(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) **1-0051523**

(51)[7] **C07D 487/04**; A61K 31/437; A61K 31/5365; C07D 498/04; A61P 25/28; A61K 31/41; A61P 25/16

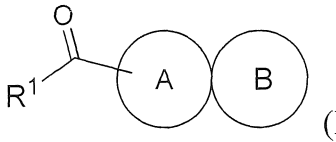
(13) **B**

(21) 1-2020-00177
(22) 12/07/2018
(86) PCT/EP2018/068998 12/07/2018
(87) WO 2019/012063 17/01/2019
(30) 62/532,767 14/07/2017 US
(45) 25/09/2025 450
(43) 27/07/2020 388A
(73) F. Hoffmann-La Roche AG (CH)
Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel, Switzerland
(72) PATEL, Snahel (US); HAMILTON, Gregory (US); ZHAO, Guiling (US); CHEN, Huifen (US); DANIELS, Blake (US); STIVALA, Craig (US).
(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) HỢP CHẤT KETON HAI VÒNG VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(21) 1-2020-00177

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất mới có công thức tổng quát I:



(I)

trong đó $R^1$, vòng A và vòng B là như được mô tả trong bản mô tả này và dược phẩm chứa hợp chất này.

## Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất hữu cơ hữu ích để trị liệu và/hoặc phòng ngừa bệnh ở động vật có vú, và cụ thể là chất ức chế của kinaza RIP1 hữu ích để điều trị các bệnh và rối loạn liên quan đến chứng viêm, sự chết tế bào và các hiện tượng khác.

## Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Kinaza protein tương tác với thụ thể 1 ("Receptor-interacting protein-1 - RIP1") là kinaza protein serin/threonin. RIP1 là tác nhân điều hòa sự truyền tín hiệu tế bào mà liên quan đến quá trình, trong số các quá trình khác, điều tiết con đường chết tế bào theo chương trình, ví dụ, hoại tử. Dạng chết tế bào hoại tử tốt nhất đã nghiên cứu được khởi đầu bởi TNFα (yếu tố hoại tử khối u), nhưng sự hoại tử cũng có thể được kích thích bởi các thành viên khác của họ phối tử chết TNFα (Fas và TRAIL/Apo2L), interferon, sự truyền tín hiệu thụ thể giống Toll (TLR) và nhiễm virut thông qua DAI cảm ứng ADN (tác nhân hoạt hóa phụ thuộc vào ADN của yếu tố điều hòa interferon) [1-3]. Việc TNFα liên kết với TNFR1 (thụ thể TNF 1) thúc đẩy sự trime hóa và sự hình thành phức nội bào, Phức I. TRADD (protein miền chết liên quan đến thụ thể TNF) liên kết với miền chết nội bào của TNFR1 và nhập nội kinaza protein RIP1 (protein tương tác với thụ thể 1) thông qua miền chết có mặt trong cả hai protein [4]. Sau quá trình nhập nội ban đầu vào phức truyền tín hiệu liên quan đến TNFR1, RIP1 chuyển vị sang phức bào tương thứ cấp, Phức II [5-7]. Phức II được tạo ra từ miền chết chứa protein FADD (protein liên quan đến Fas), RIP1, caspaza-8 và cFLIP. Nếu caspaza-8 không được hoạt hóa hoàn toàn hoặc hoạt tính của nó bị chặn, thì kinaza protein RIP3 bắt đầu được nhập nội vào phức nêu trên, tạo ra necrosom, dẫn tới khởi phát sự chết tế bào hoại tử [8-10]. Ngay khi necrosom được tạo ra, thì RIP1 và RIP3 sẽ kết hợp trong loạt sự kiện phosphoryl hóa tự động và lai chéo là thiết yếu đối với sự chết tế bào hoại tử. Sự hoại tử có thể được ngăn chặn hoàn toàn nhờ đột biến bất hoạt kinaza trong kinaza bất kỳ trong số hai kinaza, hoặc theo phương pháp hóa học bằng chất ức chế kinaza RIP1 (necrostatin), hoặc chất ức chế RIP3 kinaza [11-13]. Sự phosphoryl hóa RIP3 cho phép sự liên kết và phosphoryl hóa của giả kinaza MLKL (giống miền kinaza tuyến tính kết hợp), một thành phần chủ chốt của hiện tượng chết tế bào hoại tử [14, 15].

Hoại tử chủ yếu có liên quan theo sinh lý bệnh học với nhồi máu cơ tim, đột quỵ,

xơ vữa động mạch, tổn thương tái tưới máu do thiếu máu cục bộ, bệnh viêm ruột, thoái hóa võng mạc và một số rối loạn lâm sàng phổ biến khác [16]. Do đó, các chất ức chế chọn lọc hoạt tính kinaza RIP1 được mong đợi là phương pháp điều trị tiềm năng cho các bệnh điều tiết bởi con đường này và liên quan đến chứng viêm và/hoặc sự chết tế bào hoại tử.

Các chất ức chế của kinaza RIP1 đã được mô tả từ trước. Chất ức chế hoạt tính kinaza RIP1 đầu tiên được công bố là necrostatin 1 (Nec-1) [17]. Sau phát hiện đầu tiên này là các phiên bản Nec-1 cải biến có khả năng chặn hoạt tính kinaza RIP1 khác nhau [11, 18]. Hiện nay, chất ức chế kinaza RIP1 khác nữa đã được mô tả mà khác về mặt cấu trúc với nhóm các hợp chất necrostatin [19, 20, 21].

Các tài liệu tham khảo được trích dẫn ở trên, mỗi tài liệu được kết hợp toàn bộ ở đây bằng cách viện dẫn:

1) Vanden Berghe, T., Linkermann, A., Jouan-Lanhouet, S., Walczak, H. and Vandenabeele, P. (2014) Regulated necrosis: the expanding network of non-apoptotic cell death pathways. Nature reviews. Molecular cell biology. 15, 135-147.

2) Newton, K. (2015) RIPK1 and RIPK3: critical regulators of inflammation and cell death. Trends in cell biology. 25, 347-353.

3) de Almagro, M. C. and Vucic, D. (2015) Necorptosis: Pathway diversity and characteristics. Semin Cell Dev Biol. 39, 56-62.

4) Chen, Z. J. (2012) Ubiquitination in signaling to and activation of IKK. Immunological reviews. 246, 95-106.

5) O'Donnell, M. A., Legarda-Addison, D., Skountzos, P., Yeh, W. C. and Ting, A. T. (2007) Ubiquitination of RIP1 regulates an NF-kappaB-independent cell-death switch in TNF signaling. Curr Biol. 17, 418-424.

6) Feoktistova, M., Geserick, P., Kellert, B., Dimitrova, D. P., Langlais, C., Hupe, M., Cain, K., MacFarlane, M., Hacker, G. and Leverkus, M. (2011) cIAPs block Ripoptosome formation, a RIP1/caspase-8 containing intracellular cell death complex differentially regulated by cFLIP isoforms. Molecular cell. 43, 449-463.

7) Bertrand, M. J., Milutinovic, S., Dickson, K. M., Ho, W. C., Boudreault, A., Durkin, J., Gillard, J. W., Jaquith, J. B., Morris, S. J. and barker, P. A. (2008) cIAP1 and

cIAP2 facilitate cancer cell survival by functioning as E3 ligases that promote RIP1 ubiquitination. Mol Cell. 30, 689-700.

8) Wang, L., Du, F. and Wang, X. (2008) TNF-alpha induces two distinct caspase-8 activation pathways. Cell. 133, 693-703.

9) He, S., Wang, L., Miao, L., Wang, T., Du, F., Zhao, L. and Wang, X. (2009) Receptor interacting protein kinase -3 determines cellular necrotic response to TNF-alpha. Cell. 137, 1100-1111.

10) Cho, Y. S., Challa, S., Moquin, D., Genga, R., Ray, T. D., Guildford, M. and Chan, F. K. (2009) Phosphorylation-driven assembly of the RIP1-RIP3 complex regulates programmed necrosis and virus-induced inflammation. Cell. 137, 1112-1123.

11) Degterev, A., Hitomi, J., Germscheid, M., Ch'en, I. L., Korkina, O., Teng, X., Abbott, D., Cuny, G. D., Yuan, C., Wagner, G., Hedrick, S. M., Gerber, S. A., Lugovskoy, A. and Yuan, J. (2008) Identification of RIP1 kinase as a specific cellular target of necrostatins. Nat Chem Biol. 4, 313-321.

12) Newton, K., Dugger, D. L., Wickliffe, K. E., Kapoor, N., de Almagro, M. C., Vucic, D., Komuves, L., Ferrando, R. E., French, D. M., Webster, J., Roose-Girma, M., Warming, S. and Dixit, V. M. (2014) Activity of protein kinase RIPK3 determines whether cells die by necroptosis or apoptosis. Science. 343, 1357-1360.

13) Kaiser, W. J., Sridharan, H., Huang, C., Mandal, P., Upton, J. W., Gough, P. J., Sehon, C. A., Marquis, R. W., Bertin, J. and Mocarski, E. S. (2013) Toll-like receptor 3-mediated necrosis via TRIF, RIP3, and MLKL. The Journal of biological chemistry. 288, 31268-31279.

14) Zhao, J., Jitkaew, S., Cai, Z., Choksi, S., Li, Q., Luo, J. and Liu, Z. G. (2012) Mixed lineage kinase domain-like is a key receptor interacting protein 3 downstream component of TNF-induced necrosis. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 109, 5322-5327.

15) Sun, L., Wang, H., Wang, Z., He, S., Chen, S., Liao, D., Wang, L., Yan, J., Liu, W., Lei, X. and Wang, X. (2012) Mixed Lineage Kinase Domain-like Protein Mediates Necrosis Signaling Downstream of RIP3 Kinase. Cell. 148, 213-227.

16) Linkermann, A. and Green, D. R. (2014) Necroptosis. The New England journal of medicine. 370, 455-465.

17) Degterev, A., Huang, Z., Boyce, M., Li, Y., Jagtap, P., Mizushima, N., Cuny, G. D., Mitchison, T. J., Moskowitz, M. A. and Yuan, J. (2005) Chemical inhibitor of nonapoptotic cell death with therapeutic potential for ischemic brain injury. Nat Chem Biol. 1, 112-119.

18) Takahashi, N., Duprez, L., Grootjans, S., Cauwels, A., Nerinckx, W., DuHadaway, J. B., Goossens, V., Roelandt, R., Van Hauwermeiren, F., Libert, C., Declercq, W., Callewaert, N., Prendergast, G. C., Degterev, A., Yuan, J. and Vandenabeele, P. (2012) Necrostatin-1 analogues: critical issues on the specificity, activity and *in vivo* use in experimental disease models. Cell Death Dis. 3, e437.

19) Harris, P. A., Bandyopadhyay, D., Berger, S. B., Campobasso, N., Capriotti, C. A., Cox, J. A., Dare, L., Finger, J. N., Hoffman, S. J., Kahler, K. M., Lehr, R., Lich, J. D., Nagilla, R., Nolte, R. T., Ouellette, M. T., Pao, C. S., Schaeffer, M. C., Smallwood, A., Sun, H. H., Swift, B. A., Totoritis, R. D., Ward, P., Marquis, R. W., Bertin, J. and Gough, P. J. (2013) Discovery of Small Molecule RIP1 kinase Inhibitors for the Treatment of Pathologies Associated with Necroptosis. ACS medicinal chemistry letters. 4, 1238-1243.

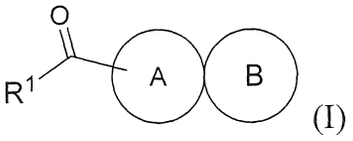
20) Najjar, M., Suebsuwong, C., Ray, S. S., Thapa, R. J., Maki, J. L., Nogusa, S., Shah, S., Saleh, D., Gough, P. J., Bertin, J., Yuan, J., Balachandran, S., Cuny, G. D. and Degterev, A. (2015) Structure Guided Design of Potent and Selective Ponatinib-Based Hybrid Inhibitors for RIPK1. Cell Rep.

21) Công bố đơn yêu cầu cấp bằng độc quyền sáng chế Quốc tế số WO 2014/125444.

22) Công bố đơn yêu cầu cấp bằng độc quyền sáng chế Quốc tế số WO 2017/004500.

**Bản chất kỹ thuật của sáng chế**

Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I:




(I)

hoặc các muối dược dụng của nó, trong đó:

$R^1$ được chọn từ nhóm bao gồm $C_1$-$C_6$ alkyl, $C_3$-$C_6$ xycloalkyl, $C_1$-$C_6$ alkoxy, $C_1$-$C_6$ haloalkyl, $C_1$-$C_6$ haloalkoxy, $C_1$-$C_6$ alkyl-$N(R^N)_2$, phenyl, benzyl, heteroxyclyl có 4 đến 8 cạnh và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh; trong đó $R^1$ được liên kết với carbonyl liền kề bởi nguyên tử cacbon, và trong đó $R^1$ tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm F, Cl, Br, $C_1$-$C_6$ alkyl, $C_3$-$C_6$ xycloalkyl, $C_1$-$C_6$ alkoxy, $C_1$-$C_6$ haloalkyl, $C_1$-$C_6$ haloalkoxy, $C_1$-$C_6$ alkyl-$N(R^N)_2$, hydroxyl, hydroxymetyl, xyano, xyanometyl, xyanoetyl, $C(O)C_1$-$C_6$ alkyl, phenyl, benzyl, $CH_2$-($C_3$-$C_6$ xycloalkyl), heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, và $CH_2$-(heteroaryl có 5 đến 6 cạnh);

mỗi $R^N$ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, $C_1$-$C_6$ alkyl, $C_3$-$C_6$ xycloalkyl, $C_1$-$C_6$ alkoxy, và $C_1$-$C_6$ haloalkyl; hoặc hai $R^N$ có thể cùng với N liền kề tạo ra vòng có 4 đến 6 cạnh;

vòng A là heteroaryl có 5 cạnh có, chỉ ở dạng các nguyên tử khác loại, (i) hai hoặc ba nguyên tử nitơ, (ii) một nguyên tử nitơ và một nguyên tử oxy, hoặc (iii) một nguyên tử nitơ và một nguyên tử lưu huỳnh; trong đó vòng A này được liên kết với carbonyl liền kề bởi nguyên tử cacbon; và

vòng B là xycloalkyl có 4 đến 8 cạnh, hoặc heteroxyclyl có 4 đến 8 cạnh có 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm nitơ, oxy và lưu huỳnh; trong đó vòng B này được thế theo (a), (b), hoặc cả (a) và (b):

(a) 1 đến 2 phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, đoteri, hydroxy, $C_1$-$C_6$ alkyl, $C_1$-$C_6$ haloalkyl, $C_3$-$C_6$ xycloalkyl, $C_1$-$C_6$ alkoxy, $C_1$-$C_6$ haloalkoxy, $C_1$-$C_6$ thioalkyl, $C_1$-$C_6$ alkyl-$N(R^N)_2$, và xyano; trong đó hai phần tử thế $C_1$-$C_6$ alkyl có thể cùng nhau dùng cho vòng có cầu nối hoặc vòng có vòng spiro; và trong đó nếu nguyên tử nitơ trong vòng B được thế, thì phần tử thế không phải là halogen, xyano, hoặc $C_1$-$C_6$ alkoxy, $C_1$-$C_6$ haloalkoxy hoặc $C_1$-$C_6$ thioalkyl có nguyên tử oxy hoặc nguyên tử lưu huỳnh được liên kết trực tiếp với nguyên tử nitơ;

(b) 1 phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm $C_1$-$C_6$ alkyl, $C_1$-$C_6$ haloalkyl, $C_3$-$C_6$ xycloalkyl, $C_1$-$C_6$ alkoxy, $C_1$-$C_6$ haloalkoxy, $C_1$-$C_6$ thioalkyl, $C_1$-$C_6$ alkyl-$N(R^N)_2$, phenyl, benzyl, $CH_2$-($C_3$-$C_6$ xycloalkyl), $CH_2CH_2$-($C_3$-$C_6$ xycloalkyl), $CH_2$-(heteroxyclyl có 4 đến 6 cạnh), $CH_2CH_2$-(heteroxyclyl có 4 đến 6 cạnh), heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, và $CH_2$-(heteroaryl có 5 đến 6

cạnh); trong đó khi vòng phenyl hoặc vòng heteroaryl có 5 đến 6 cạnh có mặt thì nó có thể được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, $C_1$-$C_4$ alkyl, $C_1$-$C_4$ haloalkyl, $C_1$-$C_4$ alkoxy, $C_1$-$C_4$ haloalkoxy, xyano, và xyclopropyl.

Sáng chế cũng đề xuất dược phẩm chứa hợp chất có công thức I, hoặc muối dược dụng của nó, và một hoặc nhiều chất mang hoặc tá dược dược dụng. Các phương án cụ thể bao gồm dược phẩm thích hợp để phân phối qua đường miệng.

Sáng chế cũng đề xuất dược phẩm dùng qua đường miệng chứa hợp chất có công thức I, hoặc muối dược dụng của nó, và một hoặc nhiều chất mang hoặc tá dược dược dụng thích hợp để phân phối qua đường miệng.

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp điều trị các bệnh và rối loạn liên quan đến chứng viêm, sự chết tế bào, và các hiện tượng khác liên quan đến kinaza RIP1, như được mô tả chi tiết hơn dưới đây.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I hoặc muối dược dụng của nó, để sử dụng làm chất có hoạt tính trị liệu.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I hoặc muối dược dụng của nó, để điều trị bệnh hoặc rối loạn được chọn từ nhóm bao gồm bệnh Parkinson, bệnh sa sút trí tuệ thể Lewy, bệnh teo đa hệ thống, hội chứng Parkinson-plus, hội chứng đám rối tau, bệnh Alzheimer, bệnh sa sút trí tuệ trán-thái dương, bệnh xơ cứng teo cơ một bên, bệnh teo cơ tủy, bệnh xơ cứng một bên nguyên phát, bệnh Huntington, chứng thiếu máu cục bộ, đột quỵ, xuất huyết trong sọ não, xuất huyết não, bệnh loạn dưỡng cơ, bệnh teo cơ tiến triển, bệnh liệt hành não giả, bệnh liệt hành não tiến triển, bệnh teo cơ tủy, bệnh teo cơ di truyền, bệnh thần kinh ngoại biên, bệnh liệt trên nhân tiến triển, bệnh thoái hóa hạch nền-vỏ não, và các bệnh hủy myelin.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I hoặc muối dược dụng của nó, hoặc dược phẩm chứa hợp chất này theo phương án bất kỳ trong số các phương án được đề cập đến trong bản mô tả này, để điều trị bệnh hoặc rối loạn được chọn từ nhóm bao gồm bệnh Parkinson, bệnh sa sút trí tuệ thể Lewy, bệnh teo đa hệ thống, hội chứng Parkinson-plus, hội chứng đám rối tau, bệnh Alzheimer, bệnh sa sút trí tuệ trán-thái dương, bệnh xơ cứng teo cơ một bên, bệnh teo cơ tủy, bệnh xơ cứng một bên nguyên phát, bệnh Huntington, chứng thiếu máu cục bộ, đột quỵ, xuất huyết trong sọ não, xuất

huyết não, bệnh loạn dưỡng cơ, bệnh teo cơ tiến triển, bệnh liệt hành não giả, bệnh liệt hành não tiến triển, bệnh teo cơ tủy, bệnh teo cơ di truyền, bệnh thần kinh ngoại biên, bệnh liệt trên nhân tiến triển, bệnh thoái hóa hạch nền-vỏ não, và các bệnh hủy myelin.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I hoặc muối dược dụng của nó, để bào chế thuốc để điều trị bệnh hoặc rối loạn được chọn từ nhóm bao gồm bệnh Parkinson, bệnh sa sút trí tuệ thể Lewy, bệnh teo đa hệ thống, hội chứng Parkinson-plus, hội chứng đám rối tau, bệnh Alzheimer, bệnh sa sút trí tuệ trán-thái dương, bệnh xơ cứng teo cơ một bên, bệnh teo cơ tủy, bệnh xơ cứng một bên nguyên phát, bệnh Huntington, chứng thiếu máu cục bộ, đột quỵ, xuất huyết trong sọ não, xuất huyết não, bệnh loạn dưỡng cơ, bệnh teo cơ tiến triển, bệnh liệt hành não giả, bệnh liệt hành não tiến triển, bệnh teo cơ tủy, bệnh teo cơ di truyền, bệnh thần kinh ngoại biên, bệnh liệt trên nhân tiến triển, bệnh thoái hóa hạch nền-vỏ não, và các bệnh hủy myelin.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I hoặc muối dược dụng của nó, để điều trị bệnh hoặc rối loạn được chọn từ nhóm bao gồm bệnh viêm ruột, bệnh Crohn, bệnh viêm loét đại tràng, bệnh glôcôm, bệnh vảy nến, bệnh viêm khớp vảy nến, bệnh viêm khớp dạng thấp, bệnh viêm cột sống, bệnh viêm khớp tự phát thiếu niên, và bệnh viêm xương khớp.

**Mô tả chi tiết sáng chế**

Các định nghĩa

Như được đề cập đến trong bản mô tả, tất cả các công thức hóa học và cấu trúc hóa học chung nên được giải thích là nêu ra hóa trị chính xác và liên kết ổn định về mặt hóa học giữa các nguyên tử như được hiểu bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Khi thích hợp, các phần tử thế có thể được liên kết với nhiều hơn một nguyên tử liền kề (ví dụ, alkyl bao gồm metylen khi có mặt hai liên kết).

Trong công thức hóa học được đề cập đến trong bản mô tả, "halogen" hoặc "halo' dùng để chỉ flo, clo, và brom (tức là, F, Cl, Br).

Alkyl, trừ khi được định nghĩa cụ thể khác đi, dùng để chỉ nhóm $C_1$-$C_{12}$ alkyl tùy ý được thế, mạch thẳng hoặc được phân nhánh. Theo một số phương án, alkyl dùng để chỉ nhóm $C_1$-$C_6$ alkyl. Các nhóm alkyl lấy làm ví dụ bao gồm metyl, etyl, propyl, *iso*-propyl, *n*-butyl, *iso*-butyl, *tert*-butyl, *sec*-butyl, *n*-pentyl, *n*-hexyl, *n*-heptyl, và *n*-oxtyl.

Nhóm alkyl được thế được đề cập đến trong bản mô tả này được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, xyano, triflometyl, metoxy, etoxy, diflometoxy, triflometoxy, $C_3$-$C_6$ xycloalkyl, phenyl, OH, $CO_2H$, $CO_2$($C_1$-$C_4$ alkyl), $NH_2$, NH($C_1$-$C_4$ alkyl), N($C_1$-$C_4$ alkyl)$_2$, NH(C=O)$C_1$-$C_4$ alkyl, (C=O)NH($C_1$-$C_4$ alkyl), (C=O)N($C_1$-$C_4$ alkyl)$_2$, S($C_1$-$C_4$ alkyl), SO($C_1$-$C_4$ alkyl), $SO_2$($C_1$-$C_4$ alkyl), $SO_2$NH($C_1$-$C_4$ alkyl), $SO_2$N($C_1$-$C_4$ alkyl)$_2$, và NH$SO_2$($C_1$-$C_4$ alkyl). Theo một số phương án, nhóm alkyl được thế có 1 hoặc 2 phần tử thế. Theo một số phương án, nhóm alkyl không được thế.

Xycloalkyl, trừ khi được định nghĩa cụ thể khác đi, dùng để chỉ nhóm $C_3$-$C_{12}$ xycloalkyl được thế tùy ý và bao gồm nhóm được dung hợp, dạng vòng spiro, và có cầu nối hai vòng, trong đó các phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, xyano, triflometyl, metoxy, etoxy, diflometoxy, triflometoxy, $C_3$-$C_6$ xycloalkyl, phenyl, OH, $CO_2H$, $CO_2$($C_1$-$C_4$ alkyl), $NH_2$, NH($C_1$-$C_4$ alkyl), N($C_1$-$C_4$ alkyl)$_2$, NH(C=O)$C_1$-$C_4$ alkyl, (C=O)NH($C_1$-$C_4$ alkyl), (C=O)N($C_1$-$C_4$ alkyl)$_2$, S($C_1$-$C_4$ alkyl), SO($C_1$-$C_4$ alkyl), $SO_2$($C_1$-$C_4$ alkyl), $SO_2$NH($C_1$-$C_4$ alkyl), $SO_2$N($C_1$-$C_4$ alkyl)$_2$, và NH$SO_2$($C_1$-$C_4$ alkyl). Theo một số phương án, xycloalkyl dùng để chỉ nhóm $C_3$-$C_6$ xycloalkyl. Theo một số phương án, nhóm $C_3$-$C_6$ xycloalkyl được thế tùy ý bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen. Theo một số phương án, nhóm $C_3$-$C_6$ xycloalkyl được thế tùy ý bằng 1 đến 3 nguyên tử flo. Nhóm $C_3$-$C_6$ xycloalkyl lấy làm ví dụ bao gồm xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl và xyclohexyl. Nhóm $C_3$-$C_{12}$ xycloalkyl lấy làm ví dụ còn bao gồm bixyclo[3.1.0]hexyl, bixyclo[2.1.1]hexyl, xycloheptyl, bixyclo[4.1.0]heptyl, spiro[4.2]heptyl, xyclooctyl, spiro[4.3]octyl, spiro[5.2]octyl, bixyclo[2.2.1]heptanyl, bixyclo[2.2.2]octanyl, adamantanyl, decalinyl, và spiro[5.4]decanyl. Khi thích hợp, nhóm xycloalkyl có thể được dung hợp với các nhóm khác sao cho có nhiều hơn một liên kết hóa học nằm giữa nhóm xycloalkyl và một hệ vòng khác (ví dụ, vòng C có công thức I). Theo một số phương án, nhóm xycloalkyl không được thế.

Haloalkyl, trừ khi được định nghĩa cụ thể khác đi, dùng để chỉ nhóm $C_1$-$C_{12}$ alkyl mạch thẳng hoặc được phân nhánh, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử hydro được thay thế bằng nguyên tử halogen. Theo một số phương án, haloalkyl dùng để chỉ nhóm $C_1$-$C_6$ haloalkyl. Theo một số phương án, 1 đến 3 nguyên tử hydro của nhóm haloalkyl này được thay thế bằng nguyên tử halogen. Theo một số phương án, mọi nguyên tử hydro của nhóm haloalkyl này đều được thay thế bằng nguyên tử halogen (ví dụ, triflometyl).

Theo một số phương án, haloalkyl là như được định nghĩa trong bản mô tả này trong đó halogen trong từng trường hợp là flo. Nhóm haloalkyl lấy làm ví dụ bao gồm flometyl, diflometyl, triflometyl, trifloetyl, và pentafloetyl.

Alkoxy, trừ khi được định nghĩa cụ thể khác đi, dùng để chỉ nhóm $C_1$-$C_{12}$ alkyl mạch thẳng hoặc được phân nhánh, trong đó trong từng trường hợp, một hoặc nhiều nguyên tử oxy có mặt giữa hai nguyên tử cacbon. Theo một số phương án, alkoxy dùng để chỉ nhóm $C_1$-$C_6$ alkoxy. Theo một số phương án, nhóm $C_1$-$C_6$ alkoxy được đề cập đến trong bản mô tả này có một nguyên tử oxy. Nhóm alkoxy lấy làm ví dụ bao gồm metoxy, etoxy, $CH_2OCH_3$, $CH_2CH_2OCH_3$, $CH_2OCH_2CH_3$, $CH_2CH_2OCH_2CH_3$, $CH_2OCH_2CH_2CH_3$, $CH_2CH_2CH_2OCH_3$, $CH_2OCH(CH_3)_2$, $CH_2OC(CH_3)_3$, $CH(CH_3)OCH_3$, $CH_2CH(CH_3)OCH_3$, $CH(CH_3)OCH_2CH_3$, $CH_2OCH_2OCH_3$, $CH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_3$, và $CH_2OCH_2OCH_2OCH_3$.

Xycloalkoxy, trừ khi được định nghĩa cụ thể khác đi, dùng để chỉ nhóm $C_4$-$C_{10}$ hoặc $C_4$-$C_6$ alkoxy như được định nghĩa ở trên, trong đó nhóm này là nhóm vòng và chứa một nguyên tử oxy. Nhóm xycloalkoxy lấy làm ví dụ bao gồm oxetanyl, tetrahydrofuranyl, và tetrahydropyranyl.

Haloalkoxy, trừ khi được định nghĩa cụ thể khác đi, dùng để chỉ nhóm $C_1$-$C_6$ haloalkyl như được định nghĩa ở trên, trong đó trong từng trường hợp, một hoặc hai nguyên tử oxy có mặt giữa hai nguyên tử cacbon. Theo một số phương án, nhóm $C_1$-$C_6$ haloalkoxy được đề cập đến trong bản mô tả này có một nguyên tử oxy. Nhóm haloalkoxy lấy làm ví dụ bao gồm $OCF_3$, $OCHF_2$ và $CH_2OCF_3$.

Thioalkyl, trừ khi được định nghĩa cụ thể khác đi, dùng để chỉ nhóm $C_1$-$C_{12}$ hoặc $C_1$-$C_6$ alkoxy như được định nghĩa ở trên, trong đó nguyên tử oxy được thay thế bằng nguyên tử lưu huỳnh. Theo một số phương án, nhóm thioalkyl có thể bao gồm các nguyên tử lưu huỳnh được thế bằng một hoặc hai nguyên tử oxy (tức là, alkylsulfon và alkylsulfoxit). Nhóm thioalkyl lấy làm ví dụ là các nhóm được lấy làm ví dụ trong phần định nghĩa về alkoxy ở trên, trong đó mỗi nguyên tử oxy được thay thế bằng nguyên tử lưu huỳnh trong từng trường hợp.

