6R,12R)-11-(diflometoxy)-6H,12H-6,12-metanobenzimidazo[2,1-c][1,4]benzothiazepin-2-yl]pyrimidin-2-yl}propan-2-ol

Hợp chất ví dụ 88 (100 mg, 0,25 mmol) và tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (13 mg, 0,014 mmol), trixyclohexylphotphoni tetrafloborat (13 mg, 0,033 mmol) và axit

2-(1-hydroxy-1-metyletyl)pirimidin-5-boronic pinacol este (116 mg, 0,44 mmol) được bổ sung cho ống vi ba, thêm dioxan (3mL) và tiếp tục bổ sung K_3PO_4 (174 mg, 0,82 mmol) hòa tan trong nước (300µL) và đặt bình trong môi trường nitơ. Nung nóng hỗn hợp trong 140°C trong môi trường nitơ trong kỹ thuật vi ba (áp suất 3bar) cho đến khi LCMS cho thấy phản ứng đã hoàn thành (thông thường là trong 1 giờ). Tinh chế bằng phương pháp sắc ký (silic đioxit, 0 đến 10% metanol građien trong diclometan) tiếp tục bằng cách thêm sắc ký cột (silic đioxit, EtOAc, 0 đến 7% građien của metanol) thu được hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn màu trắng (105 mg, hiệu suất 82%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,07 (s, 2 H); 7,82 – 7,35 (m, 4H), 7,26 (t, J = 8,1 Hz; 1H); 6,96 (dd, J = 8,1, 4,2 Hz, 2H), 6,08 (d, J = 5,3 Hz; 1H); 5,13 (s; 1H); 5,06 – 4,97 (m; 1H); 3,47 (dt, J = 12,2, 5,4 Hz; 1H); 2,71 (d, J = 12,3 Hz; 1H); 1,55 (s, 6H). LC/MS: phương pháp 3: RT 2,02 phút, m/z 467,0.

VÍ DỤ 90 VÀ VÍ DỤ 91



Ví dụ 90: (6R,7R,12S)-2-clo-11-(diflometoxy)-6H,12H-6,12-metanobenzimidazo[2,1-c][1,4]benzothiazepin 7-oxit

Ví dụ 91: (6R,7S,12S)-2-clo-11-(diflometoxy)-6H,12H-6,12-metanobenzimidazo[2,1-c][1,4]benzothiazepin 7-oxit

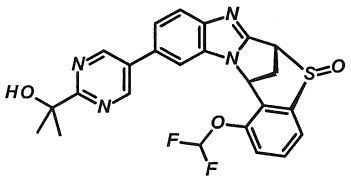
Hợp chất ví dụ 88 (1,00 g, 2,741 mmol) được hòa tan trong diclometan (15 mL), bổ sung dung dịch natri bicacbonat bão hòa (5 mL) vào và khuấy mạnh, axit 3-meta-cloperoxybenzoic (645 mg, 2,88 mmol, 77%) được bổ sung vào và khuấy hỗn hợp trong 2 giờ. Tách các lớp và làm khô pha hữu cơ (natri sulfat), lọc và cô đặc trong chân không. Tinh chế bằng phương pháp sắc ký (silic đioxit, diclometan 0 đến 5% metanol) tạo ra các hợp chất nêu ở đề mục. Chất đồng phân không đối quang chính, ví dụ 90, rửa giải lần thứ nhất (771 mg, 74%) và sau đó là chất đồng phân không đối quang phụ, ví dụ 91 (44 mg, 4%).

Ví dụ 90, Chất đồng phân không đối quang chính: ^{1}H NMR (300 MHz, dung dịch clorofom-d) δ 7,61 (d, J = 8,7 Hz; 1H); 7,54 – 7,42 (m, 2 H); 7,37 (d, J = 2,0 Hz; 1H); 7,32 – 7,15 (m, 2 H); 6,77 (dd, J = 72,7, 71,8 Hz; 1H); 5,98 (d, J = 5,4 Hz; 1H); 4,90 (d, J = 5,3 Hz; 1H); 3,70 (d, J = 13,0 Hz; 1H); 3,43 (dt, J = 13,1, 5,4 Hz, 1H). LC/MS: phương

pháp 3: RT 1,93 phút, m/z 381,0/383,0.

Ví dụ 91, chất đồng phân không đối quang phụ: ^{1}H NMR (300 MHz, dung dịch clorofom-d) δ 7,73 – 7,60 (m, 2 H); 7,47 (t, J = 8,1 Hz; 1H); 7,39 (d, J = 2,0 Hz; 1H); 7,25 – 7,15 (m, 2 H); 6,77 (dd, J = 72,7, 71,8 Hz; 1H); 5,95 (d, J = 5,6 Hz; 1H); 5,08 (d, J = 6,3 Hz; 1H); 3,44 (dt, J = 13,6, 6,0 Hz; 1H); 2,85 (d, J = 13,5 Hz, 1H). LC/MS: phương pháp 3: RT 1,80 phút, m/z 381,0/383,0.

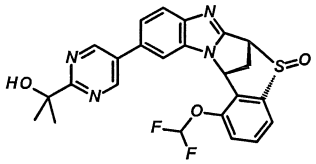
VÍ DỤ 92



2-{5-[(6R,7R,12S)-11-(diflometoxy)-7-oxido-6H,12H-6,12-metanobenzimidazo[2,1-c][1,4]benzothiazepin-2-yl]pyrimidin-2-yl}propan-2-ol

Hợp chất ví dụ 90 (56 mg, 0,147 mmol) và axit 2-(1-hydroxy-1-metyletyl)pirimidin-5-boronic pinacol este được xử lý theo quy trình tổng hợp đã mô tả trong ví dụ 89. Sắc ký cột nhanh (silic đioxit, 0 đến 5% građien của metanol trong điclometan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn màu nâu nhạt (12 mg, hiệu suất 17%). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,98 (s, 2 H); 7,79 – 7,60 (m, 2 H); 7,58 – 7,44 (m, 4H), 7,34 (q, J = 4,3 Hz; 1H); 6,10 (d, J = 4,7 Hz; 1H); 5,22 (d, J = 4,5 Hz; 1H); 5,05 (s; 1H); 3,51 – 3,30 (m, 2 H); 1,47 (s, 6H). LC/MS: phương pháp 3: RT 1,59 phút, m/z 483,0

VÍ DỤ 93

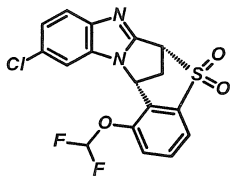


2-{5-[(6R,7S,12S)-11-(diflometoxy)-7-oxido-6H,12H-6,12-metanobenzimidazo[2,1-c][1,4]benzothiazepin-2-yl]pyrimidin-2-yl}propan-2-ol

Hợp chất ví dụ 91 (44 mg, 0,15 mmol) và axit 2-(1-hydroxy-1-metyletyl)pirimidin-5-boronic pinacol este được xử lý theo quy trình tổng hợp đã mô tả trong ví dụ 89. Sắc ký cột nhanh (silic đioxit, 0 đến 5% građien metanol trong diclometan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn màu nâu nhạt (15 mg, hiệu suất 27%). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,08 (s, 2 H); 7,89 – 7,49 (m, 6H), 7,40 – 7,23 (m; 1H); 6,08 (d, J = 5,5 Hz; 1H); 5,46 (d, J = 6,2 Hz; 1H); 5,12 (s; 1H); 3,44 (dt, J =

13,6, 6,0 Hz; 1H); 2,93 (d, J = 13,8 Hz; 1H); 1,55 (s, 6H). LC/MS: phương pháp 3: RT 1,56 phút, m/z 483,0.

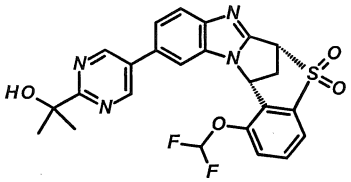
VÍ DỤ 94



(6R,12R)-2-clo-11-(diflometoxy)-6H,12H-6,12-metanobenzimidazo[2,1-c][1,4]benzothiazepin 7,7-dioxit

Hợp chất ví dụ 88 (240 mg, 0,66 mmol) được xử lý theo quy trình tổng hợp đã mô tả trong ví dụ 90/91 với 2 đương lượng mCPBA. Thu được hợp chất nêu ở đề mục thu được sau khi sắc kí là chất rắn màu trắng (196 mg, hiệu suất 76%). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,75 – 7,60 (m, 3H), 7,56 (t, 1H, J_{H-F} =72,7 Hz), 7,53 – 7,45 (m; 1H); 7,41 (dd, J = 2,1, 0,5 Hz; 1H); 7,26 (dd, J = 8,7, 2,1 Hz; 1H); 6,12 (d, J = 5,4 Hz; 1H); 5,61 (d, J = 5,7 Hz; 1H); 3,75 (dt, J = 13,6, 5,8 Hz; 1H); 3,52 (d, J = 13,6 Hz, 1H). LC/MS: phương pháp 3: RT 1,86 phút, m/z 397,0/399,0.

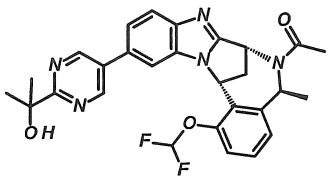
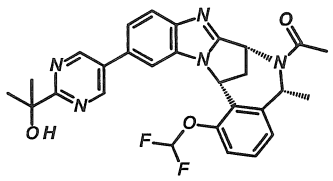
VÍ DỤ 95



2-{5-[(6R,12R)-11-(diflometoxy)-7,7-dioxido-6H,12H-6,12-metanobenzimidazo[2,1-c][1,4]benzothiazepin-2-yl]pyrimidin-2-yl}propan-2-ol

Hợp chất ví dụ 94 (198 mg, 0,50 mmol) và axit 2-(1-hydroxy-1-metyletyl)pirimidin-5-boronic pinacol este được xử lý theo quy trình tổng hợp đã mô tả trong ví dụ 89 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục sau khi sắc ký là chất rắn màu trắng nhạt (90 mg, hiệu suất 36%). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,08 (s, 2 H); 7,91 – 7,79 (m; 1H); 7,74 – 7,58 (m, 5H), 7,54 – 7,41 (m; 1H); 6,17 (d, J = 5,4 Hz; 1H); 5,63 (d, J = 5,7 Hz; 1H); 5,13 (s; 1H); 3,87 – 3,70 (m; 1H); 3,56 (d, J = 13,5 Hz; 1H); 1,55 (s, 6H). LC/MS: phương pháp 3: RT 1,72 phút, m/z 499,0.

VÍ DỤ 96

hoặc

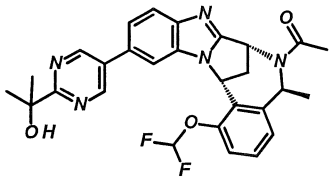
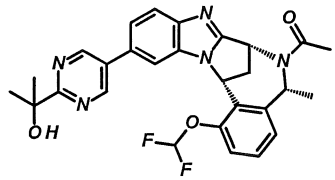
1-[(5R,7R,14R)-1-(diflometoxy)-11-[2-(2-hydroxypropan-2-yl)pyrimidin-5-yl]-5-metyl-5,14-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-6(7H)-yl]etanon

Hoặc

1-[(5S,7R,14R)-1-(diflometoxy)-11-[2-(2-hydroxypropan-2-yl)pyrimidin-5-yl]-5-metyl-5,14-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-6(7H)-yl]etanon

Để dung dịch ví dụ 76 (22 mg, 0,046 mmol) và pyridin (5 µL, 0,06 mmol) trong diclometan (0,5 mL), làm mát ở 0°C, được bổ sung vào axetic anhydrit (460 µL; 4,6 mmol). Phản ứng được để đạt nhiệt độ môi trường xung quanh và khuấy qua đêm. Đổ hỗn hợp phản ứng dạng thô vào nước đá (2 mL), trước khi trung hòa bằng chất rắn $NaHCO_3$. Chiết lớp nước bằng etyl axetat (2 x 2 mL). Làm khô lớp hữu cơ kết hợp trên Na_2SO_4, lọc và cô đặc trong chân không. Cặn được hấp thụ trong di-isopropyl ete và cô đặc trong chân không. Hòa tan chất rắn còn lại trong 1-4 dioxan/nước (hỗn hợp theo tỷ lệ 1:1, tổng khối lượng là 5 mL) trước khi đông khô để tạo ra 21 mg (90 %) hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn màu trắng. LC/MS: phương pháp 3 (ES^+): RT 2,18 phút, $[M+H]^+$= 520,2

VÍ DỤ 97

hoặc

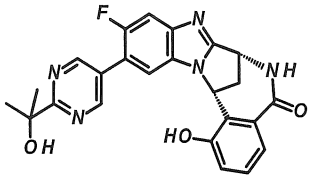
1-[(5R,7R,14R)-1-(diflometoxy)-11-[2-(2-hydroxypropan-2-yl)pyrimidin-5-yl]-5-metyl-5,14-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-6(7H)-yl]etanon

hoặc

1-[(5S,7R,14R)-1-(diflometoxy)-11-[2-(2-hydroxypropan-2-yl)pyrimidin-5-yl]-5-metyl-5,14-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-6(7H)-yl]etanon

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế từ Hợp chất ví dụ 75 (2,3 mg, 4,8 µmol) bằng phương pháp trong ví dụ 96. Tinh chế sản phẩm thô bằng HPLC-LCMS bazơ pha đảo điều chế, tạo ra 2,1 mg (90%) hợp chất nêu ở đề mục là chất dầu không màu. LC/MS: phương pháp 3 (ES+): RT 2,20 phút, $[M+H]^+$= 520,2.

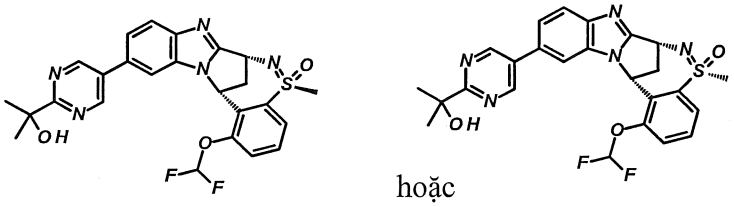
VÍ DỤ 98



(7R,14R)-10-flo-1-hydroxy-11-[2-(2-hydroxypropan-2-yl)pyrimidin-5-yl]-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on

Hợp chất ví dụ 1 (300 mg, 0,61 mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (10 mL/mmol) khô. Làm mát dung dịch đến 0°C và natri bis(trimetylsilyl)amit (5 đương lượng, 3,03 mmol) được thêm vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 0°C trong 30 phút và qua đêm ở nhiệt độ phòng. Làm mát hỗn hợp phản ứng đến 0°C và ngừng lại với nước (5 mL). Làm bay hơi tetrahydrofuran; đưa lớp nước vào pH 6-7 bằng cách thêm 0,1N HCl và chiết bằng etyl axetat (3 x 10 mL). Làm khô lớp hữu cơ trên $MgSO_4$, lọc và cô đặc trong chân không. Tinh chế cặn qua gel axit silixic (5-10% MeOH trong DCM), tạo ra 85 mg (31%) hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn màu trắng. LC/MS: phương pháp 3 (ES+): RT 1,64 phút, $[M+H]^+$= 446,2. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,56 (s, 1 H), 8,97 (d, J = 1,5 Hz, 2 H), 8,93 (d, J = 7,0 Hz, 1 H), 7,79 (dd, J1 = 8,0 Hz, J2 = 1,0 Hz, 1 H), 7,71 (d, J = 7,0 Hz, 1 H), 7,63 (d, J = 11,5 Hz, 1 H), 7,20 (t, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,10 (dd, J1 = 8,0 Hz, J2 = 1,2 Hz, 1 H), 6,41 (d, J = 7,0 Hz, 1 H), 5,14 (s, 1 H), 4,87 (t, J = 6,9 Hz, 1 H), 3,42 (m, 1 H), 2,68 (d, J = 13,2 Hz, 1 H), 1,56 (s, 6 H).

VÍ DỤ 99



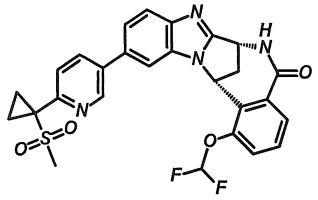
hoặc

2-{5-[(7R,14R)-1-(diflometoxy)-5-metyl-5-oxido-7,14-dihydro-7,14-metano-5λ-4-benzimidazo[2,1-d][1,2,5]benzothiadiazoxin-11-yl]pyrimidin-2-yl}propan-2-ol

Để dung dịch chất trung gian 142 (8 mg) trong MeOH (5 mL) được bổ sung vào axit p-toluen sulfonic monohyđrat (18,6 mg, 0,1 mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường xung quanh qua đêm. Làm bay hơi metanol và cặn được hấp thụ trong DCM (5 mL). Rửa lớp hữu cơ với hỗn hợp dung dịch natri bicacbonat bão hòa và nước ~50/50 (3mL). Làm khô lớp hữu cơ trên $MgSO_4$, lọc và cô đặc trong chân không.

Tinh chế sản phẩm thô bằng phương pháp LCMS pha đảo điều chế tạo ra 3,7 mg (57%) hợp chất nêu ở đề mục chất rắn màu vàng nhạt. LC/MS: phương pháp 3 (ES+): RT 2,02 phút, [M+H]+= 512,1. ^{1}H NMR (300 MHz, MeOD-d_4) δ 9,04 (s, 2 H), 7,99 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,94 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 7,84 (dd, J1 = 6,4 Hz, J2 = 2,4 Hz, 1 H), 7,75 (s, 1 H), 7,69 (d, J = 6,4 Hz, 1 H), 7,68 (s, 1 H), 7,36 (t, J = 72,6 Hz, 1 H), 6,87 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 5,34 (d, J = 5,1 Hz, 2 H), 3,61 (m, 1 H), 3,56 (s, 3 H), 2,95 (d, J = 13,2 Hz, 1 H), 1,65 (s, 6 H).

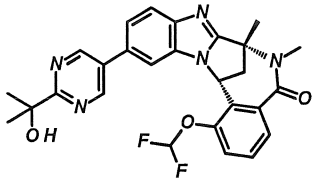
VÍ DỤ 100



(7R,14R)-1-(diflometoxy)-11-{6-[1-(metylsulfonyl)xyclopropyl]pyridin-3-yl}-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on

Hợp chất ví dụ 11 (30 mg, 0,08 mmol), bis(pinacolato)diboron (25 mg, 0,096 mmol), kali axetat (24 mg, 0,24 mmol), trixyclohexylphotphoni tetrafloborat (7 mg, 0,019 mmol) và tris(dibenzenylidenaxeton)dipaladi(0) (7 mg, 0,008 mmol) được trộn vào nhau trong khử khí dioxan (1 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 80°C trong 24 giờ. Chất trung gian 143 (29 mg, 0,08 mmol), [1,1'-bis(diphenylphosphino)ferroxen]diclopaladi(II) (4 mg, 0,006 mmol), xesi cacbonat (52 mg, 0,16 mmol) và nước (0,11 mL) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 95°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong chân không và sản phẩm thô này được tinh chế bằng cách LCMS điều chế bazơ pha đảo tạo ra 8 mg (19%) hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn màu trắng. LC/MS: phương pháp 3 (ES+): RT 1,19 phút, [M+H]+= 537,1. ^{1}H NMR (300 MHz, MeOD-d_4) δ 8,90 (s, 1 H), 8,36 (dd, J = 7,0, 1,3 Hz, 1 H), 8,23 (dd, J = 8,2, 1,7 Hz, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 7,88 (m, 3 H), 7,55 (m, 2 H), 7,35 (t, J = 72,8 Hz, 1 H), 6,74 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 5,27 (d, J = 6,7 Hz, 1 H), 3,67 (m, 1 H), 3,04 (s, 3 H), 3,01 (d, J = 13,6 Hz, 1 H), 1,87 (s, 2 H), 1,58 (m, 2 H).

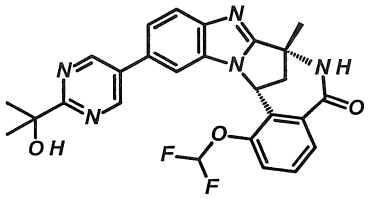
VÍ DỤ 101



(7R,14R)-1-(diflometoxy)-11-[2-(2-hydroxypropan-2-yl)pyrimidin-5-yl]-6,7-dimetyl-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on

Chất trung gian 149 (55 mg, 0,14 mmol), axit 2-(1-hydroxy-1-metyletyl)pirimidin-5-boronic pinacol este (75 mg, 0,27 mmol), trixyclohexylphotphoni tetrafloborat (12 mg, 0,033 mmol), tris(dibenzenylidenaxeton)dipaladi(0) (12 mg, 0,014 mmol), kali triphosphat (60 mg, 0,27 mmol) và nước (0,22 mL) đã được trộn lại trong khử khí 1,4-dioxan (2,2 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 130°C trong môi trường nitơ trong 3 giờ. Cô đặc từng phần hỗn hợp phản ứng và tinh chế qua gel axit silixic (Heptan:EtOAc 75 đến 100%), tạo ra 63 mg (93%) hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn màu trắng. LC/MS: phương pháp 3 (ES+): RT 2,19 phút, $[M+H]^+$= 506,2. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,96 (s, 2 H), 8,55 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,93 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 7,82 (s, 1 H), 7,54 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,49 (t, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,35 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 6,90 (t, J = 72,7 Hz, 1 H), 6,23 (d, J = 6,0 Hz, 1 H), 4,70 (bs, 1 H), 3,46 (m, 4 H), 3,14 (d, J = 13,5 Hz, 1 H), 2,22 (s, 3 H), 1,68 (s, 6 H).

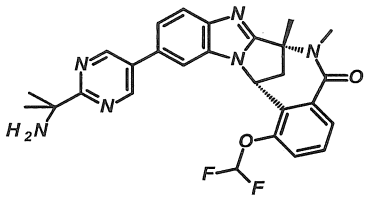
VÍ DỤ 102



(7R,14R)-1-(diflometoxy)-11-[2-(2-hydroxypropan-2-yl)pyrimidin-5-yl]-7-metyl-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế từ chất trung gian 148 (29 mg, 0,08 mmol) và axit 2-(1-hydroxy-1-metyletyl)pirimidin-5-boronic pinacol este (41 mg, 0,15 mmol) theo quy trình đã mô tả trong ví dụ 101. Tinh chế sản phẩm thô bằng phương pháp HPLC điều chế bazơ pha đảo, tạo ra 6 mg (13%) hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn màu trắng. LC/MS: phương pháp 3 (ES+): RT 2,05 phút, $[M+H]^+$= 492. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,95 (s, 2 H), 8,48 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 8,04 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,79 (s, 1 H), 7,66 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,55 (t, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,45 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 6,93 (t, J = 72,8 Hz, 1 H), 6,52 (d, J = 4,3 Hz, 1 H), 3,67 (s, 1 H), 3,50 (m, 1 H), 3,09 (d, J = 13,3 Hz, 1 H), 2,31 (s, 3 H), 1,68 (s, 6 H).

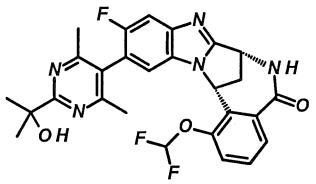
VÍ DỤ 103



(7R,14R)-11-[2-(2-aminopropan-2-yl)pyrimidin-5-yl]-1-(diflometoxy)-6,7-dimetyl-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on

Để dung dịch chất trung gian 150 (13 mg, 0,022 mmol) trong DMF (0,5 mL), ở 0°C, được bổ sung vào natri hydrua (60% mineral oil) (0,88 mg, 0,022 mmol) ở 0°C và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Sau đó thêm Iodometan (3 mg, 0,022 mmol) vào và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng HPLC-MS điều chế bazơ pha đảo để tạo ra 7 mg (0,012 mmol, 53%) là chất rắn màu trắng. Chất trung gian được bổ sung dung dịch DCM/axit trifloaxetic (tỷ lệ 1:1, 0,25 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường xung quanh trong 1 giờ trước khi bổ sung dung dịch $NaHCO_3$ (1 mL) bão hòa. Chiết lớp nước bằng DCM (2 x 2 mL). Làm khô lớp hữu cơ kết hợp trên $MgSO_4$, lọc và cô đặc trong chân không. Tinh chế cặn bằng HPLC-MS điều chế bazơ pha đảo, tạo ra 2,2 mg (38%) hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn màu be. LCMS Phương pháp 3 (ES+): RT 1,99 phút, $[M+H]^+$= 505.