Thioxycloalkyl, trừ khi được định nghĩa cụ thể khác đi, dùng để chỉ nhóm $C_4$-$C_{10}$ hoặc $C_4$-$C_6$ thioalkyl như được định nghĩa ở trên, trong đó nhóm này là nhóm vòng và chứa một nguyên tử lưu huỳnh. Theo một số phương án, nguyên tử lưu huỳnh của nhóm

thioxycloalkyl được thế bằng một hoặc hai nguyên tử oxy (tức là, vòng sulfon hoặc sulfoxit). Nhóm thioxycloalkyl lấy làm ví dụ bao gồm thietanyl, thiolanyl, thianyl, 1,1-dioxothiolanyl, và 1,1-dioxothianyl.

Heteroxyclyl, trừ khi được định nghĩa cụ thể khác đi, dùng để chỉ vòng đơn có 4 đến 8 cạnh no hoặc không no một phần có ít nhất một nguyên tử khác với nguyên tử cacbon trong vòng, trong đó nguyên tử này được chọn từ nhóm bao gồm oxy, nitơ và lưu huỳnh; thuật ngữ này cũng bao gồm hệ vòng đa ngưng có ít nhất một vòng no hoặc không no một phần như vậy, hệ vòng đa ngưng này có từ 7 đến 12 nguyên tử và được mô tả thêm dưới đây. Vì vậy, thuật ngữ này bao gồm vòng đơn no hoặc không no một phần (ví dụ, vòng có 3, 4, 5, 6, 7 hoặc 8 cạnh) có khoảng từ 1 đến 7 nguyên tử cacbon và khoảng từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm oxy, nitơ và lưu huỳnh trong vòng. Vòng này có thể được phân nhánh ở C (tức là, được thế bằng $C_1$-$C_4$ alkyl). Vòng này có thể được thế bằng một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2 hoặc 3) nhóm oxo và nguyên tử lưu huỳnh và nguyên tử nitơ cũng có thể có mặt ở dạng được oxy hóa của chúng. Các vòng dị vòng lấy làm ví dụ bao gồm, nhưng không giới hạn ở, azetidinyl, tetrahydrofuranyl và piperidinyl. Các vòng của hệ vòng đa ngưng có thể được nối với nhau thông qua liên kết đã được dung hợp, dạng spiro và dạng có cầu nối khi được các yêu cầu hóa trị cho phép. Cần hiểu rằng các vòng đơn lẻ của hệ vòng đa ngưng có thể được nối theo thứ tự bất kỳ đối với một vòng khác. Cần hiểu rằng điểm gắn của hệ vòng đa ngưng (như được định nghĩa ở trên đối với vòng dị vòng) có thể là ở vị trí bất kỳ của hệ vòng đa ngưng. Cũng cần hiểu rằng điểm gắn đối với vòng dị vòng hoặc hệ vòng đa ngưng dạng dị vòng có thể là ở nguyên tử thích hợp bất kỳ của nhóm heteroxyclyl bao gồm nguyên tử cacbon và nguyên tử nitơ. Vòng dị vòng lấy làm ví dụ bao gồm, nhưng không giới hạn ở, aziridinyl, azetidinyl, pyrolidinyl, piperidinyl, homopiperidinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, piperazinyl, tetrahydrofuranyl, dihydrooxazolyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrothiopyranyl, 1,2,3,4- tetrahydroquinolyl, benzoxazinyl, dihydrooxazolyl, cromanyl, 1,2-dihydropyridinyl, 2,3-dihydrobenzofuranyl, 1,3-benzodioxolyl, 1,4-benzodioxanyl, spiro[xyclopropan-1,1'-isoindolinyl]-3'-on, isoindolinyl-1-on, 2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptanyl, imidazolidin-2-on N-metylpiperidin, imidazolidin, pyrazolidin, butyrolactam, valerolactam, imidazolidinon, hydantoin, dioxolan, phtalimit, 1,4-dioxan, thiomorpholin, thiomorpholin-S-oxit, thiomorpholin-S,S-oxit, pyran, 3-pyrolin, thiopyran, pyron, tetrhydrothiophen, quinuclidin, tropan, 2-

azaspiro[3.3]heptan, (1R,5S)-3-azabixyclo[3.2.1]octan, (1s,4s)-2-azabixyclo[2.2.2] octan, (1R,4R)-2-oxa-5-azabixyclo[2.2.2]octan và pyrolidin-2-on.

Theo một số phương án, heteroxyclyl là $C_4$-$C_{10}$ heteroxyclyl có 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm nitơ, oxy và lưu huỳnh. Theo một số phương án, nhóm heteroxyclyl không phải là dạng hai vòng cũng không phải là dạng vòng spiro. Theo một số phương án, heteroxyclyl là $C_5$-$C_6$ heteroxyclyl có 1 đến 3 nguyên tử khác loại, trong đó ít nhất 2 nguyên tử là nitơ nếu có mặt 3 nguyên tử khác loại.

Aryl, trừ khi được định nghĩa cụ thể khác đi, dùng để chỉ vòng thơm đơn tất cả đều là cacbon hoặc hệ vòng đa ngưng tất cả đều là cacbon trong đó ít nhất một nguyên tử của vòng là thơm và trong đó nhóm aryl có 6 đến 20 nguyên tử cacbon, 6 đến 14 nguyên tử cacbon, 6 đến 12 nguyên tử cacbon, hoặc 6 đến 10 nguyên tử cacbon. Aryl bao gồm gốc phenyl. Aryl cũng bao gồm hệ vòng đa ngưng (ví dụ, hệ vòng chứa 2, 3 hoặc 4 vòng) có khoảng 9 đến 20 nguyên tử cacbon trong đó ít nhất một vòng là thơm và trong đó các vòng còn lại có thể thơm hoặc không thơm (tức là, vòng cacbon). Hệ vòng đa ngưng như vậy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2 hoặc 3) nhóm oxo trên phần vòng cacbon bất kỳ của hệ vòng đa ngưng. Các vòng của hệ vòng đa ngưng có thể được nối với nhau thông qua các liên kết dung hợp, dạng spiro và dạng có cầu nối khi các yêu cầu hóa trị cho phép. Cần hiểu rằng điểm gắn của hệ vòng đa ngưng, như được định nghĩa ở trên, có thể là ở vị trí bất kỳ trong hệ vòng bao gồm phần thơm hoặc phần vòng cacbon của vòng. Ví dụ về nhóm aryl bao gồm phenyl, indenyl, naphtyl, 1, 2, 3, 4-tetrahydronaphtyl, anthraxenyl, và nhóm tương tự.

Heteroaryl, trừ khi được định nghĩa cụ thể khác đi, dùng để chỉ vòng thơm có 5 đến 6 cạnh có ít nhất một nguyên tử khác với nguyên tử cacbon trong vòng, trong đó nguyên tử này được chọn từ nhóm bao gồm oxy, nitơ và lưu huỳnh; "heteroaryl" cũng bao gồm hệ vòng đa ngưng có 8 đến 16 ngyên tử có ít nhất một vòng thơm như vậy, hệ vòng đa ngưng này được mô tả chi tiết hơn dưới đây. Vì vậy, "heteroaryl" bao gồm các vòng thơm đơn lẻ có khoảng từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon và khoảng từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm oxy, nitơ và lưu huỳnh. Nguyên tử lưu huỳnh và nguyên tử nitơ cũng có thể có mặt ở dạng được oxy hóa với điều kiện vòng này là vòng thơm. Ví dụ về hệ vòng heteroaryl bao gồm nhưng không giới hạn ở, pyridyl, pyrimidinyl, oxazolyl hoặc furyl. "Heteroaryl" cũng bao gồm hệ vòng đa ngưng (ví dụ, hệ vòng chứa 2 hoặc 3 vòng) trong đó nhóm heteroaryl, như được định nghĩa ở trên,

được ngưng tụ với một hoặc nhiều vòng được chọn từ heteroaryl (để tạo ra, ví dụ, naphtyridinyl như 1,8-naphtyridinyl), dị vòng, (để tạo ra, ví dụ, 1, 2, 3, 4-tetrahydronaphtyridinyl như 1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naphtyridinyl), vòng cacbon (để tạo ra, ví dụ, 5,6,7,8-tetrahydroquinolyl) và aryl (để tạo ra, ví dụ, indazolyl) để tạo ra hệ vòng đa ngưng. Vì vậy, heteroaryl (vòng thơm đơn lẻ hoặc hệ vòng đa ngưng) có 1 đến 15 nguyên tử cacbon và khoảng từ 1 đến 6 nguyên tử khác loại trong vòng heteroaryl này. Hệ vòng đa ngưng như vậy có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, 3 hoặc 4) nhóm oxo trên phần vòng cacbon hoặc dị vòng của vòng ngưng. Các vòng của hệ vòng đa ngưng có thể được nối với nhau thông qua liên kết dung hợp, dạng spiro và dạng có cầu khi các yêu cầu hóa trị cho phép. Cần hiểu rằng từng vòng riêng lẻ của hệ vòng đa ngưng có thể được nối theo thứ tự bất kỳ đối với một vòng khác. Cũng cần hiểu rằng điểm gắn của hệ vòng đa ngưng (như được định nghĩa ở trên đối với heteroaryl) có thể là ở vị trí bất kỳ của hệ vòng đa ngưng bao gồm heteroaryl, dị vòng, aryl hoặc phần vòng cacbon của hệ vòng đa ngưng. Cũng cần hiểu rằng điểm gắn đối với hệ vòng đa ngưng heteroaryl hoặc heteroaryl có thể là ở nguyên tử thích hợp bất kỳ của hệ vòng đa ngưng heteroaryl hoặc heteroaryl bao gồm nguyên tử cacbon và nguyên tử khác loại (ví dụ, nguyên tử nitơ). Ví dụ về heteroaryl bao gồm nhưng không giới hạn ở, pyridyl, pyrolyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, pyrazolyl, thienyl, indolyl, imidazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, furyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, quinolyl, isoquinolyl, benzothiazolyl, benzoxazolyl, indazolyl, quinoxalyl, quinazolyl, 5,6,7,8-tetrahydroisoquinolinyl benzofuranyl, benzimidazolyl, thianaphthenyl, pyrolo[2,3-b]pyridinyl, quinazolinyl-4(3H)-on, triazolyl, 4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazol và 3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclo-penta[1,2-c]pyrazol.

Như được sử dụng trong bản mô tả, thuật ngữ "không đối xứng" dùng để chỉ các phân tử có tính chất vật không chồng khít lên ảnh trong gương của nó, trong khi đó thuật ngữ "đối xứng" dùng để chỉ các phân tử chồng khít lên ảnh trong gương của chúng.

Như được sử dụng trong bản mô tả, thuật ngữ "chất đồng phân lập thể" dùng để chỉ các hợp chất có cấu trúc hóa học giống hệt, nhưng khác về cách bố trí các nguyên tử hoặc các nhóm trong không gian.

Như được sử dụng trong bản mô tả, đường lượn sóng "〰"giao với liên kết trong cấu trúc hóa học chỉ điểm gắn của liên kết này mà liên kết lượn sóng giao với trong cấu trúc hóa học với phần còn lại của phân tử.

Như được sử dụng trong bản mô tả, thuật ngữ "liên kết với C" có nghĩa là nhóm mà thuật ngữ này mô tả được gắn vào phần còn lại của phân tử thông qua nguyên tử cacbon của vòng.

Như được sử dụng trong bản mô tả, thuật ngữ "liên kết với N" có nghĩa là nhóm mà thuật ngữ này mô tả được gắn vào phần còn lại của phân tử thông qua nguyên tử nitơ của vòng.

"Chất đồng phân không đối quang" dùng để chỉ chất đồng phân lập thể có hai hoặc nhiều tâm không đối xứng và các phân tử của nó không phải là các hình ảnh gương của nhau. Chất đồng phân không đối quang có các tính chất vật lý khác nhau, ví dụ, điểm nóng chảy, điểm sôi, các đặc tính phổ, và khả năng phản ứng. Hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang có thể tách riêng trong các quy trình phân tích có độ phân giải cao như quy trình điện di và sắc ký.

"Chất đồng phân đối ảnh" dùng để chỉ hai chất đồng phân lập thể của hợp chất mà là hình ảnh trong gương không chồng khít được lên nhau.

Các định nghĩa và quy ước hóa học lập thể được sử dụng trong bản mô tả thường tuân theo S. P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York; và Eliel, E. and Wilen, S., "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994. Các hợp chất theo sáng chế có thể chứa tâm bất đối hoặc không đối xứng, và do đó tồn tại ở các dạng đồng phân lập thể khác nhau. Dự định rằng tất cả các dạng đồng phân lập thể của các hợp chất theo sáng chế, bao gồm nhưng không giới hạn ở, chất đồng phân không đối quang, chất đồng phân đối ảnh và chất đồng phân atrop, cũng như các hỗn hợp của chúng như hỗn hợp raxemic, tạo nên một phần của sáng chế. Nhiều hợp chất hữu cơ tồn tại ở dạng quang hoạt, tức là, chúng có khả năng quay mặt phẳng của ánh sáng phân cực trên mặt phẳng. Khi mô tả hợp chất quang hoạt, các tiền tố D và L, hoặc R và S, được sử dụng để chỉ cấu hình tuyệt đối của phân tử quanh (các) tâm không đối xứng của nó. Các tiền tố d và l hoặc (+) và (-) được sử dụng để ký hiệu dấu hiệu quay của ánh sáng phân cực trên mặt phẳng bởi hợp chất, với (-) hoặc 1 có nghĩa là hợp chất này quay trái. Hợp chất có tiền tố (+) hoặc d là quay phải. Đối với cấu trúc hóa học cho trước, các chất đồng phân lập thể này giống hệt nhau ngoại trừ việc chúng là hình ảnh trong gương của nhau. Chất đồng phân lập thể cụ thể cũng có thể được đề cập đến là chất đồng phân đối ảnh,

và hỗn hợp của các chất đồng phân này thường được gọi là hỗn hợp đồng phân đối ảnh. Hỗn hợp tỷ lệ 50:50 của các chất đồng phân đối ảnh được đề cập đến là hỗn hợp raxemic hoặc raxemat, các hỗn hợp này có thể xuất hiện khi không có tính chọn lọc lập thể hoặc tính đặc hiệu lập thể xuất hiện trong phản ứng hoặc quy trình hóa học. Thuật ngữ "hỗn hợp raxemic" và "raxemat" dùng để chỉ hỗn hợp đẳng mol của hai loại chất đồng phân đối ảnh, không có hoạt tính quang học.

Khi một liên kết trong công thức hợp chất trong bản mô tả này được vẽ theo cách không phải hóa học lập thể (ví dụ, phẳng), thì nguyên tử mà liên kết này được gắn vào bao gồm tất cả các khả năng hóa học lập thể. Khi một liên kết trong công thức hợp chất trong bản mô tả này được vẽ theo cách hóa học lập thể đã được định nghĩa (ví dụ, nét đậm, mũi nhọn đậm, nét đứt hoặc mũi nhọn đứt nét), thì sẽ hiểu được rằng nguyên tử mà liên kết hóa học lập thể được gắn vào được làm giàu trong chất đồng phân lập thể tuyệt đối được thể hiện trừ khi có quy định khác. Theo một phương án, hợp chất này có thể là ít nhất 51% chất đồng phân lập thể tuyệt đối được thể hiện. Theo một phương án khác, hợp chất này có thể là ít nhất 80% chất đồng phân lập thể tuyệt đối được thể hiện. Theo một phương án khác, hợp chất này có thể là ít nhất 90% chất đồng phân lập thể tuyệt đối được thể hiện. Theo một phương án khác, hợp chất này có thể là ít nhất 95% chất đồng phân lập thể tuyệt đối được thể hiện. Theo một phương án khác, hợp chất này có thể là ít nhất 97% chất đồng phân lập thể tuyệt đối được thể hiện. Theo một phương án khác, hợp chất này có thể là ít nhất 98% chất đồng phân lập thể tuyệt đối được thể hiện. Theo một phương án khác, hợp chất này có thể là ít nhất 99% chất đồng phân lập thể tuyệt đối được thể hiện.

Như được sử dụng trong bản mô tả, thuật ngữ "chất hỗ biến" hoặc "dạng hỗ biến" dùng để chỉ chất đồng phân cấu trúc có các năng lượng khác nhau mà có thể chuyển hóa qua lại thông qua màng ngăn năng lượng thấp. Ví dụ, chất hỗ biến proton (còn được biết đến là chất hỗ biến prototrop) bao gồm các chuyển hóa qua lại thông qua quá trình dịch chuyển proton, như quá trình đồng phân hóa keto-enol và imin-enamin. Chất hỗ biến hóa trị bao gồm các chuyển hóa qua lại bằng cách sắp xếp lại một số electron liên kết.

Như được sử dụng trong bản mô tả, thuật ngữ "solvat" dùng để chỉ sự kết hợp hoặc phức hợp của một hoặc nhiều phân tử dung môi và hợp chất theo sáng chế. Các ví dụ về dung môi tạo ra solvat bao gồm, nhưng không giới hạn ở, nước, isopropanol, etanol, metanol, DMSO, etyl axetat, axit axetic, và etanolamin. Thuật ngữ "hydrat" dùng

để chỉ phức hợp trong đó phân tử dung môi là nước. Theo một số phương án, hydrat của hợp chất được đề cập đến trong bản mô tả này là keton hydrat.

Như được sử dụng trong bản mô tả, thuật ngữ "nhóm bảo vệ" dùng để chỉ phần tử thế thường được sử dụng để phong bế hoặc bảo vệ nhóm chức cụ thể trên hợp chất. Ví dụ, "nhóm bảo vệ amino" là phần tử thế được gắn vào nhóm amino phong bế hoặc bảo vệ nhóm chức amino trong hợp chất. Các nhóm bảo vệ amino thích hợp bao gồm axetyl, trifloaxetyl, t-butoxycarbonyl (BOC), benzyloxycarbonyl (CBZ) và 9-fluorenylmetylenoxycarbonyl (Fmoc). Tương tự, "nhóm bảo vệ hydroxy" dùng để chỉ phần tử thế của nhóm hydroxy phong bế hoặc bảo vệ nhóm chức hydroxy. Các nhóm bảo vệ thích hợp bao gồm axetyl và silyl. "Nhóm bảo vệ carboxy" dùng để chỉ phần tử thế của nhóm carboxy mà phong bế hoặc bảo vệ nhóm chức carboxy. Các nhóm bảo vệ carboxy thông thường bao gồm phenylsulfonyletyl, xyanoetyl, 2-(trimetylsilyl)etyl, 2-(trimetylsilyl)etoxymetyl, 2-(p-toluensulfonyl)etyl, 2-(p-nitrophenylsulfenyl)etyl, 2-(diphenylphosphino)-etyl, nitroetyl và nhóm tương tự. Đối với phần mô tả tổng quát về các nhóm bảo vệ và cách sử dụng chúng, xem tài liệu P.G.M. Wuts and T.W. Greene, Greene's Protective Groups in Organic Synthesis 4$^{th}$ edition, Wiley-Interscience, New York, 2006.

Như được sử dụng trong bản mô tả, thuật ngữ "động vật có vú" bao gồm, nhưng không giới hạn ở, người, chuột nhắt, chuột cống, chuột lang, khỉ, chó, mèo, ngựa, bò, lợn, và cừu.

Như được sử dụng trong bản mô tả, thuật ngữ "muối dược dụng" có nghĩa là bao gồm các muối của hợp chất hoạt tính được điều chế với các axit hoặc bazơ tương đối không độc, tùy thuộc vào các phần tử thế cụ thể được tìm thấy trên hợp chất được mô tả trong bản mô tả này. Khi hợp chất theo sáng chế chứa các nhóm chức mang tính axit tương đối, các muối cộng bazơ có thể thu được bằng cách cho dạng trung tính của hợp chất này tiếp xúc với bazơ mong muốn ở lượng thích hợp, nguyên chất hoặc trong dung môi trơ thích hợp. Các ví dụ về muối thu được từ bazơ vô cơ dược dụng bao gồm muối nhôm, amoni, canxi, đồng, sắt (III), sắt (II), lithi, magie, mangan (III), mangan (II), kali, natri, kẽm và muối tương tự. Các muối thu được từ bazơ hữu cơ dược dụng bao gồm các muối của amin bậc một, bậc hai và bậc ba, bao gồm amin được thế, amin vòng, amin có trong tự nhiên và các muối tương tự, như arginin, betain, cafein, cholin, N,N'-dibenzyletylendiamin, dietylamin, 2-dietylaminoetanol, 2-dimetylaminoetanol,

etanolamin, etylendiamin, N-etylmorpholin, N-etylpiperidin, gluxamin, glucosamin, histidin, hydrabamin, isopropylamin, lysin, metylgluxamin, morpholin, piperazin, piperidin, nhựa polyamin, procain, purin, theobromin, trietylamin, trimetylamin, tripropylamin, trometamin và muối tương tự. Khi hợp chất theo sáng chế chứa nhóm chức tương đối kiềm, thì các muối cộng axit có thể thu được bằng cách cho các dạng trung tính của hợp chất này tiếp xúc với axit mong muốn ở lượng thích hợp, nguyên chất hoặc trong dung môi trơ thích hợp. Các ví dụ về muối cộng axit dược dụng bao gồm các muối thu được từ axit vô cơ như axit clohydric, axit bromhydric, axit nitric, axit carbonic, axit monohydrocarbonic, axit phosphoric, axit monohydrophosphoric, axit dihydrophosphoric, axit sulfuric, axit monohydrosulfuric, axit hydriodic, hoặc axit phosphoric và các muối tương tự, cũng như các muối thu được từ axit hữu cơ tương đối không độc như axit axetic, axit propionic, axit isobutyric, axit malonic, axit benzoic, axit sucxinic, axit suberic, axit fumaric, axit mandelic, axit phtalic, axit benzensulfonic, axit p-tolylsulfonic, axit xitric, axit tartric, axit metansulfonic, và muối tương tự. Cũng được bao gồm trong sáng chế là các muối của axit amin như arginat và muối tương tự, và các muối của axit hữu cơ như axit glucuronic hoặc galactunoric và muối tương tự (xem, ví dụ, Berge, S. M., et al., "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Science, 1977, 66, 1-19). Một số hợp chất theo sáng chế chứa cả nhóm chức mang tính kiềm và tính axit cho phép các hợp chất này được chuyển hóa thành muối cộng bazơ hoặc muối cộng axit.

Các dạng trung tính của hợp chất nêu trên có thể được tái tạo bằng cách cho muối tiếp xúc với bazơ hoặc axit và phân lập hợp chất ban đầu theo cách thông thường. Dạng ban đầu của hợp chất này khác với nhiều dạng muối khác về một số tính chất vật lý, như độ hòa tan trong dung môi phân cực, nhưng mặt khác các muối này lại tương đương với dạng ban đầu của hợp chất này về các mục đích của sáng chế.

Ngoài các dạng muối, sáng chế đề cập đến hợp chất ở dạng tiền dược chất. Như được sử dụng trong bản mô tả, thuật ngữ "tiền dược chất" dùng để chỉ các hợp chất đã trải qua quá trình thay đổi hóa học trong các điều kiện sinh lý để thu được hợp chất theo sáng chế. Ngoài ra, các tiền dược chất có thể được chuyển hóa thành hợp chất theo sáng chế bằng phương pháp hóa học hoặc hóa sinh trong môi trường *ex vivo*. Ví dụ, các tiền dược chất có thể được chuyển hóa từ từ thành hợp chất theo sáng chế khi được đặt trong vật chứa dán áp da với enzym hoặc chất phản ứng hóa học thích hợp.

Tiền dược chất theo sáng chế bao gồm hợp chất trong đó gốc axit amin, hoặc chuỗi polypeptit có hai hoặc nhiều hơn hai (ví dụ, hai, ba hoặc bốn) gốc axit amin, được liên kết cộng hóa trị thông qua amit hoặc liên kết este với nhóm amino, hydroxy hoặc axit carboxylic tự do của hợp chất theo sáng chế. Các gốc axit amin bao gồm nhưng không giới hạn ở, 20 axit amin có trong tự nhiên thường được ký hiệu bằng ký hiệu ba chữ cái và cũng bao gồm phosphoserin, phosphothreonin, phosphotyrosin, 4-hydroxyprolin, hydroxylysin, demosin, isodemosin, gamma-carboxyglutamat, axit hippuric, axit octahydroindol-2-carboxylic, statin, axit 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-3-carboxylic, penixilamin, ornithin, 3-metylhistidin, norvalin, beta-alanin, axit gamma-aminobutyric, xitrulin, homoxystein, homoserin, metyl-alanin, para-benzoylphenylalanin, phenylglyxin, propargylglyxin, sarcosin, methionin sulfon và tert-butylglyxin.

Các dạng tiền dược chất khác nữa cũng được bao gồm trong sáng chế. Ví dụ, nhóm carboxyl tự do của hợp chất theo sáng chế có thể được dẫn xuất ở dạng amit hoặc alkyl este. Một ví dụ khác là, hợp chất theo sáng chế này bao gồm các nhóm hydroxy tự do có thể được dẫn xuất ở dạng tiền dược chất bằng cách chuyển hóa nhóm hydroxy này thành nhóm như, nhưng không giới hạn ở, nhóm phosphat este, hemisucxinat, dimetylaminoaxetat, hoặc phosphoryloxymetyloxycarbonyl, như được nêu sơ lược trong tài liệu Fleisher, D. et al., (1996) Improved oral drug delivery: solubility limitations overcome by the use of prodrugs Advanced Drug Delivery Reviews, 19:115. Các tiền dược chất carbamat của nhóm hydroxy và nhóm amino cũng được bao gồm trong sáng chế, như là tiền dược chất carbonat, sulfonat este và sulfat este của nhóm hydroxy. Dẫn xuất của nhóm hydroxy như (axyloxy)metyl và (axyloxy)etyl ete, trong đó nhóm axyl có thể là alkyl este tùy ý được thế bằng các nhóm bao gồm, nhưng không giới hạn ở, nhóm chức ete, amin và axit carboxylic, hoặc trong đó nhóm axyl là este của axit amin như được mô tả ở trên, cũng được bao gồm trong sáng chế. Các tiền dược chất dạng này được mô tả trong tài liệu J. Med. Chem., (1996), 39:10. Các ví dụ cụ thể hơn bao gồm thay thế nguyên tử hydro của nhóm rượu bằng nhóm như ($C_{1-6}$)alkanoyloxymetyl, 1-(($C_{1-6}$)alkanoyloxy)etyl, 1-metyl-1-(($C_{1-6}$)alkanoyloxy)etyl, ($C_{1-6}$)alkoxycarbonyloxymetyl, N-($C_{1-6}$)alkoxycarbonylaminometyl, sucxinoyl, ($C_{1-6}$)alkanoyl, alpha-amino($C_{1-4}$)alkanoyl, arylaxyl và alpha-aminoaxyl, hoặc alpha-aminoaxyl-alpha-aminoaxyl, trong đó mỗi nhóm alpha-aminoaxyl độc lập được chọn từ

các L-axit amin có trong tự nhiên, $P(O)(OH)_2$, $-P(O)(O(C_{1-6})alkyl)_2$ hoặc glycosyl (gốc thu được từ bước loại bỏ nhóm hydroxyl của dạng hemiaxetal của hydrat cacbon).

Để có thêm nhiều ví dụ về các dẫn xuất tiền dược chất, xem trong các tài liệu, ví dụ, a) Design of Prodrugs, được biên tập bởi H. Bundgaard, (Elsevier, 1985) và Methods in Enzymology, Vol. 42, p. 309-396, được biên tập bởi K. Widder, et al. (Academic Press, 1985); b) A Textbook of Drug Design and Development, được biên tập bởi Krogsgaard-Larsen và H. Bundgaard, chương 5 "Design and Application of Prodrugs", bởi H. Bundgaard p. 113-191 (1991); c) H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 8:1-38 (1992); d) H. Bundgaard, et al., Journal of Pharmaceutical Sciences, 77:285 (1988); và e) N. Kakeya, et al., Chem. Pharm. Bull., 32:692 (1984), mỗi tài liệu được kết hợp cụ thể ở đây bằng cách viện dẫn.

Ngoài ra, sáng chế đề cập đến các chất chuyển hóa của hợp chất theo sáng chế. Như được sử dụng trong bản mô tả, "chất chuyển hóa" dùng để chỉ sản phẩm được tạo ra thông qua quá trình chuyển hóa trong hợp chất cụ thể hoặc muối của nó. Các sản phẩm như vậy có thể thu được từ các quá trình, ví dụ, oxy hóa, khử, thủy phân, amit hóa, khử amit hóa, este hóa, khử este hóa, phân tách bằng enzym, và quá trình tương tự, của hợp chất được sử dụng.