VÍ DỤ 104

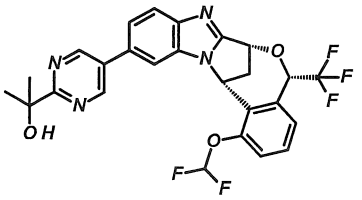


(7R,14R)-1-(diflometoxy)-10-flo-11-[2-(2-hydroxypropan-2-yl)-4,6-dimetylpyrimidin-5-yl]-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on

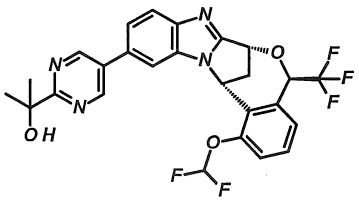
Hợp chất ví dụ 1 (25 mg, 0,052 mmol) được hòa tan trong hỗn hợp tỷ lệ 1:1 TFA/MeCN (0,53 mL) trong lọ thủy tinh 4 mL. $[Ir\{dF(CF_3)ppy\}_2(dtbpy)]PF_6$ (1,175 mg, 0,00105 mmol, Aldrich) và tert-butyl peroxyaxetat (41,5 mg, 0,16 mmol, 50% dung dịch trong rượu mùi kim loại, 3,0 đương lượng, Aldrich) sau đó được thêm vào. Hỗn hợp được khử khí với khi argon trong 5 phút, sau đó được chiếu xạ bằng điốt phát sáng màu xanh (460 nm ánh sáng nhìn thấy được, trên thiết bị OSRAM Oslon SSL 80 royal-blue, 1000 mA, ~1 W) cho đến khi phép phân tích UPLC-MS cho biết đã hoàn thành việc tiêu thụ sản phẩm ban đầu (12 giờ). Loại bỏ dung môi bằng cách bay hơi để tạo ra là chất

dạng dầu màu da cam. Tinh chế bằng phương pháp sắc ký điều chế (chế độ axit, građien từ 30% MeCN trong 0,1% TFA trong nước đến 95% MeCN) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là chất dầu không màu (5,8 mg, hiệu suất 21 %). LC/MS: phương pháp 4 (ES+): RT: 2,41 phút, [M+H]+= 524,2. LC/MS: phương pháp 3 (ES+): RT: 2,21 phút, [M+H]+= 524,2. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ 8,26 (t, J = 4,7 Hz, 1 H), 7,52 (d, J = 9,9 Hz, 1 H), 7,42 (m, 3 H), 7,05 (dd, J = 73,6, 72,1 Hz, 1 H), 6,43 (d, J = 7,1 Hz, 1 H), 4,97 (d, J = 6,7 Hz, 2 H), 3,54 (s, 1 H), 3,49 (m, 1 H), 2,80 (d, J = 13,6 Hz, 1 H), 2,37 (s, 3 H), 2,17 (s, 3 H), 1,59 (s, 6 H).

VÍ DỤ 105 VÀ VÍ DỤ 106



và



2-{5-[(5R,7R,14R)-1-(diflometoxy)-5-(triflometyl)-5,14-dihydro-7H-7,14-metanobenzimidazo[2,1-d][2,5]benzoxazoxin-11-yl]pyrimidin-2-yl}propan-2-ol

và

2-{5-[(5S,7R,14R)-1-(diflometoxy)-5-(triflometyl)-5,14-dihydro-7H-7,14-metanobenzimidazo[2,1-d][2,5]benzoxazoxin-11-yl]pyrimidin-2-yl}propan-2-ol

Chất trung gian 155 (50 mg, 0,091 mmol) được hòa tan trong toluen (1 mL), xyanometylentributylphosphoran (100 µL, 0,1 mmol) được thêm vào. Khuấy huyền phù đặc qua đêm ở 100°C. Ngoài ra, bổ sung xyanometylentributylphosphoran (100 µL, 0,1 mmol) vào và khuấy hỗn hợp phản ứng qua đêm ở 100°C để hoàn thành phản ứng. Bay hơi dung môi và phân tách sản phẩm thô vào EtOAc (2 mL) và nước (1 mL). Chiết lớp nước bằng EtOAc (2 x 1 mL). Làm khô lớp hữu cơ kết hợp trên $MgSO_4$, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế cặn bằng HPLC-MS pha đảo bazơ tiếp tục bằng HPLC-MS pha đảo axit. Hấp thụ từng đồng phân không đối quang trong EtOAc (1 mL) và trung hòa dung dịch $NaHCO_3$ (1 mL) bão hòa. Chiết lớp nước bằng EtOAc (2 x 1 mL). Các lớp hữu cơ được làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra chất đồng phân không đối quang.

3 mg (6%) Chất đồng phân không đối quang A bị phân lập dưới dạng chất rắn màu trắng. LC/MS: phương pháp 3 (ES+): RT 2,39 phút, 533 (M+H)+. LC/MS: phương pháp 4 (ES+): RT 2,54 phút, 533 (M+H)+. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,95 (s, 2 H), 7,91 (m,

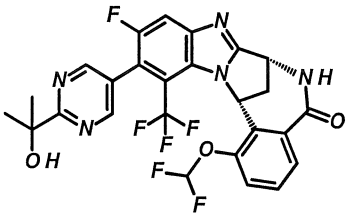
1 H), 7,67 (m, 1 H), 7,48 (m, 1 H), 7,38 (m, 1 H), 7,28 (s, 1 H), 7,23 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 6,85 (m, 1 H), 6,23 (m, 1 H), 5,60 (d, J = 4,4 Hz, 1 H), 5,49 (m, 1 H), 4,70 (m, 1 H), 3,20 (m, 1 H), 3,00 (m, 1 H), 1,66 (s, 6 H).

9 mg (19%) chất đồng phân không đối quang B bị phân lập dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. LC/MS: phương pháp 3 (ES+): RT 2,59 phút, 533 (M+H)+. LC/MS: phương pháp 4 (ES+): RT 2,76 phút, 533 (M+H)+. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,93 (m, 2 H), 8,02 (m, 1 H), 7,54 (m, 2 H), 7,35 (d, J = 5,3 Hz, 2 H), 7,29 (m, 1 H), 6,79 (m, 1 H), 6,40 (m, 1 H), 5,71 (m, 1 H), 4,68 (m, 1 H), 3,84 (m, 1 H), 3,12 (m, 1 H), 2,78 (m, 1 H), 1,65 (s, 6 H).

Quy trình chung cho giai đoạn triflometyl hóa.

Dung dịch ví dụ 1 (600 mg, 1,211 mmol) trong axetonitril (1ml) và TFA (1ml) đã khử khí được bổ sung vào triflometansulfonyl clorua (65 µL, 0,6045 mmol) tiếp tục bằng $[Ir[DF(CF_3)PPY]_2(DTBPY)]PF_6$ (4,5 mg, 0,0040 mmol) trong môi trường argon. Khuấy huyền phù đặc qua đêm dưới các điốt phát sáng màu xanh (460 nm ánh sáng nhìn thấy được, OSRAM Oslon SSL 80 màu xanh hoàng gia trên Ngôi sao, 1000 mA, ~1 W). Phản ứng được tiến hành trong 6 lọ với các phần 100 mg Ví dụ 1. Sáu hỗn hợp thô được gom lại và pha loãng với EtOAc (10 mL) và rửa bằng dung dịch NaHCO3 (2 x 5 mL) bão hòa. Chiết lại lớp nước bằng EtOAc (5 mL). Làm khô lớp hữu cơ kết hợp trên $MgSO_4$, lọc và cô đặc dưới nhiệt độ giảm. Tinh chế cặn bằng LCMS bazơ pha đảo để tạo ra hỗn hợp chất đồng phân mong muốn là chất rắn màu vàng (218 mg, hiệu suất 33%).

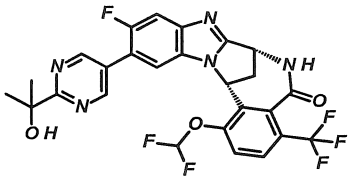
VÍ DỤ 107



(7R,14R)-1-(diflometoxy)-10-flo-11-[2-(2-hydroxypropan-2-yl)pyrimidin-5-yl]-12-(triflometyl)-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on 1,1 mg (0,5 %) hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn màu trắng bị phân lập từ hỗn hợp đã mô tả trên đây chất đồng phân không đối quang bằng phương pháp sắc ký LC-2D MS dưới dạng axit (axit fomic) theo phương pháp 14. LC/MS: phương pháp 15 (ES+) RT 5,82 phút, 564 $(M+H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,99 (d, J = 6,2 Hz; 1H); 8,86 (s; 1H); 8,75 (s; 1H); 8,10 (d, J = 8,10, 1H) 8,06 (d, J = 8,06 Hz; 1H); 7,51 (t, J = 7,51 Hz; 1H); 7,44 (d, J = 7,44 Hz; 1H); 7,14 (dd, J = 73,9, 72,3 Hz; 1H); 6,46 (d, J = 7,3

Hz; 1H); 5,14 (s; 1H); 4,92 (t, J = 6,3 Hz; 1H); 3,51 (m; 1H); 2,67 (d, J = 13,6 Hz; 1H); 1,54 (s, 6H).

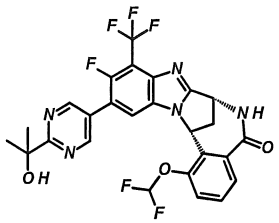
VÍ DỤ 108



(7R,14R)-1-(diflometoxy)-10-flo-11-[2-(2-hydroxypropan-2-yl)pyrimidin-5-yl]-4-(triflometyl)-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on

77,1 mg (35 %) hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn màu trắng bị phân lập từ hỗn hợp đã mô tả trên đây chất đồng phân không đối quang bằng phương pháp sắc ký LC-2D MS dưới dạng axit (axit fomic) theo phương thức 14. LCMS Phương thức 15 (ES+) RT 5,90 phút, 564 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,97 (d, J = 1,5 Hz, 2 H), 8,85 (d, J = 5,3 Hz, 1 H), 7,90 (m, 1 H), 7,71 (m, 2 H), 7,54 (m, 2 H), 6,29 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 5,16 (m, 1 H), 4,90 (t, J = 5,8 Hz, 1 H), 3,49 (m, 1 H), 2,77 (m, 1 H), 1,56 (s, 6 H).

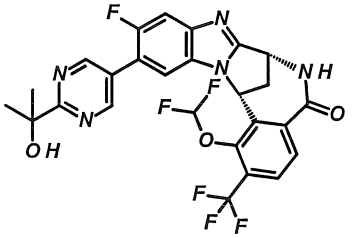
VÍ DỤ 109



(7R,14R)-1-(diflometoxy)-10-flo-11-[2-(2-hydroxypropan-2-yl)pyrimidin-5-yl]-9-(triflometyl)-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on

16,6 mg (7,6 %) hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn màu trắng bị phân lập từ hỗn hợp đã mô tả trên đây chất đồng phân không đối quang bằng phương pháp sắc ký LC-2D MS dưới dạng axit (axit fomic) theo phương pháp 14. LC/MS: phương pháp 15 (ES+) RT 5,95 phút, 564 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,20 (d, J = 6,8 Hz, 1 H), 8,99 (m, 2 H), 8,25 (m, 1 H), 7,81 (m, 1 H), 7,52 (m, 3 H), 6,42 (m, 1 H), 5,23 (m, 1 H), 4,99 (m, 1 H), 3,53 (d, J = 6,7 Hz, 1 H), 2,80 (m, 1 H), 1,56 (s, 6 H).

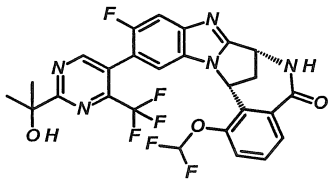
VÍ DỤ 110



(7R,14R)-1-(diflometoxy)-10-flo-11-[2-(2-hydroxypropan-2-yl)pyrimidin-5-yl]-2-(triflometyl)-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on

28,6 mg (13 %) hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn màu trắng bị phân lập từ hỗn hợp đã mô tả trên đây chất đồng phân không đối quang bằng phương pháp sắc ký LC-2D MS dưới dạng axit (axit fomic) theo phương pháp 14. LC/MS: phương pháp 15 (ES+) RT 5,96 phút, 564 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,42 (m, 1 H), 8,89 (m, 2 H), 8,44 (m, 1 H), 7,93 (m, 1 H), 7,68 (m, 1 H), 7,38 (m, 2 H), 6,39 (m, 1 H), 5,17 (m, 1 H), 4,97 (m, 1 H), 3,59 (m, 1 H), 2,87 (m, 1 H), 1,55 (s, 6 H).

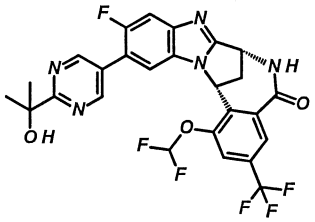
VÍ DỤ 111



(7R,14R)-1-(diflometoxy)-10-flo-11-[2-(2-hydroxypropan-2-yl)-4-(triflometyl)pyrimidin-5-yl] -6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo [1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on

9,8 mg (5 %) hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn màu trắng bị phân lập từ hỗn hợp đã mô tả trên đây chất đồng phân không đối quang bằng phương pháp sắc ký LC-2D MS dưới dạng axit (axit fomic) theo phương pháp 14. LC/MS: phương pháp 15 (ES+) RT 5,91 phút, 564 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,19 (m, 1 H), 9,10 (m, 1 H), 8,25 (m, 1 H), 7,67 (m, 1 H), 7,49 (m, 4 H), 6,32 (s, 1 H), 5,40 (m, 1 H), 4,92 (m, 1 H), 3,53 (m, 1 H), 2,75 (m, 1 H), 1,60 (s, 6 H)

VÍ DỤ 112

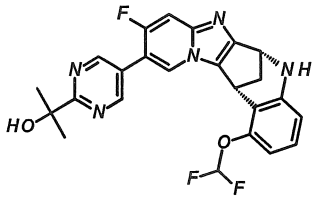


(7R,14R)-1-(diflometoxy)-10-flo-11-[2-(2-hydroxypropan-2-yl)pyrimidin-5-yl]-3-(triflometyl)-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on

9,8 mg (5 %) hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn màu trắng bị phân lập từ hỗn hợp đã mô tả trên đây chất đồng phân không đối quang bằng phương pháp sắc ký LC-2D MS dưới dạng axit (axit fomic) theo phương pháp 14. LC/MS: phương pháp 15 (ES+) RT 6,07 phút, 564 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,45 (d, J = 6,8 Hz, 1 H), 8,98

(m, 2 H), 8,52 (m, 1 H), 7,88 (m, 2 H), 7,70 (m, 1 H), 7,57 (d, J = 6,8 Hz, 1 H), 6,42 (m, 1 H), 5,17 (m, 1 H), 4,97 (m, 1 H), 3,52 (m, 1 H), 2,86 (m, 1 H), 1,56 (s, 6 H).

VÍ DỤ 113



2-{5-[(6R,12R)-11-(diflometoxy)-3-flo-7,12-dihydro-6H-6,12-metanopyrido[1',2':1,2]imidazo[4,5-c][1]benzazepin-2-yl]pyrimidin-2-yl}propan-2-ol

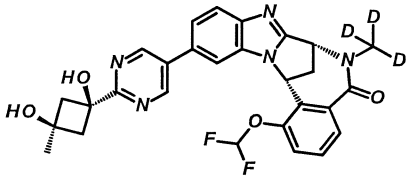
Dung dịch chất trung gian 157 (69 mg, 0,12 mmol) trong THF (3 mL) được bổ sung vào tetrabutylamoni floit (0,25 mL, 0,25 mmol) và khuấy phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 1,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong chân không và cặn hòa tan trong EtOAc (30 mL) và pha hữu cơ rửa với nước (2 x 30 mL), nước muối (30 mL), làm khô bằng ($MgSO_4$), lọc và cô đặc trong chân không. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký cột (SiO_2, 0-20% MeOH trong DCM) và tinh chế thêm bằng HPLC-MS điều chế để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn màu vàng (2 mg, 3,6 %).

^{1}H NMR (300 MHz, metanol-d_4) δ 8,97 (s, 2 H); 8,38 (d, J = 7,1 Hz; 1H); 7,38 (d, J = 11,0 Hz; 1H); 6,96 (t, J = 74,3 Hz; 1H); 6,88 (t, J = 8,2 Hz; 1H); 6,33 (dd, J = 13,6, 8,3 Hz, 2H), 4,85 – 4,72 (m, 2 H); 2,97 – 2,88 (m; 1H); 2,21 (d, J = 10,3 Hz; 1H); 1,66 (s, 6H)

LC/MS: phương pháp 3 (ES+) 468 $(M+H)^+$, RT 1,94 phút.

LC/MS: phương pháp 4 (ES+) 468 $(M+H)^+$, RT 1,76 phút.

VÍ DỤ 114



(7R,14R)-1-(diflometoxy)-11-[2-(cis-1,3-dihydroxy-3-metylxyclobutyl)pyrimidin-5-yl]-6-trideutero-metyl-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on

Để dung dịch chất trung gian 160 (220 mg, 0,34 mmol) trong THF (3 mL) được bổ sung vào tetrabutylamoni florua (1 mL, 1,0M trong THF) và khuấy phản ứng trong 18 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng với DCM (25 mL) và rửa với nước (3 x 25 mL), chiết

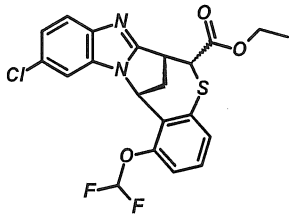
dung dịch bằng DCM (3 x 25 mL), rửa các chất hữu cơ kết hợp với nước muối và làm khô (bằng cách đi qua bộ tách pha) và cô đặc trong chân không. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký cột (SiO_2, rửa giải građien với DCM/MeOH/ 0,88 nước NH_3: 97,5%:2,25%:0,25% đến 87,5%:11,25%:1,25%), để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (134 mg, 74 %) là chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,08 (s, 2 H); 8,28 (dd, J = 5,6, 3,8 Hz; 1H); 7,79 (d, J = 8,5 Hz; 1H); 7,76 (d, J = 1,3 Hz; 1H); 7,69 (t, J = 73,6 Hz; 1H); 7,65 (dd, J = 8,5, 1,7 Hz; 1H); 7,52 – 7,48 (m, 2 H); 6,32 (d, J = 7,1 Hz; 1H); 5,62 (s; 1H); 5,26 (d, J = 7,2 Hz; 1H); 4,96 (s; 1H); 3,53 (dt, J = 14,2, 7,3 Hz; 1H); 2,95 – 2,87 (m, 2 H); 2,85 (d, J = 13,8 Hz; 1H); 2,42 (d, J = 13,2 Hz, 2H), 1,09 (s, 3H).

LCMS: Phương pháp 3 (ES+) 537 $(M+H)^+$, RT 1,53 phút.

LCMS: Phương pháp 4 (ES+) 537 $(M+H)^+$, RT 1,54 phút.

VÍ DỤ 115



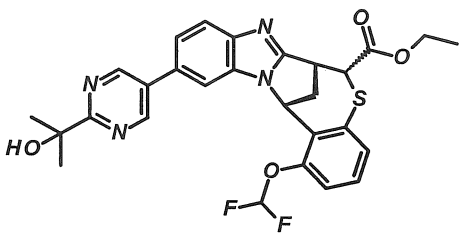
Etyl (7R,14S)-11-clo-1-(diflometoxy)-6,7-dihydro-14H-7,14-metanobenzimidazo[2,1-d][1,5]benzothiazoxin-6-carboxylat

Để dung dịch chất trung gian 188 (1,57 g, 2,87 mmol) trong THF (30 mL) ở 0°C được bổ sung vào kali bis(trimetylsilyl)amit (4,4 mL, 4,4 mmol) và khuấy phản ứng ở 0°C trong 1 giờ. Làm ngưng phản ứng lại bằng nước (50 mL) và chiết bằng EtOAc (4 x 100 mL), chất hữu cơ kết hợp làm khô bằng ($MgSO_4$), lọc và cô đặc trong chân không để tạo ra chất dạng dầu màu cam. Tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, 11-22% EtOAc trong DCM) và làm đông khô từ axetonitril/nước để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (607 mg, 47 %) là chất rắn màu cam.

LCMS: Phương pháp 3 (ES+) 451 $(M+H)^+$, RT 2,51 phút.

LCMS: Phương pháp 4 (ES+) 451 $(M+H)^+$, RT 2,49 phút.

VÍ DỤ 118



Etyl (7R,14S)-1-(diflometoxy)-11-[2-(2-hydroxypropan-2-yl)pyrimidin-5-yl]-6,7-dihydro-14H-7,14-metanobenzimidazo[2,1-d][1,5]benzothiazoxin-6-carboxylat

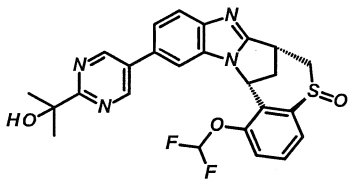
Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế theo phương pháp đã mô tả trong ví dụ 88. Hợp chất ví dụ 115 (200 mg, 0,44 mmol), tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (21 mg, 0,022 mmol), trixyclohexylphotphoni tetrafloborat (21 mg, 0,055 mmol) và axit 2-(1-hydroxy-1-metyletyl)pirimidin-5-boronic pinacol este (190 mg, 0,72 mmol) và K_3PO_4 (282 mg, 1,33 mmol). Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký cột (SiO_2, 0-20 % MeOH trong DCM) và tinh chế thêm bằng HPLC điều chế để tạo ra Ví dụ 118 (3 mg, 1,2 %) là chất rắn màu trắng.

Ví dụ 118 – Etyl (7R,14S)-1-(diflometoxy)-11-[2-(2-hydroxypropan-2-yl)pyrimidin-5-yl]-6,7-dihydro-14H-7,14-metanobenzimidazo[2,1-d][1,5]benzothiazoxin-6-carboxylat

LCMS: Phương pháp 3 (ES+) 553 $(M+H)^+$, RT 2,18 phút

LCMS: Phương pháp 4 (ES+) 553 $(M+H)^+$, RT 2,18 phút

VÍ DỤ 119

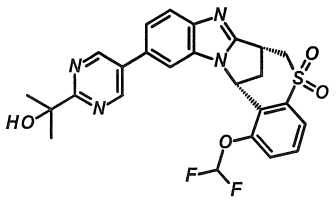


2-{5-[(5R,7R,14R)-1-(diflometoxy)-5-oxido-6,7-dihydro-14H-7,14-metanobenzimidazo[2,1-d][1,5]benzothiazoxin-11-yl]pyrimidin-2-yl}propan-2-ol

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế từ chất trung gian 163 (45 mg, 0,1 mmol), tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (6 mg, 0,0064 mmol), trixyclohexylphotphoni tetrafloborat (6 mg, 0,016 mmol) và axit 2-(1-hydroxy-1-metyletyl)pirimidin-5-boronic pinacol este (43 mg, 0,16 mmol), K_3PO_4 (64 mg, 0,30 mmol) hòa tan trong nước (40 µL) và 1,4-dioxan (1 mL) bằng phương pháp trong ví dụ 89. Pha loãng hỗn hợp phản ứng với nước (15 mL) và DCM (50 mL), axit hóa đến pH 4 bằng cách sử dụng axit axetic, tách các lớp và chiết pha nước bằng DCM (4 x 15 mL). Làm khô các pha hữu cơ kết hợp (bằng bộ tách pha) và cô đặc trong chân không. Sau đó hòa tan sản phẩm thô trong

DMSO (450 µL) và nước (50 µL) và thêm lithi clorua (20 mg, 0,47 mmol) vào và nung nóng hỗn hợp phản ứng ở 130°C trong lò vi ba đã bịt kín trong 1,5 giờ. Sản phẩm được tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (9 mg, 19 %) là chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,03 (s, 2 H); 7,82 (d, J = 8,5 Hz; 1H); 7,71 – 7,65 (m; 1H); 7,65 – 7,58 (m, 2 H); 7,57 – 7,51 (m, 2 H); 7,48 (t, J = 73,2 Hz; 1H); 6,21 (d, J = 8,3 Hz; 1H); 5,07 (s; 1H); 4,01 (t, J = 6,7 Hz; 1H); 3,96 – 3,86 (m; 1H); 3,78 (d, J = 12,3 Hz; 1H); 3,41 – 3,30 (m; 1H); 2,51 (d, J = 1,8 Hz; 1H); 1,51 (s, 6H). LCMS: Phương pháp 3 (ES+) 497 $(M+H)^+$, RT 1,63 phút. LCMS: Phương pháp 4 (ES+) 497 $(M+H)^+$, RT 1,60 phút.