Sản phẩm chuyển hóa thường được nhận biết bằng cách điều chế chất đồng vị được đánh dấu phóng xạ (ví dụ, $^{14}C$ hoặc $^{3}H$) của hợp chất theo sáng chế, sử dụng nó ngoài đường tiêu hóa ở liều dễ phát hiện (ví dụ, lớn hơn khoảng 0,5 mg/kg) cho các con vật như chuột cống, chuột nhắt, chuột lang, khỉ, hoặc người, cho phép đủ thời gian để quá trình chuyển hóa diễn ra (thường khoảng từ 30 giây đến 30 giờ) và phân lập các sản phẩm chuyển hóa của nó khỏi nước tiểu, máu hoặc các mẫu sinh phẩm khác. Các sản phẩm này dễ được phân lập do chúng được đánh dấu (các sản phẩm khác được phân lập bằng cách sử dụng các kháng thể có khả năng liên kết các epitop sống sót trong chất chuyển hóa). Cấu trúc chất chuyển hóa được xác định theo cách thông thường, ví dụ, bằng phương pháp phân tích MS, LC/MS hoặc NMR. Nhìn chung, bước phân tích các chất chuyển hóa được thực hiện theo cách giống như các nghiên cứu chuyển hóa dược chất thông thường đã biết rõ đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Các sản phẩm chuyển hóa, miễn là chúng không được tìm thấy khác đi *in vivo*, hữu ích trong các thử nghiệm chẩn đoán để định liều trị liệu của hợp chất theo sáng chế.

Một số hợp chất theo sáng chế có thể tồn tại ở dạng không được solvat cũng như dạng được solvat, bao gồm dạng được hydrat hóa. Nhìn chung, các dạng được solvat tương đương với dạng không được solvat và được dự định là nằm trong phạm vi của sáng chế. Một số hợp chất theo sáng chế có thể tồn tại ở dạng đa kết tinh hoặc vô định hình. Nhìn chung, tất cả các dạng vật lý đều tương đương về cách sử dụng bao gồm trong sáng chế và được dự định là nằm trong phạm vi của sáng chế.

Một số hợp chất theo sáng chế có các nguyên tử cacbon (tâm quang học) bất đối hoặc các liên kết đôi; raxemat, chất đồng phân không đối quang, chất đồng phân hình học, chất đồng phân vùng và các chất đồng phân riêng lẻ (ví dụ, các chất đồng phân đối ảnh riêng rẽ) đều được dự định là nằm trong phạm vi của sáng chế.

Thuật ngữ "chế phẩm", như được sử dụng trong bản mô tả, được dự định là bao gồm sản phẩm chứa các thành phần cụ thể với các lượng cụ thể, cũng như sản phẩm bất kỳ thu được, một cách trực tiếp hoặc gián tiếp, từ quá trình kết hợp các thành phần cụ thể với các lượng cụ thể. Thuật ngữ "dược dụng" có nghĩa là chất mang, chất pha loãng hoặc tá dược cần phải tương thích với các thành phần khác của chế phẩm và không gây hại cho đối tượng nhận chúng.

Thuật ngữ "điều trị" và "sự điều trị" dùng để chỉ cả phương pháp điều trị trị liệu và/hoặc điều trị phòng ngừa hoặc ngăn ngừa bệnh, trong đó đối tượng cần được ngăn ngừa hoặc làm chậm (làm giảm) sự thay đổi sinh lý hoặc rối loạn không mong muốn, như, ví dụ, sự phát triển hoặc lan rộng của bệnh ung thư. Đối với các mục đích của sáng chế này, các kết quả lâm sàng có ích hoặc được mong đợi bao gồm, nhưng không giới hạn ở, làm dịu các triệu chứng, thu nhỏ phạm vi bệnh hoặc rối loạn, làm ổn định (tức là, không làm xấu đi) trạng thái của bệnh hoặc rối loạn, trì hoãn hoặc làm chậm sự tiến triển của bệnh, cải thiện hoặc giảm trạng thái bệnh hoặc rối loạn, và làm thuyên giảm (một phần hoặc toàn bộ), dễ phát hiện hoặc khó phát hiện. "Sự điều trị" cũng có thể có nghĩa là kéo dài sự sống so với sự sống mong muốn nếu không nhận điều trị. Các đối tượng cần điều trị bao gồm các đối tượng đã mắc bệnh hoặc rối loạn cũng như các đối tượng có khuynh hướng mắc bệnh hoặc rối loạn hoặc các đối tượng mà bệnh hoặc rối loạn cần phải được ngăn ngừa.

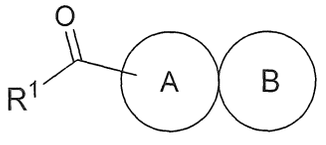
Cụm từ "lượng có tác dụng trị liệu" hoặc “lượng có tác dụng” có nghĩa là lượng hợp chất theo sáng chế (i) điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh, tình trạng bệnh lý, hoặc rối loạn

cụ thể, (ii) làm giảm, cải thiện, hoặc loại bỏ một hoặc nhiều triệu chứng của bệnh, tình trạng bệnh lý, hoặc rối loạn cụ thể, hoặc (iii) ngăn chặn hoặc trì hoãn sự khởi phát của một hoặc nhiều triệu chứng của bệnh, tình trạng bệnh lý, hoặc rối loạn cụ thể được mô tả trong bản mô tả này. Để điều trị ung thư, độ hiệu nghiệm có thể được đo bằng cách, ví dụ, ước tính thời gian tiến triển bệnh (TTP) và/hoặc xác định mức độ đáp ứng (RR).

Thuật ngữ "độ sinh khả dụng" dùng để chỉ độ khả dụng toàn thân (tức là, nồng độ trong máu/huyết tương) của lượng cho trước của thuốc được sử dụng cho bệnh nhân. Độ sinh khả dụng là thuật ngữ tuyệt đối chỉ số đo của cả thời gian (tốc độ) và tổng lượng (mức độ) thuốc đạt sự tuần hoàn chung từ dạng liều lượng được sử dụng.

Chất ức chế kinaza RIP1

Sáng chế đề cập đến hợp chất mới có công thức tổng quát I:



(I)

hoặc các muối dược dụng của nó, trong đó:

$R^1$ được chọn từ nhóm bao gồm $C_1$-$C_6$ alkyl, $C_3$-$C_6$ xycloalkyl, $C_1$-$C_6$ alkoxy, $C_1$-$C_6$ haloalkyl, $C_1$-$C_6$ haloalkoxy, $C_1$-$C_6$ alkyl-$N(R^N)_2$, phenyl, benzyl, heteroxyclyl có 4 đến 8 cạnh và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh; trong đó $R^1$ được liên kết với carbonyl liền kề bởi nguyên tử cacbon, và trong đó $R^1$ tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm F, Cl, Br, $C_1$-$C_6$ alkyl, $C_3$-$C_6$ xycloalkyl, $C_1$-$C_6$ alkoxy, $C_1$-$C_6$ haloalkyl, $C_1$-$C_6$ haloalkoxy, $C_1$-$C_6$ alkyl-$N(R^N)_2$, hydroxyl, hydroxymetyl, xyano, xyanometyl, xyanoetyl, $C(O)C_1$-$C_6$ alkyl, phenyl, benzyl, $CH_2$-($C_3$-$C_6$ xycloalkyl), heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, và $CH_2$-(heteroaryl có 5 đến 6 cạnh);

mỗi $R^N$ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, $C_1$-$C_6$ alkyl, $C_3$-$C_6$ xycloalkyl, $C_1$-$C_6$ alkoxy, và $C_1$-$C_6$ haloalkyl; hoặc hai $R^N$ có thể cùng với N liền kề tạo ra vòng có 4 đến 6 cạnh;

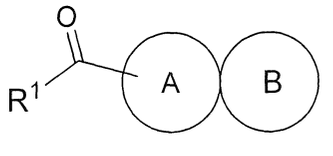
vòng A là heteroaryl có 5 cạnh có, chỉ ở dạng các nguyên tử khác loại, (i) hai hoặc ba nguyên tử nitơ, (ii) một nguyên tử nitơ và một nguyên tử oxy, hoặc (iii) một nguyên tử nitơ và một nguyên tử lưu huỳnh; trong đó vòng A này được liên kết với carbonyl liền kề bởi nguyên tử cacbon; và

vòng B là xycloalkyl có 4 đến 8 cạnh, hoặc heteroxyclyl có 4 đến 8 cạnh có 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm nitơ, oxy và lưu huỳnh; trong đó vòng B này được thế theo (a), (b), hoặc cả (a) và (b):

(a) 1 đến 2 phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, đơteri, hydroxy, $C_1$-$C_6$ alkyl, $C_1$-$C_6$ haloalkyl, $C_3$-$C_6$ xycloalkyl, $C_1$-$C_6$ alkoxy, $C_1$-$C_6$ haloalkoxy, $C_1$-$C_6$ thioalkyl, $C_1$-$C_6$ alkyl-$N(R^N)_2$, và xyano; trong đó hai phần tử thế $C_1$-$C_6$ alkyl có thể cùng nhau dùng cho vòng có cầu nối hoặc vòng có vòng spiro; và trong đó nếu nguyên tử nitơ trong vòng B được thế, thì phần tử thế không phải là halogen, xyano, hoặc $C_1$-$C_6$ alkoxy, $C_1$-$C_6$ haloalkoxy hoặc $C_1$-$C_6$ thioalkyl có nguyên tử oxy hoặc nguyên tử lưu huỳnh được liên kết trực tiếp với nguyên tử nitơ;

(b) 1 phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm $C_1$-$C_6$ alkyl, $C_1$-$C_6$ haloalkyl, $C_3$-$C_6$ xycloalkyl, $C_1$-$C_6$ alkoxy, $C_1$-$C_6$ haloalkoxy, $C_1$-$C_6$ thioalkyl, $C_1$-$C_6$ alkyl-$N(R^N)_2$, phenyl, benzyl, $CH_2$-($C_3$-$C_6$ xycloalkyl), $CH_2CH_2$-($C_3$-$C_6$ xycloalkyl), $CH_2$-(heteroxyclyl có 4 đến 6 cạnh), $CH_2CH_2$-(heteroxyclyl có 4 đến 6 cạnh), heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, và $CH_2$-(heteroaryl có 5 đến 6 cạnh); trong đó khi vòng phenyl hoặc vòng heteroaryl có 5 đến 6 cạnh có mặt thì nó có thể được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, $C_1$-$C_4$ alkyl, $C_1$-$C_4$ haloalkyl, $C_1$-$C_4$ alkoxy, $C_1$-$C_4$ haloalkoxy, và xyano.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I:



(I)

hoặc các muối dược dụng của nó, trong đó:

$R^1$ được chọn từ nhóm bao gồm $C_1$-$C_6$ alkyl, $C_3$-$C_6$ xycloalkyl, $C_1$-$C_6$ alkoxy, $C_1$-$C_6$ haloalkyl, $C_1$-$C_6$ haloalkoxy, $C_1$-$C_6$ alkyl-$N(R^N)_2$, phenyl, benzyl, heteroxyclyl 4 đến 6 cạnh và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh; trong đó $R^1$ được liên kết với carbonyl liền kề bởi nguyên tử cacbon, và trong đó $R^1$ tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm F, Cl, metyl, etyl, hydroxyl, hydroxymetyl, metoxymetyl, xyano, triflometyl, diflometoxy và triflometoxy.

mỗi $R^N$ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, $C_1$-$C_6$ alkyl, $C_3$-$C_6$ xycloalkyl, $C_1$-$C_6$ alkoxy, và $C_1$-$C_6$ haloalkyl; hoặc hai $R^N$ có thể cùng với N liền kề tạo ra vòng có 4 đến 6 cạnh;

vòng A là heteroaryl có 5 cạnh có, chỉ ở dạng các nguyên tử khác loại, (i) hai hoặc ba nguyên tử nitơ, (ii) một nguyên tử nitơ và một nguyên tử oxy, hoặc (iii) một nguyên tử nitơ và một nguyên tử lưu huỳnh; trong đó vòng A này được liên kết với carbonyl liền kề bởi nguyên tử cacbon; và

vòng B là xycloalkyl có 4 đến 8 cạnh, hoặc heteroxyclyl có 4 đến 8 cạnh có 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm nitơ, oxy và lưu huỳnh; trong đó vòng B này được thế theo (a), (b), hoặc cả (a) và (b):

(a) 1 đến 2 phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, $C_1$-$C_6$ alkyl, $C_1$-$C_6$ haloalkyl, $C_3$-$C_6$ xycloalkyl, $C_1$-$C_6$ alkoxy, $C_1$-$C_6$ haloalkoxy, $C_1$-$C_6$ thioalkyl, $C_1$-$C_6$ alkyl-$N(R^N)_2$, và xyano; trong đó hai phần tử thế $C_1$-$C_6$ alkyl có thể cùng nhau dùng cho vòng có cầu nối hoặc vòng có vòng spiro; và trong đó nếu nguyên tử nitơ trong vòng B được thế, thì phần tử thế không phải là halogen, xyano, hoặc $C_1$-$C_6$ alkoxy, $C_1$-$C_6$ haloalkoxy hoặc $C_1$-$C_6$ thioalkyl có nguyên tử oxy hoặc nguyên tử lưu huỳnh được liên kết trực tiếp với nguyên tử nitơ;

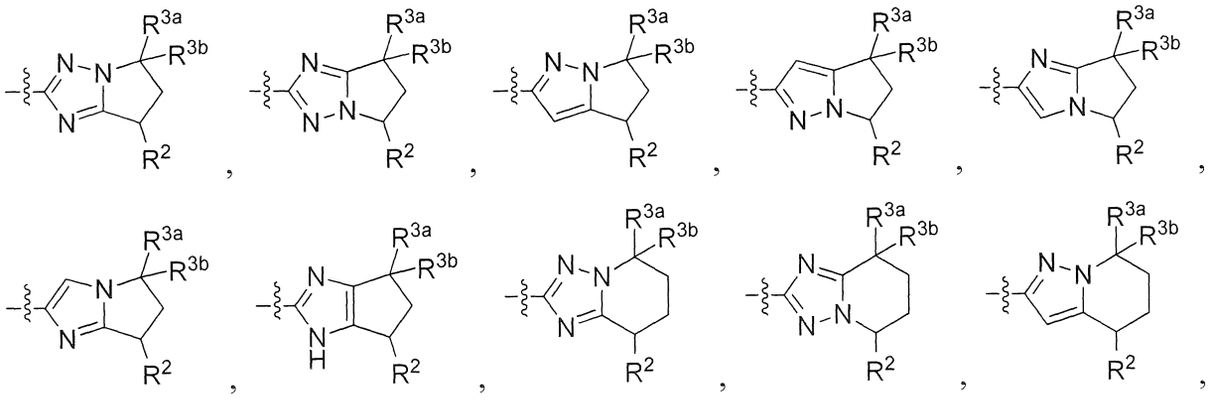
(b) 1 phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm $C_1$-$C_6$ alkyl, $C_1$-$C_6$ haloalkyl, $C_3$-$C_6$ xycloalkyl, $C_1$-$C_6$ alkoxy, $C_1$-$C_6$ haloalkoxy, $C_1$-$C_6$ thioalkyl, $C_1$-$C_6$ alkyl-$N(R^N)_2$, phenyl, benzyl, $CH_2$-($C_3$-$C_6$ xycloalkyl), $CH_2CH_2$-($C_3$-$C_6$ xycloalkyl), $CH_2$-(heteroxyclyl có 4 đến 6 cạnh), $CH_2CH_2$-(heteroxyclyl có 4 đến 6 cạnh), heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, và $CH_2$-(heteroaryl có 5 đến 6 cạnh); trong đó khi vòng phenyl có mặt thì nó có thể được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, $C_1$-$C_4$ alkyl, $C_1$-$C_4$ haloalkyl, $C_1$-$C_4$ alkoxy, $C_1$-$C_4$ haloalkoxy, xyano, và xyclopropyl.

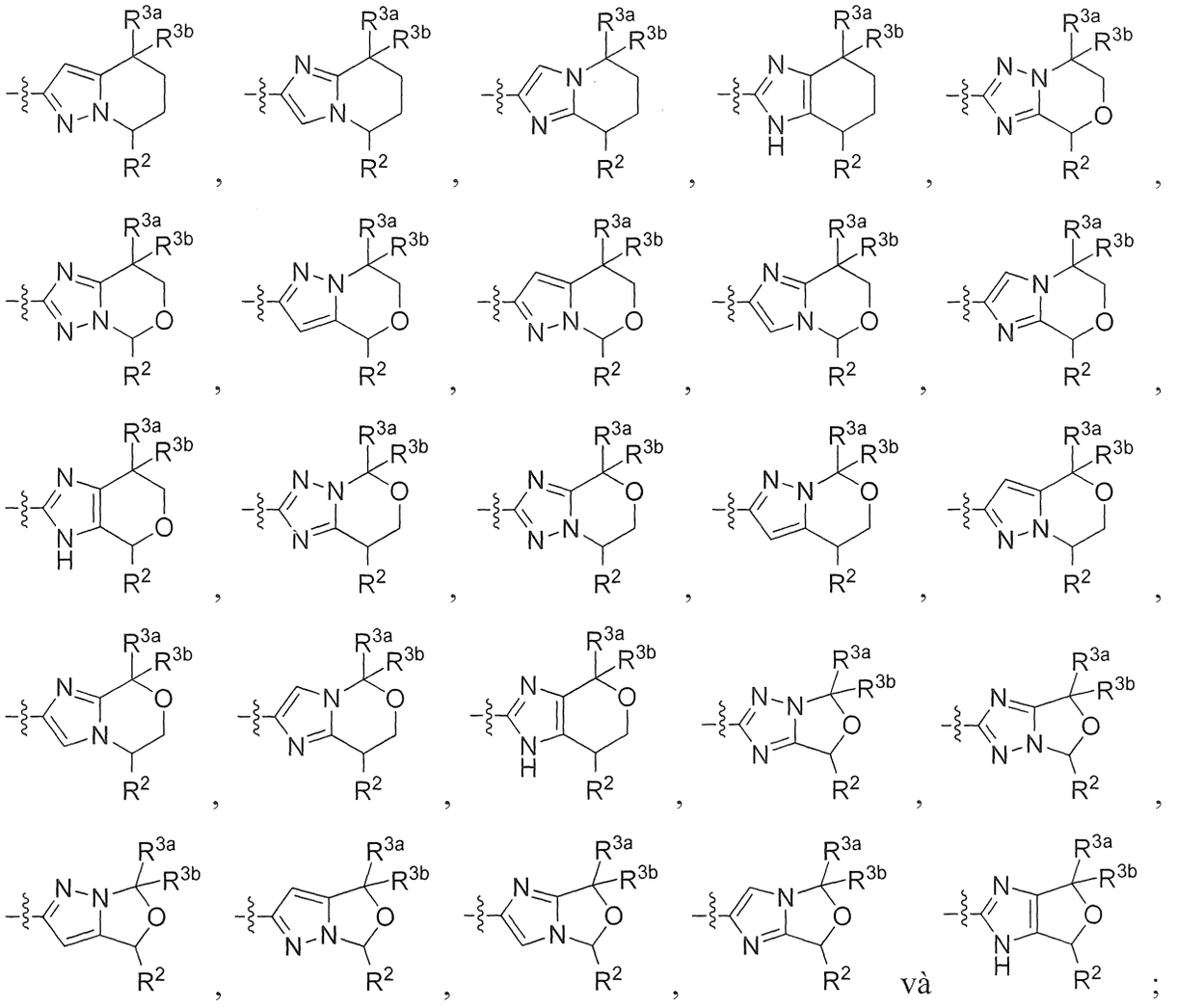
Theo một số phương án, $R^1$ được chọn từ nhóm bao gồm $C_1$-$C_6$ alkyl, $C_3$-$C_6$ xycloalkyl, $C_1$-$C_6$ haloalkyl, phenyl, benzyl, oxtetanyl, oxabixyclo[3.1.0]hexan-6-yl, thienyl và pyrazolyl; trong đó $R^1$ tùy ý được thế bằng: (i) một phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm F, Cl, metyl, hydroxyl, hydroxymetyl, xyano và triflometyl, hoặc (ii) hai phần tử thế F. Theo một số phương án trong số các phương án ở trên, $R^1$ là $C_1$-$C_6$ alkyl.

Theo một số phương án, $R^1$ là $C_1$-$C_4$ alkyl. Theo một số phương án, $R^1$ là $C_3$-$C_5$ xycloalkyl. Theo một số phương án, $R^1$ là $C_3$-$C_4$ xycloalkyl. Theo một số phương án, $R^1$ là metyl. Theo một số phương án, $R^1$ là etyl. Theo một số phương án, $R^1$ là $CF_3CH_2$. Theo một số phương án, $R^1$ là 2-propyl. Theo một số phương án, $R^1$ là tert-butyl. Theo một số phương án, $R^1$ là (2-hydroxy)-2-propyl. Theo một số phương án, $R^1$ là (2-xyano)-2-propyl. Theo một số phương án, $R^1$ là $C_1$-$C_6$ haloalkyl. Theo một số phương án, $R^1$ là $C_1$-$C_4$ haloalkyl. Theo một số phương án, $R^1$ là xyclopropyl. Theo một số phương án, $R^1$ là mono- hoặc di-floxyclopropyl. Theo một số phương án, $R^1$ là 1-floxyclopropyl. Theo một số phương án, $R^1$ là 2-floxyclopropyl. Theo một số phương án, $R^1$ là 2,2-difloxyclopropyl. Theo một số phương án, $R^1$ là 1-(triflometyl)xyclopropyl. Theo một số phương án, $R^1$ là 1-metylxyclopropyl. Theo một số phương án, $R^1$ là 1-(hydroxymetyl)xyclopropyl. Theo một số phương án, $R^1$ là xyclobutyl. Theo một số phương án, $R^1$ là xyclopentyl. Theo một số phương án, $R^1$ là phenyl. Theo một số phương án, $R^1$ là benzyl. Theo một số phương án, $R^1$ là oxetan-3-yl. Theo một số phương án, $R^1$ là 3-metyloxetan-3-yl. Theo một số phương án, $R^1$ là oxabixyclo[3.1.0]hexan-6-yl. Theo một số phương án, $R^1$ là 2-pyridyl. Theo một số phương án, $R^1$ là 1-metylpyrazol-4-yl. Theo một số phương án, $R^1$ là 2-thienyl.

Theo một số phương án, mỗi $R^N$ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H và $C_1$-$C_6$ alkyl. Theo một số phương án, mỗi $R^N$ là $C_1$-$C_4$ alkyl. Theo một số phương án, mỗi $R^N$ là metyl.

Theo một số phương án của công thức (I), $R^1$ là như được định nghĩa ở trên, và vòng A và vòng B cùng được chọn từ nhóm bao gồm:





trong đó:

$R^2$ được chọn từ nhóm bao gồm H, $C_1$-$C_6$ alkyl, $C_1$-$C_6$ haloalkyl, $C_3$-$C_6$ xycloalkyl, $C_1$-$C_6$ alkoxy, $C_1$-$C_6$ haloalkoxy, $C_1$-$C_6$ thioalkyl, phenyl, benzyl, $CH_2$-($C_3$-$C_6$ xycloalkyl), $CH_2CH_2$-($C_3$-$C_6$ xycloalkyl), $CH_2$-(heteroxyclyl có 4 đến 6 cạnh), $CH_2CH_2$-(heteroxyclyl có 4 đến 6 cạnh), heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, và $CH_2$-(heteroaryl có 5 đến 6 cạnh); trong đó khi vòng phenyl có mặt thì nó có thể được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, $C_1$-$C_4$ alkyl, $C_1$-$C_4$ haloalkyl, $C_1$-$C_4$ alkoxy, $C_1$-$C_4$ haloalkoxy, và xyano; và

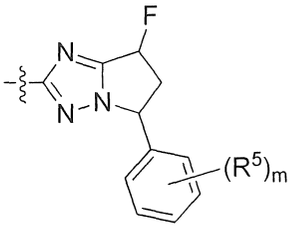
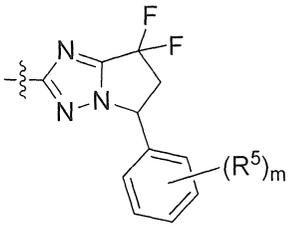
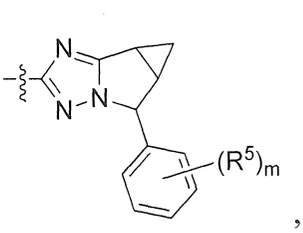
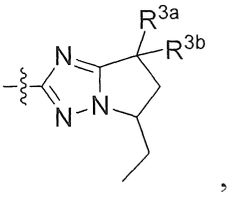
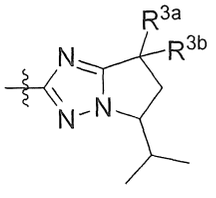
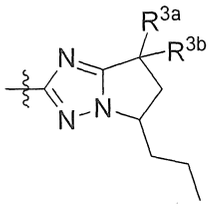
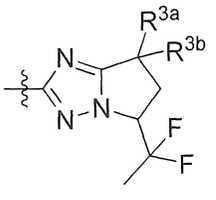
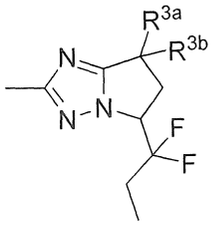
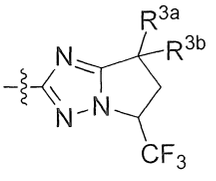
$R^{3a}$ và $R^{3b}$ được chọn như sau:

(i) một trong số $R^{3a}$ và $R^{3b}$ là H, và nhóm kia được chọn từ nhóm bao gồm D, F, Cl, OH, CN, $C_1$-$C_4$ alkyl, $C_1$-$C_4$ haloalkyl, xyclopropyl, $C_1$-$C_4$ alkoxy và $C_1$-$C_4$ haloalkoxy;

(ii) một trong số $R^{3a}$ và $R^{3b}$ được chọn từ nhóm bao gồm D, F, Cl, OH, CN và metyl, với điều kiện $R^{3a}$ và $R^{3b}$ không thể đều là OH hoặc CN; hoặc

(iii) $R^{3a}$ và $R^{3b}$ cùng nhau tạo ra xyclopropyl.

Theo một số phương án của công thức (I), $R^1$ là như được định nghĩa ở trên, và vòng A và vòng B cùng nhau được chọn từ nhóm bao gồm:


,

,

,

,

,

,

,

và

;

trong đó

$R^{3a}$ và $R^{3b}$ được chọn như sau:

(i) một trong số $R^{3a}$ và $R^{3b}$ là H, và nhóm kia được chọn từ nhóm bao gồm D, F, Cl, OH, CN, $C_1$-$C_4$ alkyl, $C_1$-$C_4$ haloalkyl, xyclopropyl, $C_1$-$C_4$ alkoxy và $C_1$-$C_4$ haloalkoxy;

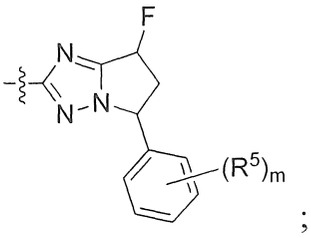
(ii) một trong số $R^{3a}$ và $R^{3b}$ được chọn từ nhóm bao gồm D, F, Cl, OH, CN và metyl, với điều kiện $R^{3a}$ và $R^{3b}$ không thể đều là OH hoặc CN; hoặc

(iii) $R^{3a}$ và $R^{3b}$ cùng nhau tạo ra xyclopropyl;

mỗi $R^5$ được chọn từ nhóm bao gồm H, F, Cl, $C_1$-$C_6$ alkyl, $C_1$-$C_6$ haloalkyl, $C_1$-$C_6$ alkoxy và $C_1$-$C_6$ haloalkoxy; và

m bằng 1, 2 hoặc 3.

Theo một số phương án của công thức (I), $R^1$ là như được định nghĩa ở trên, và vòng A và vòng B cùng nhau là:



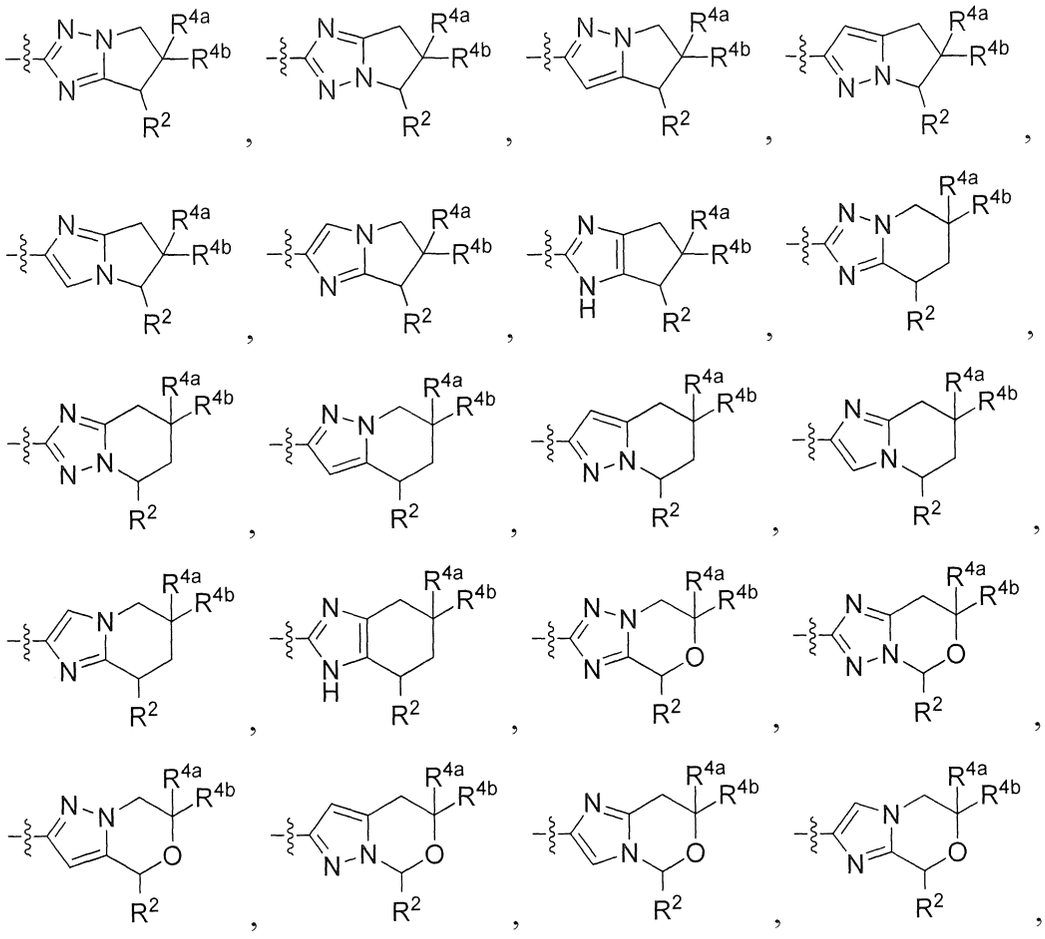
;

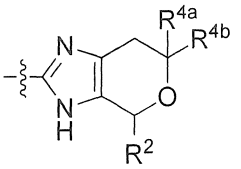
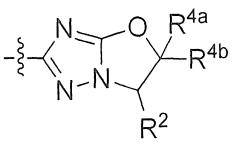
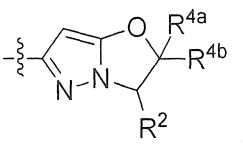
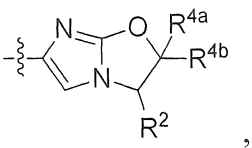
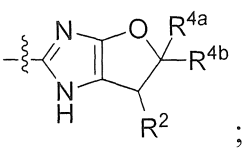
trong đó:

mỗi $R^5$ được chọn từ nhóm bao gồm H, F, Cl, $C_1$-$C_6$ alkyl, $C_1$-$C_6$ haloalkyl, $C_1$-$C_6$ alkoxy và $C_1$-$C_6$ haloalkoxy; và

m bằng 1, 2 hoặc 3.