VÍ DỤ 120

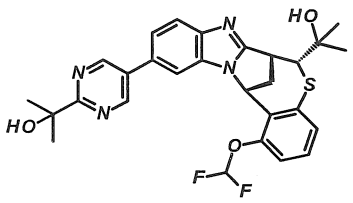


2-{5-[(7R,14R)-1-(diflometoxy)-5,5-dioxido-6,7-dihydro-14H-7,14-metanobenzimidazo[2,1-d][1,5]benzothiazoxin-11-yl]pyrimidin-2-yl}propan-2-ol

Hợp chất nêu ở đề mục có thể điều chế được từ chất trung gian 162, và axit 2-(1-hydroxy-1-metyletyl)pirimidin-5-boronic pinacol este bằng phương pháp trong ví dụ 89, sau khi tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, 80-100% EtOAc trong DCM, tiếp tục bằng 0-10% MeOH trong EtOAc), để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn màu trắng.

Lưu ý: este được thấy để tách nhóm carboxyl trong suốt điều kiện phản ứng để tạo ra sản phẩm mong muốn. Nếu quá trình tách nhóm carboxyl không hoàn thành được, thì có thể được cho phép tiếp tục bằng quá trình thủy phân của este thành axit carboxylic tiếp tục bằng quá trình tách nhóm carboxyl có axit xúc tác. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,05 (s, 2 H); 7,94 (dd, J = 6,6, 2,5 Hz; 1H); 7,72 (q, J = 8,5 Hz, 2H), 7,63 (t, J = 72 Hz; 1H); 7,59 (dd, J = 8,4, 1,8 Hz; 1H); 7,51 (d, J = 1,2 Hz, 2H), 6,34 (d, J = 8,5 Hz; 1H); 5,09 (s; 1H); 4,37 (dd, J = 14,6, 2,0 Hz; 1H); 4,18 – 3,95 (m, 2 H); 3,56 – 3,43 (m; 1H); 2,77 (d, J = 13,2 Hz; 1H); 1,53 (s, 6H). LCMS: Phương pháp 3 (ES+) 513 $(M+H)^+$, RT 1,65 phút. LCMS: Phương pháp 4 (ES+) 513 $(M+H)^+$, RT 1,62 phút

VÍ DỤ 121



2-{5-[(6R,7R,14S)-1-(diflometoxy)-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-6,7-dihydro-14H-7,14-metanobenzimidazo[2,1-d][1,5]benzothiazoxin-11-yl]pyrimidin-2-yl}propan-2-ol

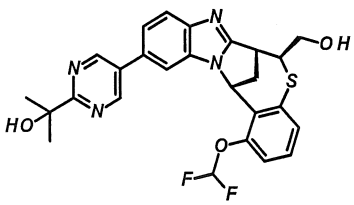
Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế từ chất trung gian 164 (27 mg, 0,062 mmol), tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (3 mg, 0,0032 mmol), trixyclohexylphotphoni tetrafloborat (2,8 mg, 0,007 mmol) và axit 2-(1-hydroxy-1-metyletyl)pirimidin-5-boronic pinacol este (27 mg, 0,10 mmol), K_3PO_4 (40 mg, 0,19 mmol) đã tạo huyền phù trong hỗn hợp nước (40 µL) và 1,4-dioxan (220 µL) theo phương pháp trong ví dụ 89. Hỗn hợp phản ứng được phân tách giữa DCM (10 mL) và dung dịch natri bicacbonat bão hòa (10 mL), tách các lớp và chiết pha nước bằng DCM (3 x 10 mL). Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô (bằng bộ tách pha) và cô đặc trong chân không. Tinh chế sản phẩm thô bằng phương pháp HPLC-MS điều chế để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (2 mg, 6 %) là chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (300 MHz, metanol-d_4) δ 8,96 (s, 2 H); 7,80 (d, J = 8,5 Hz; 1H); 7,56 (dd, J = 8,4, 1,7 Hz; 1H); 7,37 (dd, J = 8,9, 1,8 Hz, 2H), 7,32 – 7,22 (m, 2 H); 7,15 (t, J = 73,0 Hz; 1H); 6,40 (d, J = 8,3 Hz; 1H); 4,36 (d, J = 7,4 Hz; 1H); 3,60 (s; 1H); 3,51 (dt, J = 12,4, 7,8 Hz; 1H); 3,32 (m; 1H); 2,32 (d, J = 12,9 Hz; 1H); 1,62 (s, 6H), 1,52 (s, 3H), 1,50 (s, 3H).

LCMS: Phương pháp 3 (ES+) 539 $(M+H)^+$, RT 2,07 phút.

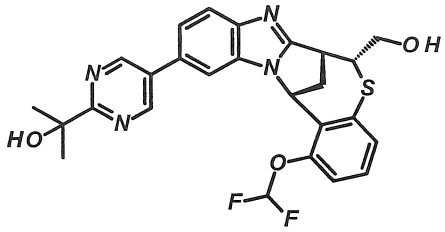
LCMS: Phương pháp 4 (ES+) 539 $(M+H)^+$, RT 1,99 phút.

VÍ DỤ 122



2-{5-[(6S,7R,14S)-1-(diflometoxy)-6-(hydroxymetyl)-6,7-dihydro-14H-7,14-metanobenzimidazo[2,1-d][1,5]benzothiazoxin-11-yl]pyrimidin-2-yl}propan-2-ol

VÍ DỤ 123



2-{5-[(6R,7R,14S)-1-(diflometoxy)-6-(hydroxymetyl)-6,7-dihydro-14H-7,14-metanobenzimidazo[2,1-d][1,5]benzothiazoxin-11-yl]pyrimidin-2-yl}propan-2-ol

Chất trung gian 165 (30 mg, 0,07 mmol), axit 2-(1-hydroxy-1-metyletyl)pirimidin-5-boronic pinacol este (33 mg, 0,12 mmol), tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (4 mg, 0,01 mmol), trixyclohexylphotphoni tetrafloborat (4 mg, 0,01 mmol) và 1,4-dioxan (0,25 mL) được bổ sung vào ống vi ba, khử khí, sau đó K_3PO_4 (50 mg, 0,23 mmol) đã hòa tan trong nước (40 µL) được bổ sung vào hỗn hợp đã khử khí và sau đó nung nóng ở 130°C trong môi trường nitơ trong lò vi ba trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được phân tách giữa nước (10 mL) và DCM (10 mL), tách các lớp và chiết pha nước bằng DCM (3 x 10 mL). Làm khô các pha hữu cơ kết hợp (bằng bộ tách pha) và cô đặc trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, 50-100 % EtOAc trong hexan, tiếp tục bằng 0-20 % MeOH trong EtOAc) đã tạo ra hợp chất ví dụ 122 (7 mg, 19 %) là chất rắn màu trắng và hợp chất ví dụ 123 (3 mg, 8 %) là chất rắn màu trắng.

Hợp chất ví dụ 122: 2-{5-[(6S,7R,14S)-1-(diflometoxy)-6-(hydroxymetyl)-6,7-dihydro-14H-7,14-metanobenzimidazo[2,1-d][1,5]benzothiazoxin-11-yl]pyrimidin-2-yl}propan-2-ol

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,00 (s, 2 H); 7,77 (d, J = 8,4 Hz; 1H); 7,58 (dd, J = 8,4, 1,8 Hz; 1H); 7,50 (t, J = 73,6 Hz; 1H); 7,40 (d, J = 1,3 Hz; 1H); 7,27 – 7,19 (m, 3H), 6,23 (d, J = 8,5 Hz; 1H); 5,29 – 5,22 (m; 1H); 5,07 (s; 1H); 4,01 (dd, J = 7,6, 4,6 Hz; 1H); 3,81 (d, J = 5,3 Hz; 1H); 3,66 – 3,54 (m; 1H); 3,45 (dt, J = 9,7, 5,4 Hz; 1H); 3,26 – 3,13 (m; 1H); 2,53 (d, J = 9,6 Hz; 1H); 1,52 (s, 6H).

LCMS: Phương pháp 3 (ES+) 511 $(M+H)^+$, RT 1,81 phút.

LCMS: Phương pháp 4 (ES+) 511 $(M+H)^+$, RT 1,75 phút.

Ví dụ 123: 2-{5-[(6R,7R,14S)-1-(diflometoxy)-6-(hydroxymetyl)-6,7-dihydro-14H-7,14-metanobenzimidazo[2,1-d][1,5]benzothiazoxin-11-yl]pyrimidin-2-yl}propan-2-ol

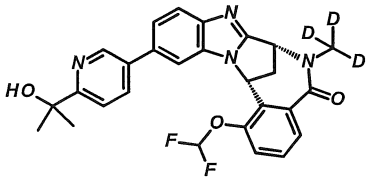
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,99 (s, 2 H); 7,77 (d, J = 8,4 Hz; 1H); 7,57 (dd, J =

8,4, 1,8 Hz; 1H); 7,50 (t, J = 73,5 Hz, 1H) 7,38 (s; 1H); 7,26 (d, J = 4,2 Hz, 3H), 6,26 (d, J = 8,5 Hz; 1H); 5,34 (s; 1H); 5,07 (s; 1H); 4,01 (d, J = 6,5 Hz; 1H); 3,95 – 3,86 (m; 1H); 3,87 – 3,71 (m; 1H); 3,66 – 3,51 (m; 1H); 3,53 – 3,39 (m; 1H); 2,35 (d, J = 13,2 Hz; 1H); 1,52 (s, 6H).

LCMS: Phương pháp 3 (ES+) 511 $(M+H)^+$, RT 1,84 phút.

LCMS: Phương pháp 4 (ES+) 511 $(M+H)^+$, RT 1,77 phút.

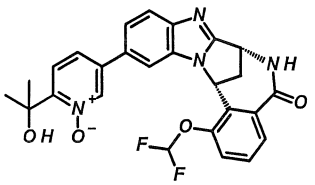
VÍ DỤ 124



(7R,14R)-1-(diflometoxy)-11-[6-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl]-6-trideuterometyl-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on

Chất trung gian 166 (750 mg, 1,37 mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (20 mL) khan và làm mát đến -78°C trong môi trường nitơ. Kali bis(trimetylsilyl)amit (1,50 mL, 1,50 mmol, 1 mol/L) được bổ sung nhỏ giọt ở -78°C và khuấy trong 30 phút trước khi thêm iodotrideuterometan (0,13 mL, 2,1 mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 2 giờ có gia nhiệt đến nhiệt độ phòng. 2M HCl (trong nước) (10 mL) được bổ sung vào và khuấy hỗn hợp trong 2 giờ để loại bỏ nhóm bảo vệ trimetylsilyl. Hỗn hợp được xử lý với 2M NaOH (15 mL) và chiết bằng EtOAc (50 mL). Lớp hữu cơ được làm khô (natri sulfat), lọc và cô đặc trong chân không. Tinh chế bằng phương pháp sắc ký (silic đioxit, 0 đến 10% MeOH trong diclometan) đã tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn màu trắng sau khi làm khô dưới chân không (500 mg, hiệu suất 74%). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,74 (dd, J = 2,4, 0,8 Hz; 1H); 8,34 – 8,20 (m; 1H); 7,99 (dd, J = 8,3, 2,4 Hz; 1H); 7,80 – 7,68 (m, 3H), 7,67 (t, 1H, J_{H-F} 75 Hz), 7,60 – 7,46 (m, 3H), 6,29 (d, J = 7,0 Hz; 1H); 5,24 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 3,52 (dt, J = 14,1, 7,2 Hz; 1H); 2,83 (d, J = 13,8 Hz; 1H); 1,48 (s, 6H). LC/MS: phương pháp 3: RT 1,77 phút, m/z 494.

VÍ DỤ 125

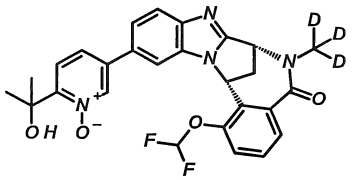


(7R,14R)-1-(diflometoxy)-11-[6-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-oxidopyridin-3-yl]-

6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on

Chất trung gian 166 (240 mg, 0,437 mmol) được hòa tan trong THF (20 mL) và 2 mL 2M nước HCl đã thêm vào và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. LCMS cho biết đã loại bỏ hoàn toàn nhóm TMS. Hỗn hợp được phân tách giữa DCM và dung dịch natri cacbonat bão hòa và cô đặc trong chân không. Hòa tan lại cặn trong DCM (10 mL) và mCPBA (103 mg, 0,46 mmol) được bổ sung vào và khuấy hỗn hợp trong 2 giờ. Phản ứng được rửa với 2M natri hydroxit (10 mL) và lớp hữu cơ cô đặc trong chân không. Tinh chế chất rắn còn lại bằng phương pháp sắc ký (silic đioxit 10 g, 0 đến 15% MeOH trong DCM gradien) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn màu trắng nhạt, (100 mg, hiệu suất 46%). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,14 (d, J = 6,8 Hz; 1H); 8,54 (t, J = 1,1 Hz; 1H); 8,23 (dd, J = 6,1, 3,3 Hz; 1H); 7,77 – 7,68 (m, 4H), 7,66 (t, 1H, J_{H-F} 73,5 Hz) 7,56 – 7,45 (m, 2 H); 7,00 (s; 1H); 6,36 (d, J = 7,1 Hz; 1H); 4,89 (m, 1H) 3,49 (dt, J = 13,7, 7,0 Hz; 1H); 2,75 (d, J = 13,3 Hz; 1H); 1,61 (s, 6H). LC/MS: phương pháp 3: RT 1,57 phút, m/z 493.

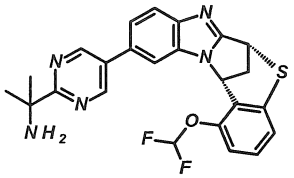
VÍ DỤ 126



(7R,14R)-1-(diflometoxy)-11-[6-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-oxidopyridin-3-yl]-6-trideuterometyl-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on

Hợp chất ví dụ 124 (276 mg, 0,56 mmol) được hòa tan trong diclometan (15 mL) và axit 3-cloperoxybenzoic (1,05 đương lượng, 0,59 mmol, 77%) được bổ sung vào và khuấy hỗn hợp trong 18 giờ ở nhiệt độ phòng. Sau đó pha loãng hỗn hợp với diclometan (50 mL), rửa với dung dịch natri bicacbonat bão hòa (50 mL), và cô đặc trong chân không. Tinh chế cặn bằng phương pháp sắc ký (silic đioxit, 0 đến 15% metanol gradien trong diclometan). Phần sản phẩm được cô đặc trong chân không và cặn đã đông khô từ axetonitril/nước để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn màu trắng, (165 mg, hiệu suất 58%). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,54 (t, J = 1,1 Hz; 1H); 8,34 – 8,18 (m; 1H); 7,97 – 7,34 (m, 8H), 6,99 (s; 1H); 6,30 (d, J = 7,1 Hz; 1H); 5,25 (d, J = 7,1 Hz; 1H); 3,52 (dt, J = 14,2, 7,3 Hz; 1H); 2,83 (d, J = 13,8 Hz; 1H); 1,61 (s, 6H). LC/MS: phương pháp 3: RT 1,67 phút, m/z 510.

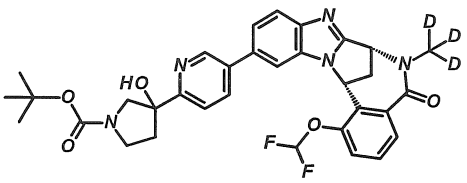
VÍ DỤ 127



2-{5-[(6R,12R)-11-(diflometoxy)-6H,12H-6,12-metanobenzimidazo[2,1-c][1,4]benzothiazepin-2-yl]pyrimidin-2-yl}propan-2-amin, muối dihydroclorua

Chất trung gian 114 (300 mg, 0,95 mmol), phức hợp 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferroxen-paladi(II)dicloua diclometan (0,05 đương lượng, 0,0474 mmol), kali axetat (4 đương lượng, 3,80 mmol) và bis(pinacolato)diboron (292 mg, 1,14 mmol) được hòa tan trong dioxan (10ml) khô và hỗn hợp nung nóng đến hồi lưu trong 2 giờ. Hỗn hợp được phân tách giữa diclometan và nước và lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không để tạo ra boronat thô. Chất trung gian được hòa tan trong 1,4-dioxan (2,5ml) và thêm vào ống vi ba hợp chất ví dụ 88 (300 mg, 0,822 mmol), tris(dibenzylidenaxeton)-dipaladi(0) (39 mg, 0,041 mmol), trixyclohexylphotphoni tetrafloborat (38 mg, 0,1 mmol) và dung dịch kali phosphat (523 mg, 2,47 mmol) trong nước (0,5ml). Hỗn hợp được khử khí và làm đầy hai lần với nitơ, sau đó nung nóng trong 140°C trong lò vi ba trong 2 giờ. Sau khi làm mát, hỗn hợp được phân tách giữa diclometan (50 mL) và nước (50 mL) và lớp hữu cơ làm khô bằng ($MgSO_4$), lọc và cô đặc trong chân không. Tinh chế cặn bằng phương pháp sắc ký (silic đioxit, 0 đến 100% EtOAc građien trong DCM) để tạo ra amin được bảo vệ BOC của hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn màu nâu nhạt. Chất rắn được hòa tan trong 1,4-dioxan (2 mL) và 4,0M HCl trong 1,4-dioxan (10 mL) được thêm và khuấy hỗn hợp trong 2 giờ. Loại bỏ dung môi trong chân không và cặn phân tách giữa DCM và nước. Lớp nước được rửa với DCM (5 mL) và pha nước đông khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn màu trắng nhạt, (330 mg,75% hiệu suất). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,20 (s, 2 H); 8,89 – 8,54 (br m, 3H, R-NH_3^+), 7,95 – 7,66 (m, 3H), 7,58 (dt, J_{H-F} = 75Hz, 1,8 Hz; 1H); 7,39 – 7,21 (m; 1H); 6,98 (dd, J = 8,1, 2,6 Hz, 2H), 6,14 (d, J = 5,2 Hz; 1H); 5,11 (d, J = 5,0 Hz; 1H); 3,55 – 3,43 (m; 1H); 2,73 (d, J = 12,3 Hz; 1H); 1,71 (s, 6H). LC/MS: phương pháp 3: RT 1,62 phút, m/z 466.

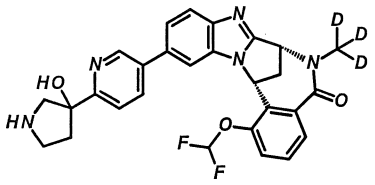
VÍ DỤ 128



tert-Butyl 3-{5-[(7R,14R)-1-(diflometoxy)-6-trideuterometyl-5-oxo-5,6,7,14-tetrahydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-11-yl]pyridin-2-yl}-3-hydroxypyrrolidin-1-carboxylat

Hỗn hợp chất trung gian 159 (200 mg, 0,41 mmol), tris(dibenzylidenaxeton) dipaladi(0) (19 mg, 0,021 mmol), trixyclohexylphotphoni tetrafloborat (16 mg, 0,041 mmol) và chất trung gian 167 (170 mg, 0,50 mmol) trong 1,4-dioxan (1,5 mL) được bổ sung vào dung dịch kali phosphat tribasic (271 mg, 1,24 mmol) vào trong nước (0,15 mL). Nung nóng hỗn hợp phản ứng ở 110°C trong lò vi ba trong 3 giờ. Sau khi làm mát, phân tách giữa EtOAc (100 mL) và nước (100 mL) và lớp hữu cơ được làm khô (natri sulphat), lọc và cô đặc trong chân không. Tinh chế cặn bằng phương pháp sắc ký (silic đioxit, 100% EtOAc, sau đó là 7% MeOH trong EtOAc gradien) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn màu trắng (128 mg, hiệu suất 50%). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,79 (s; 1H); 8,27 (dd, J = 5,8, 3,6 Hz; 1H); 8,05 (dd, J = 8,2, 2,4 Hz; 1H); 7,85 – 7,68 (m, 3H), 7,67 (t, J_{H-F} = 73,4Hz; 1H); 7,60 – 7,45 (m, 3H), 6,30 (d, J = 7,0 Hz; 1H); 5,71 (s; 1H); 5,24 (d, J = 7,1 Hz; 1H); 3,72 (t, J = 10,6 Hz; 1H); 3,64 – 3,38 (m, 2 H); 2,83 (d, J = 13,7 Hz; 1H); 1,76 (s, 2 H); 1,40 (9H, s), 1,33 – 1,06 (m, 2 giờ). LC/MS: phương pháp 3: RT 2,18 phút, m/z 621.

VÍ DỤ 129

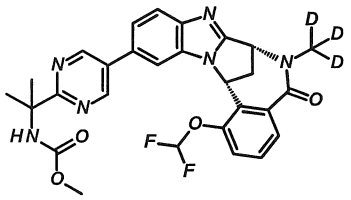


(7R,14R)-1-(diflometoxy)-11-[6-(3-hydroxypyrrolidin-3-yl)pyridin-3-yl]-6-trideuterometyl-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on, muối dihydroclorua

Hợp chất ví dụ 128 (120 mg, 0,193 mmol) được hòa tan trong 1,4-dioxan (5 mL) và thêm vào 4M HCl trong 1,4-dioxan (5 mL) và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Sau khi loại bỏ dung môi trong chân không, thì cặn được xử lý bằng dietyl ete (5 mL) và isohexan (5 mL). Chất rắn còn lại được lọc, rửa với dietyl ete (10 mL) và làm khô trong chân không cao trong 1 giờ để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn màu

trắng nhạt (88 mg, 72%). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,56 (s; 1H); 9,41 (s; 1H); 8,88 – 8,76 (m; 1H); 8,28 (dd, J = 6,0, 3,4 Hz; 1H); 8,21 – 8,04 (m; 1H); 7,98 – 7,32 (m, 4H), 7,68 (t, J_{H-F} = 73,5Hz, 1H) 6,34 (d, J = 7,0 Hz; 1H); 5,31 (d, J = 7,1 Hz; 1H); 3,76 – 3,27 (m, 4H), 2,87 (d, J = 13,8 Hz; 1H); 2,40 (t, J = 11,1 Hz; 1H); 2,28-2,22 (m; 1H); 1,89-1,83 (m, 1H). LC/MS Phương pháp 3: RT 1,32 phút, m/z 521.

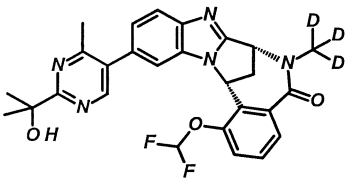
VÍ DỤ 130



Metyl (2-{5-[(7R,14R)-1-(diflometoxy)-6-trideuterometyl-5-oxo-5,6,7,14-tetrahydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-11-yl]pyrimidin-2-yl}propan-2-yl)cacbamat

Chất trung gian 168 (226 mg, 0,826 mmol) và chất trung gian 159 (200 mg, 0,4130 mmol) được ghép lại theo phương pháp trong ví dụ 128. Tinh chế bằng phương pháp sắc ký (silic đioxit, 0 đến 10% MeOH trong DCM) và phần đông khô của cặn đã tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn màu trắng (197 mg, hiệu suất 87%). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,01 (s, 2 H); 8,37 – 8,19 (m; 1H); 7,81 – 7,71 (m, 2 H); 7,68 (dd, J_{H-F} = 72,6, 73,8 Hz; 1H); 7,62 (dd, J = 8,5, 1,8 Hz; 1H); 7,58 (s; 1H); 7,49 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 6,31 (d, J = 7,1 Hz; 1H); 5,25 (d, J = 7,1 Hz; 1H); 3,56 – 3,47 (m; 1H); 3,44 (s, 3H), 2,84 (d, J = 13,8 Hz; 1H); 1,61 (s, 6H). LC/MS: phương pháp 3: RT 1,95 phút, m/z 552.

VÍ DỤ 131



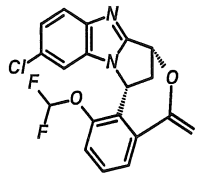
(7R,14R)-1-(diflometoxy)-11-[2-(2-hydroxypropan-2-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl]-6- trideutero-metyl-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on

Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp từ chất trung gian 110 (400 mg, 1,018 mmol) và chất trung gian 62 (1,2 đương lượng) theo phương pháp đã mô tả trong ví dụ 128. Tinh chế bằng sắc ký cột (silic đioxit, DCM/EtOAc gradien) tạo ra sản phẩm mong

muốn là chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 8,59 (s; 1H); 8,28 (dt, J = 8,3, 4,2 Hz; 1H); 7,86 – 7,24 (m, 6H), 6,27 (d, J = 7,1 Hz; 1H); 5,25 (d, J = 7,1 Hz; 1H); 5,06 (s; 1H); 3,61 – 3,40 (m; 1H); 2,83 (d, J = 13,8 Hz; 1H); 2,45 (s, 3H), 1,53 (s, 6H). LC/MS: phương pháp 3 ESI MH^+ 509, thời gian lưu 1,85 phút.

VÍ DỤ 132

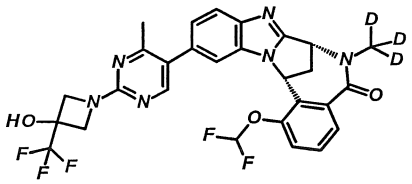


(7R,14R)-11-clo-1-(diflometoxy)-5-metyliden-5,14-dihydro-7H-7,14-metanobenzimidazo[2,1-d][2,5]benzoxazoxin

Chất trung gian 169 (37,0 mg, 0,08 mmol) được hòa tan trong THF (2 mL), và natri hydrua (20,0 mg, 0,83 mmol) được bổ sung ở 0°C và khuấy hỗn hợp trong 1 giờ. Bổ sung nước để làm ngưng phản ứng và hỗn hợp được phân tách giữa nước và DCM (2 × 10 mL). Gom các chất hữu cơ lại, làm khô bằng ($MgSO_4$), lọc và cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC-MS điều chế để tạo ra sản phẩm O-alkyl hóa (3,5 mg, 12%).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 7,78 – 7,65 (m, 2 H); 7,53 – 7,14 (m, 5H), 6,19 (d, J = 7,1 Hz; 1H); 5,68 (d, J = 4,1 Hz; 1H); 4,73 (dd, J = 13,8, 0,9 Hz, 2H), 3,27 – 3,13 (m; 1H); 2,79 (d, J = 13,7 Hz, 1H). LC/MS: phương pháp 3 ESI MH^+ 375, thời gian lưu 2,36 phút.

VÍ DỤ 133



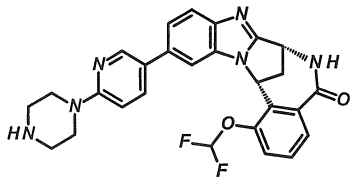
(7R,14R)-1-(diflometoxy)-11-{2-[3-hydroxy-3-(triflometyl)azetidin-1-yl]-4-metyl pyrimidin-5-yl}-6-trideutero-metyl-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5] benzodiazoxin-5(14H)-on

Hỗn hợp chất trung gian 133 (600 mg, 0,84 mmol), chất trung gian 110 (314 mg, 0,80 mmol), K_3PO_4 (594 mg, 2,80 mmol), trixyclohexylphotphoni tetrafloborat (37 mg, 0,1 mmol) và tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (90 mg, 0,1 mmol) được tạo huyền phù

trong hỗn hợp 1,4-dioxan (5 mL) và nước (0,4 mL). Hỗn hợp được khử khí và phun khí N_2 trước khi nung nóng trong trước khi nung nóng với kỹ thuật vi ba ở 140°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội bằng nước và chiết bằng EtOAc (3 × 10 mL). Làm khô các pha hữu cơ kết hợp với Na_2SO_4, lọc và cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột (0-10% MeOH trong DCM) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (200 mg, 42%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,28 (dd, J = 7,5, 2,0 Hz; 1H); 8,21 (s; 1H); 7,80 – 7,31 (m, 6H), 7,20 (dd, J = 8,4, 1,7 Hz; 1H); 6,25 (d, J = 7,1 Hz; 1H); 5,24 (d, J = 7,1 Hz; 1H); 4,31 (d, J = 10,1 Hz, 2H), 4,09 (d, J = 10,1 Hz, 2H), 3,52 (dt, J = 14,1, 7,3 Hz; 1H); 2,82 (d, J = 13,7 Hz; 1H); 2,29 (s, 3H).

LC/MS: phương pháp 3 ESI MH^+ 590, thời gian lưu 1,97 phút.

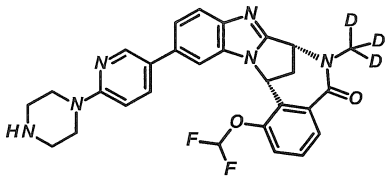
VÍ DỤ 134



(7R,14R)-1-(diflometoxy)-11-[6-(piperazin-1-yl)pyridin-3-yl]-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on

Hỗn hợp 1-[5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2-pyridyl]piperazin (277 mg, 0,96 mmol), ví dụ 11 (300 mg, 0,79 mmol), K_3PO_4 (600 mg, 2,83 mmol), trixyclohexylphotphoni tetrafloborat (37 mg, 0,1 mmol) được tạo huyền phù trong hỗn hợp 1,4-dioxan (3 mL) và nước (0,3 mL). Hỗn hợp được khử khí và phun khí N_2 trước khi thêm tris(dibenzylidenaxeton) dipaladi(0) (75 mg, 0,08 mmol). Hỗn hợp được khử khí trong 10 phút trước khi nung nóng bằng kỹ thuật vi ba ở 105°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội bằng nước và chiết bằng EtOAc (3 × 10 mL). Pha nước bị bazơ hóa với dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa và chiết bằng DCM (3 × 10 mL). Gom các chất hữu cơ lại, làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột (0-30% MeOH trong DCM) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (57 mg, 14%). Muối HCl được điều chế bằng cách thêm 2 đương lượng HCl và tiếp tục bằng cách đông khô. ^{1}H NMR (300 MHz, Đoteri Oxit) δ 8,13 (dd, J = 7,2, 2,3 Hz; 1H); 8,06 (d, J = 2,3 Hz; 1H); 7,85 (dd, J = 9,2, 2,4 Hz; 1H); 7,60 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,48 – 7,27 (m, 3H), 7,00 (d, J = 9,4 Hz, 2H), 6,54 (d, J = 7,1 Hz; 1H); 5,17 (d, J = 6,6 Hz; 1H); 3,82 (t, J = 5,4 Hz, 4H), 3,56 – 3,34 (m, 5H), 2,90 (d, J = 13,8 Hz, 1H). LC/MS: phương pháp 3 ESI MH^+ 503, thời gian lưu 1,41 phút.

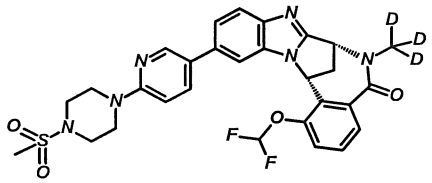
VÍ DỤ 135



(7R,14R)-1-(diflometoxy)-6-trideutero-metyl-11-[6-(piperazin-1-yl)pyridin-3-yl]-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on

Hỗn hợp 1-[5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2-pyridyl]piperazin (277 mg, 0,96 mmol), chất trung gian 110 (300 mg, 0,80 mmol), K_3PO_4 (600 mg, 2,83 mmol), trixyclohexylphotphoni tetrafloborat (37,0 mg, 0,1 mmol) được tạo huyền phù trong hỗn hợp 1,4-dioxan (3 mL) và nước (0,3 mL). Hỗn hợp được khử khí và phun khí N_2 trước khi thêm tris(dibenzylidenaxeton) dipaladi(0) (75 mg, 0,08 mmol). Hỗn hợp được khử khí cho 10 phút trước khi nung nóng bằng kỹ thuật vi ba ở 105°C trong 1 giờ. Ngừng hỗn hợp phản ứng lại bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa và chiết bằng EtOAc (3 × 10 mL). Các pha hữu cơ kết hợp bị axit hóa bằng dung dịch HCl (2N), chiết bằng nước (3 × 10 mL), và pha nước đã trung hòa với dung dịch NaOH (10%) và chiết bằng DCM (3 × 10 mL). Gom các chất hữu cơ lại, làm khô bằng ($MgSO_4$), lọc và cô đặc trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (170 mg, 43%). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 8,38 (d, J = 2,6 Hz; 1H); 8,33 – 8,22 (m; 1H); 7,94 – 7,36 (m, 7H), 6,88 (d, J = 8,7 Hz; 1H); 6,27 (d, J = 7,0 Hz; 1H); 5,21 (d, J = 7,1 Hz; 1H); 3,60 – 3,39 (m, 5H), 2,88 – 2,68 (m, 5H). LC/MS: phương pháp 3 ESI MH^+ 520, thời gian lưu 1,45 phút.

VÍ DỤ 136

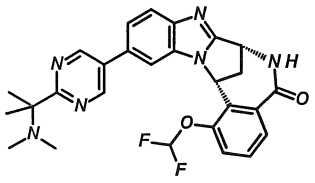


(7R,14R)-1-(diflometoxy)-6-trideutero-metyl-11-{6-[4-(metylsulfonyl)piperazin-1 yl]pyridin-3-yl}-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on

Hợp chất ví dụ 135 (80 mg, 0,15 mmol) được hòa tan trong DCM (5 mL) và N,N-diisopropyletylamin (55 µL, 0,31 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp ở 0°C. Khuấy hỗn hợp trong 5 phút trước khi thêm metanesulfonyl clorua (18 µL, 0,23 mmol). Khuấy hỗn hợp ở 0°C trong 1 giờ trước khi hoàn thành phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa và chiết bằng DCM (3 × 10 mL). Gom các pha hữu cơ

lại, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC-MS điều chế để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (30 mg, 32%). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 8,42 (d, J = 2,5 Hz; 1H); 8,27 (dd, J = 6,0, 3,5 Hz; 1H); 7,97 – 7,39 (m, 7H), 7,01 (d, J = 8,9 Hz; 1H); 6,27 (d, J = 7,0 Hz; 1H); 5,22 (d, J = 7,1 Hz; 1H); 3,69 (t, J = 5,1 Hz, 4H), 3,50 (dt, J = 14,2, 7,3 Hz; 1H); 3,21 (t, J = 5,1 Hz, 4H), 2,91 (s, 3H), 2,81 (d, J = 13,8 Hz, 1H). LC/MS: phương pháp 3 ESI MH^+ 598, thời gian lưu 1,95 phút.

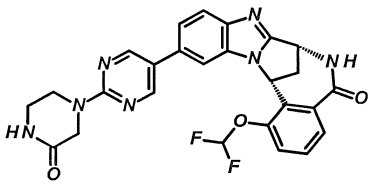
VÍ DỤ 137



(7R,14R)-1-(diflometoxy)-11-{2-[2-metylamino(dimetylamino)propan-2-yl]pyrimidin-5-yl}-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on

Dung dịch chất trung gian 171 (175 mg, 0,37 mmol) trong 1,4-dioxan (2 mL) được bổ sung hỗn hợp chất trung gian 170 (120 mg, 0,49 mmol), phức hợp 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferroxen-paladi (II) diclometan (16,0 mg, 0,0196 mmol), kali phosphat tribasic (240 mg, 1,11 mmol) trong 1,4-dioxan (2 mL) và nước (0,3 mL). Hỗn hợp được khử khí và phun khí N_2 trước khi nung nóng ở 110°C trong 2 giờ. Ngừng hỗn hợp phản ứng lại bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa và chiết bằng EtOAc (3 × 10 mL). Gom các chất hữu cơ lại, làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô đặc trong chân không. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký cột (0-40% MeOH trong DCM (1% Et_3N)) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (18 mg, 9%). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 9,16 (d, J = 6,9 Hz; 1H); 9,05 (s, 2 H); 8,23 (dd, J = 6,3, 3,1 Hz; 1H); 8,03 – 7,37 (m, 6H), 6,37 (d, J = 7,0 Hz; 1H); 4,90 (t, J = 6,7 Hz; 1H); 3,59 – 3,39 (m; 1H); 2,75 (d, J = 13,5 Hz; 1H); 2,13 (s, 6H), 1,51 (s, 6H). LC/MS: Phương pháp 3 ESI MH^+ 505, thời gian lưu 1,44 phút.

VÍ DỤ 138

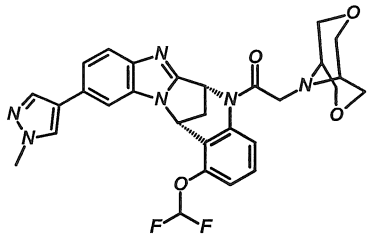


(7R,14R)-1-(diflometoxy)-11-[2-(3-oxopiperazin-1-yl)pyrimidin-5-yl]-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on

Hỗn hợp axit [2-(3-oxopiperazin-1-yl)pyrimidin-5-yl]boronic (310 mg, 1,40

mmol), hợp chất ví dụ 11 (350 mg, 0,93 mmol), K_3PO_4 (592 mg, 2,80 mmol), trixyclohexylphotphoni tetrafloborat (36 mg, 0,1 mmol) và tris(dibenzylidenaxeton) dipaladi(0) (85 mg, 0,1 mmol) được tạo huyền phù trong hỗn hợp 1,4-dioxan (10 mL) và nước (0,5 mL). Hỗn hợp được khử khí và phun khí N_2 trước khi nung nóng bằng bể dầu ở 105°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội bằng nước và chiết bằng EtOAc (3 × 10 mL), và làm khô chất hữu cơ kết hợp với ($MgSO_4$), lọc và cô đặc trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột (0%-10% MeOH trong DCM) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (130 mg, 27%). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,12 (d, J = 6,8 Hz; 1H); 8,69 (s, 2 H); 8,29 – 8,16 (m; 1H); 8,11 (s; 1H); 7,74 – 7,63 (m, 2 H); 7,60 (dd, J = 1,8, 0,7 Hz; 1H); 7,55 – 7,39 (m, 3H), 6,33 (d, J = 7,0 Hz; 1H); 4,87 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 4,23 (s, 2 H); 3,96 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 3,47 (dt, J = 13,5, 6,9 Hz, 2H), 2,73 (d, J = 13,3 Hz, 1H). LC/MS: phương pháp 3 ESI MH^+ 518, thời gian lưu 1,54 phút.

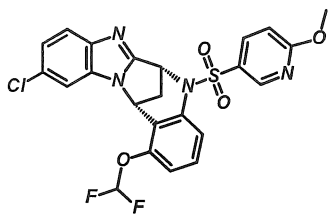
VÍ DỤ 139



1-[(6R,12R)-11-(diflometoxy)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-6H-6,12-metanobenzimidazo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-7(12H)-yl]-2-(3,7-dioxa-9-azabixyclo[3.3.1]non-9-yl)etanon

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế từ 1-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol, và hợp chất điều chế ở ví dụ 40 theo phương pháp đã mô tả ở ví dụ 20, tiếp tục tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra chất rắn màu trắng (2 mg, hiệu suất 4%). LC/MS: phương pháp 3 RT 1,72 phút, $[M+H]^+$= 563. ^{1}H NMR (300 MHz, metanol-d4) δ 8,19 (d, J = 8,6 Hz; 1H); 7,93 (s; 1H); 7,81 (s; 1H); 7,70 – 7,55 (m, 2 H); 7,49 – 7,42 (m; 1H); 7,25 (t, J = 8,5 Hz; 1H); 7,13 (t, J = 73,5 Hz; 1H); 6,94 (d, J = 8,3 Hz; 1H); 6,35 (d, J = 4,0 Hz; 1H); 6,14 (d, J = 4,4 Hz; 1H); 4,37 (s, 2 H); 4,24 (d, J = 11,6 Hz, 2H), 4,11 (d, J = 11,5 Hz, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,86 (dd, J = 11,5, 6,7 Hz, 4H), 3,29 – 3,20 (m; 1H); 2,76 – 2,62 (m, 3H).

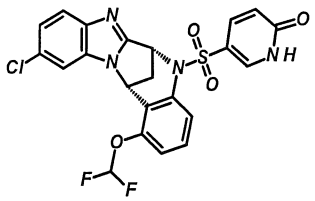
VÍ DỤ 140



(6R,12R)-2-clo-11-(diflometoxy)-7-[(6-metoxypyridin-3-yl)sulfonyl]-7,12-dihydro-6H-6,12-metanobenzimidazo[2,1-c][1,4]benzodiazepin

Để chất trung gian 172 (630 mg, 1,050 mmol) được bổ sung vào xesi axetat khan (2000 mg, 10,41 mmol), đồng iođua (510 mg, 2,62 mmol) và dimetyl sulfoxit (1,0 mL). Bịt kín hỗn hợp và phun 3 lần với khí nitơ. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 45 phút ở 160°C. Hỗn hợp phản ứng được làm mát ở nhiệt độ phòng lọc chất rắn và làm bay hơi dịch lọc trong chân không. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký cột qua gel axit silixic sử dụng hexan/etyl axetat (0 đến 100%) để rửa giải, tạo ra 133 mg (hiệu suất 25%) hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn màu nâu. LC/MS: phương pháp 3: RT 2,07 phút, $[M+H]^+$= 519. δ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,86 (d, J = 2,5 Hz; 1H); 8,39 (dd, J = 8,9, 2,7 Hz; 1H); 7,69 (d, J = 8,6 Hz; 1H); 7,49 – 7,41 (m, 2 H); 7,40 (t, J = 73,3 Hz, 1H). 7,27 (t, J = 8,5 Hz; 1H); 7,21 (d, J = 2,1 Hz, 1H). 6,99 – 6,92 (m; 1H); 6,89 (d, J = 8,1 Hz; 1H); 6,28 (d, J = 3,7 Hz; 1H); 6,04 (d, J = 4,5 Hz; 1H); 3,89 (s, 3H), 3,23 – 3,13 (m; 1H); 2,54 (d, J = 11,9 Hz, 1H).

VÍ DỤ 141

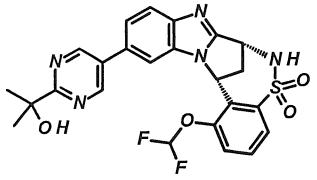


5-{[(6R,12R)-2-clo-11-(diflometoxy)-6H-6,12-metanobenzimidazo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-7(12H)-yl]sulfonyl}pyridin-2(1H)-on

Để dung dịch của Ví dụ 140 (120 mg, 0,23 mmol) trong axetonitril (3,4 mL) được bổ sung vào clometyltrimetylsilan (0,15 mL, 1,2 mmol) trong axetonitril (3,4 mL) và kali iodua (195 mg, 1,17 mmol) và nung nóng hỗn hợp phản ứng ở 80°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm, cặn pha loãng với EtOAc, rửa với nước và dung dịch $Na_2S_2O_3$ 10% đương lượng. Rửa các lớp hữu cơ kết hợp với nước muối và lọc qua bộ tách pha và làm bay hơi trong chân không. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký cột qua gel axit silixic sử dụng hexan/etyl axetat (0 đến 100%) để rửa giải, tạo ra 106 mg (hiệu suất 91%) hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn màu nâu nhạt. LC/MS: phương pháp

3: RT 2,06 phút, $[M-H]^+$= 503/505. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 12,46 (s; 1H); 8,32 (s; 1H); 7,89 (s; 1H); 7,72 – 7,62 (m; 1H); 7,50 – 7,37 (m, 2 H); 7,41 (t, J = 73,3 Hz; 1H); 7,33 – 7,13 (m, 2 H); 6,89 (d, J = 8,0 Hz; 1H); 6,28 (d, J = 9,7 Hz; 1H); 6,16 (d, J = 3,7 Hz; 1H); 6,03 (d, J = 4,3 Hz; 1H); 3,17 (d, J = 12,4 Hz; 1H); 2,56 (d, J = 12,4 Hz, 1H).

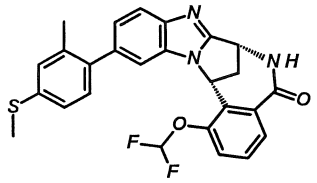
VÍ DỤ 142



2-{5-[(7R,14R)-1-(diflometoxy)-5,5-dioxido-6,7-dihydro-14H-7,14-metanobenzimidazo[2,1-d][1,2,5]benzothiadiazoxin-11-yl]pyrimidin-2-yl}propan-2-ol

Để dung dịch chất trung gian 175 (10 mg, 0,024 mmol) trong 1,4-dioxan (0,1 mL), 2-[5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrimidin-2-yl]propan-2-ol (9,6 mg, 0,036 mmol), kali phosphat, (13 mg, 0,061 mmol), tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi (0) (1,2 mg, 0,0013 mmol), trixyclohexylphotphoni trifloborat (1,1 mg, 0,003 mmol) và nước (10 µL) được thêm vào. Khử khí hỗn hợp phản ứng và khuấy ở 140°C trong 5 giờ trong lò vi ba. Lọc hỗn hợp phản ứng qua lọc xelit và rửa từ từ cặn với EtOAc, và 20% MeOH trong DCM. Làm bay hơi dịch lọc dưới chân không và tinh chế sản phẩm thô bằng phương pháp HPLC-MS điều chế (pH 10) tạo ra 1,2 mg (hiệu suất 16%) hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn màu trắng. LC/MS: phương pháp 3: RT 1,42 phút, $[M-H]^+$= 514. ^1H NMR (400 MHz, metanol-d4) δ 9,03 (s, 2 H); 7,89 (dd, J = 6,9, 2,2 Hz; 1H); 7,85 (d, J = 8,5 Hz; 1H); 7,70 (d, J = 1,7 Hz; 1H); 7,67 – 7,55 (m, 3H), 7,30 (t, J = 72,8 Hz; 1H); 6,60 (d, J = 7,8 Hz; 1H); 5,02 (d, J = 4,9 Hz; 1H); 3,44 (ddd, J = 13,2, 7,8, 5,0 Hz; 1H); 3,07 (d, J = 13,6 Hz; 1H); 1,64 (s, 6H) (các tín hiệu OH và NH bị thiếu).

VÍ DỤ 143



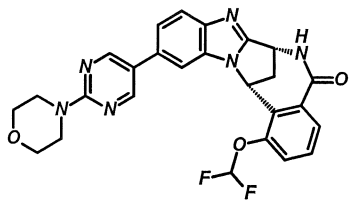
(7R,14R)-1-(diflometoxy)-11-[2-metyl-4-(metylsulfanyl)phenyl]-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on

Để dung dịch 4-brom-3-metylthioanisol (500 mg, 2,23 mmol), trong 1,4-dioxan (8 mL), bis(pinacolato)diboron (1,2 g, 4,46 mmol) kali axetat (885 mg, 8,92 mmol), phức

hợp 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferroxen-clo paladi(II) diclorua diclometan (92 mg, 0,11 mmol) được bổ sung vào và dung dịch bị khử khí và nung nóng ở 100°C, bằng cách sử dụng bể dầu đã nung nóng trước, trong 1 giờ. Làm ngưng phản ứng lại bằng cách bổ sung nước vào và chiết hỗn hợp bằng EtOAc (x3). Lọc các lớp hữu cơ kết hợp qua bộ tách pha và làm bay hơi dung môi để tạo ra 590 mg (99%) của 4,4,5,5-tetrametyl-2-(2-metyl-4-metylsulfanyl-phenyl)-1,3,2-dioxaborolan sử dụng được trong bước tiếp theo mà không cần phải tinh chế thêm. LCMS (ES+) Phương pháp 3: 265 $(M+H)^+$, RT 1,70 phút.

Dung dịch 4,4,5,5-tetrametyl-2-(2-metyl-4-metylsulfanyl-phenyl)-1,3,2-dioxaborolan (590 mg, 2,23 mmol) trong 1,4-dioxan (3,8 mL) được bổ sung hợp chất ví dụ 11 (400 mg, 1,06 mmol), kali phosphat (567 mg, 2,67 mmol), trixyclohexylphotphoni tetrafloborat (52 mg, 0,138 mmol) và tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi (0) (108 mg, 0,114 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khử khí trong 10 phút trước khi nung nóng ở 140°C trong lò vi ba trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội bằng nước và chiết bằng EtOAc (x3). Các lớp hữu cơ kết hợp được lọc qua bộ tách pha và làm bay hơi dung môi để tạo ra cặn thô. Tinh chế bằng sắc ký cột trên silic đioxit bằng cách rửa giải với EtOAc: MeOH (0 đến 20%) đã tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (80 mg) là chất rắn màu trắng. LCMS (ES+) Phương pháp 3: 478 $(M+H)^+$, RT 2,42 phút. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 9,14 (d, J = 6,8 Hz; 1H); 8,24 (dd, J = 5,8, 3,6 Hz; 1H); 7,63 (dd, J = 8,4, 0,7 Hz; 1H); 7,55 – 7,49 (m, 2 H); 7,48 (t, J = 83,2 Hz, 1H).7,37 (dd, J = 1,7, 0,7 Hz; 1H); 7,23 – 7,08 (m, 4H), 6,29 (d, J = 7,0 Hz; 1H); 4,87 (t, J = 6,7 Hz; 1H); 3,48 (dt, J = 13,5, 7,0 Hz; 1H); 2,72 (d, J = 13,3 Hz; 1H); 2,5 (s, 3H), 2,19 (d, J = 0,6 Hz, 3H).