Theo một số phương án của công thức (I), $R^1$ là như được định nghĩa ở trên, và vòng A và vòng B cùng nhau được chọn từ nhóm bao gồm:








;

trong đó

$R^2$ được chọn từ nhóm bao gồm H, $C_1$-$C_6$ alkyl, $C_1$-$C_6$ haloalkyl, $C_3$-$C_6$ xycloalkyl, $C_1$-$C_6$ alkoxy, $C_1$-$C_6$ haloalkoxy, $C_1$-$C_6$ thioalkyl, phenyl, benzyl, $CH_2$-($C_3$-$C_6$ xycloalkyl), $CH_2CH_2$-($C_3$-$C_6$ xycloalkyl), $CH_2$-(heteroxyclyl có 4 đến 6 cạnh), $CH_2CH_2$-(heteroxyclyl có 4 đến 6 cạnh), heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, và $CH_2$-(heteroaryl có 5 đến 6 cạnh); trong đó khi vòng phenyl có mặt thì nó có thể được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, $C_1$-$C_4$ alkyl, $C_1$-$C_4$ haloalkyl, $C_1$-$C_4$ alkoxy, $C_1$-$C_4$ haloalkoxy, và xyano;

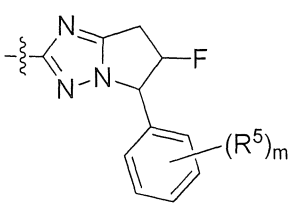
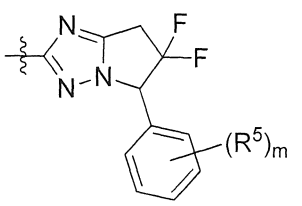
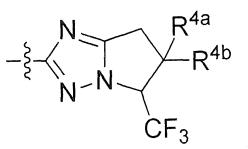
$R^{4a}$ và $R^{4b}$ được chọn như sau:

(i) một trong số $R^{4a}$ và $R^{4b}$ là H, và nhóm kia được chọn từ nhóm bao gồm D, F, Cl, OH, CN, $C_1$-$C_4$ alkyl, $C_1$-$C_4$ haloalkyl, xyclopropyl, $C_1$-$C_4$ alkoxy và $C_1$-$C_4$ haloalkoxy; hoặc

(ii) một trong số $R^{4a}$ và $R^{4b}$ được chọn từ nhóm bao gồm D, F, Cl và metyl; và

mỗi $R^5$ được chọn từ nhóm bao gồm H, F, Cl, $C_1$-$C_6$ alkyl, $C_1$-$C_6$ haloalkyl, $C_1$-$C_6$ alkoxy và $C_1$-$C_6$ haloalkoxy.

Theo một số phương án của công thức (I), $R^1$ là như được định nghĩa ở trên, và vòng A và vòng B cùng nhau được chọn từ nhóm bao gồm:



và

;

trong đó:

$R^{4a}$ và $R^{4b}$ được chọn như sau:

(i) một trong số $R^{4a}$ và $R^{4b}$ là H, và nhóm kia được chọn từ nhóm bao gồm D, F, Cl, OH, CN, $C_1$-$C_4$ alkyl, $C_1$-$C_4$ haloalkyl, xyclopropyl, $C_1$-$C_4$ alkoxy và $C_1$-$C_4$ haloalkoxy; hoặc

(ii) một trong số $R^{4a}$ và $R^{4b}$ được chọn từ nhóm bao gồm D, F, Cl và metyl;

mỗi $R^5$ được chọn từ nhóm bao gồm H, F, Cl, $C_1$-$C_6$ alkyl, $C_1$-$C_4$ haloalkyl, $C_1$-$C_4$ alkoxy và $C_1$-$C_4$ haloalkoxy; và

m bằng 1, 2 hoặc 3.

Theo một số phương án trong số các phương án ở trên, $R^2$ là phenyl. Theo một số phương án, $R^2$ là mono- hoặc diflophenyl. Theo một số phương án, $R^2$ là mono- hoặc diclophenyl. Theo một số phương án trong số các phương án ở trên, $R^2$ là pyridinyl. Theo một số phương án trong số các phương án ở trên, $R^2$ là pyridinyl được thế clo. Theo một số phương án trong số các phương án ở trên, $R^2$ là pyridinyl được thế flo. Theo một số phương án trong số các phương án ở trên, $R^2$ là pyrazolyl. Theo một số phương án trong số các phương án ở trên, $R^2$ là 1-metyl-1H-pyrazol-4-yl. Theo một số phương án trong số các phương án ở trên, $R^2$ là 4-clo-1-metyl-1H-pyrazol-3-yl.

Theo một số phương án trong số các phương án ở trên, mỗi $R^{3a}$ và $R^{3b}$ đều là H. Theo một số phương án trong số các phương án ở trên, $R^{3a}$ là H và $R^{3b}$ là F. Theo một số phương án trong số các phương án ở trên, $R^{3a}$ là H và $R^{3b}$ là Cl. Theo một số phương án trong số các phương án ở trên, mỗi $R^{3a}$ và $R^{3b}$ đều là F. Theo một số phương án trong số các phương án ở trên, mỗi $R^{3a}$ và $R^{3b}$ đều là Cl. Theo một số phương án trong số các phương án ở trên, mỗi $R^{3a}$ và $R^{3b}$ đều là metyl. Theo một số phương án trong số các phương án ở trên, $R^{3a}$ là metyl và $R^{3b}$ là F. Theo một số phương án trong số các phương án ở trên, $R^{3a}$ là metyl và $R^{3b}$ là Cl. Theo một số phương án trong số các phương án ở trên, $R^{3a}$ là metyl và $R^{3b}$ là OH. Theo một số phương án trong số các phương án ở trên, $R^{3a}$ là metyl và $R^{3b}$ là CN. Theo một số phương án trong số các phương án ở trên, mỗi $R^{3a}$ và $R^{3b}$ đều là D. Theo một số phương án trong số các phương án ở trên, $R^{3a}$ là H và $R^{3b}$ là D. Theo một số phương án trong số các phương án ở trên, $R^{3a}$ là D và $R^{3b}$ là F. Theo một số phương án trong số các phương án ở trên, $R^{3a}$ là D và $R^{3b}$ là Cl. Theo một số phương án trong số các phương án ở trên, $R^{3a}$ là D và $R^{3b}$ là metyl.

Theo một số phương án trong số các phương án ở trên, mỗi $R^{4a}$ và $R^{4b}$ đều là H. Theo một số phương án trong số các phương án ở trên, một trong số $R^{4a}$ là H và $R^{4b}$ là

F. Theo một số phương án trong số các phương án ở trên, một trong số $R^{4a}$ là H và $R^{4b}$ là metyl. Theo một số phương án trong số các phương án ở trên, một trong số $R^{4a}$ là H và $R^{4b}$ là Cl. Theo một số phương án trong số các phương án ở trên, mỗi $R^{4a}$ và $R^{4b}$ đều là F. Theo một số phương án trong số các phương án ở trên, mỗi $R^{4a}$ và $R^{4b}$ đều là D. Theo một số phương án trong số các phương án ở trên, $R^{4a}$ là H và $R^{4b}$ là D. Theo một số phương án trong số các phương án ở trên, $R^{4a}$ là D và $R^{4b}$ là F. Theo một số phương án trong số các phương án ở trên, $R^{4a}$ là D và $R^{4b}$ là Cl.

Theo một số phương án trong số các phương án ở trên, $R^5$ được chọn từ nhóm bao gồm H, F, Cl, $CH_3$, $CH_2CH_3$, $OCH_3$, $CF_3$, $OCF_3$, $CF_2H$, và $OCF_2H$.

Theo một số phương án trong số các phương án ở trên, m bằng 0. Theo một số phương án, m bằng 1. Theo một số phương án, m bằng 2.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất được chọn từ các hợp chất trong bảng 1 dưới đây hoặc muối dược dụng của chúng. Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất trong bảng 1 có $K_i$ thấp hơn 100nM trong thử nghiệm RIP1K sinh hóa hoặc nền tế bào, bao gồm như được mô tả trong bản mô tả này. Theo một phương án khác, hợp chất trong bảng 1 có $K_i$ thấp hơn 50nM trong thử nghiệm RIP1K sinh hóa hoặc nền tế bào, bao gồm như được mô tả trong bản mô tả này. Theo một phương án khác nữa, hợp chất trong bảng 1 có $K_i$ thấp hơn 25nM trong thử nghiệm RIP1K sinh hóa hoặc nền tế bào, bao gồm như được mô tả trong bản mô tả này. Theo một phương án khác nữa, hợp chất trong bảng 1 có $K_i$ thấp hơn 10nM trong thử nghiệm RIP1K sinh hóa hoặc nền tế bào, bao gồm như được mô tả trong bản mô tả này.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất được chọn từ các hợp chất trong bảng 2 dưới đây hoặc muối dược dụng của chúng. Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất trong bảng 2 có $K_i$ thấp hơn 100nM trong thử nghiệm RIP1K sinh hóa hoặc nền tế bào, bao gồm như được mô tả trong bản mô tả này. Theo một phương án khác, hợp chất trong bảng 2 có $K_i$ thấp hơn 50nM trong thử nghiệm RIP1K sinh hóa hoặc nền tế bào, bao gồm như được mô tả trong bản mô tả này. Theo một phương án khác nữa, hợp chất trong bảng 2 có $K_i$ thấp hơn 25nM trong thử nghiệm RIP1K sinh hóa hoặc nền tế bào, bao gồm như được mô tả trong bản mô tả này. Theo một phương án khác nữa, hợp chất trong bảng 2 có $K_i$ thấp hơn 10nM trong thử nghiệm RIP1K sinh hóa hoặc nền tế bào, bao gồm như được mô tả trong bản mô tả này.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến chất đồng phân lập thể đơn lẻ của hợp chất trong bảng 1 hoặc bảng 2, như được mô tả đặc điểm bằng cách viện dẫn đến sự tách và phân lập không đối xứng của nó (ví dụ, như được mô tả trong các Ví dụ bằng phương pháp SFC không đối xứng).

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất có công thức I như được mô tả theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, hoặc muối dược dụng của nó, và một hoặc nhiều chất mang hoặc tá dược dược dụng. Các phương án cụ thể bao gồm dược phẩm thích hợp để phân phối qua đường miệng.

Sáng chế cũng đề cập đến dược phẩm dùng qua đường miệng chứa hợp chất có công thức I như được mô tả theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, hoặc muối dược dụng của nó, và một hoặc nhiều chất mang hoặc tá dược dược dụng thích hợp để phân phối qua đường miệng.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến việc sử dụng hợp chất có công thức I như được mô tả theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, hoặc muối dược dụng của nó, để điều trị các bệnh và rối loạn thoái hóa thần kinh. Theo một số phương án, các bệnh và rối loạn cần được điều trị là các bệnh synuclein như bệnh Parkinson, bệnh sa sút trí tuệ thể Lewy, bệnh teo đa hệ thống, hội chứng Parkinson-plus. Theo một số phương án, các bệnh và rối loạn cần được điều trị là hội chứng đám rối tau như bệnh Alzheimer và bệnh sa sút trí tuệ trán-thái dương. Theo một số phương án, các bệnh và rối loạn cần được điều trị là bệnh hủy myelin như bệnh đa xơ cứng.

Theo một số phương án, các bệnh và rối loạn cần được điều trị là các bệnh thoái hóa thần kinh khác như bệnh xơ cứng teo cơ một bên, bệnh teo cơ tủy, bệnh xơ cứng một bên nguyên phát, bệnh Huntington, chứng thiếu máu cục bộ, và đột quỵ. Các ví dụ khác về bệnh thoái hóa thần kinh cần được điều trị như được đề cập đến trong bản mô tả bao gồm, nhưng không giới hạn ở, xuất huyết trong sọ não, xuất huyết não, bệnh loạn dưỡng cơ, bệnh teo cơ tiến triển, bệnh liệt hành não giả, bệnh liệt hành não tiến triển, bệnh teo cơ tủy, bệnh teo cơ di truyền, bệnh thần kinh ngoại biên, bệnh liệt trên nhân tiến triển, bệnh thoái hóa hạch nền-vỏ não, và các bệnh hủy myelin.

Theo một số phương án, bệnh hoặc rối loạn cần được điều trị là bệnh Alzheimer. Theo một số phương án, bệnh hoặc rối loạn cần được điều trị là bệnh Parkinson. Theo một số phương án, bệnh hoặc rối loạn cần được điều trị là bệnh Huntington. Theo một

số phương án, bệnh hoặc rối loạn cần được điều trị là bệnh đa xơ cứng. Theo một số phương án, bệnh hoặc rối loạn cần được điều trị là bệnh xơ cứng teo cơ một bên (ALS). Theo một số phương án, bệnh hoặc rối loạn cần được điều trị là bệnh teo cơ tủy (SMA).

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến việc sử dụng hợp chất có công thức I như được mô tả theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên, hoặc muối dược dụng của nó, để điều trị các bệnh và rối loạn viêm. Theo một số phương án, bệnh hoặc rối loạn cần được điều trị được chọn từ nhóm bao gồm bệnh viêm ruột (bao gồm bệnh Crohn và bệnh viêm loét đại tràng), bệnh vảy nến, bệnh bong võng mạc, bệnh viêm võng mạc sắc tố, bệnh thoái hóa điểm vàng, bệnh viêm tụy, bệnh viêm da tạng dị ứng, bệnh viêm khớp (bao gồm bệnh viêm khớp dạng thấp, bệnh viêm xương khớp, bệnh viêm đốt sống, bệnh gút, bệnh viêm khớp tự phát thiếu niên khởi phát hệ thống (SoJIA), bệnh viêm khớp vảy nến), bệnh luput ban đỏ hệ thống (SLE), hội chứng Sjogren, xơ cứng bì hệ thống, hội chứng kháng phospholipit (APS), bệnh viêm mạch, phá hủy gan/bệnh gan (bệnh viêm gan nhiễm mỡ không do rượu, bệnh viêm gan nhiễm mỡ do rượu, bệnh viêm gan tự miễn, bệnh gan-ống gan tự miễn, bệnh viêm xơ đường mật nguyên phát (PSC), ngộ độc axetaminophen, ngộ độc gan), phá hủy/tổn thương thận (viêm thận, ghép thận, phẫu thuật, sử dụng thuốc hại thận ví dụ, xisplatin, tổn thương thận cấp tính (AKI), bệnh Celiac, bệnh xuất huyết giảm tiểu cầu tự phát tự miễn, chứng thải bỏ mô ghép, tổn thương tái tưới máu do thiếu máu cục bộ ở các cơ quan rắn, nhiễm trùng huyết, hội chứng đáp ứng viêm hệ thống (SIRS), tai biến mạch máu não (CVA, đột quỵ), nhồi máu cơ tim (MI), xơ vữa động mạch, bệnh Huntington, bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, bệnh xơ cứng teo cơ một bên (ALS), bệnh teo cơ tủy (SMA), bệnh dị ứng (bao gồm bệnh hen và bệnh viêm da tạng dị ứng), bệnh đa xơ cứng, bệnh tiểu đường typ I, bệnh u hạt Wegener, bệnh u hạt trong phổi, bệnh Behcet, hội chứng sốt liên quan đến enzym chuyển hóa interleukin-1 (ICE, còn được biết đến là caspaza-1), bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD), hội chứng liên quan đến thụ thể yếu tố hoại tử khối u theo chu kỳ (TRAPS), bệnh viêm nha chu, hội chứng thiếu hụt NEMO (hội chứng thiếu hụt gen điều biến thiết yếu F-kappa-B (còn được biết đến là IKK gamma hoặc IKKG)), thiếu hụt HOIL-1 ((còn được biết đến là RBCKl) thiếu hụt ubiquitin ligaza-1 của IRP2 được heme-oxy hóa), hội chứng thiếu hụt phức hợp lắp ghép chuỗi ubiquitin tuyến tính (LUBAC), bệnh máu ác tính và bệnh ác tính cơ quan rắn, bệnh nhiễm vi khuẩn và nhiễm virut (như lao và cúm), và bệnh rối loạn tích trữ trong lysosom (cụ thể, bệnh Gaucher,

và bao gồm bệnh GM2, bệnh rối loạn tích trữ gangliosit (Gangliosidosis), bệnh rối loạn tích trữ Alpha-mannoza, rối loạn suy giảm chức năng thần kinh (Aspartylglucosaminuria), bệnh rối loạn tích trữ Cholesteryl Este, bệnh thiếu hụt Hexosaminidaza A mạn tính, bệnh rối loạn tích trữ xystin (Cystinosis), bệnh Danon, bệnh Fabry, bệnh Farber, bệnh rối loạn tích trữ fucosidaza (Fucosidosis), bệnh rối loạn tích trữ galactosialit (Galactosialidosis), bệnh rối loạn tích trữ gangliosit GM1 (GM1 gangliosidosis), bệnh rối loạn tích trữ mucolipit (Mucolipidosis), bệnh rối loạn tích trữ axit sialic tự do ở trẻ em, bệnh thiếu hụt Hexosaminidaza A ở thiếu niên, bệnh Krabbe, bệnh thiếu hụt axit lipaza trong lysosom, bệnh loạn dưỡng chất rắn nhược sắc, bệnh rối loạn tích trữ mucopolysacarit, bệnh thiếu hụt đa sulfataza, bệnh Niemann-Pick, bệnh rối loạn tích trữ xeroit lipofusin trong nơron thần kinh, bệnh Pompe, bệnh loãng xương tầm vóc ngắn (Pycnodysostosis), bệnh Sandhoff, bệnh Schindler, bệnh rối loạn tích trữ axit sialic, bệnh Tay-Sachs và bệnh Wolman).

Theo một số phương án, bệnh hoặc rối loạn cần được điều trị là bệnh viêm ruột. Theo một số phương án, bệnh hoặc rối loạn cần được điều trị là bệnh Crohn. Theo một số phương án, bệnh hoặc rối loạn cần được điều trị là bệnh viêm loét đại tràng. Theo một số phương án, bệnh hoặc rối loạn cần được điều trị là bệnh glôcôm. Theo một số phương án, bệnh hoặc rối loạn cần được điều trị là bệnh vảy nến. Theo một số phương án, bệnh hoặc rối loạn cần được điều trị là bệnh viêm khớp dạng thấp. Theo một số phương án, bệnh hoặc rối loạn cần được điều trị là bệnh viêm cột sống. Theo một số phương án, bệnh hoặc rối loạn cần được điều trị là bệnh viêm khớp tự phát thiếu niên. Theo một số phương án, bệnh hoặc rối loạn cần được điều trị là bệnh viêm xương khớp.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh hoặc rối loạn bằng lượng có tác dụng trị liệu của hợp chất có công thức I, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó bệnh hoặc rối loạn này liên quan đến chứng viêm và/hoặc hoại tử. Theo một số phương án, bệnh hoặc rối loạn nêu trên được chọn từ các bệnh và rối loạn cụ thể được trích dẫn trong bản mô tả này.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến phương pháp ức chế hoạt tính kinaza RIP1 bằng cách cho tế bào tiếp xúc với hợp chất có công thức I hoặc muối dược dụng của nó.

Dược phẩm và cách sử dụng

Sáng chế đề cập đến dược phẩm hoặc thuốc chứa hợp chất theo sáng chế (hoặc chất đồng phân lập thể, chất đồng phân hình học, chất hỗ biến, solvat, chất chuyển hóa, chất đồng vị, muối dược dụng, hoặc tiền dược chất của chúng), và chất mang, chất pha loãng hoặc tá dược không có tác dụng trị liệu, cũng như phương pháp sử dụng hợp chất theo sáng chế để bào chế các dược phẩm và thuốc này. Trong một ví dụ, hợp chất có công thức I có thể được phối trộn bằng cách trộn ở nhiệt độ môi trường ở độ pH thích hợp, và ở độ tinh khiết mong muốn, với chất mang có thể chấp nhận được về mặt sinh lý, tức là, chất mang không độc đối với đối tượng nhận ở các liều lượng và nồng độ được sử dụng thành dạng dùng thảo dược. Độ pH của dược phẩm này chủ yếu phụ thuộc vào cách sử dụng cụ thể và nồng độ cụ thể của hợp chất, nhưng tốt hơn là nằm trong khoảng từ 3 đến 8. Trong một ví dụ, hợp chất có công thức I được phối trộn trong dung dịch đệm axetat, ở độ pH = 5. Theo một phương án khác, hợp chất có công thức I vô trùng. Hợp chất này có thể được bảo quản, ví dụ, ở dạng dược phẩm rắn hoặc vô định hình, ở dạng dược phẩm được làm khô lạnh hoặc ở dạng dung dịch nước.

Dược phẩm được phối trộn, được định liều, và sử dụng theo cách phù hợp với thực tiễn y học tốt. Các yếu tố cần cân nhắc trong ngữ cảnh này bao gồm rối loạn cụ thể đang được điều trị, động vật có vú cụ thể đang được điều trị, tình trạng lâm sàng của từng bệnh nhân, nguyên nhân gây rối loạn, vị trí phân phối dược chất, phương pháp sử dụng, lịch trình sử dụng, và các yếu tố khác đã biết đối với các bác sĩ đa khoa. Theo một số phương án, "lượng có tác dụng" của hợp chất cần được sử dụng bị chi phối bởi các yếu tố cần cân nhắc này, và là lượng tối thiểu cần để ức chế hoạt tính kinaza RIP1 để mang lại tác dụng trị liệu ở động vật có vú đang được điều trị. Ngoài ra, lượng có tác dụng như vậy có thể thấp hơn lượng độc hại đối với tế bào bình thường, hoặc động vật có vú nói chung.

Trong một ví dụ, lượng có tác dụng về mặt dược lý của hợp chất theo sáng chế được sử dụng trong tĩnh mạch hoặc ngoài đường tiêu hóa sẽ nằm trong khoảng mỗi liều từ khoảng 0,1 đến 100 mg/kg, theo một cách khác từ khoảng 0,1 đến 20 mg/kg của trọng lượng cơ thể bệnh nhân trong một ngày, hoặc theo một cách khác từ khoảng 0,3 đến 15 mg/kg/ngày.

Theo một phương án khác, dạng đơn vị liều lượng dùng qua đường miệng, như viên nén và viên nang, tốt hơn là chứa hợp chất theo sáng chế với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 1 đến khoảng 1000 mg (ví dụ, 1mg, 5mg, 10mg, 15mg, 20mg, 25mg,

30mg, 40mg, 50mg, 100mg, 200mg, 250mg, 400mg, 500mg, 600mg, 700mg, 800mg, 900mg, hoặc 1000mg). Liều hằng ngày, theo một số phương án nhất định, được dùng ở dạng liều hằng ngày duy nhất hoặc trong các liều chia nhỏ từ hai đến sáu lần một ngày, hoặc ở dạng giải phóng duy trì. Trong trường hợp người lớn nặng 70kg, tổng liều hằng ngày thường nằm trong khoảng từ khoảng 7mg đến khoảng 1.400mg. Chế độ liều lượng này có thể được điều chỉnh để mang lại đáp ứng trị liệu tối ưu. Hợp chất này có thể được sử dụng ở chế độ từ 1 đến 4 lần trong một ngày, tốt hơn là một lần hoặc hai lần trong một ngày.

Theo một số phương án, hợp chất theo sáng chế ở liều thấp được sử dụng để mang lại lợi ích trị liệu trong khi giảm thiểu tối đa hoặc ngăn chặn các tác động gây hại.

Hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng bằng đường thích hợp bất kỳ, bao gồm qua đường miệng, cục bộ (bao gồm ở má và dưới lưỡi), trực tràng, âm đạo, áp da, ngoài đường tiêu hóa, dưới da, trong màng bụng, trong phổi, trong da, trong tủy mạc và gây tê ngoài màng cứng và trong mũi, và, nếu muốn điều trị khu trú, dùng trong thương tổn. Truyền ngoài đường tiêu hóa bao gồm dùng trong cơ, trong tĩnh mạch, trong động mạch, trong màng bụng, hoặc dưới da. Theo các phương án cụ thể, hợp chất có công thức I được sử dụng qua đường miệng. Theo các phương án cụ thể khác, hợp chất có công thức I được sử dụng trong tĩnh mạch.

Hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng ở dạng dùng thuận tiện bất kỳ, ví dụ, viên nén, bột, viên nang, dung dịch, dạng phân tán, hỗn dịch, sirô, thuốc xịt, thuốc đạn, gel, nhũ tương, cao dán, v.v.. Dược phẩm như vậy có thể chứa các thành phần thông thường trong chế phẩm dược, ví dụ, chất pha loãng, chất mang, chất biến đổi độ pH, chất làm ngọt, chất đóng khối, và các hoạt chất khác nữa.

Dược phẩm điển hình được bào chế bằng cách trộn hợp chất theo sáng chế và chất mang hoặc tá dược. Các chất mang và tá dược thích hợp là đã biết rõ đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này và được mô tả chi tiết trong các tài liệu, ví dụ, Ansel, Howard C., et al., Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004; Gennaro, Alfonso R., et al. Remington: The Science and Practice of Pharmacy. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000; và Rowe, Raymond C. Handbook of Pharmaceutical Excipients. Chicago, Pharmaceutical Press, 2005. Dược phẩm có thể cũng chứa một

hoặc nhiều dung dịch đệm, chất làm ổn định, chất hoạt động bề mặt, chất thấm ướt, chất làm trơn, chất nhũ hóa, chất tạo hỗn dịch, chất bảo quản, chất chống oxy hóa, chất phản quang, chất gây rã, chất hỗ trợ xử lý, chất tạo màu, chất làm ngọt, chất tạo hương thơm, chất tạo hương vị, chất pha loãng và các chất phụ gia đã biết khác để mang lại vẻ bề ngoài bắt mắt cho thuốc này (tức là, hợp chất theo sáng chế hoặc dược phẩm của nó) hoặc hỗ trợ trong việc sản xuất sản phẩm dược (tức là, thuốc).

Các chất mang, chất pha loãng và tá dược thích hợp là đã biết rõ đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này và bao gồm nguyên liệu như hydrat cacbon, sáp, polyme tan trong nước và/hoặc phồng lên trong nước, nguyên liệu ưa nước hoặc kị nước, gelatin, dầu, dung môi, nước và nguyên liệu tương tự. Chất mang, chất pha loãng hoặc tá dược cụ thể được sử dụng sẽ phụ thuộc vào phương tiện và mục đích mà hợp chất theo sáng chế được áp dụng. Dung môi thường được lựa chọn dựa trên các dung môi được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết đến là an toàn (GRAS) để sử dụng cho động vật có vú. Nhìn chung, dung môi an toàn là dung môi nước không độc như nước và các dung môi không độc khác dễ tan hoặc dễ trộn lẫn trong nước. Các dung môi nước thích hợp bao gồm nước, etanol, propylen glycol, polyetylen glycol (ví dụ, PEG 400, PEG 300), v.v. và các hỗn hợp của chúng. Dược phẩm cũng có thể chứa một hoặc nhiều dung dịch đệm, chất làm ổn định, chất hoạt động bề mặt, chất thấm ướt, chất làm trơn, chất nhũ hóa, chất tạo hỗn dịch, chất bảo quản, chất chống oxy hóa, chất phản quang, chất gây rã, chất hỗ trợ xử lý, chất tạo màu, chất làm ngọt, chất tạo hương thơm, chất tạo hương vị và các chất phụ gia đã biết khác để mang lại vẻ bề ngoài bắt mắt cho thuốc (tức là, hợp chất theo sáng chế hoặc dược phẩm của nó) hoặc hỗ trợ trong việc sản xuất sản phẩm dược (tức là, thuốc).