VÍ DỤ 144

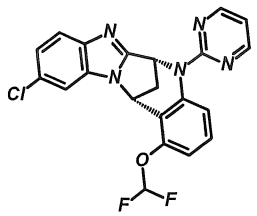


(7R,14R)-1-(diflometoxy)-11-[2-(morpholin-4-yl)pyrimidin-5-yl]-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế từ ví dụ 11 (450 mg, 1,20 mmol) và axit 2-morpholinopyrimidin-5-yl)boronic (380 mg, 1,82 mmol) theo phương pháp đã mô tả trong ví dụ 20, tiếp tục tinh chế bằng sắc ký cột qua gel axit silixic sử dụng hexan/etyl axetat (0 đến 100%) sau đó là DCM:MeOH (0 đến 20%) để rửa giải, tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (300 mg, hiệu suất 50%) chất rắn màu vàng nhạt. LCMS (ES+) Phương pháp

3: 505 $(M+H)^+$, RT 1,89 phút. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 9,12 (d, J = 6,7 Hz; 1H); 8,66 (s, 2 H); 8,22 (t, J = 4,7 Hz; 1H); 7,68 (d, J = 2,7 Hz; 1H); 7,65 (t, J = 79,0 Hz; 1H); 7,59 (d, J = 1,6 Hz; 1H); 7,54 – 7,40 (m, 3H), 6,33 (d, J = 7,1 Hz; 1H); 4,87 (t, J = 6,7 Hz; 1H); 3,80 – 3,65 (m, 8H), 3,58 – 3,39 (m; 1H); 2,73 (d, J = 13,3 Hz, 1H).

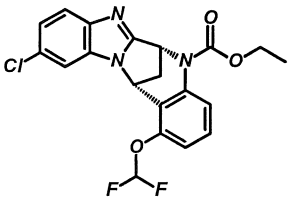
VÍ DỤ 145



(6R,12R)-2-clo-11-(diflometoxy)-7-(pyrimidin-2-yl)-7,12-dihydro-6H-6,12-metanobenzimidazo[2,1-c][1,4]benzodiazepin.

Để chất trung gian 176 (200 mg, 0,39 mmol) được bổ sung vào xesi axetat khan (600 mg, 3,12 mmol), đồng iođua (192 mg, 1,0 mmol) và dimetyl sulfoxit (0,4 mL). Bịt kín hỗn hợp và phun 3 lần với khí nitơ. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 45 phút ở 160°C. Làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ phòng lọc chất rắn và làm bay hơi dịch lọc trong chân không. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký cột qua gel axit silixic sử dụng hexan/etyl axetat (0 đến 100%) để rửa giải, tiếp tục tinh chế lần thứ hai bằng HPLC điều chế, tạo ra 2 mg (hiệu suất 1%) hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn màu trắng. LC/MS: phương pháp 3: RT 2,37 phút, $[M+H]^+$= 426. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 8,71 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 8,00 (d, J = 8,7 Hz; 1H); 7,59 – 7,43 (m, 2 H); 7,42 (t, J = 73,7 Hz; 1H); 7,28 – 7,11 (m, 3H), 6,82 (d, J = 8,3 Hz; 1H); 6,66 (s; 1H); 6,08 (d, J = 4,3 Hz; 1H); 3,17 (d, J = 11,9 Hz; 1H); 2,60 (d, J = 12,0 Hz, 1H).

VÍ DỤ 146

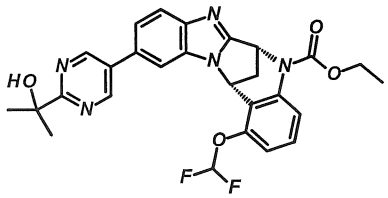


Etyl-(6R,12R)-2-clo-11-(diflometoxy)-6H-6,12-metanobenzimidazo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-7(12H)-carboxylat

Để chất trung gian 177 (260 mg, 0,52 mmol) được bổ sung natri axetat (167 mg, 2,04 mmol), đồng iođua (101 mg, 0,52 mmol) và dimetyl sulfoxit (6,4 mL) vào. Bịt kín hỗn hợp và phun 3 lần với khí nitơ. Khuấy hỗn hợp phản ứng qua đêm ở 100°C. Ngoài ra, natri axetat (167 mg, 2,03 mmol) và đồng iođua (101 mg, 0,52 mmol) được bổ sung

vào và khuấy phản ứng ở 160 °C trong 1 giờ. Làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ phòng, lọc chất rắn và làm bay hơi dịch lọc trong chân không. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký cột qua gel axit silixic sử dụng hexan/etyl axetat (0 đến 100%) để rửa giải, tiếp tục tinh thế lần hai bằng HPLC điều chế, tạo ra 12 mg (hiệu suất 6%) hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn màu trắng. LC/MS: phương pháp 3: RT 2,47 phút, $[M+H]^+$= 420/422. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 8,02 (d, J = 8,6 Hz; 1H); 7,63 (d, J = 8,6 Hz; 1H); 7,45 (d, J = 2,0 Hz; 1H); 7,42 (t, J = 73,5 Hz; 1H); 7,29 (t, J = 8,5 Hz; 1H); 7,19 (dd, J = 8,7, 2,1 Hz; 1H); 6,90 (dd, J = 8,4, 1,0 Hz; 1H); 6,04 (m, 2 H); 4,38 – 4,23 (m, 2 H); 3,10 (dt, J = 12,1, 4,4 Hz; 1H); 2,56 (d, J = 12,1 Hz; 1H); 1,38 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

VÍ DỤ 147

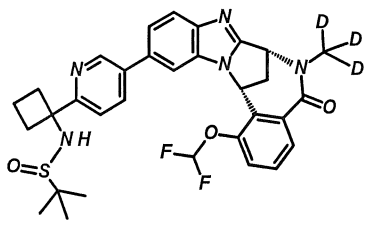


Etyl-(6R,12R)-11-(diflometoxy)-2-[2-(2-hydroxypropan-2-yl)pyrimidin-5-yl]-6H-6,12-metanobenzimidazo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-7(12H)-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế từ axit 2-(1-hydroxy-1-metyletyl) pirimidin-5-boronic pinacol este, và Ví dụ 146 theo phương pháp trong ví dụ 20, tiếp tục tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra chất rắn màu trắng (1,2 mg, hiệu suất 8%). LC/MS: phương pháp 3: RT 2,18 phút, $[M+H]^+$= 522

^{1}H NMR (300 MHz, metanol-d4) δ 9,05 (s, 2 H); 8,17 (d, J = 8,7 Hz; 1H); 7,87 – 7,73 (m, 2 H); 7,58 (dd, J = 8,5, 1,7 Hz; 1H); 7,25 (t, J = 8,5 Hz; 1H); 7,14 (t, J = 73,3 Hz; 1H); 6,93 – 6,84 (m; 1H); 6,20 (d, J = 4,3 Hz, 2H), 4,43 (m, 2 H); 3,20 (dt, J = 12,1, 4,4 Hz; 1H); 2,65 (d, J = 12,0 Hz; 1H); 1,65 (s, 6H), 1,49 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

VÍ DỤ 148



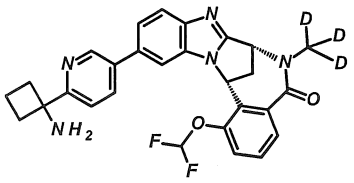
N-(1-{5-[(7R,14R)-1-(diflometoxy)-6-trideuterometyl-5-oxo-5,6,7,14-tetrahydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-11-yl]pyridin-2-yl}xyclobutyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế từ chất trung gian 178 (300 mg, 0,91 mmol)

và chất trung gian 159 (751 mg, 1,09 mmol) theo phương pháp đã mô tả ví dụ 20, tiếp tục tinh chế bằng sắc ký cột trong gel axit silixic (Hexan: EtOAc (từ 0 đến 100%) sau đó là DCM :MeOH (từ 0 đến 15%) để tạo ra chất rắn màu vàng (600 mg, hiệu suất 98%). LC/MS: phương pháp 3: RT 2,03 phút, $[M+H]^+$= 609.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,81 (s; 1H); 8,32 – 8,25 (m; 1H); 8,01 (d, J = 6,3 Hz; 1H); 7,75 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,76 (t, J = 73,6 Hz; 1H); 7,67 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,57 (d, J = 8,2 Hz; 1H); 7,53 – 7,44 (m, 2 H); 6,31 (d, J = 6,9 Hz; 1H); 5,91 (s; 1H); 3,56-3,50 (m; 1H); 2,84 (d, J = 13,9 Hz; 1H); 2,41-2,45 (m, 2 H); 1,75-1,8 (m, 2 H); 1,97-2,03 (m, 2 H); 1,15 (s, 9H).

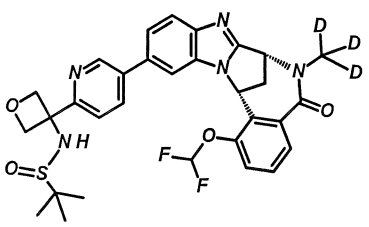
VÍ DỤ 149



(7R,14R)-11-[6-(1-aminoxyclobutyl)pyridin-3-yl]-1-(diflometoxy)-6-trideuterometyl-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on

Hợp chất ví dụ 148 (600 mg, 0,89 mmol) được hòa tan trong metanol (4,5 mL) và HCl 4N trong dioxan (0,50 mL, 2,0 mmol) để bổ sung vào ở nhiệt độ phòng. Khuấy phản ứng trong 5 giờ. Làm bay hơi dung môi và hỗn hợp thô được hòa tan trong nước và DCM. Chiết lớp nước bằng diclometan (x2) và sau đó làm đông khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là muối HCl và chất rắn màu trắng (460 mg, hiệu suất 99%). LC/MS: phương pháp 3: RT 1,65 phút, $[M+H]^+$= 505. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d^6) δ 8,91 (dd, J = 2,4, 0,8 Hz; 1H); 8,89 (bs, 3H, NH_3^+), 8,34 – 8,15 (m, 2 H); 7,96 – 7,76 (m, 3H), 7,73 – 7,63 (m; 1H); 7,69 (t, J = 73,3 Hz; 1H); 7,53 – 7,49 (m, 2 H); 6,36 (d, J = 7,1 Hz; 1H); 5,34 (d, J = 7,1 Hz; 1H); 3,56 (dt, J = 14,2, 7,3 Hz; 1H); 2,88 (d, J = 13,8 Hz; 1H); 2,63 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 2,35-2,12 (m, 2 H); 2,11 – 1,93 (m, 2 giờ).

VÍ DỤ 150

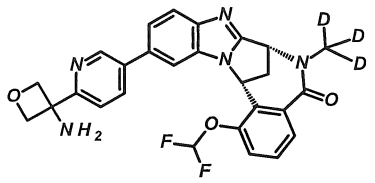


N-(3-{5-[(7R,14R)-1-(diflometoxy)-6-trideuterometyl-5-oxo-5,6,7,14-tetrahydro-

7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-11-yl]pyridin-2-yl}oxetan-3-yl)-2-metylpropan-2-sulfinamit

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế từ chất trung gian 159 (890 mg, 1,65 mmol), và chất trung gian 179 (500 mg, 1,5 mmol) theo phương pháp đã mô tả trong ví dụ 20 tiếp tục tinh chế bằng sắc ký cột trong gel axit silixic (hexan: EtOAc từ 0 đến 100% sau đó là DCM :MeOH từ 0 đến 15%), để tạo ra chất rắn màu vàng (750 mg, 82%). LC/MS: phương pháp 3: RT 1,82 phút, $[M+H]^+$= 611. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d^6) δ 8,88 (d, J = 2,3 Hz; 1H); 8,34 – 8,22 (m; 1H); 8,08 (dd, J = 8,3, 2,4 Hz; 1H); 7,76 (dd, J = 5,1, 3,3 Hz, 2H), 7,70 – 7,63 (m; 1H); 7,67 (t, J = 73,3 Hz; 1H); 7,59 (dd, J = 8,6, 1,7 Hz; 1H); 7,49 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 6,48 (s; 1H); 6,31 (d, J = 7,1 Hz; 1H); 5,24 (d, J = 7,1 Hz; 1H); 5,17 (d, J = 6,1 Hz; 1H); 5,04 – 4,75 (m, 3H), 3,53 (dt, J = 14,3, 7,4 Hz; 1H); 2,83 (d, J = 13,8 Hz; 1H); 1,17 (d, J = 1,2 Hz, 9H).

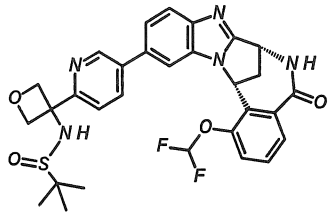
VÍ DỤ 151



(7R,14R)-11-[6-(3-aminooxetan-3-yl)pyridin-3-yl]-1-(diflometoxy)-6-trideuterometyl-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on

Hợp chất ví dụ 150 (249 mg, 0,4077 mmol) được hòa tan trong metanol (8 mL) và HCl 4N trong dioxan (0,2 mL, 0,8 mmol) được bổ sung ở 0°C và phản ứng được giữ lại trong phòng lạnh qua đêm. Dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa được bổ sung vào ở 0°C và hỗn hợp phản ứng được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được lọc qua bộ tách pha và dung môi được làm bay hơi để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (120 mg, 58%) là chất rắn màu nâu nhạt. LC/MS: phương pháp 3: RT 1,49, $[M+H]^+$= 507. ^1H 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 8,85 (dd, J = 2,4, 0,8 Hz; 1H); 8,34 – 8,21 (m; 1H); 8,05 (dd, J = 8,3, 2,5 Hz; 1H); 7,80 – 7,71 (m, 3H), 7,67 (t, J = 73,3 Hz; 1H); 7,61 – 7,44 (m, 3H), 6,30 (d, J = 7,1 Hz; 1H); 5,24 (d, J = 7,0 Hz; 1H); 4,93 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,59 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 3,60 – 3,44 (m; 1H); 2,83 (d, J = 13,8 Hz, 1H).

VÍ DỤ 152

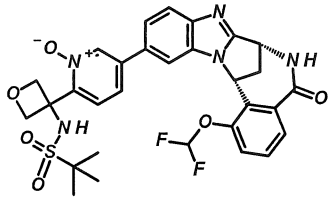


N-(3-{5-[(7R,14R)-1-(diflometoxy)-6-metyl-5-oxo-5,6,7,14-tetrahydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-11-yl]pyridin-2-yl}oxetan-3-yl)-2-metylpropan-2-sulfinamit

Hợp chất nêu ở đề mục đã thu được là sản phẩm phụ theo phương pháp điều chế trong ví dụ 150. LC/MS: RT 1,75 phút (pH 10), $[M+H]^+$= 594.

^{1}H NMR 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 9,14 (d, J = 6,9 Hz; 1H); 8,88 (s; 1H); 8,22 (s; 1H); 8,08 (d, J = 7,8 Hz; 1H); 7,78 – 7,63 (m, 2 H); 7,69 (t, J = 73,3 Hz; 1H); 7,62 – 7,40 (m, 2 H); 6,47 (s; 1H); 6,37 (d, J = 6,9 Hz; 1H); 5,17 (d, J = 6,3 Hz; 1H); 4,93 – 4,81 (m, 4H), 3,28 (s, 2 H); 3,56 (m; 1H); 2,75 (d, J = 13,2 Hz; 1H); 1,17 (s, 9H).

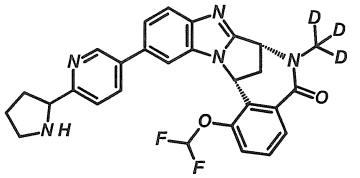
VÍ DỤ 153



N-(3-{5-[(7R,14R)-1-(diflometoxy)-5-oxo-5,6,7,14-tetrahydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-11-yl]-1-oxidopyridin-2-yl}oxetan-3-yl)-2-metylpropan-2-sulfonamit

Để dung dịch ví dụ 152 (18 mg, 0,03 mmol) trong diclometan (0,3 mL), axit 3-cloperoxybenzoic (5,2 mg, 0,03 mmol) được bổ sung vào và khuấy phản ứng qua đêm. Bổ sung thêm axit 3-cloperoxybenzoic (10,4 mg, 0,060 mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 48 giờ. Tinh chế trực tiếp hỗn hợp phản ứng bằng sắc ký cột trên gel axit silixic (hexan: EtOAc từ 0 đến 100%, sau đó là DCM:MeOH từ 0 đến 15% để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn màu trắng (12 mg, hiệu suất 63%). LC/MS: phương pháp 3: RT 1,78 phút, $[M+H]^+$= 626. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 9,16 (d, J = 6,8 Hz; 1H); 8,57 (s; 1H); 8,27 – 8,18 (m; 1H); 7,89 (d, J = 13,7 Hz; 1H); 7,77 – 7,64 (m, 3H), 7,67 (t, J = 73,3 Hz; 1H); 7,63 – 7,46 (m, 2 H); 6,36 (d, J = 7,0 Hz; 1H); 5,02 – 4,88 (m, 2 H); 4,87 (d, J = 7,8 Hz, 3H), 3,56 (m; 1H); 2,77 (s; 1H); 1,14 (s, 9H).

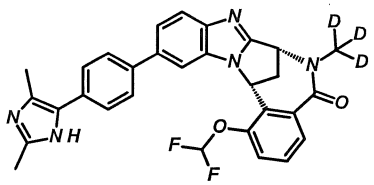
VÍ DỤ 154



(7R,14R)-1-(diflometoxy)-11-[4-(2,4-dimetyl-1H-imidazol-5-yl)phenyl]-6-trideuterometyl-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế từ chất trung gian 159 (600 mg, 1,24 mmol), và 5-brom-2-pyrrolidin-2-yl-pyridin (352 mg, 1,55 mmol) theo phương pháp đã mô tả trong ví dụ 20, tiếp tục tinh chế bằng sắc ký cột trong gel axit silixic (Hex: EtOAc từ 0 đến 100%, sau đó là DCM:MeOH với 2% NH_3 từ 0 đến 20%) và sau đó là quá trình tinh chế SCF, để tạo ra chất rắn màu trắng (20 mg, hiệu suất 3,2 %). LC/MS: phương pháp 3: RT 1,62 phút, $[M+H]^+$= 505. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 8,74 (d, J = 2,4 Hz; 1H); 8,27 (dd, J = 5,9, 3,6 Hz; 1H); 8,01 – 7,93 (m; 1H); 7,78 – 7,58 (m, 2 H); 7,67 (t, J = 73,3 Hz; 1H); 7,58 – 7,44 (m, 4H), 6,29 (d, J = 7,2 Hz; 1H); 5,24 (d, J = 7,2 Hz; 1H); 4,24 (d, J = 7,9 Hz; 1H); 3,52 (dt, J = 14,0, 7,3 Hz; 1H); 3,11 – 2,87 (m, 2 H); 2,83 (d, J = 13,7 Hz; 1H); 2,18 (m, 2 H); 1,74 (m, 2 giờ).

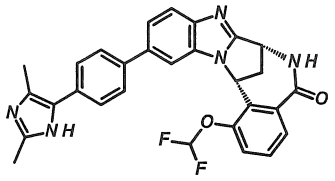
VÍ DỤ 155



(7R,14R)-1-(diflometoxy)-11-[4-(2,4-dimetyl-1H-imidazol-5-yl)phenyl]-6-trideuterometyl-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế từ chất trung gian 159 (466 mg, 0,9622 mmol), và chất trung gian 180 (200 mg, 0,789 mmol) theo phương pháp đã mô tả trong ví dụ 20. Lọc hỗn hợp phản ứng và rửa chất rắn bằng dicholorometan và nước để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (110 mg, hiệu suất 27 %) là chất rắn màu trắng. LC/MS: phương pháp 3: RT 1,72 phút, $[M+H]^+$= 529. Bazơ tự do: ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 8,32 – 8,23 (m; 1H); 7,75 – 7,64 (m, 2 H); 7,68 (t, J = 73,3 Hz; 1H); 7,63 (s, 4H), 7,57 – 7,46 (m, 3H), 6,29 (d, J = 7,1 Hz; 1H); 5,23 (d, J = 7,1 Hz; 1H); 3,58 – 3,46 (m; 1H); 2,82 (d, J = 13,8 Hz; 1H); 2,36 (s, 3H), 2,27 (s, 3H).

VÍ DỤ 156

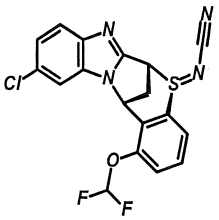


(7R,14R)-1-(diflometoxy)-11-[4-(2,4-dimetyl-1H-imidazol-5-yl)phenyl]-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế từ chất trung gian 171 (114 mg, 0,2196 mmol), và chất trung gian 180 (50 mg, 0,2 mmol) theo phương pháp đã mô tả trong ví dụ 20. Pha loãng hỗn hợp phản ứng trong dicholorometan: MeOH (10%) và chiết bằng nước. Chiết lớp nước bằng diclometan: MeOH (10%) năm lần và lọc lớp hữu cơ kết hợp qua bộ tách pha và dung môi được làm bay hơi trong chân không. Chất rắn còn lại được nghiền trong diclometan và nước để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (75 mg, hiệu suất 73 %) là chất rắn màu vàng. HCl trong metanol được bổ sung vào và làm đông khô chất rắn để tạo ra muối HCl theo hợp chất nêu ở đề mục. LC/MS: phương pháp 3: RT 1,65 phút, $[M+H]^+$= 512.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d^6) 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 14,24 (s; 1H); 14,13 (s; 1H); 9,15 (d, J = 6,8 Hz; 1H); 8,24 (t, J = 4,7 Hz; 1H); 7,85 – 7,64 (m, 5H), 7,68 (t, J = 73,3 Hz; 1H); 7,62 – 7,47 (m, 3H), 6,37 (d, J = 6,9 Hz; 1H); 4,91 (t, J = 6,6 Hz; 1H); 3,50-3,45 (m; 1H); 2,78 (m; 1H); 2,61 (s, 3H), 2,46 (s, 3H).

VÍ DỤ 157

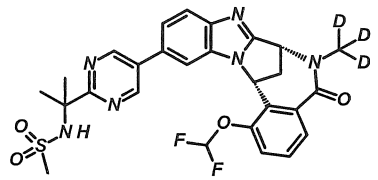


[(6R,7E,12R)-2-clo-11-(diflometoxy)-6H-6,12-metano-7λ-4-benzimidazo[2,1-c][1,4]benzothiazepin-7(12H)-yliden]xyanamit

Để dung dịch ví dụ 88 (200 mg, 0,55 mmol) và xyanamit (34 mg, 0,81 mmol) trong axetonitril (5 mL) ở 0°C, được bổ sung vào iodobenzen diaxetat (388 mg, 1,21 mmol). Khuấy phản ứng trong 3 giờ ở 0°C. Dung môi được làm bay hơi và hỗn hợp thô được tinh chế bằng sắc ký cột trên gel axit silixic, hexan : EtOAc (0 đến 100%) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (145 mg) là chất rắn màu vàng. LC/MS: phương pháp 3: RT 1,98 phút, $[M+H]^+$= 405. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d^6) δ 7,75 – 7,62 (m, 3H), 7,57 (t, J = 73,1 Hz; 1H); 7,68 – 7,50 (m; 1H); 7,43 (d, J = 2,1 Hz; 1H); 7,27 (dd, J = 8,7, 2,1 Hz;

1H); 6,24 (t, J = 2,9 Hz; 1H); 5,85 (dd, J = 3,2, 2,1 Hz; 1H); 3,60 (t, J = 3,5 Hz, 2H).

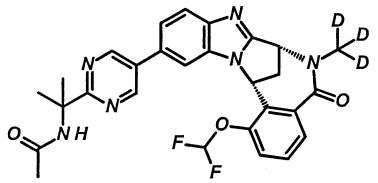
VÍ DỤ 158



N-(2-{5-[(7R,14R)-1-(diflometoxy)-6-metyl-5-oxo-5,6,7,14-tetrahydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-11-yl]pyrimidin-2-yl}propan-2-yl)metanesulfonamit

Để dung dịch ví dụ 62 (350 mg, 0,66 mmol) làm mát đến 0°C trong DCM (5mL) được bổ sung lần lượt 4-dimetylaminopyridin (0,1 đương lượng, 0,066 mmol), di-isopropyletylamin (2,2 đương lượng, 1,45 mmol) và tiếp tục bằng cách bổ sung nhỏ giọt metan sulphonyl clorua (1,1 đương lượng, 0,73 mmol) và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ môi trường xung quanh trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội bằng cách bổ sung nước (20mL), pha hữu cơ đã tách, làm khô trên natri sulphat, lọc và dung môi được loại bỏ trong chân không. Tinh chế lớp cặn thô bằng HPLC điều chế để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn màu trắng (200 mg). ^{1}H -d^6) δ 9,08 (s, 2 H); 8,27 (t, J = 4,7 Hz; 1H); 8,01 – 7,72 (m, 2 H); 7,71 – 7,59 (m; 1H); 7,57 – 7,35 (m, 3H), 6,31 (d, J = 7,1 Hz; 1H); 5,25 (d, J = 7,1 Hz; 1H); 3,53 (dt, J = 14,1, 7,3 Hz; 1H); 2,86 (m, 4H), 1,70 (s, 6H). LC/MS: phương pháp 3 RT = 1,85 phút $(M+H)^+$ 572, LC/MS: phương pháp 4 RT = 1,79 phút $(M+H)^+$ 572.

VÍ DỤ 159

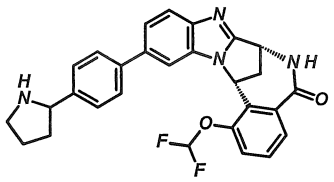


N-(2-{5-[(7R,14R)-1-(diflometoxy)-6-metyl-5-oxo-5,6,7,14-tetrahydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-11-yl]pyrimidin-2-yl}propan-2-yl)axetamit

Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp từ ví dụ 62 (350 mg, 0,66 mmol) và axetyl cloit (1,1 đương lượng, 0,73 mmol) theo phương pháp đã mô tả trong ví dụ 158. Tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra chất rắn màu trắng nhạt (50 mg). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d^6) δ 8,99 (s, 2 H); 8,39 – 8,13 (m, 2 H); 8,01 – 7,66 (m, 3H), 7,61 (dd, J = 8,5, 1,8 Hz; 1H); 7,53 – 7,41 (m, 2 H); 6,30 (d, J = 7,1 Hz; 1H); 5,25 (d, J = 7,1 Hz; 1H);

3,53 (dt, J = 14,1, 7,3 Hz; 1H); 2,84 (d, J = 13,8 Hz; 1H); 1,80 (s, 3H), 1,60 (s, 6H). LC/MS: phương pháp 4 RT = 1,62 phút 536 $(M+H)^+$. LC/MS: phương pháp 3 RT = 1,68 phút 536 $(M+H)^+$

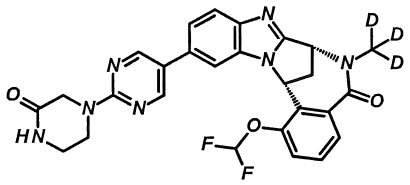
VÍ DỤ 160



(7R,14R)-1-(diflometoxy)-11-[4-(pyrrolidin-2-yl)phenyl]-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on

Chất trung gian 182 (275 mg, 0,42 mmol) được hòa tan trong HCl/dioxan (4M) (10 mL) và khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ phòng. Sau thời gian này, dung dịch bị làm bay hơi trong chân không. Hỗn hợp bị tách ra giữa DCM (20 mL) và dung dịch HCl (0,5M) (20 mL) và gạt đi lớp DCM. Sau đó, lớp nước được bazơ hóa với dung dịch natri cacbona và rồi chiết vào DCM (2x50mL) và làm khô lớp hữu cơ kết hợp (bằng bộ tách pha) và làm bay hơi trong chân không. Để cung cấp hợp chất nêu ở đề mục là muối HCl (90 mg, 44%). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,13 (d, J = 6,8 Hz; 1H); 8,23 (dd, J = 5,9, 3,6 Hz; 1H); 7,70 – 7,61 (m, 2 H); 7,60 – 7,37 (m, 7H), 6,33 (d, J = 7,0 Hz; 1H); 4,87 (t, J = 6,7 Hz; 1H); 4,06 (t, J = 7,6 Hz; 1H); 3,48 (dt, J = 13,5, 7,2 Hz; 1H); 3,11 – 2,82 (m; 1H); 2,73 (d, J = 13,4 Hz; 1H); 2,14 (dtd, J = 12,1, 7,5, 4,8 Hz; 1H); 1,77 (dq, J = 13,2, 7,8, 7,4 Hz; 1H); 1,60 – 1,41 (m; 1H); 0,91 – 0,76 (m, 1H). LC/MS: phương pháp 3: RT 1,76 phút, m/z 487,2

VÍ DỤ 161

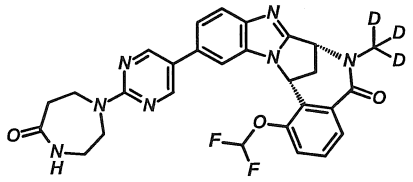


(7R,14R)-1-(diflometoxy)-6-trideutero-metyl-11-[2-(3-oxopiperazin-1-yl)pyrimidin-5-yl]-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế từ chất trung gian 110 (350 mg, 0,89 mmol)

và axit [2-(3-oxopiperazin-1-yl)pyrimidin-5-yl]boronic (296 mg, 1,33 mmol) theo phương pháp đã mô tả trong ví dụ 20. Tinh chế sản phẩm bằng cách tinh thể hóa từ EtOAc để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (245 mg, 51%). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,69 (s, 2 H); 8,26 (dd, J = 6,2, 3,2 Hz; 1H); 8,14 (s; 1H); 7,70 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,60 (d, J = 1,7 Hz; 1H); 7,56 – 7,41 (m, 3H), 6,28 (d, J = 7,1 Hz; 1H); 5,23 (d, J = 7,1 Hz; 1H); 4,22 (s, 2 H); 3,96 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 3,60 – 3,42 (m, 2 H); 3,30 (s; 1H); 2,82 (d, J = 13,7 Hz, 1H). LC/MS: phương pháp 3: RT 1,50 phút, m/z 535,2

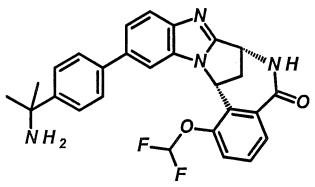
VÍ DỤ 162



(7R,14R)-1-(diflometoxy)-6-metyl-11-[2-(5-oxo-1,4-diazepan-1-yl)pyrimidin-5-yl]-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế từ chất trung gian 110 (350 mg, 0,89 mmol) và axit [2-(5-oxo-1,4-diazepan-1-yl)pyrimidin-5-yl]boronic (315 mg, 1,33 mmol) theo phương pháp đã mô tả trong ví dụ 20. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên gel axit silixic (0 đến 10% gradien MeOH trong DCM) và rồi tinh thể từ EtOAc để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (245 mg, 51%). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,67 (s, 2 H); 8,27 (dd, J = 5,9, 3,5 Hz; 1H); 7,76 – 7,65 (m, 2 H); 7,60 (d, J = 1,7 Hz; 1H); 7,56 – 7,40 (m, 3H), 6,27 (d, J = 7,1 Hz; 1H); 5,22 (d, J = 7,1 Hz; 1H); 3,97 (q, J = 4,3, 3,8 Hz, 4H), 3,50 (dt, J = 14,1, 7,2 Hz; 1H); 3,24 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 2,82 (d, J = 13,8 Hz; 1H); 2,54 (s, 2 giờ). LC/MS: phương pháp 3: RT 1,63 phút, m/z 549,2

VÍ DỤ 163

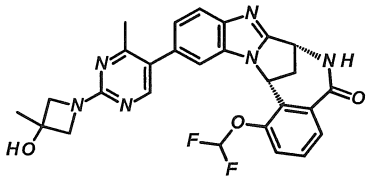


(7R,14R)-11-[4-(2-aminopropan-2-yl)phenyl]-1-(diflometoxy)-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on

Chất trung gian 182(a) (0,10 g, 0,13 mmol) (độ tinh khiết 75%) được hòa tan trong HCl dioxan (4M, 10 mL) và khuấy trong 18 giờ ở nhiệt độ phòng, trước khi bay hơi trong chân không. Hỗn hợp bị tách ra giữa DCM (20 mL) và natri cacbonat (20 mL)

và sau đó làm khô lớp hữu cơ (bằng bộ tách pha) và làm bay hơi trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên gel axit silixic (0 đến 10% građien MeOH trong DCM) và làm đông khô từ HCl (0,5M) để thu được muối HCl của hợp chất nêu ở đề mục là chất bột màu trắng. (36 mg, 58%). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,13 (d, J = 6,8 Hz; 1H); 8,23 (dd, J = 6,0, 3,5 Hz; 1H); 7,72 – 7,54 (m, 5H), 7,59 – 7,32 (m,7H), 6,34 (d, J = 7,1 Hz; 1H); 4,87 (t, J = 6,7 Hz; 1H); 3,60 – 3,43 (m; 1H); 2,73 (d, J = 13,2 Hz; 1H); 1,44 (s, 6H), 1,24 (s, 1H). LC/MS: phương pháp 3: RT 1,80 phút, m/z 475,2

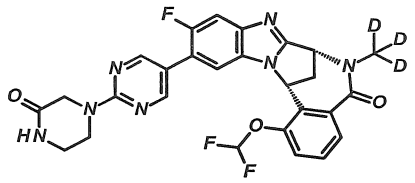
VÍ DỤ 164



(7R,14R)-1-(diflometoxy)-11-[2-(3-hydroxy-3-metylazetidin-1-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl]-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on

Hợp chất nêu ở đề mục có thể được điều chế từ chất trung gian 171 (0,35 g, 0,93 mmol, 1 đương lượng) và 1-(5-brom-4-metyl-pyrimidin-2-yl)-3-metyl-azetidin-3-ol (1 đương lượng) theo phương pháp đã mô tả trong ví dụ 137. Tinh chế sản phẩm bằng sắc ký cột trên gel axit silixic (EtOAc trong DCM (0 đến 100% građien) và sau đó là MeOH trong EtOAc (0 đến 15% građien)) để tạo ra bazơ tự do trong hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn màu nâu. Có thể tinh chế thêm chất rắn bằng cách hòa tan trong 0,5M dung dịch HCl (20mL) và rồi rửa dung dịch với DCM (2x25mL).Sau đó thêm dung dịch natri cacbona vào cho đến khi quan sát được kết tủa và hỗn hợp chiết vào DCM (3x 50mL). Làm khô chất hữu cơ (bằng bộ tách pha) và làm bay hơi trong chân không sau khi hòa tan thêm một lần nữa vào 0,5M dung dịch HCl và đông khô để tạo ra muối HCl theo hợp chất nêu ở đề mục (215 mg, 42%). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,14 (d, J = 6,9 Hz; 1H); 8,23 (dd, J = 5,8, 3,6 Hz; 1H); 8,15 (s; 1H); 7,71 – 7,45 (m, 4H), 7,41 – 7,27 (m; 1H); 7,17 (dd, J = 8,4, 1,7 Hz; 1H); 6,31 (d, J = 7,1 Hz; 1H); 4,90 (t, J = 6,7 Hz; 1H); 3,93 (d, J = 1,9 Hz, 4H), 3,60 – 3,32 (m; 1H); 2,74 (d, J = 13,3 Hz; 1H); 2,26 (s, 3H), 1,45 (s, 3H). LC/MS: phương pháp 3: RT 1,58 phút, m/z 519,2.

VÍ DỤ 165

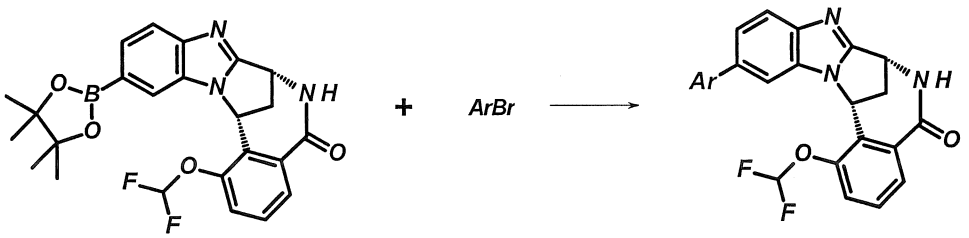


(7R,14R)-1-(diflometoxy)-10-flo-6- trideutero-metyl -11-[2-(3-oxopiperazin-1-yl)pyrimidin-5-yl]-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on

Chất trung gian 187 (120 mg, 0,18 mmol) được tạo huyền phù trong 2-propanol (20 mL) và xử lý với axit clohydric (5 ml, 20 mmol, 4M trong 1,4-dioxan) và khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ môi trường xung quanh. Loại bỏ dung môi trong chân không và chất rắn còn lại sử dụng được mà không cần phải tinh chế.

Cặn được tạo huyền phù trong axetonitril (10 ml), làm mát đến 0°C và 4-metylmorpholin (0,1 mL, 0,9 mmol) được thêm vào, tiếp tục bằng COMU (87 mg, 0,197 mmol) và hỗn hợp được khuấy và đạt đến nhiệt độ môi trường xung quanh. Sau 1 giờ, pha loãng hỗn hợp với nước (25 mL) và chiết hỗn hợp vào EtOAc (3 x 20 mL). Rửa các chất hữu cơ kết hợp với nước (20 mL) và làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô đặc trong chân không để tạo ra chất rắn màu ở dạng thô. Tinh chế bằng sắc ký cột bằng cách rửa giải với 0 đến 100% DCM/EtOAc và sau đó là với građien của DCM/MeOH 1 đến 10% trước khi làm đông khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn màu trắng (46 mg, 47%). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,56 (t, J = 1,7 Hz, 2H), 8,27 (dd, J = 7,0, 2,5 Hz; 1H); 8,15 (s; 1H); 7,66 – 7,56 (m, 2 H); 7,56 – 7,35 (m, 3H), 6,27 (d, J = 7,0 Hz; 1H); 5,24 (d, J = 7,1 Hz; 1H); 4,23 (s, 2 H); 3,96 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 3,50 (d, J = 7,2 Hz; 1H); 3,31 (s, 2 H); 2,82 (d, J = 13,8 Hz, 1H). LC/MS: phương pháp 3: RT 1,52 phút, m/z 553,2

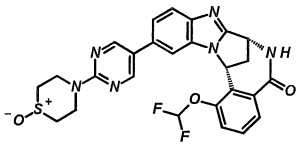
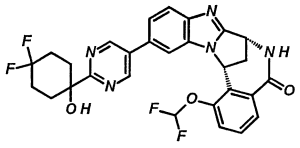
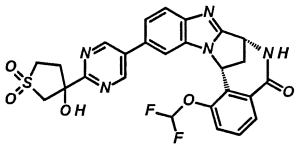
Phương pháp chung A: phương pháp kết hợp Suzuki giữa chất trung gian 171 và Aryl Bromuas

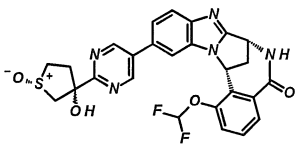
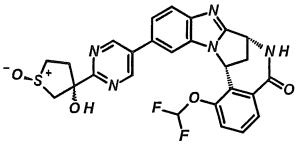
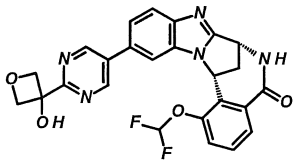
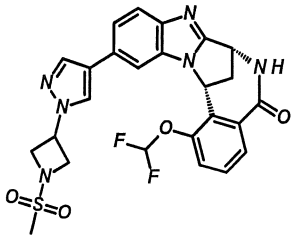
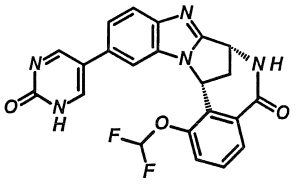


Để huyền phù đã khử khí của chất trung gian 171 (0,08mmol), Pd_2dba_3 (5%mol),

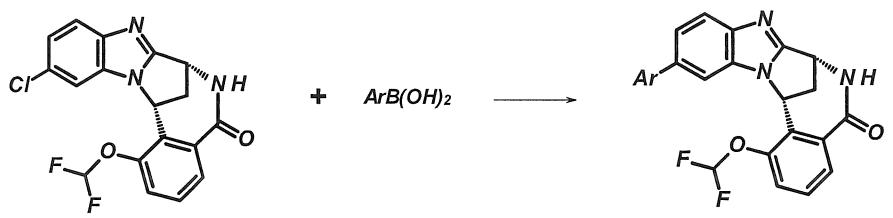
trixyclohexylphotphoni tetrafloborat (12%mol) và K_3PO_4 (2,5 đương lượng) trong 1,4-dioxan/nước (2ml/0,1mL) được bổ sung vào aryl bromua thích hợp (1,5 đương lượng). Khuấy hỗn hợp thu được khuấy trong vi sóng Anton Paar ở 110°C trong 2 giờ và sau đó cô đặc trong chân không. Hòa tan cặn vào trong EtOAc, rửa với nước, cô đặc trong chân không và sau đó tinh chế bằng HPLC điều chế trong chế độ bazơ để tạo ra các hợp chất nêu ở đề mục này được mô tả trong bảng 1.

BẢNG 1: VÍ DỤ 166 đến VÍ DỤ 173

			LC/MS: phương pháp 4	
Ví dụ	Cấu trúc	DANH PHÁP_IUPAC	Khối lượng	RT (phút)
166		(7R,14R)-1-(diflometoxy)-11-[2-(1-oxidothiomorpholin-4-yl)pyrimidin-5-yl]-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on	537,1	3,6
167		(7R,14R)-11-[2-(4,4-diflo-1-hydroxyxyclohexyl)pyrimidin-5-yl]-1-(diflometoxy)-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on	554,1	4,67
168		(7R,14R)-1-(diflometoxy)-11-[2-(3-hydroxy-1,1-dioxidotetrahydrothiophen-3-yl)pyrimidin-5-yl]-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on	554,1	3,66

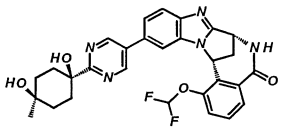
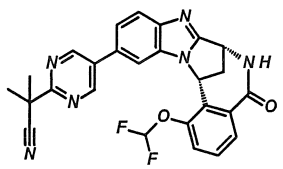
Ví dụ	Cấu trúc	DANH PHÁP_IUPAC	LC/MS: phương pháp 4	
			Khối lượng	RT (phút)
169		(3R)-3-{5-[(7R,14R)-1-(diflometoxy)-5-oxo-5,6,7,14-tetrahydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-11-yl]pyrimidin-2-yl}-3-hydroxytetrahydrothiopheni-1-olat	538,1	3,35
170		(3S)-3-{5-[(7R,14R)-1-(diflometoxy)-5-oxo-5,6,7,14-tetrahydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-11-yl]pyrimidin-2-yl}-3-hydroxytetrahydrothiopheni-1-olat	538,1	3,33
171		(7R,14R)-1-(diflometoxy)-11-[2-(3-hydroxyoxetan-3-yl)pyrimidin-5-yl]-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on	492,1	3,58
172		(7R,14R)-1-(diflometoxy)-11-{1-[1-(metylsulfonyl)azetidin-3-yl]-1H-pyrazol-4-yl}-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on	541,1	3,8
173		(7R,14R)-1-(diflometoxy)-11-(2-hydroxypyrimidin-5-yl)-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on	436,1	3,06

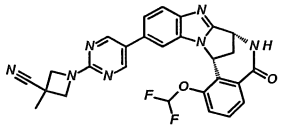
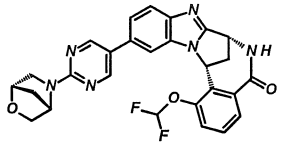
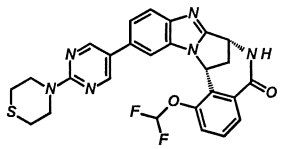
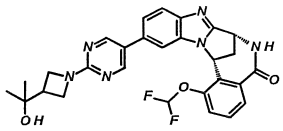
Phương pháp chung B: Phương pháp kết hợp suzuki giữa ví dụ 11 và axit aryl boronic

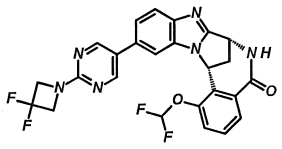
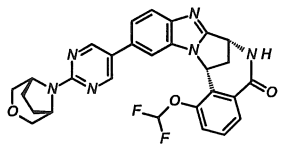
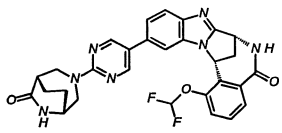
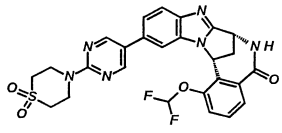
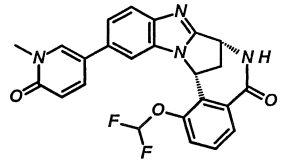


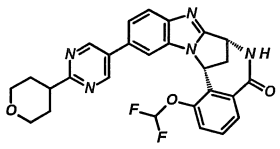
Để huyền phù đã khử khí của Hợp chất ví dụ 11 (0,1mmol), Pd_2dba_3 (5%mol), trixyclohexylphotphoni tetrafloborat (12%mol) và K_3PO_4 (2,5đương lượng) trong 1,4-dioxan/nước (2ml/0,1mL) được bổ sung vào axit aryl boronic hoặc pinacalato este (1,5 đương lượng). Hỗn hợp thu được khuấy trong vi ba Anton Paar ở 110°C trong 2 giờ và sau đó cô đặc trong chân không. Hòa tan cặn vào trong EtOAc, rửa với nước, cô đặc trong chân không và sau đó tinh chế bằng HPLC điều chế trong chế độ bazơ để tạo ra các hợp chất nêu ở đề mục này đã mô tả trong bảng 2.

BẢNG 2: VÍ DỤ 174 đến VÍ DỤ 185

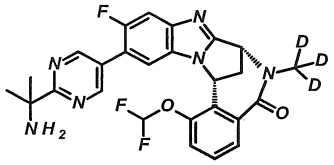
			LC/MS: phương pháp 4	
Ví dụ	Cấu trúc	DANH PHÁP_IUPAC	Khối lượng	RT (phút)
174		(7R,14R)-1-(diflometoxy)-11-[2-(1,4-dihydroxy-4-metylxyclohexyl)pyrimidin-5-yl]-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on	548,2	3,88
175		2-{5-[(7R,14R)-1-(diflometoxy)-5-oxo-5,6,7,14-tetrahydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-11-yl]pyrimidin-2-yl}-2-	487,2	4,49

			LC/MS: phương pháp 4	
Ví dụ	Cấu trúc	DANH PHÁP_IUPAC	Khối lượng	RT (phút)
		metylpropannitril		
176		1-{5-[(7R,14R)-1-(diflometoxy)-5-oxo-5,6,7,14-tetrahydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-11-yl]pyrimidin-2-yl}-3-metylazetidin-3-cacbonitril	514,2	4,18
177		(7R,14R)-1-(diflometoxy)-11-{2-[(1S,4S)-2-oxa-5-azabixyclo[2.2.1]hept-5-yl]pyrimidin-5-yl}-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on	517,1	3,94
178		(7R,14R)-1-(diflometoxy)-11-[2-(thiomorpholin-4-yl)pyrimidin-5-yl]-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on	521,1	4,86
179		(7R,14R)-1-(diflometoxy)-11-{2-[3-(2-hydroxypropan-2-yl)azetidin-1-yl]pyrimidin-5-yl}-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on	533,2	3,86

Ví dụ	Cấu trúc	DANH PHÁP_IUPAC	LC/MS: phương pháp 4	
			Khối lượng	RT (phút)
180		(7R,14R)-11-[2-(3,3-difloazetidin-1-yl)pyrimidin-5-yl]-1-(diflometoxy)-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on	511,1	4,47
181		(7R,14R)-1-(diflometoxy)-11-[2-(3-oxa-8-azabixyclo[3.2.1]oct-8-yl)pyrimidin-5-yl]-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on	531,2	4,39
182		(7R,14R)-1-(diflometoxy)-11-[2-(7-oxo-3,6-diazabixyclo[3.2.2]non-3-yl)pyrimidin-5-yl]-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on	558,2	3,73
183		(7R,14R)-1-(diflometoxy)-11-[2-(1,1-dioxidothiomorpholin-4-yl)pyrimidin-5-yl]-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on	553,1	4,02
184		(7R,14R)-1-(diflometoxy)-11-(1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on	449,1	3,48

			LC/MS: phương pháp 4	
Ví dụ	Cấu trúc	DANH PHÁP_IUPAC	Khối lượng	RT (phút)
185		(7R,14R)-1-(diflometoxy)-11-[2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)pyrimidin-5-yl]-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on	504,1	4,05

VÍ DỤ 186



(7R,14R)-11-[2-(2-aminopropan-2-yl)pyrimidin-5-yl]-1-(diflometoxy)-10-flo-6-trideutero metyl-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on

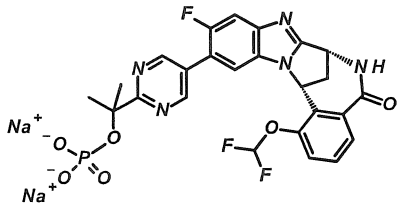
Chất trung gian 191 (420 mg, 0,70 mmol) được hòa tan trong HCl (4M trong 1,4-dioxan) 10mL và khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ phòng. Sau 3 giờ, cô đặc dung dịch trong chân không.