Các chất pha loãng, chất mang, tá dược và chất ổn định chấp nhận được là không độc đối với đối tượng nhận ở liều lượng và nồng độ được sử dụng, và bao gồm dung dịch đệm như phosphat, xitrat và các axit hữu cơ khác; chất chống oxy hóa bao gồm axit ascorbic và methionin; chất bảo quản (như octadexyldimetylbenzyl amoni clorua; hexametoni clorua; benzalkoni clorua, benzetoni clorua; rượu phenolic, butylic hoặc benzylic; alkyl paraben như metyl hoặc propyl paraben; catechol; resorxinol; xyclohexanol; 3-pentanol; và m-cresol); polypeptit có phân tử lượng thấp (ít hơn khoảng 10 gốc); protein, như albumin huyết thanh, gelatin, hoặc globulin miễn dịch; polyme ưa nước như polyvinylpyrolidon; axit amin như glyxin, glutamin, asparagin, histidin,

arginin, hoặc lysin; monosacarit, disacarit và các hydrat cacbon khác bao gồm glucoza, mannoza, hoặc dextrin; chất chelat hóa như EDTA; đường như sucroza, mannitol, trehaloza hoặc sorbitol; đối ion tạo muối như natri; phức kim loại (ví dụ, phức Zn-protein); và/hoặc chất hoạt động bề mặt không ion như TWEEN™, PLURONICS™ hoặc polyetylen glycol (PEG). Thành phần hoạt dược theo sáng chế (ví dụ, hợp chất có công thức I hoặc phương án của nó) cũng có thể được bẫy trong viên vi nang được bào chế, ví dụ, bằng kỹ thuật tụ giọt hoặc bằng phương pháp polyme hóa bề mặt chung, ví dụ, hydroxymetylxenluloza hoặc gelatin-viên vi nang và viên vi nang poly-(metylmetaxylat), một cách tương ứng, trong hệ phân phối thuốc dạng keo (ví dụ, liposom, vi cầu albumin, vi nhũ tương, hạt cỡ nano và viên nang cỡ nano) hoặc trong đại nhũ tương. Các kỹ thuật như vậy được bộc lộ trong tài liệu Remington: The Science and Practice of Pharmacy: Remington the Science and Practice of Pharmacy (2005) 21st Edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philidelphia, PA.

Dược phẩm giải phóng duy trì chứa hợp chất theo sáng chế (ví dụ, hợp chất có công thức I hoặc phương án của nó) có thể được bào chế. Các ví dụ thích hợp về dược phẩm giải phóng duy trì bao gồm cơ chất bán thấm của polyme rắn kỵ nước chứa hợp chất có công thức I hoặc phương án của nó, cơ chất này ở dạng vật phẩm đã tạo hình, ví dụ, màng, hoặc viên vi nang. Các ví dụ về cơ chất giải phóng duy trì bao gồm polyeste, hydrogel (ví dụ, poly(2-hydroxyetyl-metacrylat), hoặc poly(rượu vinylic)), polylactit (Patent Mỹ số 3773919), copolyme của axit L-glutamic và gamma-etyl-L-glutamat (Sidman et al., Biopolymers 22:547, 1983), etylen-vinyl axetat không thoái biến (Langer et al., J. Biomed. Mater. Res. 15:167, 1981), copolyme axit lactic-axit glycolic dễ thoái biến như LUPRON DEPOT™ (vi cầu tiêm gồm có copolyme axit lactic-axit glycolic và leuprolit axetat) và axit poly-D-(-)-3-hydroxybutyric (EP 133988A). Dược phẩm giải phóng duy trì cũng chứa hợp chất đã được bẫy trong liposom, mà có thể được điều chế bằng các phương pháp đã biết thực tế (Epstein et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 82:3688, 1985; Hwang et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 77:4030, 1980; Patent Mỹ số 4485045 và 4544545; và EP 102324A). Thông thường, liposom thuộc loại phân lớp đồng đều nhỏ (khoảng từ 200 đến 800 Angstrom) trong đó hàm lượng lipit lớn hơn khoảng 30% mol cholesterol, tỷ lệ được chọn được điều chỉnh để có liệu pháp tối ưu.

Trong một ví dụ, hợp chất có công thức I hoặc phương án của nó có thể được phối trộn bằng cách trộn ở nhiệt độ môi trường ở độ pH thích hợp, và ở độ tinh khiết

mong muốn, với chất mang có thể chấp nhận được về mặt sinh lý, tức là, chất mang không độc đối với đối tượng nhận ở liều lượng và nồng độ được sử dụng thành dạng dùng thảo dược. Độ pH của dược phẩm này chủ yếu phụ thuộc vào cách sử dụng cụ thể và nồng độ cụ thể của hợp chất, nhưng tốt hơn là nằm trong khoảng từ 3 đến 8. Trong một ví dụ, hợp chất có công thức I (hoặc phương án của nó) được phối trộn trong dung dịch đệm axetat, ở độ pH = 5. Theo một phương án khác, hợp chất có công thức I hoặc phương án của nó vô trùng. Hợp chất có thể được bảo quản, ví dụ, ở dạng dược phẩm rắn hoặc vô định hình, ở dạng dược phẩm được làm khô lạnh hoặc ở dạng dung dịch nước.

Một ví dụ về dạng liều lượng dùng qua đường miệng thích hợp được đề cập đến trong bản mô tả này là viên nén chứa hợp chất theo sáng chế với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 1 đến khoảng 500mg (ví dụ, khoảng 1mg, 5mg, 10mg, 25mg, 30mg, 50mg, 80mg, 100mg, 150mg, 250mg, 300mg và 500mg) kết hợp với lactoza khan, natri croscarmeloza, polyvinylpyrolidon (PVP) K30, và magie stearat ở lượng thích hợp. Các thành phần đã được nghiền thành bột trước tiên được trộn với nhau và sau đó được trộn với dung dịch chứa PVP. Dược phẩm thu được có thể được làm khô, tạo thành hạt, được trộn với magie stearat và được nén thành dạng viên nén bằng cách sử dụng thiết bị thông thường.

Dược phẩm chứa hợp chất theo sáng chế (ví dụ, hợp chất có công thức I hoặc phương án của nó) có thể ở dạng chế phẩm tiêm vô trùng, như hỗn dịch tiêm vô trùng chứa nước hoặc chứa dầu. Hỗn dịch này có thể được phối trộn theo tình trạng kỹ thuật đã biết bằng cách sử dụng chất phân tán hoặc chất thấm ướt và chất tạo hỗn dịch thích hợp đã được đề cập đến ở trên. Chế phẩm tiêm vô trùng cũng có thể là dung dịch hoặc hỗn dịch tiêm vô trùng trong chất pha loãng hoặc dung môi không độc chấp nhận được dùng ngoài đường tiêu hóa, như dung dịch trong 1,3-butandiol hoặc được điều chế ở dạng bột được làm khô lạnh. Trong số các chất dẫn thuốc và dung môi chấp nhận được mà có thể được sử dụng là nước, dung dịch Ringer và dung dịch natri clorua đẳng trương. Ngoài ra, các dầu không bay hơi vô trùng có thể thường được sử dụng ở dạng dung môi hoặc môi trường tạo hỗn dịch. Nhằm mục đích này, dầu không bay hơi dịu nhẹ bất kỳ có thể được sử dụng bao gồm mono- hoặc diglyxerit tổng hợp. Ngoài ra, axit béo như axit oleic có thể có khả năng được sử dụng trong chế phẩm tiêm.

Lượng thành phần hoạt tính có thể được kết hợp với nguyên liệu chất mang để tạo ra dạng liều lượng đơn lẻ sẽ thay đổi tùy vào vật chủ được điều trị và chế độ dùng cụ thể. Ví dụ, dược phẩm giải phóng theo thời gian được dự định để dùng qua đường miệng cho người có thể chứa nguyên liệu hoạt tính với lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 1000mg kết hợp với nguyên liệu chất mang ở lượng thích hợp và thuận tiện mà có thể thay đổi từ khoảng 5 đến khoảng 95% tổng dược phẩm (trọng lượng:trọng lượng). Dược phẩm này có thể được bào chế để có được lượng dễ xác định để sử dụng. Ví dụ, dung dịch chứa nước được dự định để truyền trong tĩnh mạch có thể chứa thành phần hoạt tính với lượng nằm trong khoảng từ 3 đến 500µg trong mỗi mililit dung dịch để có thể diễn ra việc truyền một thể tích thích hợp ở tốc độ bằng khoảng 30mL/giờ.

Dược phẩm thích hợp để dùng ngoài đường tiêu hóa bao gồm dung dịch tiêm vô trùng chứa nước và không chứa nước mà có thể chứa chất chống oxy hóa, dung dịch đệm, chất kìm khuẩn và chất pha loãng mà khiến cho dược phẩm này đẳng trương với máu của đối tượng nhận được dự định; và hỗn dịch vô trùng chứa nước và không chứa nước có thể bao gồm chất tạo hỗn dịch và chất làm đặc.

Dược phẩm có thể được đóng gói trong vật chứa liều đơn vị hoặc nhiều liều, ví dụ, am-pun kín và lọ kín, và có thể được bảo quản trong điều kiện được sấy đông khô lạnh (được làm khô lạnh) chỉ cần bổ sung chất mang lỏng vô trùng, ví dụ nước, để tiêm ngay trước khi sử dụng. Dung dịch và hỗn dịch tiêm ngay tức thì được điều chế từ bột, hạt và viên nén vô trùng thuộc loại được mô tả ở trên.

Do đó, theo một phương án, sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất có công thức I, hoặc muối dược dụng của nó. Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất có công thức I, hoặc muối dược dụng của nó, cùng với chất mang hoặc tá dược dược dụng.

Khi đích liên kết được định vị nằm trong não, theo một số phương án nhất định, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I (hoặc phương án của nó) để đi qua màng ngăn máu não. Theo các phương án này, hợp chất được đề cập đến trong bản mô tả này có mức độ thẩm thấu vào não thích hợp ở dạng chất trị liệu tiềm năng đối với các bệnh thần kinh. Theo một số phương án, mức thẩm thấu vào não được đánh giá bằng cách ước tính tỷ lệ tự do trong não/huyết tương ($B_u/P_u$) như được đo trong các nghiên cứu dược động học *in vivo* ở loài gặm nhấm hoặc bằng các phương pháp khác đã biết đối

với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này (xem, ví dụ, Liu, X. et al., J. Pharmacol. Exp. Therap., 325:349-56, 2008).

Một số bệnh thần kinh liên quan đến sự gia tăng mức độ thẩm thấu của màng ngăn máu não, sao cho hợp chất có công thức I (hoặc phương án của nó) có thể dễ được đưa vào não. Khi màng ngăn máu não vẫn nguyên vẹn, có một vài phương pháp đã biết trong lĩnh vực để vận chuyển các phân tử qua màng đó, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, phương pháp vật lý, phương pháp dựa trên lipit, và phương pháp dựa trên thụ thể và dựa trên kênh. Phương pháp vật lý để vận chuyển hợp chất có công thức I (hoặc phương án của nó) đi qua màng ngăn máu não bao gồm, nhưng không giới hạn ở, phá vỡ hoàn toàn màng ngăn máu não, hoặc bằng cách tạo ra các lỗ hở trong màng ngăn máu não.

Phương pháp phá vỡ bao gồm, nhưng không giới hạn ở, tiêm trực tiếp vào não (xem, ví dụ, Papanastassiou et al., Gene Therapy 9:398-406, 2002), truyền qua kẽ/phân phối tăng đối lưu (xem, ví dụ, Bobo et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 91 :2076-2080, 1994), và cấy thiết bị phân phối trong não (xem, ví dụ, Gill et al., Nature Med. 9:589-595, 2003; và Gliadel Wafers™, Guildford.

Phương pháp tạo ra các lỗ hở trong màng ngăn bao gồm, nhưng không giới hạn ở, siêu âm (xem, ví dụ, Công bố đơn yêu cầu cấp bằng độc quyền sáng chế Mỹ số 2002/0038086), áp suất thẩm thấu (ví dụ, bằng cách sử dụng mannitol ưu trương (Neuwelt, E. A., Implication of the Blood-Brain barrier and its Manipulation, Tập 1 và 2, Plenum Press, N.Y., 1989)), và thẩm thấu bởi, ví dụ, bradykinin hoặc chất thẩm thấu A-7 (xem, ví dụ, Patent Mỹ số 5112596, 5268164, 5506206, và 5686416).

Phương pháp dựa trên lipit để vận chuyển hợp chất có công thức I (hoặc phương án của nó) đi qua màng ngăn máu não bao gồm, nhưng không giới hạn ở, bao nang hợp chất có công thức I hoặc I-I (hoặc phương án của nó) trong liposom mà được ghép với mảnh liên kết kháng thể liên kết với các thụ thể trên nội mô mạch của màng ngăn máu não (xem, ví dụ, Công bố đơn yêu cầu cấp bằng độc quyền sáng chế Mỹ số 2002/0025313), và phủ hợp chất có công thức I (hoặc phương án của nó) trong các hạt lipoprotein mật độ thấp (xem, ví dụ, Công bố đơn yêu cầu cấp bằng độc quyền sáng chế Mỹ số 2004/0204354) hoặc apolipoprotein E (xem, ví dụ, Công bố đơn yêu cầu cấp bằng độc quyền sáng chế Mỹ số 2004/0131692).

Phương pháp dựa trên thụ thể và dựa trên kênh để vận chuyển hợp chất có công thức I (hoặc phương án của nó) đi qua màng ngăn máu não bao gồm, nhưng không giới hạn ở, sử dụng chất phong bế glucocorticoit để gia tăng khả năng thẩm thấu của màng ngăn máu não (xem, ví dụ, Công bố đơn yêu cầu cấp bằng độc quyền sáng chế Mỹ số 2002/0065259, 2003/0162695, và 2005/0124533); hoạt hóa các kênh kali (xem, ví dụ, Công bố đơn yêu cầu cấp bằng độc quyền sáng chế Mỹ số 2005/0089473), ức chế chất vận chuyển dược chất ABC (xem, ví dụ, Công bố đơn yêu cầu cấp bằng độc quyền sáng chế Mỹ số 2003/0073713); phủ hợp chất có công thức I hoặc I-I (hoặc phương án của nó) bằng transferin và điều biến hoạt tính của một hoặc nhiều thụ thể transferin (xem, ví dụ, Công bố đơn yêu cầu cấp bằng độc quyền sáng chế Mỹ số 2003/0129186), và cation hóa các kháng thể (xem, ví dụ, Patent Mỹ số 5004697).

Để sử dụng trong não, theo một số phương án nhất định, hợp chất này có thể được sử dụng liên tục bằng cách truyền vào ổ chứa dịch của CNS, mặc dù tiêm liều lớn có thể được chấp nhận. Các chất ức chế có thể được sử dụng vào não thất hoặc nếu không thì được đưa vào CNS hoặc dịch tủy. Việc sử dụng có thể được thực hiện bằng cách sử dụng ống thông bên trong và phương tiện để dùng liên tục như bơm, hoặc nó có thể được sử dụng bằng cách cấy, ví dụ, cấy một chất dẫn thuốc giải phóng duy trì trong não. Cụ thể hơn, các chất ức chế có thể được tiêm vào thông qua ống thông dò cấy vĩnh viễn hoặc được truyền vĩnh viễn với sự trợ giúp của bơm thẩm thấu siêu nhỏ. Bơm dùng dưới da là sẵn có, bơm này phân phối protein vào não thất thông qua ống nhỏ. Bơm rất tinh xảo có thể được làm đầy lại qua da và tốc độ phân phối của chúng có thể được thiết lập không cần can thiệp phẫu thuật. Các ví dụ về phương pháp sử dụng thích hợp và hệ phân phối thích hợp liên quan đến thiết bị bơm dưới da hoặc truyền liên tục trong não thất thông qua hệ phân phối thuốc được cấy hoàn toàn là các phương pháp và hệ phân phối được sử dụng để dùng dopamin, chất chủ vận dopamin, và chất chủ vận cholin cho bệnh nhân mắc bệnh Alzheimer và mô hình động vật mắc bệnh Parkinson, như được mô tả trong tài liệu Harbaugh, J. Neural Transm. Suppl. 24:271, 1987; và DeYebenes et al., Mov. Disord. 2: 143, 1987.

Chỉ định và phương pháp điều trị

Hợp chất theo sáng chế ức chế hoạt tính kinaza RIP1. Do đó, hợp chất theo sáng chế hữu ích để điều trị các bệnh và rối loạn được điều tiết bởi con đường này và liên quan đến chứng viêm và/hoặc hiện tượng chết tế bào hoại tử.

Theo một số phương án, bệnh hoặc rối loạn cần được điều trị là bệnh hoặc rối loạn thoái hóa thần kinh. Theo một số phương án, các bệnh và rối loạn cần được điều trị là các bệnh synuclein như bệnh Parkinson, bệnh sa sút trí tuệ thể Lewy, bệnh teo đa hệ thống, hội chứng Parkinson-plus. Theo một số phương án, các bệnh và rối loạn cần được điều trị là hội chứng đám rối tau như bệnh Alzheimer và bệnh sa sút trí tuệ trán-thái dương. Theo một số phương án, các bệnh và rối loạn cần được điều trị là bệnh hủy myelin như bệnh đa xơ cứng.

Theo một số phương án, các bệnh và rối loạn cần được điều trị là các bệnh thoái hóa thần kinh khác như bệnh xơ cứng teo cơ một bên, bệnh teo cơ tủy, bệnh xơ cứng một bên nguyên phát, bệnh Huntington, chứng thiếu máu cục bộ, và đột quỵ. Các ví dụ khác về bệnh thoái hóa thần kinh cần được điều trị như được đề cập đến trong bản mô tả bao gồm, nhưng không giới hạn ở, xuất huyết trong sọ não, xuất huyết não, bệnh loạn dưỡng cơ, bệnh teo cơ tiến triển, bệnh liệt hành não giả, bệnh liệt hành não tiến triển, bệnh teo cơ tủy, bệnh teo cơ di truyền, bệnh thần kinh ngoại biên, bệnh liệt trên nhân tiến triển, bệnh thoái hóa hạch nền-vỏ não, và các bệnh hủy myelin.

Theo một số phương án, bệnh hoặc rối loạn cần được điều trị là bệnh Alzheimer. Theo một số phương án, bệnh hoặc rối loạn cần được điều trị là bệnh Parkinson. Theo một số phương án, bệnh hoặc rối loạn cần được điều trị là bệnh Huntington. Theo một số phương án, bệnh hoặc rối loạn cần được điều trị là bệnh đa xơ cứng. Theo một số phương án, bệnh hoặc rối loạn cần được điều trị là bệnh xơ cứng teo cơ một bên (ALS). Theo một số phương án, bệnh hoặc rối loạn cần được điều trị là bệnh teo cơ tủy (SMA).

Theo một số phương án, bệnh hoặc rối loạn cần được điều trị là bệnh hoặc rối loạn viêm. Theo một số phương án, bệnh hoặc rối loạn cần được điều trị được chọn từ nhóm bao gồm bệnh viêm ruột (bao gồm bệnh Crohn và bệnh viêm loét đại tràng), bệnh vảy nến, bệnh bong võng mạc, bệnh viêm võng mạc sắc tố, bệnh thoái hóa điểm vàng, bệnh viêm tụy, bệnh viêm da tạng dị ứng, bệnh viêm khớp (bao gồm bệnh viêm khớp dạng thấp, bệnh viêm xương khớp, bệnh viêm đốt sống, bệnh gút, bệnh viêm khớp tự phát thiếu niên khởi phát hệ thống (SoJIA), bệnh viêm khớp vảy nến), bệnh luput ban đỏ hệ thống (SLE), hội chứng Sjogren, xơ cứng bì hệ thống, hội chứng kháng phospholipit (APS), bệnh viêm mạch, phá hủy gan/bệnh gan (bệnh viêm gan nhiễm mỡ không do rượu, bệnh viêm gan nhiễm mỡ do rượu, bệnh viêm gan tự miễn, bệnh gan-ống gan tự miễn, bệnh viêm xơ đường mật nguyên phát (PSC), ngộ độc axetaminophen,

ngộ độc gan), phá hủy/tổn thương thận (viêm thận, ghép thận, phẫu thuật, sử dụng các thuốc hại thận ví dụ, xisplatin, tổn thương thận cấp tính (AKI), bệnh Celiac, bệnh xuất huyết giảm tiểu cầu tự phát tự miễn, chứng thải bỏ mô ghép, tổn thương tái tưới máu do thiếu máu cục bộ ở các cơ quan rắn, nhiễm trùng huyết, hội chứng đáp ứng viêm hệ thống (SIRS), tai biến mạch máu não (CVA, đột quỵ), nhồi máu cơ tim (MI), xơ vữa động mạch, bệnh Huntington, bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, bệnh xơ cứng teo cơ một bên (ALS), bệnh teo cơ tủy (SMA), bệnh dị ứng (bao gồm bệnh hen và bệnh viêm da tạng dị ứng), bệnh đa xơ cứng, bệnh tiểu đường typ I, bệnh u hạt Wegener, bệnh u hạt trong phổi, bệnh Behcet, hội chứng sốt liên quan đến enzym chuyển hóa interleukin-1 (ICE, còn được biết đến là caspaza-1), bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD), hội chứng liên quan đến thụ thể yếu tố hoại tử khối u theo chu kỳ (TRAPS), bệnh viêm nha chu, hội chứng thiếu hụt gen điều biến thiết yếu NEMO (hội chứng thiếu hụt F-kappa-B (còn được biết đến là IKK gamma hoặc IKKG)), thiếu hụt HOIL-1 (thiếu hụt IRP2 ubiquitin ligaza-1 heme-được oxy hóa (còn được biết đến là RBCK1)), hội chứng thiếu hụt phức hợp lắp ghép chuỗi ubiquitin tuyến tính (LUBAC), bệnh máu ác tính và bệnh ác tính cơ quan rắn, nhiễm vi khuẩn và nhiễm virut (như lao và cúm), và bệnh rối loạn tích trữ trong lysosom (cụ thể là, bệnh Gaucher, và bao gồm GM2, bệnh rối loạn tích trữ gangliosit (Gangliosidosis), bệnh rối loạn tích trữ Alpha-mannoza, rối loạn suy giảm chức năng thần kinh (Aspartylglucosaminuria), bệnh rối loạn tích trữ Cholesteryl Este, bệnh thiếu hụt Hexosaminidaza A mạn tính, bệnh rối loạn tích trữ xystin (Cystinosis), bệnh Danon, bệnh Fabry, bệnh Farber, bệnh rối loạn tích trữ fucosidaza (Fucosidosis), bệnh rối loạn tích trữ galactosialit (Galactosialidosis), bệnh rối loạn tích trữ gangliosit GM1 (GM1 gangliosidosis), bệnh rối loạn tích trữ mucolipit (Mucolipidosis), bệnh rối loạn tích trữ axit sialic tự do ở trẻ em, bệnh thiếu hụt Hexosaminidaza A ở thiếu niên, bệnh Krabbe, bệnh thiếu hụt axit lipaza trong lysosom, bệnh loạn dưỡng chất rắn nhược sắc, bệnh rối loạn Mucopolysaccaridoza, bệnh thiếu hụt đa sulfataza, bệnh Niemann-Pick, bệnh rối loạn tích trữ xeroit lipofusin trong nơron thần kinh, bệnh Pompe, bệnh loãng xương tầm vóc ngắn (Pycnodysostosis), bệnh Sandhoff, bệnh Schindler, bệnh rối loạn tích trữ axit sialic, bệnh Tay-Sachs và bệnh Wolman).

Theo một số phương án, bệnh hoặc rối loạn cần được điều trị là bệnh viêm ruột. Theo một số phương án, bệnh hoặc rối loạn cần được điều trị là bệnh Crohn. Theo một số phương án, bệnh hoặc rối loạn cần được điều trị là bệnh viêm loét đại tràng. Theo

một số phương án, bệnh hoặc rối loạn cần được điều trị là bệnh glôcôm. Theo một số phương án, bệnh hoặc rối loạn cần được điều trị là bệnh vảy nến. Theo một số phương án, bệnh hoặc rối loạn cần được điều trị là bệnh viêm khớp dạng thấp. Theo một số phương án, bệnh hoặc rối loạn cần được điều trị là bệnh viêm cột sống. Theo một số phương án, bệnh hoặc rối loạn cần được điều trị là bệnh viêm khớp tự phát thiếu niên. Theo một số phương án, bệnh hoặc rối loạn cần được điều trị là bệnh viêm xương khớp.

Theo một số phương án, phương pháp điều trị được đề cập đến trong bản mô tả này là điều trị một hoặc nhiều triệu chứng của bệnh hoặc rối loạn được liệt kê ở trên.

Sáng chế cũng đề cập đến việc sử dụng hợp chất theo sáng chế trong điều trị. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến việc sử dụng hợp chất theo sáng chế để điều trị hoặc ngăn ngừa các bệnh và rối loạn ở trên. Sáng chế cũng đề cập đến việc sử dụng hợp chất theo sáng chế trong sản xuất thuốc để điều trị hoặc ngăn ngừa các bệnh và rối loạn ở trên.

Sáng chế cũng đề cập đến phương pháp điều trị bệnh hoặc rối loạn như được đề cập ở trên ở động vật có vú cần sự điều trị này, trong đó phương pháp này bao gồm bước cho động vật có vú này dùng lượng có tác dụng trị liệu của hợp chất có công thức I, hoặc muối dược dụng của nó. Theo một số phương án, động vật có vú là người.

Sáng chế cũng đề cập đến phương pháp điều trị triệu chứng của bệnh hoặc rối loạn ở động vật có vú cần sự điều trị này, bệnh hoặc rối loạn này được chọn từ nhóm bao gồm rối loạn ruột kích thích (IBD), hội chứng ruột kích thích (IBS), bệnh Crohn, bệnh viêm loét đại tràng, nhồi máu cơ tim, đột quỵ, chấn thương sang chấn não, xơ vữa động mạch, tổn thương tái tưới máu do thiếu máu cục bộ ở thận, gan và phổi, tổn thương thận do xysplatin cảm ứng, nhiễm trùng huyết, hội chứng đáp ứng viêm hệ thống (SIRS), bệnh viêm tụy, bệnh vảy nến, bệnh viêm võng mạc sắc tố, thoái hóa võng mạc, bệnh thận mạn tính, hội chứng suy hô hấp cấp (ARDS), và bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD), trong đó phương pháp này bao gồm bước cho động vật có vú này dùng lượng có tác dụng trị liệu của hợp chất có công thức I, hoặc muối dược dụng của nó.

Sáng chế cũng đề cập đến phương pháp điều trị bệnh hoặc rối loạn ở người bệnh cần sự điều trị này, bệnh hoặc rối loạn này được chọn từ danh sách được đề cập ở trên, trong đó phương pháp này bao gồm bước dùng qua đường miệng lượng có tác dụng trị

liệu của hợp chất có công thức I, hoặc muối dược dụng của nó, ở dạng dược phẩm chấp nhận được qua đường miệng.

Liệu pháp kết hợp

Hợp chất theo sáng chế có thể được kết hợp với một hoặc nhiều hợp chất khác theo sáng chế hoặc một hoặc nhiều chất trị liệu khác ở dạng tổ hợp bất kỳ của chúng, trong điều trị các bệnh và rối loạn được đề cập đến trong bản mô tả này. Ví dụ, hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng đồng thời, tuần tự hoặc riêng rẽ kết hợp với các chất trị liệu khác đã biết là hữu ích để điều trị bệnh hoặc rối loạn được chọn từ danh sách được trích dẫn ở trên.

Như được sử dụng trong bản mô tả, "kết hợp" dùng để chỉ hỗn hợp hoặc dạng hoán vị bất kỳ của một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế và một hoặc nhiều hợp chất khác theo sáng chế hoặc một hoặc nhiều chất trị liệu bổ sung. Trừ khi ngữ cảnh rõ ràng chỉ khác đi, "kết hợp" có thể bao gồm sự phân phối đồng thời hoặc tuần tự hợp chất theo sáng chế với một hoặc nhiều chất trị liệu. Trừ khi ngữ cảnh rõ ràng chỉ khác đi, "kết hợp" có thể bao gồm các dạng liều lượng của hợp chất theo sáng chế với một chất trị liệu khác. Trừ khi ngữ cảnh rõ ràng chỉ khác đi, "kết hợp" có thể bao gồm các đường dùng hợp chất theo sáng chế với một chất trị liệu khác. Trừ khi ngữ cảnh rõ ràng chỉ khác đi, "kết hợp" có thể bao gồm dạng phối trộn của hợp chất theo sáng chế với một chất trị liệu khác. Dạng liều lượng, đường dùng và dược phẩm bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các dạng liều lượng, đường dùng và dược phẩm được mô tả trong bản mô tả này.

Theo một số phương án, hợp chất được đề cập đến trong bản mô tả này có thể được kết hợp với một hoạt chất trị liệu khác như được trích dẫn trong WO 2016/027253, nội dung của tài liệu này được kết hợp toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn. Theo các phương án khác, hợp chất ức chế kinaza RIP1 trong các tổ hợp được trích dẫn trong WO 2016/027253 được thay thế bằng hợp chất có công thức I theo sáng chế.