Tách hỗn hợp ở giữa DCM và dung dịch HCl (0,5M) và gạn đi lớp DCM. Sau đó bazơ hóa lớp nước với dung dịch natri cacbona và rồi chiết bằng DCM (3 x 50mL) và làm khô chất hữu cơ kết hợp với ($MgSO_4$), lọc và làm bay hơi trong chân không. Tinh chế sản phẩm bằng sắc ký cột trên silic đioxit bằng cách rửa giải với 0 đến 15% MeOH trong DCM để tạo chất rắn màu trắng nhạt. Đông khô hợp chất bằng đương lượng của axit clohydric để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là muối HCl (275 mg, 72%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,10 (d, J = 1,6 Hz, 2H), 8,61 (bs, 3H, NH_3^+), 8,29 (dd, J = 7,5, 1,9 Hz; 1H); 7,82 – 7,70 (m; 1H); 7,60 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 7,57 – 7,45 (m, 2 H); 6,29 (d, J = 7,1 Hz; 1H); 5,29 (d, J = 7,2 Hz; 1H); 3,54 (dt, J = 14,0, 7,5 Hz;

1H); 2,86 (d, J = 13,8 Hz; 1H); 1,70 (s, 6H). LC/MS: phương pháp 3: RT 1,67 phút, m/z 512,2

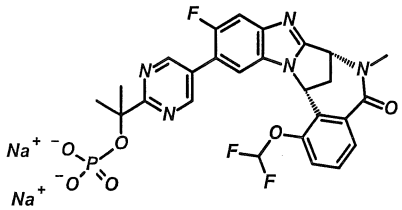
VÍ DỤ 187



2-{5-[(7R,14R)-1-(diflometoxy)-10-flo-5-oxo-5,6,7,14-tetrahydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-11-yl]pyrimidin-2-yl}propan-2-yl phosphat, muối đinatri

Để dung dịch chất trung gian 192 (31,0 g, 41,0 mmol) trong hỗn hợp etanol (450 mL) và natri hydroxit (410 mL, 82,0 mmol, 0,200 mol/L) được bổ sung vào 10% Pd/C (3,10 g). Khử khí hỗn hợp phản ứng dưới chân không và đặt trong môi trường hydro bằng cách sử dụng bóng bay. Khuấy mạnh hỗn hợp phản ứng cho đến khi phép phân tích LCMS cho thấy phản ứng đã hoàn thành. Cần bổ sung thêm một phần chất xúc tác Pd/C (775 mg, 2,5%trọng lượng/trọng lượng) sau 1 giờ và khuấy hỗn hợp trong môi trường hydro thêm 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được khử khí với khí nitơ, lọc qua lọc xelit để rửa với EtOH/H_2O (1/1, 1000 mL), thu gom chất rửa giải không màu. Loại bỏ etanol trong chân không và dung dịch giảm ~400mL thể tích trong chân không. Dung dịch được rửa với diclometan (3 x 250 mL) đã gạt ra, trước khi cô đặc thêm dung dịch trong chân không xuống thể tích là 200mL. Khuấy lớp nước với nhựa phosphonics MTU (15 g) trong 2,5 giờ để loại bỏ lớp cặn paladi. Sau quá trình lọc để loại bỏ nhựa, cô đặc dung dịch xuống còn ~100mL trong chân không và sau đó đông khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn màu trắng (23,15 g, 91%). ^{1}H NMR: (D_2O, 300 MHz) 1,76 (s, 6H), 2,61 (d, 1H, J=13,6 Hz), 3,16 (m; 1H); 4,83 (d, 1H, J=6,5 Hz), 6,19 (d, 1H, J=7,0 Hz), 6,84 (m; 1H); 7,05 (t, 1H, J=73,3 Hz) 7,12 (m; 1H); 7,30 (m, 2 H); 7,93 (dd, 1H, J=8,2, 0,9 Hz), 8,56 (d, 2H, J=1,2Hz). LC/MS: phương pháp 3: RT 1,00 phút, m/z 576.

VÍ DỤ 188

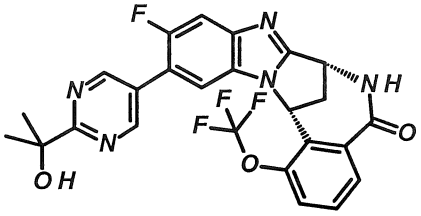


2-{5-[(7R,14R)-1-(diflometoxy)-10-flo-6-metyl-5-oxo-5,6,7,14-tetrahydro-7,14-

metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-11-yl]pyrimidin-2-yl}propan-2-yl phosphat, muối đinatri

Để dung dịch chất trung gian 193 (3,2 g, 4,2 mmol) trong hỗn hợp etanol (60 mL) và dung dịch natri hydroxit (330 mg trong 42 mL nước) được bổ sung 10% Pd/C (480 mg). Phản ứng được khử khí và đặt trong môi trường hydro, và khuấy mạnh trong 40 phút trước khi hoàn thành phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua lọc xelit, được rửa bằng EtOH / H_2O (1:1, 200 mL), và phần lớn EtOH bị loại bỏ trong chân không. Rửa dung dịch với DCM (5 × 50 mL) trước khi cô đặc thêm trong chân không, và xử lý với nhựa MTU (1,5 g) để loại bỏ tạp chất paladi và khuấy trong 1,5 giờ trước quá trình lọc qua lọc xelit. Loại bỏ nước trong chân không và làm khô thêm trên thiết bị đông khô để tạo ra sản phẩm mong muốn là muối dinatri (2,43 g, 92%). ^{1}H NMR (D_2O, 400 MHz) δ 8,65 (s, 2 H); 8,01 (d, J=8,1 Hz; 1H); 7,43 (d, J=6,7 Hz; 1H); 7,3-6,9 (m, 4H), 6,16 (d, J=7,1 Hz; 1H); 5,04 (d, J=7,2 Hz; 1H); 3,34 (s, 3H), 3,27 (m; 1H); 2,67 (d, J=14,0 Hz; 1H); 1,76 (s, 6H). LC/MS: phương pháp 3: ES^+ $(M+H)^+$ 590, thời gian lưu 0,91 phút.

VÍ DỤ 189



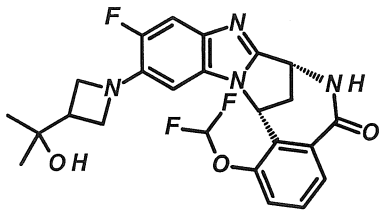
(7R,14R)- 10-flo-11-[2-(2-hydroxypropan-2-yl)pyrimidin-5-yl]-1-(triflometoxy)-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on

0,6M dung dịch phenol trong DMSO khan (1,15 ml, 0,69 mmol) được bổ sung vào dung dịch chất trung gian 206 (0,300 g, 0,57 mmol) trong DMSO khan (5 ml). Kali cacbonat (0,120 g, 0,86 mmol), chất chất sàng lọc phân tử 4Å đã làm khô (0,360 g), diclo-[bis(dixyclohexylphosphino)propan]paladi(II) (0,035 g, 0,057mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được nung nóng trong 100°C trong môi trường 3 thanh cacbon monoxit trong 48 giờ.

Bổ sung nước (50 ml) và chiết hỗn hợp thu được bằng EtOAc (1x 150 ml). Sau đó rửa pha hữu cơ với nước muối (2x 300 ml), làm khô trong natri sulfat, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế cặn thô đã được tạo ra bằng SiO_2 sắc ký nhanh với DCM/MeOH (100/0 đến 95/5) để rửa giải để tạo ra là chất rắn màu nâu. Chất rắn được xử lý bằng iPr_2O (10 ml), lọc, và làm khô dưới áp suất giảm 45°C để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (0,110 g; hiệu suất 37%).

LCMS (Phương pháp 20, ES+) RT 1,02 phút, 514 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 1,55 (s, 6 H), 2,82 (d, J=13,5 Hz, 1 H), 3,51 (m, 1 H), 4,95 (t, J=6,9 Hz, 1 H), 5,15 (s, 1 H), 6,32 (d, J=7,2 Hz, 1 H), 7,42 (d, J=6,8 Hz, 1 H), 7,58 (t, J=8,3 Hz, 1 H), 7,69 (d, J=11,5 Hz, 1 H), 7,72 (m, 1 H), 8,38 (dd, J=1,3 và 8,3 Hz, 1 H), 8,92 (d, J=1,8 Hz, 2 H), 9,21 (d, J=6,9 Hz, 1 H).

VÍ DỤ 190

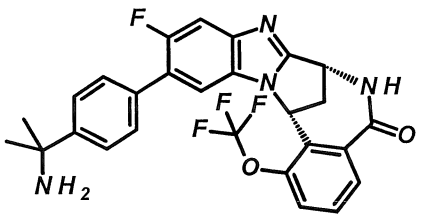


(7R,14R)-1-(diflometoxy)-10-flo-11-(3-(2-hydroxypropan-2-yl)azetidin-1-yl)-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế từ chất trung gian 208 (0,265 g, 0,55 mmol) theo quy trình tổng hợp đã mô tả trong ví dụ 191. Tinh chế bằng SiO_2 sắc ký nhanh với DCM/MeOH (100/0 đến 95/5) để rửa giải để tạo ra chất rắn màu hồng. Chất rắn được xử lý bằng iPr_2O (10 ml) và huyền phù thu được lọc, và trước khi làm khô thêm dưới áp suất giảm ở 45°C, chất rắn đã tách được rửa với iPr_2O (2x 10 ml) và với pentan (3x 10 ml) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (0,082 g, hiệu suất 36%).

LCMS (Phương pháp 20, ES+) RT 0,88 phút, 473 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 1,05 (s, 6 H), 2,66 (d, J=13,5 Hz, 1 H), 2,69 (m, 1 H), 3,40 (m, 1 H), 3,71-3,85 (m, 4 H), 4,38 (s, 1 H), 4,77 (t, J=6,9 Hz, 1 H), 6,18 (d, J=7,2 Hz, 1 H), 6,49 (d, J=8,3 Hz, 1 H), 7,27 (d, J=13,2 Hz, 1 H), 7,49 (m, 2 H), 7,63 (t, J=74,3 Hz, 1 H), 8,21 (m, 1 H), 9,05 (d, J=6,9 Hz, 1 H).

VÍ DỤ 191



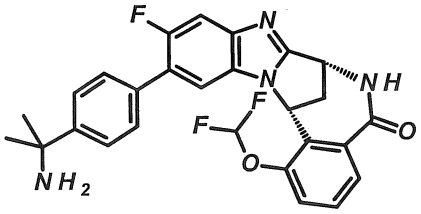
(7R,14R)-11-((2-aminopropan-2-yl)phenyl)-10-flo-1-(triflometoxy)-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế từ chất trung gian 210 (0,195 g, 0,38 mmol) theo quy trình tổng hợp đã mô tả trong ví dụ 189 để tạo ra sau khi tinh chế bằng SiO_2 sắc ký nhanh với DCM/MeOH/NH_4OH (100/0/0 đến 94,5/5/0,5) để rửa giải tiếp theo bằng

sắc ký nhanh trên amino silic đioxit đã biến đổi bằng cách rửa giải với DCM/MeOH (100/0 đến 98/8) để rửa giải và sau đó nghiền với iPr_2O để tạo ra (0,055 g, hiệu suất 26%).

LCMS (Phương pháp 20, ES+) RT 0,65 phút, 511 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 1,42 (s, 6 H), 2,25 (khoảng rộng m, 2 H), 2,81 (d, J=13,5 Hz, 1 H), 3,50 (m, 1 H), 4,91 (t, J=6,9 Hz, 1 H), 6,30 (d, J=7,2 Hz, 1 H), 7,32 (d, J=7,0 Hz, 1 H), 7,40 (khoảng rộng d, J=8,5 Hz, 2 H), 7,54 (d, J=12,0 Hz, 1 H), 7,57 (t, J=8,3 Hz, 1 H), 7,63 (d, J=8,5 Hz, 2 H), 7,70 (khoảng rộng d, J=8,3 Hz, 1 H), 8,49 (dd, J=1,2 và 8,3 Hz, 1 H), 9,20 (d, J=6,9 Hz, 1 H).

VÍ DỤ 192

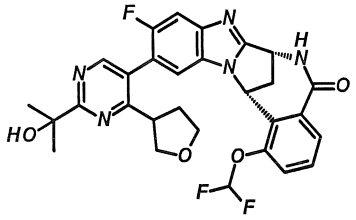


(7R,14R)-11-((2-aminopropan-2-yl)phenyl)-1-(diflometoxy)-10-flo-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế từ chất trung gian 212 (0,240 g, 0,48 mmol) theo quy trình tổng hợp đã mô tả trong Ví dụ191. Tinh chế bằng SiO_2 sắc ký nhanh với DCM/MeOH/NH_4OH (100/0/0 đến 94,5/5/0,5) để rửa giải tạo ra chất rắn màu hồng. Tinh chế chất rắn này với HPLC điều chế bằng cách sử dụng C18 trọng lực Nucleodur cột Macherey-Nagel 250x 4,6 mm và građien axetonitril (B) trong nước (A) chứa 0,1% TFA (B/A 5/95 đến 1/1 trong 23 phút, 1 mL/phút) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (0,041 g, hiệu suất 17%).

LCMS (Phương pháp 20, ES+) RT 0,60 phút, 493 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) 1,68 (s, 6 H), 2,74 (d, J=13,5 Hz, 1 H), 3,48 (m, 1 H), 4,90 (t, J=6,9 Hz, 1 H), 6,31 (d, J=7,2 Hz, 1 H), 7,47-7,54 (m, 3 H), 7,58 (t, J=73,4 Hz, 1 H), 7,59 (m, 3 H), 7,65 (d, J=8,5 Hz, 2 H), 8,24 (m, 1 H), 9,15 (d, J=6,9 Hz, 1 H).

VÍ DỤ 193

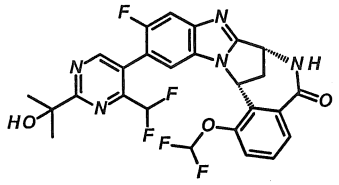


(7R,14R)-1-(diflometoxy)-10-flo-11-[2-(2-hydroxypropan-2-yl)-4-

(tetrahydrofuran-3-yl)pyrimidin-5-yl]-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế từ ví dụ 1 (100 mg, 0,202 mmol), tetrahydrofuran-3-sulfonyl clorua (106 mg, 0,6026 mmol) và $[Ir[DF(CF_3)PPY]_2(DTBPY)]PF_6$ (4,5 mg, 0,0040 mmol) trong axetonitril/TFA (1/1) (2 mL), sau quy trình chung cho giai đoạn cuối triflometyl hóa đã mô tả theo ví dụ 107. Tinh chế phản ứng thô bằng phương pháp sắc ký LC-2D MS dưới dạng axit (axit fomic) theo phương pháp 14 tạo ra 6,6 mg (6%) hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn màu trắng. LC/MS: phương pháp 15 (ES+) RT 5,23 phút, 566 $(M+H)^+$.^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,05 (d, J = 6,8 Hz; 1H); 8,62 (s; 1H); 8,26 (dd, J = 6,3, 3,1 Hz; 1H); 7,62 (d, J = 10,6 Hz; 1H); 7,53 – 7,47 (m, 2 H); 7,46 (t, J = 73,6 Hz; 1H); 7,36 (t, J = 5,9 Hz; 1H); 6,34 (d, J = 7,1 Hz; 1H); 5,04 – 4,77 (m, 2 H); 4,02 – 3,80 (m, 2 H); 3,80 – 3,60 (m, 2 H); 3,52 (dd, J = 13,8, 6,9 Hz; 1H); 3,42 – 3,27 (m; 1H); 2,75 (d, J = 13,5 Hz; 1H); 2,28 – 2,08 (m; 1H); 2,07 – 1,90 (m; 1H); 1,57 (s, 6H).

VÍ DỤ 194

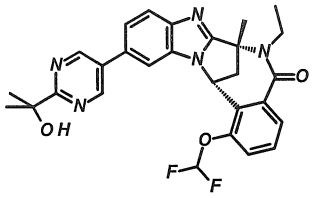


(7R,14R)-1-(diflometoxy)-11-[4-diflo(diflometyl)-2-(2-hydroxypropan-2-yl)pyrimidin-5-yl]-10-flo-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế từ ví dụ 1 (100 mg, 0,202 mmol), diflometanesulfonyl clorua (54 µL, 0,61 mmol) và $[IR[DF(CF_3)PPY]_2(DTBPY)]PF_6$ (4,5 mg, 0,0040 mmol) trong axetonitril/TFA (1/1) (2 mL), sau quy trình chung ở đoạn cuối triflometyl hóa đã mô tả ví dụ 107. Phản ứng thô thu được metanol (4 mL) trước khi bổ sung kali cacbonat (170 mg, 1,218 mmol) và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Lọc hỗn hợp phản ứng và cô đặc trong chân không. Tinh chế cặn bằng phương pháp sắc ký LC-2D MS theo phương pháp 14 để tạo ra 13,7 mg (13%) hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn màu trắng. LC/MS: phương pháp 15 (ES+) RT 5,40 phút, 546 $(M+H)^+$.^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,17 (d, J = 6,8 Hz; 1H); 8,98 (s; 1H); 8,25 (dd, J = 6,6, 2,1 Hz; 1H); 7,67 (d, J = 10,3 Hz; 1H); 7,55 – 7,49 (m, 2 H); 7,48 (t, J = 73,1 Hz; 1H); 7,44 (d, J = 6,5 Hz; 1H); 6,83 (t, J = 53,0 Hz; 1H); 6,33 (d, J = 7,0 Hz; 1H); 5,28 (s; 1H); 4,93 (t, J = 6,6

Hz; 1H); 3,51 (dd, J = 13,6, 7,0 Hz; 1H); 2,76 (d, J = 13,4 Hz; 1H); 1,60 (s, 6H).

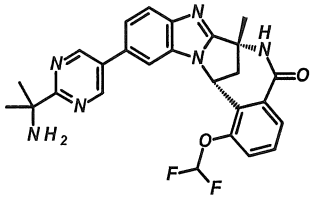
VÍ DỤ 195



(7R,14R)-1-(diflometoxy)-6-etyl-11-[2-(2-hydroxypropan-2-yl)pyrimidin-5-yl]-7-metyl-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế từ chất trung gian 194 (5 mg, 0,012 mmol) và axit 2-(1-hydroxy-1-metyletyl)pirimidin-5-boronic pinacol este (6,58 mg, 0,024 mmol), sau giao thức tổng hợp đã mô tả trong ví dụ 101. Tinh chế qua gel axit silixic (heptan/etyl axetat 25/75 đến 0/100) để tạo ra 3 mg (48%) hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn màu trắng. LC/MS: phương pháp 3 (ES+): RT 2,32 phút, $[M+H]^+$= 520,2.

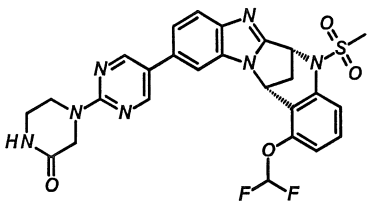
VÍ DỤ 196



(7R,14R)-11-[2-(2-aminopropan-2-yl)pyrimidin-5-yl]-1-(diflometoxy)-7-metyl-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on

Chất trung gian 150 (7 mg, 0,012 mmol) được bổ sung dung dịch DCM/axit trifloaxetic (1:1, 0,17 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường xung quanh trong 1 giờ trước khi bổ sung dung dịch $NaHCO_3$ (1 mL) bão hòa. Chiết lớp nước bằng DCM (2 x 2 mL). Làm khô lớp hữu cơ kết hợp trên $MgSO_4$, lọc và cô đặc trong chân không, tạo ra 6 mg (100%) hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn màu trắng. LC/MS: phương pháp 3 (ES+): RT 3,04 phút, [M+H]+= 491.

VÍ DỤ 197

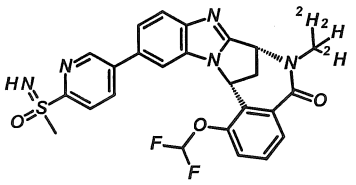


(7R,14R)-1-(diflometoxy)-11-(2-{2-[di(prop-2-en-1-yl)amino]propan-2-yl}pyrimidin-5-yl)-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-

5(14H)-on

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế từ axit [2-(3-oxopiperazin-1-yl)pyrimidin-5-yl]boronic pinacol este, và Ví dụ 23 theo phương pháp chung B, sau khi tinh chế bằng HPLC điều chế, để tạo ra chất rắn màu trắng (30 mg, hiệu suất 15%). LC/MS: phương pháp 3: RT 1,84 phút (pH 10), [M+H]+= 568. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 8,71 (s, 2 H); 8,12 (s; 1H); 7,72 (d, J = 8,6 Hz; 1H); 7,65 – 7,25 (m, 4H), 7,33 (t, J = 8,5 Hz; 1H); 6,92 (d, J = 8,2 Hz; 1H); 6,10 (d, J = 4,3 Hz; 1H); 5,93 (d, J = 3,9 Hz; 1H); 4,23 (s, 2 H); 3,96 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 3,35-3,28 (m, 2 H); 3,32 – 3,15 (m; 1H); 3,06 (s, 3H), 2,66 (d, J = 12,2 Hz, 1H).

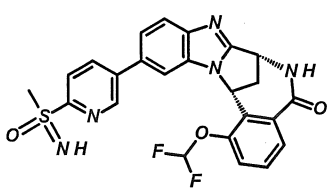
VÍ DỤ 198



(7R,14R)-1-(diflometoxy)-6-trideuterometyl-11-[6-(S-metylsulfonimidoyl)pyridin-3-yl]-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế từ chất trung gian 159 (0,5 g, 1,03 mmol) trong 1,4-dioxan (10 mL, 116 mmol) và N-[(5-brompyridin-2-yl)(metyl)oxido-λ6-sulfanyliden]-2,2,2-trifloaxetamit (0,42 g, 1,29 mmol) theo phương pháp chung A. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trong silic đioxit trong etyl axetat/DCM (građien từ 0 đến 100%) và sau đó là metanol trong etyl axetat (0 đến 15 %) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn màu trắng (50 mg, 9%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,96 (d, J = 2,2 Hz; 1H); 8,30 (m, 2 H); 8,15 (d, J = 8,2 Hz; 1H); 7,79 (m, 2 H); 7,71 – 7,59 (m, 2 H); 7,59 – 7,46 (m, 2 H); 6,32 (d, J = 7,1 Hz; 1H); 5,26 (d, J = 7,2 Hz; 1H); 4,47 (s; 1H); 3,54 (dt, J = 14,1, 7,2 Hz; 1H); 3,22 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 2,85 (d, J = 13,8 Hz, 1H). LC/MS: phương pháp 3: RT 1,45 phút (pH 10), [M+H]+= 513,2

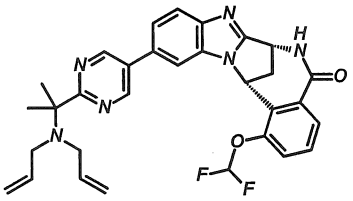
VÍ DỤ 199



(7R,14R)-1-(diflometoxy)-11-[6-(S-metylsulfonimidoyl)pyridin-3-yl]-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế từ chất trung gian 171 (250 mg, 0,43 mmol) và N-[(5-brompyridin-2-yl)(metyl)oxido-λ6-sulfanyliden]-2,2,2-trifloaxetamit (216 mg, 0,652 mmol), theo phương pháp chung A. Tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (66 mg, 31%) là chất rắn màu trắng. LC/MS: phương pháp 3: ESI MH+ 496, thời gian lưu 0,76 phút (pH 10). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d^6) δ 9,15 (d, J = 6,8 Hz; 1H); 8,96 (dd, J = 2,3, 0,8 Hz; 1H); 8,31 (dd, J = 8,3, 2,3 Hz; 1H); 8,23 (dd, J = 5,8, 3,6 Hz; 1H); 8,14 (dd, J = 8,3, 0,8 Hz; 1H); 7,95 – 7,66 (m, 3H), 7,61 (dd, J = 8,6, 1,7 Hz; 1H); 7,55 – 7,47 (m, 2 H); 6,38 (d, J = 7,0 Hz; 1H); 4,91 (t, J = 6,8 Hz; 1H); 4,47 (s; 1H); 3,50 (dt, J = 13,6, 7,0 Hz; 1H); 3,21 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 2,76 (d, J = 13,4 Hz, 1H).