Theo một số phương án, hợp chất được đề cập đến trong bản mô tả này có thể được kết hợp với chất ức chế DLK để điều trị các bệnh và rối loạn thoái hóa thần kinh, như các bệnh và rối loạn được liệt kê trong bản mô tả, và bao gồm nhưng không giới hạn ở, các bệnh và rối loạn sau đây: bệnh Parkinson, bệnh sa sút trí tuệ thể Lewy, bệnh teo đa hệ thống, hội chứng Parkinson-plus, bệnh Alzheimer, bệnh sa sút trí tuệ trán-thái

dương, bệnh hủy myelin như bệnh đa xơ cứng, bệnh xơ cứng teo cơ một bên, bệnh teo cơ tủy, bệnh xơ cứng một bên nguyên phát, bệnh Huntington, chứng thiếu máu cục bộ, đột quỵ, xuất huyết trong sọ não, xuất huyết não, bệnh loạn dưỡng cơ, bệnh teo cơ tiến triển, bệnh liệt hành não giả, bệnh liệt hành não tiến triển, bệnh teo cơ tủy, bệnh teo cơ di truyền, bệnh thần kinh ngoại biên, bệnh liệt trên nhân tiến triển, và bệnh thoái hóa hạch nền-vỏ não. Chất ức chế DLK được mô tả trong, ví dụ, WO 2013/174780, WO 2014/177524, WO 2014/177060, WO 2014/111496, WO 2015/091889 và WO 2016/142310.

**Ví dụ thực hiện sáng chế**

Sáng chế sẽ được hiểu đầy đủ hơn dựa trên các ví dụ sau đây. Tuy nhiên, các ví dụ này không nên được hiểu là làm giới hạn phạm vi của sáng chế.

Các ví dụ này nhằm cung cấp chỉ dẫn cho người có hiểu biết trung bình về cách điều chế và sử dụng các hợp chất, chế phẩm và phương pháp theo sáng chế. Trong khi phương án cụ thể của sáng chế được mô tả, người có hiểu biết trung bình sẽ hiểu rằng nhiều thay đổi và biến đổi khác nhau có thể được thực hiện mà không vượt ra khỏi ý tưởng và phạm vi của sáng chế.

Các phản ứng hóa học trong các ví dụ được mô tả có thể dễ dàng được biến đổi thích hợp để điều chế một số hợp chất khác theo sáng chế, và các phương pháp thay thế để điều chế hợp chất theo sáng chế này được cho là nằm trong phạm vi của sáng chế này. Ví dụ, quy trình tổng hợp các hợp chất không được lấy làm ví dụ theo sáng chế có thể được thực hiện thành công nhờ các biến đổi rõ ràng đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này, ví dụ, bằng nhóm can thiệp bảo vệ thích hợp, bằng cách sử dụng các chất phản ứng thích hợp khác đã biết trong lĩnh vực này, ví dụ, bằng nhóm can thiệp bảo vệ thích hợp bằng cách sử dụng các chất phản ứng thích hợp khác đã biết trong lĩnh vực này khác với các chất đã được mô tả, và/hoặc bằng cách tạo ra các biến đổi thông thường đối với các điều kiện phản ứng.

Trong các ví dụ dưới đây, trừ khi có quy định khác, tất cả các nhiệt độ đều được nêu theo độ C. Các chất phản ứng có bán trên thị trường được mua từ các nhà cung cấp như Aldrich Chemical Company, Lancaster, TCI hoặc Maybridge và được sử dụng không cần tinh chế thêm trừ khi có quy định khác. Các phản ứng nêu dưới đây thường được thực hiện dưới áp suất dương của nitơ hoặc argon hoặc với ống sấy (trừ khi có quy

định khác) trong dung môi khan, và bình phản ứng thường khớp với vách ngăn cao su để đưa các chất và chất phản ứng vào thông qua xi lanh. Vật dụng thủy tinh được sấy khô trong lò và/hoặc được sấy khô bằng nhiệt. Phổ $^1$H NMR thu được trong dung dịch $CDCl_3$ được đơteri hóa, $d_6$-DMSO, $CH_3OD$ hoặc dung môi $d_6$-axeton (được báo cáo theo phần triệu) sử dụng hoặc trimetylsilan (TMS) hoặc các pic dung môi không được đơteri hóa còn dư làm tiêu chuẩn đối chiếu. Khi số bội của pic được báo cáo, các chữ viết tắt sau được sử dụng: s (bội đơn), d (bội đôi), t (bội ba), q (bội bốn), m (đa bội, br (được mở rộng), dd (bội đôi của bội đôi), dt (bội đôi của bội ba). Các hằng số kết hợp, khi được nêu, được báo cáo theo Hz (Hertz).

Tất cả các chữ viết tắt được sử dụng để mô tả các chất phản ứng, điều kiện phản ứng hoặc trang thiết bị được dự định là nhất quán với các định nghĩa nêu trong danh sách các chữ viết tắt sau đây. Tên hóa học của các hợp chất riêng rẽ theo sáng chế thường thu được bằng cách sử dụng chức năng đặt tên cấu trúc của phần mềm đặt tên ChemDraw.

Chữ viết tắt

| | |
|---|---|
| ACN | Axetonitril |
| Boc | *tert*-Butoxycarbonyl |
| DAST | Dietylamino lưu huỳnh triflorua |
| DCE | 1,2-dicloetan |
| DCM | Diclometan |
| DMF | N,N-Dimetylformamit |
| DMSO | Dimetyl sulfoxit |
| DPPH | 2,2-Diphenyl-1-picrylhydrazyl |
| HPLC | Sắc ký lỏng cao áp |
| LCMS | Phổ khối sắc ký lỏng |
| PCC | Pyridini clocromat |
| RP | Pha đảo |
| RT hoặc $R_T$ | Thời gian lưu lại |
| SEM | 2-(Trimetylsilyl)etoxymetyl |

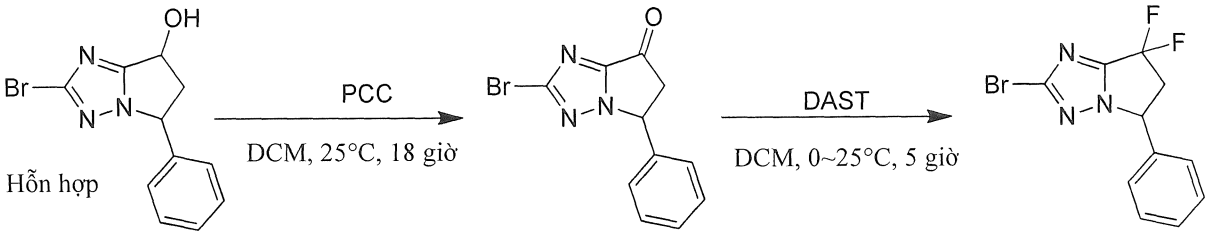
| | |
|---|---|
| SFC | Sắc ký lỏng siêu tới hạn |
| TFA | Axit trifloaxetic |
| THF | Tetrahydrofuran |

Sơ đồ tổng hợp

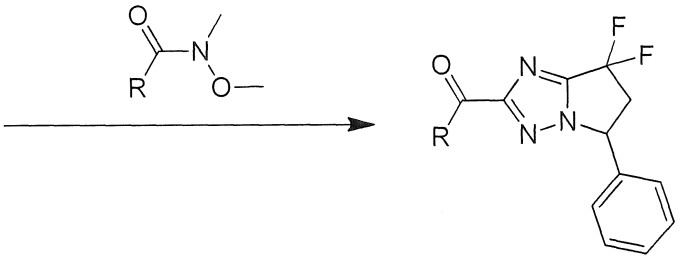
Ngoài các phương pháp tổng hợp cụ thể trong các ví dụ dưới đây, các hợp chất khác theo sáng chế có thể được điều chế, ví dụ, theo các sơ đồ tổng hợp sau.

Sau các bước từ 1 đến 5 sau đây của phương pháp 9 dưới đây, Sơ đồ 1 được tuân theo để điều chế các gốc gem-diflo:

Sơ đồ 1

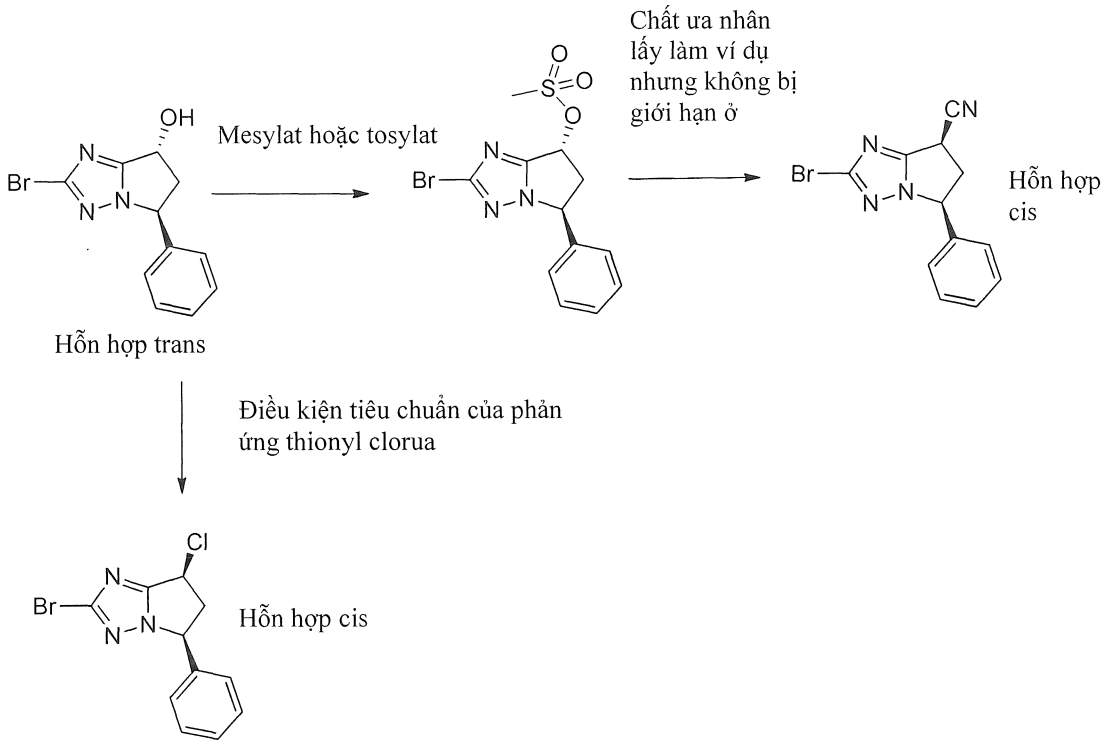



1) Tách SFC hỗn hợp đồng phân đối ảnh bromo
2) Hóa học Weinred như được thể hiện trong các phương pháp với



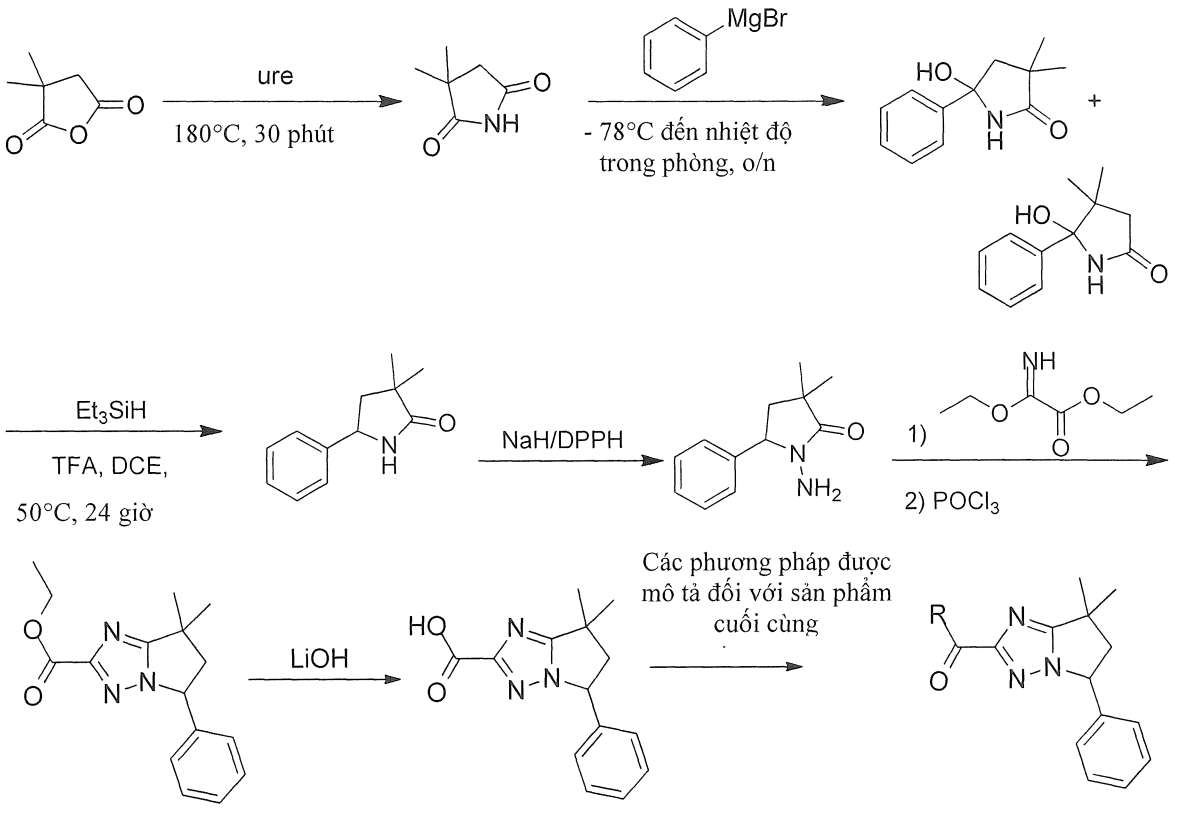

Sơ đồ 2 được tuân thủ để điều chế các loại vòng B khác nữa của hợp chất có công thức I bằng cách sử dụng các chất ưa nhân khác nhau bao gồm nhưng không giới hạn ở, nguồn halogenua và xyanua:

Sơ đồ 2

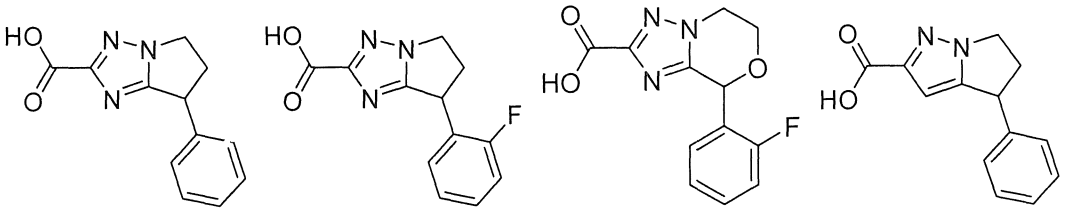



Sơ đồ 3 được tuân thủ để điều chế hợp chất có công thức I được thế vòng B gem-dimetyl:

Sơ đồ 3

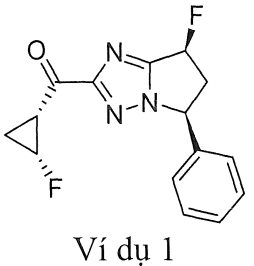



Các hợp chất trung gian sau được sử dụng trong các ví dụ dưới đây được điều chế theo các quy trình được mô tả trong WO 2017/004500 (toàn bộ tài liệu này được kết hợp ở đây bằng cách viện dẫn):

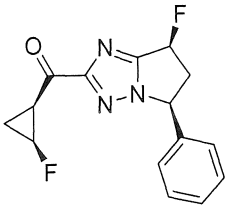


Nếu không được nêu trong phương pháp cụ thể, N-metoxy-N-metyl-alkyl, aryl, heteroaryl hoặc carboxamit dị vòng được sử dụng bất kỳ được điều chế theo cách giống như cis-2-flo-N-metoxy-N-metylxyclopropancarboxamit trong Phương pháp 5 dưới đây.

Phương pháp 1: Hợp chất ví dụ 1 & 2



Ví dụ 1



Ví dụ 2

[(1S,2S)-2-floxyclopropyl]-[(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon và [(1R,2R)-2-floxyclopropyl]-[(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon

Dung dịch đã được làm lạnh (-70°C) chứa (5S,7S)-2-bromo-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol (150mg, 0,53mmol) và cis-2-flo-N-metoxy-N-metyl-xyclopropancarboxamit (157mg, 1,06mmol) trong tetrahydrofuran (12mL) được bổ sung từng giọt *n*-butyllithi (2,5M trong hexan, 0,64mL, 1,60mmol) trong môi trường khí nitơ. Sau khi bổ sung, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ -70°C trong 1 giờ và sau đó được làm nguội bằng cách bổ sung amoni clorua chứa nước bão hòa (10mL). Hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat (3 x 15mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được cô trong điều kiện áp suất giảm và phần cặn được tinh chế bằng phương pháp RP-HPLC (axetonitril 20 - 45%/HCl 0,225% trong nước). Nguyên liệu raxemic còn được tách bằng phương pháp SFC không đối xứng để thu được hợp chất phân bố tùy ý:

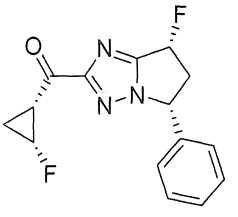
[(1S,2S)-2-floxyclopropyl]-[(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo [1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon (Pic 1, thời gian lưu lại = 3,635 phút) (4,0mg, 2,5%) ở dạng chất rắn màu trắng. $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 7,44-7,39 (m, 3H), 7,30-7,28 (m, 2H), 6,20-6,18 (m, 0,5H), 6,06-6,04 (m, 0,5H), 5,65-5,64 (m, 1H), 5,04-5,02 (m, 0,5H), 4,90-4,87 (m, 0,5H), 3,80-3,74 (m, 1H), 3,25-3,21 (m, 1H), 2,88-2,81 (m, 1H), 2,03-1,96 (m, 1H), 1,34-1,28 (m, 1H). LCMS $R_T$ = 1,662 phút, *m/z* = 290,1 $[M + H]^+$. LCMS (axetonitril 5 đến 95% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 1,5 phút) thời gian lưu lại 1,662 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 290,1.

[(1R,2R)-2-floxyclopropyl]-[(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo [1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon (Pic 2, thời gian lưu lại = 3,995 phút) (15,9mg, 10%) ở dạng chất rắn màu trắng. $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 7,44-7,38 (m, 3H), 7,30-7,28 (m, 2H), 6,21-6,18 (m, 0,5H), 6,06-6,05 (m, 0,5H), 5,66-5,65 (m, 1H), 5,05-5,04 (m, 0,5H), 4,90-4,87 (m, 0,5H), 3,82-3,74 (m, 1H), 3,23-3,20 (m, 1H), 2,88-2,82 (m, 1H), 2,02-1,96 (m, 1H), 1,34-1,30 (m, 1H). LCMS $R_T$ = 1,654 phút, *m/z* = 290,1 $[M + H]^+$. LCMS (axetonitril 5 đến 95% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 1,5 phút) thời gian lưu lại 1,654 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 290,1.

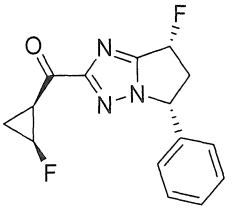
Điều kiện SFC: Cột: Chiralcel OD-3 đường kính trong 150×4,6mm, 3µm Pha động: A: $CO_2$ B:iso-propanol (DEA 0,05%) Gradien: từ 5% đến 40% của B trong 5 phút

và giữ 40% trong 2,5 phút, sau đó 5% của B trong 2,5 phút Tốc độ dòng chảy: 2,5mL/phút Nhiệt độ cột 35°C.

Phương pháp 2: Hợp chất ví dụ 3 & 4



Ví dụ 3



Ví dụ 4

[(1S,2S)-2-floxyclopropyl]-[(5R,7R)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b] [1,2,4]triazol-2-yl]metanon và [(1R,2R)-2-floxyclopropyl]-[(5R,7R)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon

Dung dịch đã được làm lạnh (-70°C) chứa (5R,7R)-2-bromo-7-flo- 5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol (150mg, 0,53mmol) và cis-2-flo-N-metoxy-N-metyl-xyclopropancarboxamit (156,5mg, 1,06mmol) trong tetrahydrofuran (10mL) được bổ sung từng giọt *n*-butyllithi (2,5M trong hexan, 0,64mL, 1,60mmol) trong môi trường khí nitơ. Sau khi bổ sung, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ -70°C trong 1 giờ và sau đó được làm nguội bằng cách bổ sung amoni clorua chứa nước bão hòa (30mL). Hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat (3 x 15mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được cô trong điều kiện áp suất giảm và phần cặn được tinh chế bằng phương pháp RP-HPLC (axetonitril 35-65%/amoniac hydroxit 0,05% trong nước) để thu được [cis-2-floxyclopropyl] -[(5R,7R)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon (35mg, 22,5%) ở dạng chất rắn màu hồng. Nguyên liệu raxemic được tách bằng phương pháp SFC không đối xứng để thu được hợp chất phân bố tùy ý:

[(1S,2S)-2-floxyclopropyl]-[(5R,7R)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo [1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon (Pic 1, Thời gian lưu lại = 4,787 phút) (5,9mg, 17%) ở dạng chất rắn màu trắng. $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,44-7,39 (m, 3H), 7,28-7,27 (m, 2H), 6,13-6,11 (m, 1H), 5,99-5,97 (m, 1H), 5,53-5,49 (m, 1H), 3,69-3,61 (m, 1H), 3,27-3,24 (m, 1H), 3,03-2,96 (m, 1H), 2,23-2,15 (m, 1H), 1,29-1,24 (m, 1H). LC-MS $R_T$ = 0,846 phút, *m/z* = 289,9 $(M+H)^+$. LCMS (axetonitril 5 đến 95% trong nước + axit

trifloaxetic 0,03% trong 1,5 phút) thời gian lưu lại 0,846 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 289,9.

[(1R,2R)-2-floxyclopropyl]-[(5R,7R)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo [1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon (Pic 2, Thời gian lưu lại = 5,711 phút) (11,7mg, 33%) ở dạng chất rắn màu trắng. $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,44-7,37 (m, 3H), 7,28-7,27 (m, 2H), 6,13-6,11 (m, 1H), 5,99-5,97 (m, 1H), 5,53-5,50 (m, 1H), 3,69-3,63 (m, 1H), 3,27-3,23 (m, 1H), 3,03-2,96 (m, 1H), 2,23-2,16 (m, 1H), 1,29-1,24 (m, 1H). LC-MS $R_T$ = 0,849 phút, *m/z* = 289,9 $(M+H)^+$. LCMS (axetonitril 5 đến 95% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 1,5 phút) thời gian lưu lại 0,849 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 289,9.

Điều kiện SFC: Cột: Chiralcel OD-3 đường kính trong 150×4,6mm, 3µm Pha động: A: CO2 B: iso-propanol (DEA 0,05%) Gradien: từ 5% đến 40% của B trong 5 phút và giữ 40% trong 2,5 phút, sau đó 5% của B trong 2,5 phút Tốc độ dòng chảy: 2,5mL/phút Nhiệt độ cột: 35°C.

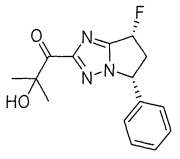
Tinh chế bằng phương pháp SFC không đối xứng và điều kiện phân tích:

Trong phương pháp được nêu trong bảng dưới đây, dung môi A là cacbon dioxit và dung môi B là $NH_4$ (chứa nước) 0,1% trong $CH_3OH$.

| Hợp chất/Phương pháp Pic/RT | Công cụ | % B đầu tiên | % B cuối cùng | Chiều dài bước sóng (nM) | Cột | Kích thước cột | Tốc độ dòng chảy | Nhiệt độ cột |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Ví dụ 5/SP 5 Điều chế Pic 2 | PIC 100 Chiral | 15 | 15 | 211 | Chiral-pak IG | 150 x 21,2 mm | 70 | 40 |
| Ví dụ 5/SP 5 Phân tích Pic 2 R.T = 1,450 phút | Waters UPC | 15 | 15 | 220 | Chiral-pak IG | | | 40,0 |
| Ví dụ 6/SP 6 Điều chế Pic 1 | PIC 100 Chiral | 15 | 15 | 211 | Chiral-pak IG | 150 x 21,2 mm | 70 | 40 |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Ví dụ 6/SP 6 Phân tích Pic 1 1,146 phút | Waters UPC | 15 | 15 | 220 | Chiral-pak IG | | | 40,0 |
| Ví dụ 37/ SP 37 Điều chế Pic 1 | PIC 100 Chiral | 20 | 20 | 220 | Chiral-pak AD | 150 x 21,2 mm | 70 | 30 |
| Ví dụ 37/ SP 37 Phân tích Pic 1 R.T = 0,427 phút | Nước UPC | 10 | 10 | 220 | Chiral-pak AD | | | 40 |
| Ví dụ 38/ SP 38 Điều chế Pic 2 | PIC 100 Chiral | 20 | 20 | 220 | Chiral-pak AD | 150 x 21,2 mm | 70 | 40 |
| Ví dụ 38/ SP 38 Phân tích Pic 2 0,534 phút | Nước UPC | 10 | 10 | 220 | Chiral-pak AD | | | 40 |
| Ví dụ 39/ SP 39 Điều chế Pic 2 | PIC 100 Chiral | 20 | 20 | 270 | Chiral-pak AD | 150 x 21,2 mm | 70 | 40 |
| Ví dụ 39/ SP 39 Phân tích Pic 2 R.T = 0,993 phút | Waters UPC | 20 | 20 | 254 | Chiral-pak AD | | | 40 |
| Ví dụ 40/ SP 40 Điều chế Pic 1 | PIC 100 Chiral | 20 | 20 | 270 | Chiral-pak AD | 150 x 21,2 mm | 70 | 40 |
| Ví dụ 40/ SP 40 Phân tích Pic 1 R.T = 0,861 phút | Waters UPC | 20 | 20 | 254 | Chiral-pak AD | | | 40 |

Phương pháp SP 5

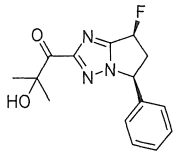


Ví dụ 5

2-hydroxy-2-metyl-1-[rac-(5R,7R)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]propan-1-on

2-hydroxy-2-metyl-1-[rac-(5R,7R)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]propan-1-on (10,94mg, hiệu suất 43%) phân bố tùy ý. $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7,50-7,33 (m, 2H), 7,29-7,14 (m, 2H), 6,40-6,05 (m, 1H), 5,81-5,63 (m, 1H), 5,23 (s, 1H), 2,98-2,56 (m, 1H), 1,51 (s, 3H), 1,48 (s, 3H). LC-MS $R_T$ = 4,029 phút, *m/z* = 290,1 $(M+H)^+$.

Phương pháp SP 6

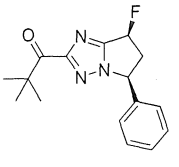


Ví dụ 6

2-hydroxy-2-metyl-1-[rac-(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]propan-1-on

2-hydroxy-2-metyl-1-[rac-(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]propan-1-on (11,1mg, hiệu suất 43%) phân bố tùy ý. $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7,47-7,31 (m, 3H), 7,30-7,12 (m, 2H), 6,37-6,01 (m, 1H), 5,82-5,53 (m, 1H), 5,23 (s, 1H), 2,85-2,59 (m, 1H), 1,52-1,47 (m, 6H). LC-MS $R_T$ = 4,029 phút, *m/z* = 290,1 $(M+H)^+$.

Phương pháp SP 37

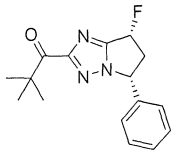


Ví dụ 37

2,2-dimetyl-1-[rac-(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]propan-1-on

2,2-dimetyl-1-[rac-(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4] triazol-2-yl]propan-1-on (2,84mg, hiệu suất 48%) phân bố tùy ý. LC-MS $R_T$ = 5,26 phút, *m/z* = 288,1 $(M+H)^+$.

Phương pháp SP 38

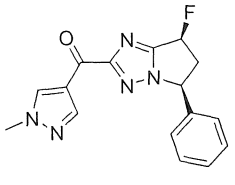


Ví dụ 38

2,2-dimetyl-1-[rac-(5R,7R)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4] triazol-2-yl]propan-1-on

2,2-dimetyl-1-[rac-(5R,7R)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4] triazol-2-yl]propan-1-on (4,2mg, hiệu suất 77%) phân bố tùy ý. LC-MS $R_T$ = 5,26 phút, *m/z* = 288,1 $(M+H)^+$.

Phương pháp SP 39

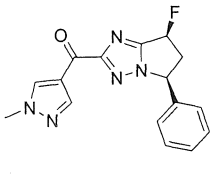


Ví dụ 39

(1-metylpyrazol-4-yl)-[rac-(5R,7R)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b] [1,2,4]triazol-2-yl]metanon

(1-metylpyrazol-4-yl)-[rac-(5R,7R)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo [1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon (19,23mg, hiệu suất 77%) phân bố tùy ý. $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8,69 (s, 1H), 8,18 (d, $J$ = 0,7 Hz, 1H), 7,48-7,34 (m, 3H), 7,30-7,22 (m, 2H), 6,43-6,09 (m, 1H), 5,88-5,62 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,87-3,58 (m, 1H). LC-MS $R_T$ = 3,99 phút, *m/z* = 312,1 $(M+H)^+$.