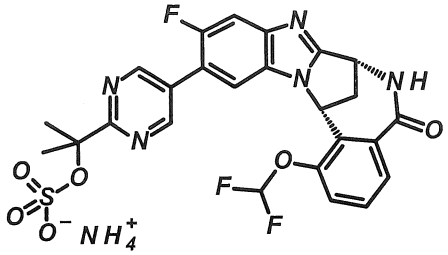
VÍ DỤ 200



(7R,14R)-1-(diflometoxy)-11-(2-{2-[di(prop-2-en-1-yl)amino]propan-2-yl}pyrimidin-5-yl)-6,7-dihydro-7,14-metanobenzimidazo[1,2-b][2,5]benzodiazoxin-5(14H)-on

Chất trung gian 171 (400 mg, 0,86 mmol), chất trung gian 213 (254 mg, 0,86 mmol), tris(dibenzylidenaxeton)-dipaladi(0) (39,2 mg, 0,043mmol) và trixyclohexylphotphoni tetrafloborat (32,5 mg, 0,086 mmol) được bổ sung cho ống vi ba và dioxan (2,5 ml) được thêm vào, tiếp tục bằng kali phosphat tribasic (562 mg, 2,57 mmol) hòa tan trong nước (0,5 ml). Hỗn hợp được khử khí và làm đầy với nitơ, sau đó nung nóng trong 105°C trong 2 giờ. Hỗn hợp được phân tách giữa mỗi etyl axetat và nước (50 ml). Lớp hữu cơ được làm khô (natri sulfat), lọc và cô đặc trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký nhanh (silic đioxit, 0 đến 10% metanol trong diclometan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn màu trắng nhạt (200 mg, hiệu suất 42%). LC/MS: phương pháp 3 (ES+) RT 2,62 phút, 557,2 (M+H)$^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d^6) δ 9,14 (d, J = 6,8 Hz; 1H); 9,03 (s, 2 H); 8,23 (dd, J = 6,4, 3,1 Hz; 1H); 7,83 – 7,70 (m, 2 H); 7,68 (t, JH-F = 73,4Hz; 1H); 7,60 (dd, J = 8,5, 1,8 Hz; 1H); 7,55 – 7,45 (m, 2 H); 6,37 (d, J = 7,1 Hz; 1H); 5,87 – 5,60 (m, 2 H); 5,05 (dt, J = 17,1, 1,8 Hz, 2H), 4,95 – 4,82 (m, 3H), 3,61 – 3,41 (m; 1H); 3,22 (dt, J = 6,0, 1,6 Hz, 4H), 2,75 (d, J = 13,4 Hz; 1H); 1,57 (s, 6H).

VÍ DỤ 201



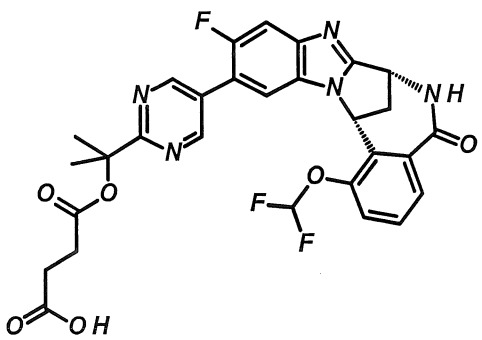
Amoni 2-(5-((7R,14R)-1-(diflometoxy)-10-flo-5-oxo-5,6,7,14-tetrahydro-7,14-metanobenzo[f]benzo[4,5]imidazo[1,2-a][1,4]diazoxin-11-yl)pyrimidin-2-yl)propan-2-yl sulfat.

Lọ phản ứng 4 mL đã được nạp đầy hợp chất ví dụ 1 (100 mg, 0,202 mmol), phức hợp sulfur trioxit trimetylamin (56,2 mg, 0,404 mmol) và pyridin (1 mL). Bịt kín lọ lại và nung nóng ở 130°C trong 20 giờ. Sau khi làm mát ở nhiệt độ phòng, cô đặc hỗn hợp dưới áp suất giảm và tinh chế cặn bằng cách pha đảo HPLC (Reveleris Prep; Đầu dò: UV (220 nm), Cột: XSelect™ CSH C18, 145x25mm, Tốc độ chảy: 40 mL/phút, Građien: t_0 = 5% B, t_{1min} = 5% B, t_{2min} = 20% B, t_{17min} = 60% B, t_{18min} = 100% B, Sau thời gian: 5 phút 100% B, rửa giải A: 10mM amonibicacbonat trong nước (pH=9,0), Rửa giải B: 99% axetonitril + 1% 10mM amonibicacbonat trong nước trong axetonitril) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (71 mg, 61%) là chất rắn màu trắng sau khi đông khô phần sản phẩm.

LCMS (Phương pháp 9): RT=1,69 phút; $[M-NH_4^+]^-$= 574.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,15 (d, J = 6,9 Hz; 1H); 8,88 (d, J = 1,5 Hz, 2H), 8,23 (dd, J = 7,7, 1,5 Hz; 1H); 7,66 (d, J = 11,5 Hz; 1H); 7,63 (dd, J = 72,2, J = 1,6 Hz; 1H); 7,57 – 7,46 (m, 3H), 7,07 (bs, 4H), 6,36 (d, J = 7,1 Hz; 1H); 4,91 (t, J = 6,8 Hz; 1H); 3,54 – 3,44 (m; 1H); 2,75 (d, J = 13,4 Hz; 1H); 1,75 (s, 6H).

VÍ DỤ 202



Axit 4-((2-(5-((7R,14R)-1-(diflometoxy)-10-flo-5-oxo-5,6,7,14-tetrahydro-7,14-metanobenzo[f]benzo[4,5]imidazo[1,2-a][1,4]diazoxin-11-yl)pyrimidin-2-yl)propan-2-

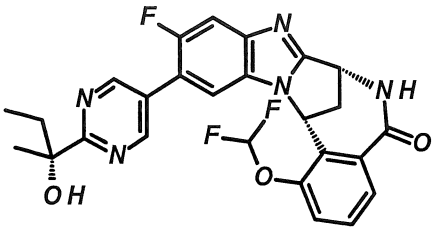
yl)oxy)-4-oxobutanoic.

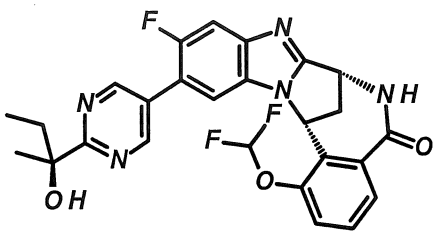
Hỗn hợp Ví dụ 1(1,5 g, 3,03 mmol), succinic anhydrit (1,82 g, 18,2 mmol) và 4-dimetylaminopyridin (555 mg, 4,54 mmol) trong axetonitril (20 mL) được nung nóng để hồi lưu trong 6 ngày. Sau khi làm mát ở nhiệt độ phòng, cô đặc hỗn hợp dưới áp suất giảm. Cặn được phân tách giữa dung dịch HCl (1M) và EtOAc và chiết lớp nước bằng EtOAc. Rửa các lớp hữu cơ kết hợp với dung dịch HCl (1M) và nước muối, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra lớp cặn màu nâu. Sản phẩm được tinh chế bằng cách sắc ký cột nhanh (silic đioxit (80 g); 5-10% MeOH trong DCM) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (515 mg, 28%) là chất rắn màu trắng sau khi nghiền với Et_2O.

LCMS (Phương pháp 10): RT=3,09 phút; $[M+H]^+$= 596.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12,20 (bs; 1H); 9,16 (d, J = 6,8 Hz; 1H); 8,92 (d, J = 1,6 Hz, 2H), 8,23 (dd, J = 6,8, 2,6 Hz; 1H); 7,67 (d, J = 11,5 Hz; 1H); 7,62 (t, J = 72,5 Hz; 1H); 7,57 – 7,47 (m, 3H), 6,35 (d, J = 7,1 Hz; 1H); 4,91 (t, J = 6,8 Hz; 1H); 3,54 – 3,44 (m; 1H); 2,75 (d, J = 13,4 Hz; 1H); 2,58 – 2,47 (m, 2H, trùng với DMSO), 2,42 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 1,74 (s, 6H).

VÍ DỤ 203 VÀ VÍ DỤ 204





(7R,14R)-1-(diflometoxy)-10-flo-11-(2-((2R*)-hydroxybutan-2-yl)pyrimidin-5-yl)-6,7-dihydro-7,14-metanobenzo[f]benzo[4,5]imidazo[1,2-a][1,4]diazoxin-5(14H)-on

(7R,14R)-1-(diflometoxy)-10-flo-11-(2-((2S*)-hydroxybutan-2-yl)pyrimidin-5-yl)-6,7-dihydro-7,14-metanobenzo[f]benzo[4,5]imidazo[1,2-a][1,4]diazoxin-5(14H)-on

1M Tetrabutylamoni florua (8,46 ml, 8,46 mmol) được bổ sung dung dịch chất trung gian 216 (0,176 g, 0,28 mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng hơn 15 ngày.

Bổ sung nước (50 ml) vào và chiết hỗn hợp thu được bằng EtOAc (3x 50 ml). Pha hữu cơ được rửa với nước muối (50 ml), làm khô trên magiê sulfat, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn thô đã được tạo ra được tinh chế bằng SiO_2 sắc ký nhanh với DCM/MeOH (98/2) để rửa giải để tạo ra sản phẩm mong muốn là hỗn hợp riêng của chất đồng phân không đối quang.

Hỗn hợp được tinh chế bằng HPLC không đối xứng điều chế bằng cách sử dụng Chiralcel OD 10µm 250 x 30mm với EtOH/MeOH/Trietylamin (50/50/0,1) để rửa giải và với tốc độ chảy là 45 mL/phút trong 18 phút để tạo ra từng đồng phân không đối quang tinh khiết.

Chất đồng phân không đối quang A Ví dụ 203:

12,8 mg: Phép phân tích Chrial HPLC Chiralcel OD 10µm 250 x 4,6mm với EtOH/MeOH/Trietylamin (50/50/0,1) là chất rửa giải và với tốc độ chảy là 1 mL/phút tốc độ chảy trong hơn 15 phút với RT = 7,7 phút.

LCMS (Phương pháp 20, ES+) RT 1,04 phút, 510 $[M+H]^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 0,75 (t, J=7 Hz, 3 H), 1,50 (s, 3 H),1,80-2,00 (m, 2 H), 2,75 (d, J=13 Hz, 1 H),3,49 (m, 1 H),4,90 (t, J=7 Hz, 1 H),5,00 (s, 1 H),6,35 (d, J=7 Hz, 1 H),7,50 (m, 2 H),7,56 (d, J=6 Hz, 1 H),7,62 (t, J=73 Hz, 1 H),7,68 (d, J=9 Hz, 1 H),8,23 (m, 1 H),8,97 (d, J=2 Hz, 1 H),9,15 (d, J=6 Hz, 1 H).

Chất đồng phân không đối quang B Ví dụ 204:

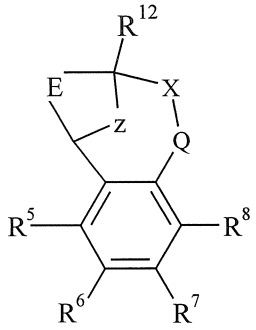
10,7 mg: Phép phân tích HPLC Chiralcel OD không đối xứng 10µm 250 x 4,6mm với EtOH/MeOH/Trietylamin (50/50/0,1) để rửa giải và với tốc độ chảy là 1 mL/phút trong hơn 15 phút với RT = 12,9 phút.

LCMS (Phương pháp 20, ES+) RT 1,04 phút, 510 $[M+H]^+$.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 0,75 (t, J=7 Hz, 3 H) ; 1,50 (s, 3 H) ; 1,80 à 2,00 (m, 2 H) ; 2,75 (d, J=13 Hz, 1 H) ; 3,49 (m, 1 H) ; 4,90 (t, J=7 Hz, 1 H) ; 5,00 (s, 1 H) ; 6,35 (d, J=7 Hz, 1 H) ; 7,50 (m, 2 H) ; 7,56 (d, J=6 Hz, 1 H) ; 7,62 (t, J=73 Hz, 1 H) ; 7,68 (d, J=9 Hz, 1 H) ; 8,23 (m, 1 H) ; 8,97 (d, J = 2 Hz, 1 H) ; 9,15 (d, J = 6 Hz, 1 H).

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I) hoặc N-oxit của hợp chất này, hoặc muối dược dụng của hợp chất này,



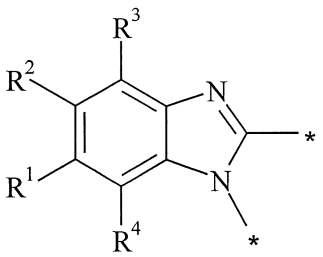
(I)

trong đó:

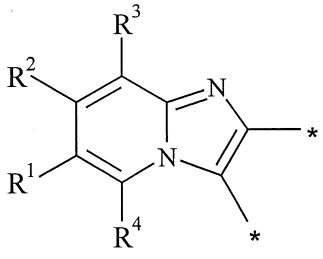
-X-Q- là -O-, -O-C(O)-, -O-C(=CH-CN)-, -S-, -SO-, -SO_2-; hoặc -N(R^g)-, -N(R^f)-CO-, -N(R^f)-SO_2-, -O-CH_2-, -CH_2-S-, -CH_2-SO-, -CH_2-SO_2-, -N(R^g)-CH_2-, -N(R^f)-C(S)-, -N=S(O)(CH_3)-, -O-C(=CH_2)- hoặc -S(=N-CN)-, bất kỳ nhóm nào trong số các nhóm này có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ halogen, (C_{1-6})alkyl, carboxy, triflometyl, (C_{2-6})alkylcarbonyl, (C_{2-6})alkoxycarbonyl, và hydroxy(C_{1-6})alkyl;

Z là metylen;

E là hệ dị vòng thơm ngưng tụ được chọn từ các nhóm có công thức (Ea) và (Eb),



(Ea)



(Eb)

trong đó dấu sao (*) là vị trí gắn E với phần còn lại của phân tử;

R^1 là halogen hoặc xyano; hoặc aryl, (C_{3-7})heteroxycloalkyl, (C_{3-7})heteroxycloalkenyl, heteroaryl, (C_{3-7})xycloalkyl-heteroaryl-, (C_{3-7})heteroxycloalkyl-heteroaryl-, (C_{4-9})heterobixycloalkyl-heteroaryl-, (C_{4-9})spiroheteroxycloalkyl-heteroaryl-, hoặc (C_{3-7})heteroxycloalkenyl-aryl-, bất kỳ nhóm nào trong số các nhóm này có thể được thế tùy ý bằng một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn từ halogen, xyano, xyano(C_{1-6})alkyl, C_{1-6} alkyl, diflometyl, triflometyl, hydroxy, (hydroxy)(C_{1-6})alkyl, amino, (amino)(C_{1-6}) alkyl, C_{1-6} alkoxy, (C_{1-6}) alkoxy(C_{1-6})alkyl, C_{2-6} alkylcarbonyl, C_{2-6} alkoxycarbonyl, (C_{2-6}) alkoxycarbonyl-amino-C_{1-6} alkyl, phosphat(C_{1-6})alkyl, C_{1-6}

alkylthio, C_{1-6} alkylsulphonyl, oxo, (C_{1-6})alkylsulphoximinyl, (C_{1-6})alkylsulphinyl-amino-, di(C_{1-6})alkylamino (C_{1-6})alkyl, (C_{2-6})alkylcarbonylamino(C_{1-6})alkyl, di(C_{1-6})alkenylamino (C_{1-6})alkyl, (C_{2-6})alkylcarbonylamino(C_{1-6})alkyl, C_{1-6} alkylsulphonyl-amino-C_{1-6} alkyl, tetrahydrofuranyl, sulphat(C_{1-6})alkyl, và carboxy-(C_{1-6})alkyl-carbonyloxy-(C_{1-6})alkyl;

R^2 là hydro hoặc halogen;

R^3 là hydro hoặc triflometyl;

R^4 là hydro hoặc triflometyl;

R^5 là halogen, -OR^a, diflometoxy hoặc triflometoxy;

R^6 là hydro, halogen hoặc triflometyl;

R^7 là hydro hoặc triflometyl;

R^8 là hydro, halogen hoặc triflometyl;

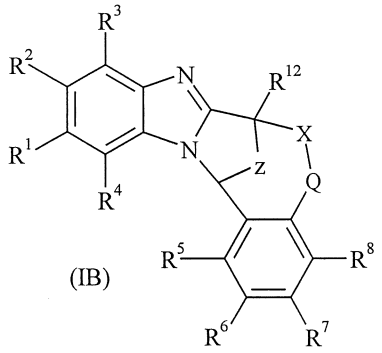
R^{12} là hydro hoặc C_{1-6} alkyl;

R^a là C_{1-6} alkyl;

R^f là hydro; hoặc C_{1-6} alkyl, nhóm này có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ triflometyl, carboxy và hydroxy; và

R^g là hydro; hoặc C_{1-6} alkyl, -CO-(C_{1-6})alkyl, -SO_2-(C_{1-6})alkyl, -CO-(C_{3-7})heteroxycloalkyl, -SO_2-(C_{3-7})xycloalkyl, - SO_2-aryl, -SO_2-heteroaryl, heteroaryl hoặc (C_{2-6})alkoxycarbonyl, bất kỳ nhóm nào trong số các nhóm này có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ halogen, C_{1-6} alkyl, carboxy, C_{1-6} alkoxycarbonyl, triflometyl, C_{4-9} heterobixycloalkyl, (C_{1-6} alkyl)sulphonyl, tri(C_{1-6} alkyl)silyloxy, hydroxy và (C_{1-6})alkoxy.

2. Hợp chất theo điểm 1 có công thức (IB), hoặc N-oxit của hợp chất này, hoặc muối dược dụng của hợp chất này,



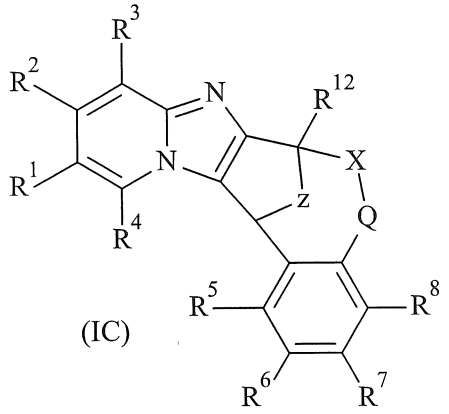
(IB)

trong đó

Z, -X-Q-, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^{12}, R^g và R^f được xác định theo điểm 1.

3. Hợp chất theo điểm 1 có công thức (IC), hoặc N-oxit của hợp chất này,

hoặc muối dược dụng của hợp chất này,

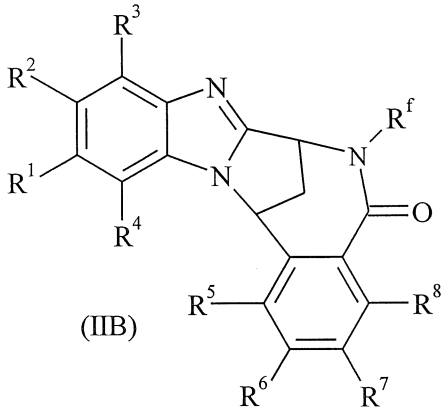


(IC)

trong đó Z, -X-Q-, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^{12}, R^g và R^f được xác định theo điểm 1.

4. Hợp chất theo điểm 1 trong đó –X-Q- là -O-,-O-CO-, -O-C(=CH-CN)-, -S-, -SO-, SO_2-, -NH-, -N(CO-CH_3)-, -N(SO_2-CH_3)-, -N(CH_2-CO-O-CH_2-CH_3)-, -N[(CO-CH_2-(3,7-dioxa-9-azabixyclo[3.3.1]non-9-yl)]-, -N[CO-(azetidin-3-yl)]-, -N[CO-(metylsulphonyl)azetidin-3-yl)]-, -N(CH_2-COOH), -N[(tert-butyl)(dimetyl)silyloxyetyl]-, -N(SO_2-pyridin-3-yl)-, -N-(SO_2-xyclopropyl)-, -N(CH_3)-CH_2-, -N(CH_2-CH_2-OH)-, -N(SO_2-phenyl)-, -N[SO_2-(6-metoxy-pyridin-3-yl)]-, –NH-CO-, -N(CH_3)-CO-, -N(CH_2CH_3)-CO-, -N($CH(CH_3)_2$)-CO-, -N(CH_2-COOH)-CO-, -N(CH_2-CF_3)-CO-, -N(CH_2-CH_2-OH)-CO-, -N(CH_2-C(OH)(CH_3)$_2$)-CO-, -N(CD_3)-CO-, -NH-CH_2-, - N(CH_2-COOH)-CH_2-, -NH-CH(CF_3)-, -NH-CH(CH_3)-, -NH-C(S)-, -N(CO-CH_3)-CH(CH_3)-, -N(SO_2-CH_3)-CH_2-, -N(CO-CH_3)-CH(CH_3)-, -N=S(O)(CH_3)-, O-CH(CF_3)-, -CH($COOC_2H_5$)-S-, -CH_2-S(O)-, -CH_2-S(O)$_2$-, -CH(C(OH)(CH_3)$_2$)-S-, -CH(CH_2OH)-S-, -O-C(=CH_2)-, -N[S(O)$_2$-(pyridin-1H-2-on)], -NH-S(O)$_2$-, -N(pyrimidinyl)-, -N($COOC_2H_5$)-, -S(=N-CN)-,–N(SO_2-CH_3)- hoặc -N(C_2H_5)-CO-.

5. Hợp chất có công thức (IIB) hoặc N-oxit của hợp chất này , hoặc muối dược dụng của hợp chất này,

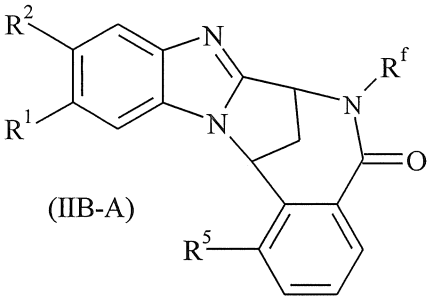


(IIB)

trong đó

R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, và R^f được xác định theo điểm 1.

6. Hợp chất theo điểm 1 có công thức (IIB-A), hoặc N-oxit của hợp chất này, hoặc muối dược dụng của hợp chất này,



(IIB-A)

trong đó

R^1 là aryl hoặc heteroaryl, một trong hai nhóm này có thể được thế tùy ý bằng một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn từ halogen, xyano, xyano(C_{1-6})alkyl, C_{1-6} alkyl, diflometyl, triflometyl, hydroxy, (hydroxy)(C_{1-6})alkyl, amino, (amino)(C_{1-6}) alkyl, C_{1-6} alkoxy, (C_{1-6}) alkoxy(C_{1-6})alkyl, C_{2-6} alkylcarbonyl, C_{2-6} alkoxycarbonyl, (C_{2-6}) alkoxycarbonyl-amino-C_{1-6} alkyl, phosphat(C_{1-6})alkyl, C_{1-6} alkylthio, C_{1-6} alkylsulphonyl, oxo, (C_{1-6})alkylsulphoximinyl, (C_{1-6})alkylsulphinyl-amino-, di(C_{1-6})alkylamino (C_{1-6})alkyl, (C_{2-6})alkylcarbonylamino(C_{1-6})alkyl, di(C_{1-6})alkenylamino (C_{1-6})alkyl, (C_{2-6})alkylcarbonylamino(C_{1-6})alkyl, C_{1-6} alkylsulphonyl-amino-C_{1-6} alkyl, tetrahydrofuranyl, sulphat(C_{1-6})alkyl, và carboxy-(C_{1-6})alkyl-carbonyloxy-(C_{1-6})alkyl;

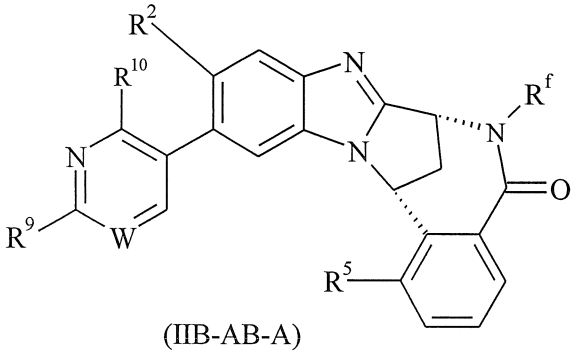
R^2 là hydro hoặc halogen;

R^5 là halogen, -OR^a, diflometoxy hoặc triflometoxy;

R^a là C_{1-6} alkyl; và

R^f là hydro; hoặc C_{1-6} alkyl, nhóm này có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ triflometyl, carboxy và hydroxy.

7. Hợp chất theo điểm 6 có công thức (IIB-AB-A), N-oxit của hợp chất này, hoặc muối dược dụng của hợp chất này,



(IIB-AB-A)

trong đó

R^9 là amino(C_{1-6})alkyl, hydroxy(C_{1-6})alkyl, hoặc (C_{1-6}) alkoxy(C_{1-6})alkyl;

R^{10} là hydro hoặc C_{1-6} alkyl;

R^2, R^5 và R^f được xác định theo điểm 6; và

W là N hoặc C-H.

8. Hợp chất theo điểm 7 trong đó W là N.

9. Hợp chất theo điểm 7 trong đó R^{10} là hydro.

10. Dược phẩm bao gồm hợp chất có công thức (I) theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, hoặc N-oxit của hợp chất này, hoặc muối dược dụng của hợp chất này, kết hợp với chất mang dược dụng.