Phương pháp SP 40

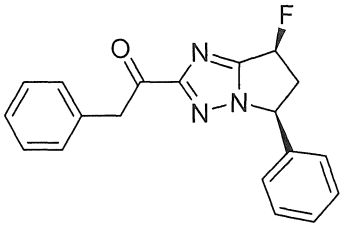


Ví dụ 40

(1-metylpyrazol-4-yl)-[rac-(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b] [1,2,4]triazol-2-yl]metanon

(1-metylpyrazol-4-yl)-[rac-(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo [1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon (20,4mg, hiệu suất 82%) phân bố tùy ý. $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8,68 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,48-7,33 (m, 3H), 7,32-7,06 (m, 2H), 6,43-6,08 (m, 1H), 5,92-5,62 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,96-2,57 (m, 1H). LC-MS $R_T$ = 3,99 phút, *m/z* = 312,1 $(M+H)^+$.

Phương pháp 3

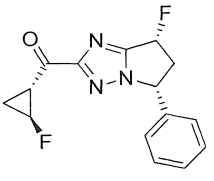


Ví dụ 7

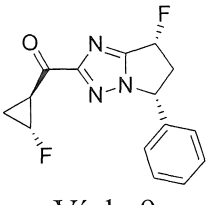
2-phenyl-1-[rac-(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4] triazol-2-yl]etanon

Dung dịch chứa etyl [rac-(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxylat (100mg, 0,363mmol) trong tetrahydrofuran (2mL) được bổ sung benzylmagie clorua (2M trong tetrahydrofuran, 0,20mL, 0,400mmol) ở nhiệt độ -78°C trong điều kiện nitơ. Sau khi bổ sung, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong 1 giờ và sau đó được làm nguội bằng cách bổ sung amoni clorua chứa nước bão hòa (1mL). Hỗn hợp này được chiết bằng isopropyl axetat (3 x 10mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được làm khô trên natri sulfat khan và được cô đến khô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (silica gel, mắt lưới 100-200, isopropyl axetat 0 đến 100% trong heptan) để thu được 2-phenyl-1-[rac-(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]etanon ở dạng chất rắn màu trắng (80mg, hiệu suất 69%). LCMS $R_T$ = 5,24 phút, *m/z* = 322,1 $[M + H]^+$. LCMS (axetonitril 5 đến 95% trong nước + axit formic 0,1% trong 10 phút) thời gian lưu lại 5,24 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 322,1

Phương pháp 4



Ví dụ 8



Ví dụ 9

[(1S,2R)-2-floxyclopropyl]-[(5R,7R)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon và [(1R,2S)-2-floxyclopropyl]-[(5R,7R)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon

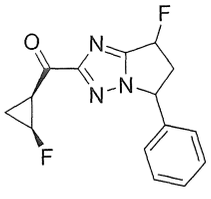
Dung dịch đã được làm lạnh (-70°C) chứa (5R,7R)-2-bromo-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol (150mg, 0,53mmol) và trans-flo-N-metoxy-N-metyl- xyclopropancarboxamit (156mg, 1,06mmol) trong tetrahydrofuran (10mL) được bổ sung từng giọt *n*-butyllithi (2,5M trong hexan, 0,64mL, 1,60mmol) trong môi trường khí nitơ. Sau khi bổ sung, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ -70°C trong 1 giờ và sau đó được làm nguội bằng cách bổ sung amoni clorua chứa nước bão hòa (30mL). Hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat (3 x 15mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được cô trong điều kiện áp suất giảm và phần cặn được tinh chế bằng phương pháp RP-HPLC (axetonitril 35-65%/amoniac hydroxit 0,05% trong nước) để thu được [trans-2-floxyclopropyl]-[(5R,7R)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon (35mg, 23%) ở dạng chất rắn màu hồng. Nguyên liệu raxemic này còn được tách bằng phương pháp SFC không đối xứng để thu được hợp chất phân bố tùy ý:

[(1S,2R)-2-floxyclopropyl]-[(5R,7R)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon (Pic 1, Thời gian lưu lại = 2,836 phút) (14,3mg, 40%) ở dạng chất rắn màu trắng. $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,43-7,39 (m, 3H), 7,28-7,27 (m, 2H), 6,13-5,97 (m, 1H), 5,54-5,51 (m, 1H), 5,02-4,84 (m, 1H), 3,69 - 3,53 (m, 2H), 3,03-2,97 (m, 1H), 1,70-1,63 (m, 2H). LC-MS $R_T$ = 0,866 phút, *m/z* = 289,9 $(M+H)^+$. LCMS (axetonitril 5 đến 95% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 1,5 phút) thời gian lưu lại 0,866 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 289,9.

[(1R,2S)-2-floxyclopropyl]-[(5R,7R)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon (Pic 2, Thời gian lưu lại = 3,725 phút) (11,3mg, 32%) ở dạng chất rắn màu trắng. $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,43-7,39 (m, 3H), 7,28-7,27 (m, 2H), 6,12-5,97 (m, 1H), 5,54-5,50 (m, 1H), 5,03-4,87 (m, 1H), 3,69-3,51 (m, 2H), 3,04-2,97 (m, 1H), 1,70-1,62 (m, 2H). LC-MS $R_T$ = 0,865 phút, *m/z* = 289,9 $(M+H)^+$. LCMS (axetonitril 5 đến 95% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 1,5 phút) thời gian lưu lại 0,865 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 289,9.

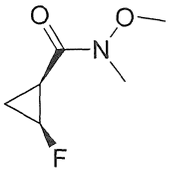
Điều kiện SFC: Cột: Chiralpak AD-3 đường kính trong 150×4,6mm, 3µm Pha động: A: $CO_2$ B: metanol (DEA 0,05%) Gradien: từ 5% đến 40% của B trong 5 phút và giữ 40% trong 2,5 phút, sau đó 5% của B trong 2,5 phút, Tốc độ dòng chảy: 2,5 mL/phút.

Phương pháp 5



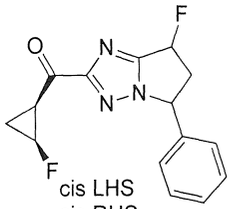
Ví dụ 10

(rac-(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl)-[rac-(1S,2S)-2-floxyclopropyl]metanon



Bước 1: cis-2-flo-N-metoxy-N-metylxyclopropancarboxamit

Hỗn hợp của axit cis-2-floxyclopropancarboxylic (500mg, 4,80mmol), N,O-dimetylhydroxylamin hydroclorua (610mg, 6,25mmol), 1-[bis(dimetylamino)metylen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]pyridini 3-oxit hexaflophosphat (2375mg, 6,25mmol) và N,N-diisopropyletylamin (1552mg, 12,0mmol) trong N,N-dimetylformamit (15mL) được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 12 giờ. Hỗn hợp này được rót vào nước (10mL) và được chiết bằng etyl axetat (3 x 10mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước (2 x 10mL), nước muối (20mL) và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (silica gel, mắt lưới 100-200, etyl axetat 0 đến 30% trong ete dầu mỏ) để thu được cis-2-flo-N-metoxy-N-metyl-xyclopropancarboxamit (420mg, 59%) ở dạng dầu không màu. $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,87-4,67 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,26 (s, 3H), 2,35-2,33 (m, 1H), 1,94-1,86 (m, 1H), 1,11-1,05 (m, 1H).

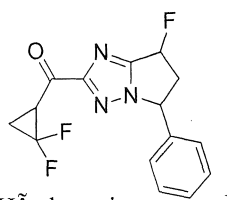


cis LHS
cis RHS

Bước 2: (rac-(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl)-[rac-(1S,2S)-2-floxyclopropyl]metanon

Dung dịch đã được làm lạnh (-78°C) chứa cis-2-bromo-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro -5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol (50mg, 0,18mmol) và cis-2-flo-N-metoxy -N-metylxyclopropancarboxamit (52mg, 0,35mmol) trong tetrahydrofuran (5mL) được bổ sung từng giọt n-butyllithi (2,5M trong hexan, 0,21mL, 0,53mmol) trong môi trường khí nitơ. Sau khi bổ sung, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong 1 giờ và sau đó được làm nguội bằng cách bổ sung amoni clorua chứa nước bão hòa (10mL). Hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat (3 x 20mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp RP-HPLC (axetonitril 30-60%/amoniac hydroxit 0,05% trong nước) để thu được (rac-(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl)-[rac-(1S,2S)-2-floxyclopropyl] metanon (2,0mg, 4%) ở dạng dầu màu vàng nhạt. $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 7,44-7,37 (m, 3H), 7,29-7,27 (m, 2H), 6,19-6,18 (m, 0,5H), 6,04-6,03 (m, 0,5H), 5,67-5,61 (m, 1H), 5,08-4,89 (m, 1H), 3,81-3,70 (m, 1H), 3,26-3,16 (m, 1H), 2,91-2,75 (m, 1H), 2,07-1,90 (m, 1H), 1,36-1,29 (m, 1H). LCMS $R_T$ = 1,038 phút, *m/z* = 290,1 $[M + H]^+$. LCMS (axetonitril 10 đến 80% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 1,5 phút) thời gian lưu lại 1,038 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 290,1.

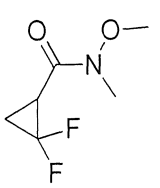
Phương pháp 6



Hỗn hợp cis

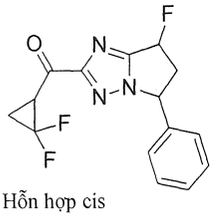
Ví dụ 11

(2,2-difloxyclopropyl)-(rac-(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl)metanon



Bước 1: 2,2-diflo-N-metoxy-N-metyl-xyclopropancarboxamit

Hỗn hợp của axit 2,2-difloxyclopropancarboxylic (300mg, 2,46mmol), N,O-dimetylhydroxylamin hydroclorua (312mg, 3,19mmol), 1-[bis(dimetylamino)metylen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]pyridini 3-oxit hexaflophosphat (1214mg, 3,19mmol) và N,N-diisopropyletylamin (794mg, 6,14mmol) trong N,N-dimetylformamit (15mL) được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 12 giờ. Hỗn hợp này được rót vào nước (10mL) và được chiết bằng etyl axetat (3 x 10mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước (2 x 10mL), nước muối (20mL) và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (silica gel, mắt lưới 100-200, etyl axetat 0 đến 20% trong ete dầu mỏ) để thu được 2,2-diflo-N-metoxy-N-metyl-xyclopropancarboxamit (200mg, 49%) ở dạng dầu không màu. LCMS $R_T$ = 0,427 phút, *m/z* = 166,1 $[M + H]^+$. LCMS (axetonitril 5 đến 95% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 1,5 phút) thời gian lưu lại 0,427 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 166,1.




Hỗn hợp cis

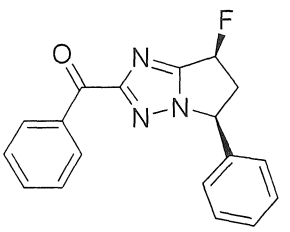
Bước 2:

(2,2-difloxyclopropyl)-(rac-(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl)metanon

Dung dịch đã được làm lạnh (-70°C) chứa cis-2-bromo-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol (50mg, 0,18mmol) và 2,2-diflo-N-metoxy-N-metyl-xyclopropancarboxamit (59mg, 0,35mmol) trong tetrahydrofuran (3mL) được bổ sung n-butyllithi (2,5M trong hexan, 0,25mL, 0,62mmol) trong môi trường khí nitơ. Sau khi bổ sung, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ -70°C trong 1 giờ và sau đó được làm nguội bằng cách bổ sung amoni clorua chứa nước bão hòa (20mL). Hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat (3 x 15mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được cô trong điều kiện áp suất giảm và phần cặn được tinh chế bằng phương pháp RP-HPLC (axetonitril 35-65%/amoniac hydroxit 0,05% trong nước) để thu được (2,2-difloxyclopropyl)-(rac-(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl)metanon (10,6mg, 19%) ở dạng dầu không màu. $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 7,44-7,39 (m,

3H), 7,30-7,29 (m, 2H), 6,21-6,05 (m, 1H), 5,69-5,64 (m, 1H), 3,84-3,74 (m, 2H), 2,90-2,82 (m, 1H), 2,32-2,27 (m, 1H), 1,97-1,90 (m, 1H). LCMS $R_T$ = 0,875 phút, *m/z* = 307,9 $[M + H]^+$. LCMS (axetonitril 5 đến 95% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 1,5 phút) thời gian lưu lại 0,875 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 307,9.

Phương pháp 7



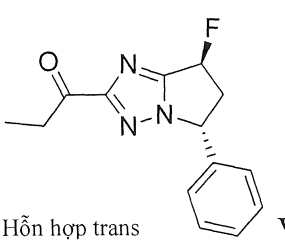
Ví dụ 12

phenyl-[rac-(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl] metanon

Phenyl-[rac-(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon được điều chế từ etyl [rac-(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxylat và phenylmagie theo Phương pháp 3. Phần cặn thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (silica gel, mắt lưới 100-200, isopropyl axetat 0 đến 100% trong heptan) để thu được sản phẩm cuối cùng (17mg, 30%) ở dạng chất rắn màu trắng. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,20-8,12 (m, 2H), 7,74-7,65 (m, 1H), 7,61-7,52 (m, 2H), 7,48-7,33 (m, 3H), 7,32-7,24 (m, 2H), 6,28 (ddd, J = 56,4, 7,2, 1,9 Hz, 1H), 5,78 (ddd, J = 8,5, 6,5, 3,1 Hz, 1H), 3,78 (dddd, J = 25,8, 15,4, 8,5, 7,1 Hz, 1H), 2,74 (dddd, J = 26,7, 15,2, 3,2, 2,0 Hz, 1H). LC-MS $R_T$ = 5,04 phút, m/z = 308,1 $(M+H)^+$.

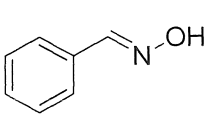
LCMS (axetonitril 5 đến 95% trong nước + axit formic 0,1% trong 10 phút) thời gian lưu lại 5,04 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 308,1.

Phương pháp 8



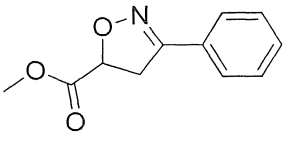
Hỗn hợp trans

Ví dụ 13



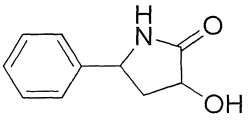
Bước 1: (*E*)-benzaldehyt oxim

Dung dịch chứa benzaldehyt (45,0g, 424,1mmol) trong etanol (100mL) được bổ sung natri carbonat (112,3g, 1060,1mmol) và hydroxylamin hydroclorua (35,3g, 508,9mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 3 giờ và được lọc. Dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm và phần cặn được pha loãng với nước (50mL). Hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat (3 x 150mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước muối (60mL), được làm khô trên natri sulfat khan và được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm thô (*E*)-benzaldehyt oxim ở dạng dầu không màu (51,0g, 99%), sản phẩm này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không tinh chế thêm.



Bước 2: metyl 3-phenyl-4, 5-dihydroisoxazol-5-carboxylat

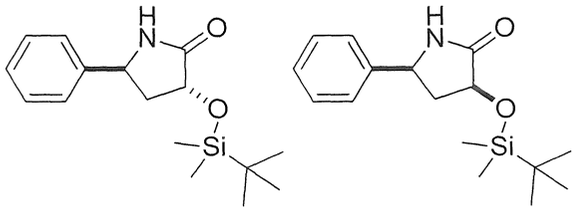
Dung dịch chứa (*E*)-benzaldehyt oxim (20,0g, 165,1mmol) trong 1,4-dioxan (500mL) được bổ sung metyl acrylat (14,2g, 165,1mmol), natri iodua (24,7g, 165,1mmol), 2,6-lutidin (17,6g, 165,1mmol) và tert-butyl este của axit hypocloro (17,9g, 165,1mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 24 giờ và sau đó được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (silica gel, mắt lưới 100-200, etyl axetat 0 đến 20% trong ete dầu mỏ) để thu được metyl 3-phenyl-4,5-dihydroisoxazol-5-carboxylat ở dạng chất rắn màu vàng (25,0g, 74%). LCMS $R_T$ = 0,871 phút, *m/z* = 206,2 $[M + H]^+$. LCMS (axetonitril 10 đến 80% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 2,0 phút) thời gian lưu lại 0,871 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] =206,2.



Bước 3: 3-hydroxy-5-phenyl-pyrolidin-2-on

Hỗn hợp của metyl 3-phenyl-4,5-dihydroisoxazol-5-carboxylat (25,0g, 121,8mmol) và paladi (10% trên cacbon, 2,5g) trong etanol (800mL) được hydro hóa (50psi – 3,4474 bar) ở nhiệt độ 25°C trong 2 giờ và sau đó được lọc và dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm thô 3-hydroxy-5-phenyl-pyrolidin-

2-on ở dạng chất rắn màu vàng (18,0g, 83%), sản phẩm này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không tinh chế thêm. LCMS $R_T$ = 0,270 phút, *m/z* = 177,8 $[M + H]^+$. LCMS (axetonitril 5 đến 95% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 1,5 phút) thời gian lưu lại 0,270 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] =177,8.

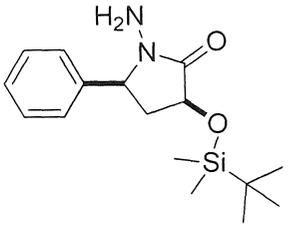


Bước 4: *cis*-3-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy-5-phenyl-pyrolidin-2-on & *trans*-3-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy-5-phenyl-pyrolidin-2-on

Dung dịch chứa 3-hydroxy-5-phenyl-pyrolidin-2-on (15,0g, 84,6mmol) trong diclometan (300mL) được bổ sung tert-butyldimetylclosilan (19,1g, 126,9mmol) và imidazol (11,5g, 169,3mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 16 giờ và sau đó được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (silica gel, mắt lưới 100-200, etyl axetat 0 đến 30% trong ete dầu mỏ) để thu được

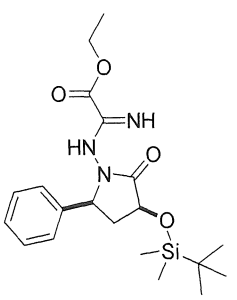
*cis*-3-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy-5-phenyl-pyrolidin-2-on ở dạng dầu không màu (12,4g, 51%). $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,37-7,25 (m, 5H), 4,88-4,53 (m, 1H), 4,54-4,46 (m, 1H), 2,89-2,79 (m, 1H), 1,80-1,71 (m, 1H), 0,93-0,90 (m, 9H), 0,19-0,12 (m, 6H) và

*trans*-3-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy-5-phenyl-pyrolidin-2-on ở dạng dầu không màu (9,3g, 38%). $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,44-7,34 (m, 2H), 7,29-7,24 (m, 3H), 4,87-4,80 (m, 1H), 4,44– 4,41 (m, 1H), 2,45-2,37 (m, 1H), 2,27-2,22 (m, 1H), 0,93-0,90 (m, 9H), 0,16-0,13 (m, 6H).



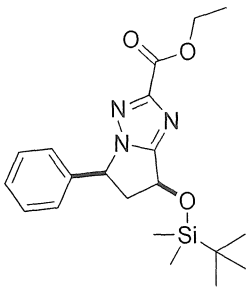
Bước 5: *cis*-1-amino-3-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy-5-phenyl-pyrolidin-2-on

Dung dịch chứa *cis*-3-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy-5-phenyl-pyrolidin-2-on (12,4g, 42,8mmol) trong *N,N*-dimetylformamit (400mL) được bổ sung từ từ natri hydrua (60%, 2,6g, 64,1mmol) ở nhiệt độ 0°C. Sau khi bổ sung, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 20 phút và sau đó O-(diphenylphosphoryl)hydroxylamin (14,9g, 64,1mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 16 giờ và sau đó được lọc. Dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm thô *cis*-1-amino-3-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy-5-phenyl-pyrolidin-2-on ở dạng dầu màu vàng (9,5g, 73%), sản phẩm này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không tinh chế thêm. LCMS $R_T$ = 0,877 phút, *m/z* = 307,0 $[M + H]^+$. LCMS (axetonitril 5 đến 95% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 1,5 phút) thời gian lưu lại 0,877 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] =307,0.



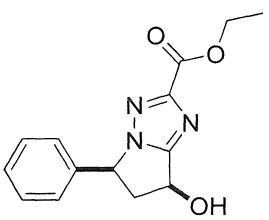

Bước 6: Etyl 2-[[*cis*-3-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy-2-oxo-5-phenyl-pyrolidin-1-yl]amino]-2-imino-axetat

Dung dịch chứa *cis*-1-amino-3-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy-5-phenyl-pyrolidin-2-on (9,5g, 31,0mmol) trong etanol (250mL) được bổ sung etyl 2-etoxy-2-imino-axetat (6,7g, 46,5mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong 6 giờ và sau đó được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm thô etyl 2-[[*cis*-3-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy-2-oxo-5-phenyl-pyrolidin-1-yl]amino]-2-imino-axetat ở dạng dầu màu vàng (10,6g, 84%), sản phẩm này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không tinh chế thêm. LCMS $R_T$ = 2,106 phút, *m/z* =406,2 $[M + H]^+$. LCMS (axetonitril 10 đến 80% trong nước + amoniac 0,1% trong nước trong 3,0 phút) thời gian lưu lại 2,106 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] =406,2.



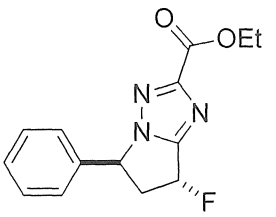
Bước 7: Etyl *cis*-7-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxylat

Dung dịch chứa etyl 2-[[*cis*-3-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy-2-oxo-5-phenyl-pyrolidin-1-yl]amino]-2-imino-axetat (10,6g, 26,1mmol) trong toluen (200mL) được bổ sung axit p-toluensulfonic (4,5g, 26,1mmol). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 120°C trong 24 giờ và sau đó được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (silica gel, mắt lưới 100-200, etyl axetat 0 đến 80% trong ete dầu mỏ) để thu được etyl *cis*-7-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxylat ở dạng chất rắn màu trắng (6,5g, 64%), được sử dụng nguyên trạng như vậy trong bước tiếp theo.



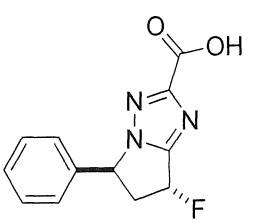
Bước 8: Etyl *cis*-7-hydroxy-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxylat

Hỗn hợp của etyl 2-[[*cis*-3-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy-2-oxo-5-phenyl-pyrolidin-1-yl]amino]-2-imino-axetat (3,1g, 7,6mmol) và *tert*-butylamoni florua (1,0M trong THF, 7,6mL, 7,6mmol) trong tetrahydrofuran (60mL) được gia nhiệt ở nhiệt độ 60°C trong 18 giờ và sau đó được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (silica gel, mắt lưới 100-200, etyl axetat 0 đến 100% trong ete dầu mỏ) để thu được etyl *cis*-7-hydroxy-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxylat ở dạng chất rắn màu trắng (1,4g, 69%). $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ7,39-7,32 (m, 5H), 5,73 (d, $J$ = 3,5 Hz, 1H), 5,50 (m, 1H), 4,41 (q, $J$ = 7,1 Hz, 2H), 3,73-3,65 (m, 1H), 2,76 (td, $J$ = 4,5 Hz, 13,9 Hz, 1H), 1,35 (t, $J$ = 7,1 Hz, 3H).



Bước 1: *trans*-etyl 7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxylat

Dung dịch chứa *cis*-etyl-7-hydroxy-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxylat (100mg, 0,37mmol) trong diclometan (8mL) được bổ sung dietylamino lưu huỳnh triflorua (176,9mg, 1,10mmol) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 2 giờ và sau đó được làm nguội bằng cách bổ sung nước (20mL). Hỗn hợp này được chiết bằng diclometan (3 x 20mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước (20mL), nước muối (20mL), được làm khô trên natri sulfat và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp TLC điều chế (etyl axetat 50% trong ete dầu mỏ, $R_f = 0,5$) để thu được *trans*-etyl-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxylat (30mg, 30%) ở dạng dầu màu vàng nhạt. $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,40-7,37 (m, 3H), 7,14-7,12 (m, 2H), 6,14 (d, $J$ = 5,2 Hz, 0,5H), 6,00 (d, $J$ = 5,2 Hz, 0,5H), 5,74-5,71 (m, 1H), 4,51-4,45 (m, 2H), 3,42-3,35 (m, 1H), 3,07-2,96 (m, 1H), 1,42 (t, $J$ = 7,2 Hz, 3H).



Bước 2: Axit *trans*-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxylic

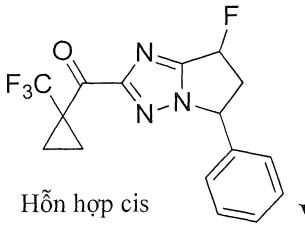
Dung dịch chứa *trans*-etyl-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxylat (30mg, 0,11 mol) trong tetrahydrofuran (4mL) và nước (1mL) được bổ sung lithi hydroxit monohydrat (14mg, 0,33mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 2 giờ và sau đó được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được điều chỉnh đến độ pH = 5 bằng cách bổ sung axit clohydric (2N). Hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat (3 x 20mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước (20mL), nước muối (20mL), được làm khô trên natri sulfat khan và được

cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được axit *trans*-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxylic thô ở dạng chất rắn màu trắng (13mg, 48%), sản phẩm này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không tinh chế thêm.

1-[rac-(5R,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl] propan-1-on

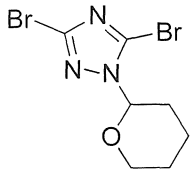
Dung dịch đã được làm lạnh (-78°C) chứa trans-7-flo-N-metoxy-N-metyl-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxamit (15mg, 0,05mmol) trong tetrahydrofuran (10mL) được bổ sung etylmagie bromua (3M trong THF, 0,03mL, 0,10mmol) trong môi trường khí nitơ. Sau khi bổ sung, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong 1 giờ và được làm nguội bằng cách bổ sung amoni clorua chứa nước bão hòa (10mL). Hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat (3 x 10mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được làm khô trên natri sulfat và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp RP-HPLC (axetonitril 34-64%/hydroclorua 0,05% trong nước) để thu được 1-[rac-(5R,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]propan-1-on (7,4mg, 50%) ở dạng chất rắn màu trắng. $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 7,44-7,38 (m, 3H), 7,30-7,26 (m, 2H), 6,27-6,26 (m, 0,5H), 6,14-6,12 (m, 0,5H), 5,87-5,84 (m, 1H), 3,44-3,41 (m, 1H), 3,12 –3,02 (m, 3H), 1,16 (t, $J$ = 7,2 Hz, 3H). LCMS $R_T$ = 0,840 phút, $m/z$ = 260,1 $[M + H]^+$. LCMS (axetonitril 5 đến 95% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 1,5 phút) thời gian lưu lại 0,840 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 260,1.

Phương pháp 9



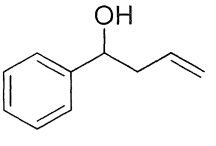

Hỗn hợp cis Ví dụ 14

(rac-(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl)-[1-(triflometyl)xyclopropyl]metanon



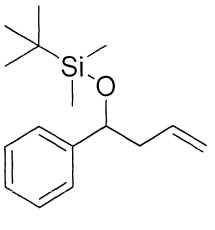
Bước 1: 3,5-dibromo-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-1,2,4-triazol

Dung dịch chứa 3,5-dibromo-1h-1,2,4-triazol (150,0g, 661,2mmol) trong tetrahydrofuran (1500mL) được bổ sung từ từ axit p-toluensulfonic (17,1g, 99,2mmol), sau đó đến 3,4-dihydro-2h-pyran (166,9g, 1983,6mmol) ở nhiệt độ 0°C. Sau khi bổ sung, hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở nhiệt độ 70°C trong 3 giờ và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được rót vào nước (500mL) và độ pH được điều chỉnh đến pH = 9 bằng cách bổ sung natri bicarbonat chứa nước bão hòa. Hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat (3 x 400mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được làm khô trên natri sulfat và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô thu được được rửa bằng metanol (2 x 50mL), được làm khô trong điều kiện áp suất giảm để thu được 3,5-dibromo-1-tetrahydropyran-2-yl-1,2,4-triazol thô (155g, 75%) ở dạng chất rắn màu trắng. $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta$ 5,49-5,46 (m, 1H), 4,12-3,99 (m, 1H), 3,72-3,61 (m, 1H), 2,38-2,26 (m, 1H), 2,18-2,07 (m, 1H), 1,98-1,90 (m, 1H), 1,78-1,60 (m, 3H).



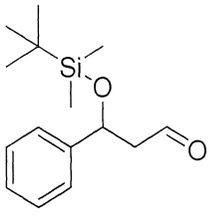

Bước 2: 1-phenylbut-3-en-1-ol

Dung dịch đã được làm lạnh (0°C) chứa benzaldehyt (130g, 1,23 mol) trong tetrahydrofuran (1000mL) được bổ sung alylmagie clorua (2M trong THF, 858mL, 1,72mol) trong 30 phút. Sau khi bổ sung, hỗn hợp phản ứng được để ấm lên đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 2 giờ. Sau đó hỗn hợp này được làm nguội bằng cách bổ sung amoni clorua chứa nước bão hòa (1000mL) và được chiết bằng etyl axetat (3 x 500mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được làm khô trên natri sulfat và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (silica gel, mắt lưới 100-200, etyl axetat 0 đến 5% trong ete dầu mỏ) để thu được 1-phenylbut-3-en-1-ol (140g, 77%) ở dạng dầu màu vàng nhạt. $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta$ 7,37-7,34 (m, 4H), 7,29-7,26 (m, 1H), 5,83-5,75 (m, 1H), 5,21-5,08 (m, 2H), 4,76-4,69 (m, 1H), 2,55-2,45 (m, 2H), 2,12 (d, $J$ = 2,8 Hz, 1H).



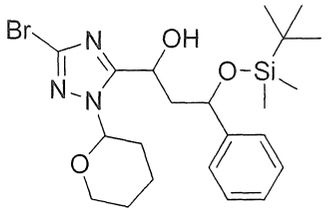
Bước 3: tert-butyldimetyl((1-phenylbut-3-en-1-yl)oxy)silan

Dung dịch đã được khuấy chứa 1-phenyl-3-buten-1-ol (29,0g, 195,7mmol) trong diclometan (400mL) được bổ sung imidazol (27,0g, 391,6mmol) và tert-butyldimetylclosilan (39,0g, 254,4mmol). Sau khi bổ sung, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 16 giờ và sau đó được làm nguội bằng cách bổ sung nước (200mL). Hỗn hợp này được chiết bằng diclometan (2 x 200mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước muối (100mL), được làm khô trên natri sulfat và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (silica gel, mắt lưới 100-200, ete dầu mỏ 100%) để thu được tert-butyl-dimetyl-(1-phenylbut-3-enoxy)silan (43,0g, 84%) ở dạng dầu không màu, được sử dụng nguyên trạng như vậy trong bước tiếp theo.




Bước 4: 3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-3-phenylpropanal

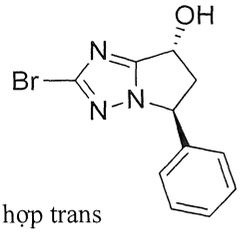
Dung dịch chứa tert-butyl-dimetyl-(1-phenylbut-3-enoxy)silan (50,0g, 190,5mmol) trong tetrahydrofuran/nước (600mL, tỷ lệ 1:1) được bổ sung osmi tetraoxit (968mg, 3,8mmol). Sau khi khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ 15°C, natri periodat (163g, 762,0mmol) được bổ sung với các phần nhỏ trong 2 giờ. Hỗn hợp thu được được khuấy trong 2 giờ nữa ở nhiệt độ 30°C và sau đó được làm nguội bằng cách bổ sung natri thiosulfat chứa nước bão hòa lạnh (500mL). Hỗn hợp này được khuấy trong 30 phút và sau đó được chiết bằng etyl axetat (3 x 400mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước (200mL), nước muối (200mL), được làm khô trên natri sulfat và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (silica gel, mắt lưới 100-200, etyl axetat 0 đến 10% trong ete dầu mỏ) để thu được 3-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy-3-phenyl-propanal (33,0g, 65%) ở dạng dầu màu vàng. $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta$ 9,94 (t, $J$ = 2,4 Hz, 1H), 7,48 (d, $J$ = 4,2 Hz, 4H), 7,44-7,39 (m, 1H), 5,37-5,34 (m, 1H), 2,99-2,97 (m, 1H), 2,80-2,75 (m, 1H), 1,01 (s, 9H), 0,19 (s, 3H), 0,00 (s, 3H).



Bước 5:

1-(3-bromo-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-3-phenylpropan-1-ol

Dung dịch đã được làm lạnh (-78°C) chứa 3,5-dibromo-1-tetrahydropyran-2-yl-1,2,4-triazol (39,0g, 125,4mmol) trong tetrahydrofuran (400mL) được bổ sung từng giọt *n*-butyllithi (2,5M trong hexan, 55,0mL, 137,5mmol) trong môi trường khí $N_2$. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong 30 phút, sau đó dung dịch chứa 3-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy-3-phenyl-propanal (33,0g, 124,2mmol) trong tetrahydrofuran (50mL) được bổ sung từng giọt vào. Sau khi bổ sung, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong 1,5 giờ và sau đó được làm nguội bằng cách bổ sung amoni clorua chứa nước bão hòa (500mL). Hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat (3 x 300mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được làm khô trên natri sulfat và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (silica gel, mắt lưới 100-200, etyl axetat 0 đến 5% trong ete dầu mỏ) để thu được 1-(3-bromo-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-3-phenylpropan-1-ol (50,0g, 80%) ở dạng dầu màu vàng nhạt.

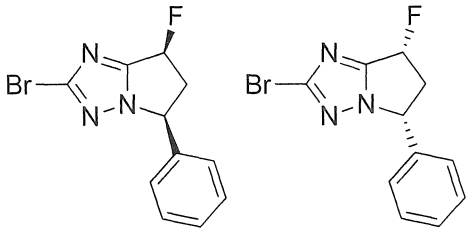


Hỗn hợp trans

Bước 6: trans-2-bromo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-7-ol

Dung dịch đã được khuấy chứa 1-(3-bromo-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-3-phenylpropan-1-ol (50,0g, 100,7mmol) trong diclometan (150mL) được bổ sung từ từ axit trifloaxetic (150mL). Hỗn hợp thu được được gia nhiệt ở nhiệt độ 50°C trong 2 giờ và sau đó được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được điều chỉnh đến độ pH = 9 bằng natri bicarbonat chứa nước bão hòa và được chiết bằng diclometan (3 x 200mL). Các lớp hữu cơ đã kết

hợp được rửa bằng nước (100mL), nước muối (100mL), được làm khô trên natri sulfat và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (silica gel, mắt lưới 100-200, etyl axetat 0 đến 32% trong ete dầu mỏ) để thu được trans-2-bromo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b] [1,2,4]triazol-7-ol (5,5g, 20%) ở dạng chất rắn màu vàng (phần thứ hai (8,5g, 30%) cũng thu được ở dạng hỗn hợp tỷ lệ 4:3 của sản phẩm trans/cis). $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta$ 7,46-7,32 (m, 3H), 7,15 (d, $J$ = 7,6 Hz, 2H), 5,65 (t, $J$ = 6,6 Hz, 1H), 5,50 (br s, 1H), 5,45 (d, $J$ = 6,4 Hz, 1H), 3,19-3,11 (m, 1H), 3,01-2,92 (m, 1H). LCMS RT = 0,682 phút, m/z = 279,8 $[M+H]^+$. LCMS (axetonitril 5 đến 95% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 1,5 phút) thời gian lưu lại 0,682 phút, ESI+trên thực tế [M +H] = 279,8.




Bước 7: (5S,7S)-2-bromo-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4] triazol và (5R,7R)-2-bromo-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4] triazol

Dung dịch đã được khuấy chứa trans-2-bromo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b] [1,2,4]triazol-7-ol (3,0g, 10,71mmol) trong diclometan (60mL) được bổ sung từ từ dietylamino lưu huỳnh triflorua (7,8g, 48,19mmol) vào ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 2,5 giờ và sau đó được bổ sung từ từ vào natri bicarbonat chứa nước bão hòa đã khuấy (100mL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp này được chiết bằng diclometan (3 x 100mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước (100mL), nước muối (100mL), được làm khô trên natri sulfat và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (silica gel, mắt lưới 100-200, etyl axetat 0 đến 20% trong ete dầu mỏ) để thu được cis-2-bromo-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol raxemic (1,5g, 49%) ở dạng chất rắn màu vàng nhạt và trans-2-bromo-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol raxemic (650mg, 21%) ở dạng chất rắn màu trắng.

cis-2-bromo-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol: $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta$ 7,31-7,24 (m, 3H), 7,17-7,07 (m, 2H), 5,97-5,77 (m, 1H), 5,37-5,27 (m, 1H), 3,52-3,37 (m, 1H), 2,84-2,70 (m, 1H). LCMS $R_T$ = 0,632 phút, m/z

= 281,9 $[M+H]^+$. LCMS (axetonitril 5 đến 95% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 1,5 phút) thời gian lưu lại 0,632 phút, ESI+trên thực tế [M +H] = 281,9.

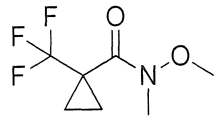
trans-2-bromo-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol: $^1H$ NMR (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta$ 7,58-7,29 (m, 3H), 7,24-7,05 (m, 2H), 6,14-5,93 (m, 1H), 5,70-5,65 (m, 1H), 3,41-3,25 (m, 1H), 3,04-2,87 (m, 1H).

Nguyên liệu cis raxemic còn được tách bằng phương pháp SFC không đối xứng để thu được hợp chất phân bố tùy ý:

(5R,7R)-2-bromo-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol (Pic 1, thời gian lưu lại = 2,963 phút) (350mg, 44%) ở dạng chất rắn màu trắng.

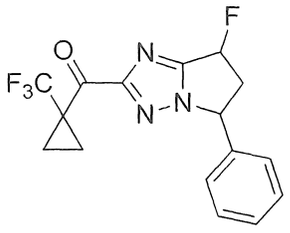
(5S,7S)-2-bromo-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol (Pic 2, thời gian lưu lại = 3,174 phút) (350mg, 44%) ở dạng chất rắn màu trắng.

Điều kiện SFC: Cột: Chiralpak AD-3 đường kính trong 150×4,6mm, 3µm Pha động: A: CO2 B: etanol (DEA 0,05%) Gradien: từ 5% đến 40% của B trong 5 phút và giữ 40% trong 2,5 phút, sau đó 5% của B trong 2,5 phút Tốc độ dòng chảy: 2,5 mL/phút.




Bước 8: N-metoxy-N-metyl-1-(triflometyl)xyclopropancarboxamit

Hỗn hợp của axit 1-(triflometyl)xyclopropancarboxylic (400mg, 2,60mmol), N,O-dimetylhydroxylamin hydroclorua (329mg, 3,37mmol), 1-[bis(dimetylamino)metylen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]pyridini 3-oxit hexaflophosphat (1283mg, 3,37mmol) và N,N-diisopropyletylamin (838mg, 6,49mmol) trong N,N-dimetylformamit (15mL) được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 12 giờ. Hỗn hợp này được pha loãng với nước (20mL) và được chiết bằng etyl axetat (3 x 30mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước muối (20mL) và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (silica gel, mắt lưới 100-200, etyl axetat 0 đến 25% trong ete dầu mỏ) để thu được N-metoxy-N-metyl-1-(triflometyl)xyclopropancarboxamit (330mg, 64%) ở dạng dầu nhẹ. $^1H$ NMR (400 MHz, $CDCl_3$) $\delta$ 3,74 (s, 3H), 3,29 (s, 3H), 1,37-1,17 (m, 4H).

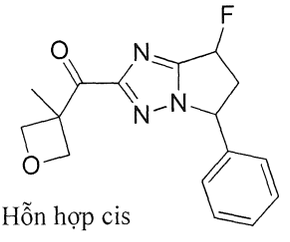


Bước 9:

(rac-(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl)-[1-(triflometyl)xyclopropyl]metanon

Dung dịch đã được làm lạnh (-70°C) chứa cis-2-bromo-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol (50mg, 0,18mmol) và N-metoxy-N-metyl-1-(triflometyl)xyclopropancarboxamit (70mg, 0,35mmol) trong tetrahydrofuran (4mL) được bổ sung n-butyllithi (2,5M trong hexan, 0,1mL, 0,25mmol) vào trong môi trường khí nitơ. Sau khi bổ sung, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ -70°C trong 1 giờ và sau đó được làm nguội bằng cách bổ sung amoni clorua chứa nước bão hòa (5mL). Hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat (3 x 15mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được cô trong điều kiện áp suất giảm và phần cặn được tinh chế bằng phương pháp RP-HPLC ((axetonitril 45-75%/amoniac hydroxit 0,05% trong nước)) để thu được hợp chất phân bố tùy ý (rac-(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl)-[1-(triflometyl)xyclopropyl]metanon (14,1mg, 23%) ở dạng chất rắn màu đỏ. $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 7,43-7,35 (m, 3H), 7,24-7,22 (m, 2H), 6,15-5,99 (m, 1H), 5,61-5,60 (m, 1H), 3,77-3,68 (m, 1H), 2,84-2,77 (m, 1H), 2,27-2,17 (m, 2H), 1,60-1,55 (m, 2H). LC-MS $R_T$ = 0,933 phút, m/z = 339,9 $[M+H]^+$. LCMS (axetonitril 10 đến 80% trong nước + amoni bicarbonat 0,03% trong 3,0 phút) thời gian lưu lại 0,933 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 339,9.

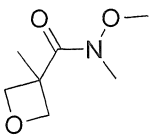
Phương pháp 10



Hỗn hợp cis

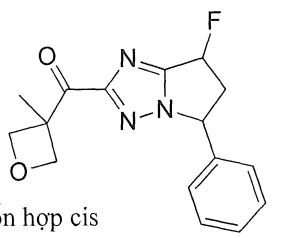
Ví dụ 15

(rac-(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl)-(3-metyloxetan-3-yl)metanon



Bước 1: N-metoxy-N,3-dimetyl-oxetan-3-carboxamit

Hỗn hợp của axit 3-metyloxetan-3-carboxylic (300mg, 2,58mmol), N,O-dimetylhydroxylamin hydroclorua (328mg, 3,36mmol), 1-[Bis(dimetylamino) metylen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]pyridini 3-oxit hexaflophosphat (1277mg, 3,36mmol) và N,N-diisopropyletylamin (835mg, 6,46mmol) trong N,N-dimetylformamit (15mL) được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 12 giờ. Hỗn hợp này được rót vào nước (10mL) và được chiết bằng etyl axetat (3 x 10mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước (2 x 10mL), nước muối (20mL) và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (silica gel, mắt lưới 100-200, etyl axetat 0 đến 50% trong ete dầu mỏ) để thu được N-metoxy-N,3-dimetyl-oxetan-3-carboxamit (120mg, 29,2%) ở dạng dầu không màu. $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,97 (d, $J$ = 6,4 Hz, 2H), 4,30 (d, $J$ = 6,4 Hz, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,19 (s, 3H), 1,67 (s, 3H).



Hỗn hợp cis

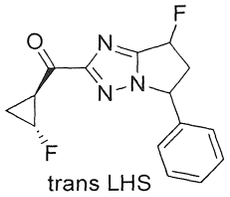
Bước 2:

(rac-(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl)-(3-metyloxetan-3-yl)metanon

Dung dịch đã được làm lạnh (-70°C) chứa cis-2-bromo-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol (40mg, 0,14mmol) và N-metoxy-N,3-dimetyl-oxetan-3-carboxamit (45mg, 0,28mmol) trong tetrahydrofuran (3mL) được bổ sung n-butyllithi (2,5M trong hexan, 0,17mL, 0,43mmol) vào trong môi trường khí nitơ. Sau khi bổ sung, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ -70°C trong 1 giờ và sau đó được làm nguội bằng cách bổ sung amoni clorua chứa nước bão hòa (20mL). Hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat (3 x 15mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được cô trong điều kiện áp suất giảm và phần cặn được tinh chế bằng phương pháp RP-HPLC (axetonitril 30-60%/amoniac hydroxit 0,05% trong nước) để thu được (rac-(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-

6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl)-(3-metyloxetan-3-yl)metanon (11,5mg, 27%) ở dạng dầu màu vàng. $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 7,43-7,37 (m, 3H), 7,26-7,23 (m, 2H), 6,17-6,01 (m, 1H), 5,65-5,63 (m, 1H), 5,08-5,03 (m, 2H), 4,52-4,48 (m, 2H), 3,78-3,70 (m, 1H), 2,86-2,76 (m, 1H), 1,75 (s, 3H). LCMS $R_T$ = 0,816 phút, *m/z* = 302,0 $[M + H]^+$. LCMS (axetonitril 5 đến 95% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 1,5 phút) thời gian lưu lại 0,816 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 302,0.

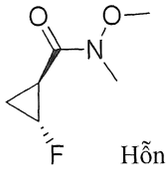
Phương pháp 11




trans LHS
cis RHS

Ví dụ 16

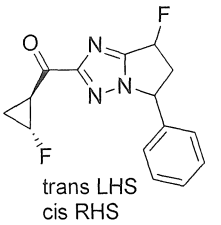
(rac-(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl)-[rac-(1S,2R)-2-floxyclopropyl]metanon




Hỗn hợp trans

Bước 1: trans-2-flo-N-metoxy-N-metyl-xyclopropancarboxamit

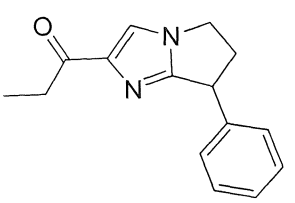
Hỗn hợp của axit trans-2-floxyclopropan-1-carboxylic (100mg, 0,96mmol), N,O-dimetylhydroxylamin hydroclorua (122mg, 1,25mmol), 1-[bis(dimetylamino)metylen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]pyridini 3-oxit hexaflophosphat (475mg, 1,25mmol) và N,N-diisopropyletylamin (310mg, 2,40mmol) trong N,N-dimetylformamit (5mL) được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 12 giờ. Hỗn hợp này được rót vào nước (10mL) và được chiết bằng etyl axetat (3 x 10mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước (2 x 10mL), nước muối (20mL) và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (silica gel, mắt lưới 100-200, etyl axetat 0 đến 30% trong ete dầu mỏ) để thu được trans-2-flo-N-metoxy-N-metyl-xyclopropancarboxamit (70mg, 50%) ở dạng dầu không màu. $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,89-4,71 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,21 (s, 3H), 2,62-2,60 (m, 1H), 1,48-1,35 (m, 2H). LCMS $R_T$ = 0,292 phút, *m/z* = 148,1 $[M + H]^+$. LCMS (axetonitril 5 đến 95% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 1,5 phút) thời gian lưu lại 0,292 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 148,1.




Bước 2: (rac-(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl)-[rac-(1S,2R)-2-floxyclopropyl]metanon

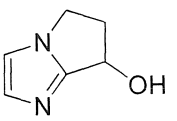
Dung dịch đã được làm lạnh (-70°C) chứa cis-2-bromo-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol (40mg, 0,14mmol) và trans-2-flo-N-metoxy-N-metyl-xyclopropancarboxamit (42mg, 0,28mmol) trong tetrahydrofuran (3mL) được bổ sung *n*-butyllithi (2,5M trong hexan, 0,07mL, 0,18mmol) vào trong môi trường khí nitơ. Sau khi bổ sung, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ -70°C trong 1 giờ và sau đó được làm nguội bằng cách bổ sung amoni clorua chứa nước bão hòa (20mL). Hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat (3 x 15mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được cô trong điều kiện áp suất giảm và phần cặn được tinh chế bằng phương pháp RP-HPLC (axetonitril 35-65%/amoniac hydroxit 0,05% trong nước) để thu được (rac-(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl)-[rac-(1S,2R)-2-floxyclopropyl]metanon (3,3mg, 7,6%) ở dạng dầu không màu. $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,42-7,37 (m, 3H), 7,28-7,27 (m, 2H), 6,13-5,97 (m, 1H), 5,54-5,52 (m, 1H), 5,03-4,85 (m, 1H), 3,71-3,51 (m, 2H), 3,04-2,94 (m, 1H), 1,70-1,62 (m, 2H). LCMS $R_T$ = 0,862 phút, *m/z* = 289,9 $[M + H]^+$. LCMS (axetonitril 5 đến 95% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 1,5 phút) thời gian lưu lại 0,862 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 289,9.

Phương pháp 12



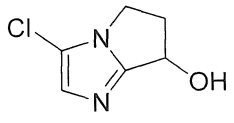

Ví dụ 17

1-(7-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-a]imidazol-2-yl)propan-1-on



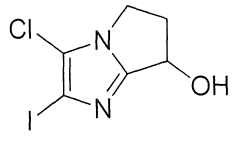
Bước 1: 6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-a]imidazol-7-ol

Dung dịch chứa imidazol (40,0g, 587,5mmol), axit axetic (1,8mL), và 1,4-dioxan (600mL) được bổ sung acrolein (58,8mL, 881,3mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ 110°C trong 24 giờ và được làm lạnh xuống 0°C. Chất rắn thu được được gom bằng cách lọc, được rửa bằng ete dầu mỏ (200mL) để thu được sản phẩm thô 6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-a]imidazol-7-ol (50,0g, 69%) ở dạng chất rắn màu trắng, chất này được sử dụng nguyên trạng như vậy trong bước tiếp theo.



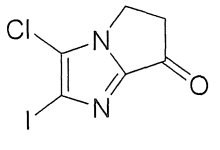

Bước 2: 3-clo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-a]imidazol-7-ol

Dung dịch chứa 6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-a]imidazol-7-ol (10,0g, 80,6mmol) trong diclometan (300mL) được bổ sung N-closucxinimit (10,8g, 80,6mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 50°C trong 2 giờ và sau đó được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (silica gel, mắt lưới 100-200, metanol 0 đến 10% trong diclometan) để thu được 3-clo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-a]imidazol-7-ol (8,0g, 63%) ở dạng chất rắn màu trắng, được sử dụng nguyên trạng như vậy trong bước tiếp theo.



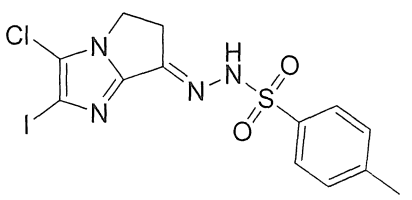

Bước 3: 3-clo-2-iodo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-a]imidazol-7-ol

Dung dịch chứa 3-clo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-a]imidazol-7-ol (5,6g, 35,3mmol) trong N,N-dimetylformamit (20mL) được bổ sung N-iodosucxinimit (8,3g, 37,1mmol). Hỗn hợp này được gia nhiệt ở nhiệt độ 60°C trong 3 giờ và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (silica gel, mắt lưới 100-200, metanol 0 đến 10% trong diclometan) để thu được 3-clo-2-iodo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-a]imidazol-7-ol (5,3g, 53%) ở dạng chất rắn màu vàng nhạt, được sử dụng nguyên trạng như vậy trong bước tiếp theo.



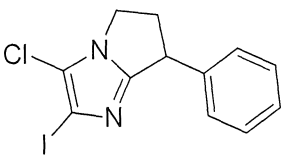
Bước 4: 3-clo-2-iodo-5H-pyrolo[1,2-a]imidazol-7(6H)-on

Dung dịch chứa 3-clo-2-iodo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-a]imidazol-7-ol (5,3g, 18,6mmol) trong diclometan (20mL) được bổ sung mangan dioxit (8,1g, 93,2mmol). Hỗn hợp này được gia nhiệt ở nhiệt độ 40°C trong 5 giờ và được lọc. Dịch lọc được cô đến khô trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm thô 3-clo-2-iodo-5,6-dihydropyrolo[1,2-a]imidazol-7-on (3,2g, 61%) ở dạng chất rắn màu nâu, được sử dụng nguyên trạng như vậy trong bước tiếp theo.



Bước 5: N-[(Z)-(3-clo-2-iodo-5,6-dihydropyrolo[1,2-a]imidazol-7-yliden)amino]-4-metyl-benzensulfonamit

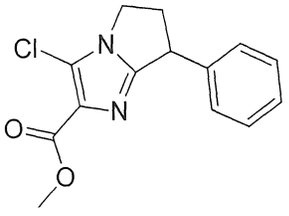
Hỗn hợp của 4-metylbenzensulfonohydrazit (2,1g, 11,3mmol) và 3-clo-2-iodo-5,6-dihydropyrolo[1,2-a]imidazol-7-on (3,2g, 11,3mmol) trong etanol (70mL) được gia nhiệt ở nhiệt độ 90°C trong 7 giờ và được làm mát xuống 15°C. Chất rắn thu được được gom bằng cách lọc và được làm khô trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm thô N-[(Z)-(3-clo-2-iodo-5,6-dihydropyrolo[1,2-a]imidazol-7-yliden)amino]-4-metyl-benzensulfonamit (2,8g, 54%) ở dạng chất rắn màu xanh xám, được sử dụng nguyên trạng như vậy trong bước tiếp theo.



Bước 6: 3-clo-2-iodo-7-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-a]imidazol

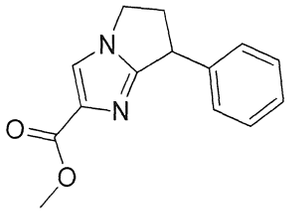
Hỗn hợp của N-[(Z)-(3-clo-2-iodo-5,6-dihydropyrolo[1,2-a]imidazol-7-yliden) amino]-4-metyl-benzensulfonamit (1,8g, 3,88mmol), axit phenylboronic (710mg, 5,82mmol), kali carbonat (1,6g, 11,65mmol) trong 1,4-dioxan (40mL) được gia nhiệt ở nhiệt độ 110°C trong 18 giờ trong môi trường khí $N_2$. Hỗn hợp này được lọc và dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (silica gel, mắt lưới 100-200, etyl axetat 0 đến 50% trong ete dầu mỏ) để thu được 3-clo-2-iodo-7-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-a] imidazol (200mg, 15%) ở dạng

chất rắn màu nâu nhạt. LCMS $R_T$ = 0,879 phút, *m/z* = 334,9 $[M + H]^+$. LCMS (axetonitril 5 đến 95% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 1,5 phút) thời gian lưu lại: 0,879 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 334,9.




Bước 7: metyl 3-clo-7-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-a]imidazol-2- carboxylat

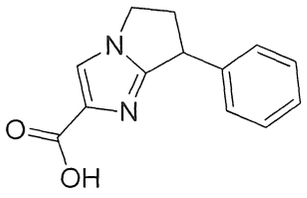
Hỗn hợp của 3-clo-2-iodo-7-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-a]imidazol (200mg, 0,58mmol), phức 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen-paladi(II) diclorua diclometan (24mg, 0,03mmol) và trietylamin (0,4mL, 2,9mmol) trong N,N-dimetylformamit (24mL)/metanol (8mL) được gia nhiệt ở nhiệt độ 90°C trong 18 giờ trong môi trường CO (50psi – 3,4474 bar). Hỗn hợp này được lọc qua tấm xelit ngắn và dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp TLC điều chế (etyl axetat 50% trong ete dầu mỏ, $R_f$ = 0,4) để thu được metyl 3-clo-7-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-a]imidazol-2- carboxylat (140mg, 87%) ở dạng chất rắn màu nâu nhạt. LCMS $R_T$ = 0,676 phút, *m/z* = 277,0 $[M + H]^+$. LCMS (axetonitril 5 đến 95% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 1,5 phút) thời gian lưu lại: 0,676 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 277,0




Bước 8: metyl 7-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-a]imidazol-2-carboxylat

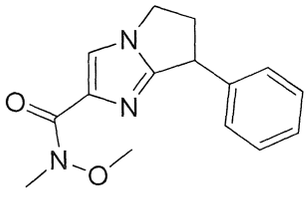
Hỗn hợp của metyl 3-clo-7-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-a] imidazol-2-carboxylat (120mg, 0,43mmol) và paladi (10% trên cacbon, 103mg, 0,10 mmol, ướt 50%) trong metanol (50mL) được hydro hóa (40psi – 2,758 bar) ở nhiệt độ 50°C trong 24 giờ và sau đó được lọc. Dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm thô metyl 7-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-a] imidazol-2-carboxylat (100mg, 95%) ở dạng dầu màu nâu, được sử dụng nguyên trạng như vậy trong bước tiếp theo. $^1$H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7,85-7,60 (m, 1H), 7,40-7,25 (m, 4H), 4,70-4,55 (m,

1H), 4,40-4,15 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,30-3,20 (m, 1H), 2,75-2,70 (m, 1H), 1,70-1,60 (m, 1H). LCMS $R_T$ = 0,513 phút, *m/z* = 243,1 $[M + H]^+$. LCMS (axetonitril 5 đến 95% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 1,5 phút) thời gian lưu lại: 0,513 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 243,1.



Bước 9: Axit 7-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-a]imidazol-2-carboxylic

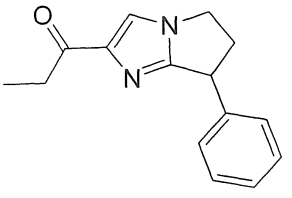
Hỗn hợp của metyl 7-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-a]imidazol-2-carboxylat (100mg, 0,41mmol) và lithi hydroxit monohydrat (118mg, 2,89mmol) trong tetrahydrofuran (2mL), nước (1mL) và metanol (2mL) được gia nhiệt ở nhiệt độ 25°C trong 18 giờ. Natri hydroxit (100mg) được bổ sung vào và hỗn hợp này được gia nhiệt ở nhiệt độ 40°C trong 2 giờ nữa. Hỗn hợp thu được được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được hòa tan trong nước (5mL) và độ pH được điều chỉnh đến pH = 3 bằng cách bổ sung HCl 2M. Hỗn hợp thu được được làm khô lạnh đến khô để thu được axit 7-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-a]imidazol-2-carboxylic thô (94mg, 99%) ở dạng chất rắn màu trắng, được sử dụng nguyên trạng như vậy trong bước tiếp theo.



Bước 10: N-metoxy-N-metyl-7-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-a]imidazol-2-carboxamit

Hỗn hợp của axit 7-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-a]imidazol-2-carboxylic (60mg, 0,26mmol), N,O-dimetylhydroxylamin hydroclorua (77mg, 0,79mmol), trietylamin (0,11mL, 0,79mmol), 1-[bis(dimetylamino)metylen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]pyridini 3-oxit hexaflophosphat (105mg, 0,28mmol) trong N,N-dimetylformamit (4mL) được khuấy ở nhiệt độ 15°C trong 2 giờ. Hỗn hợp này được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp TLC điều chế (etyl axetat 50% trong ete dầu mỏ, $R_f$ = 0,5) để thu được N-metoxy-N-metyl -7-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-a]imidazol-2-carboxamit (70mg, 98%) ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS $R_T$

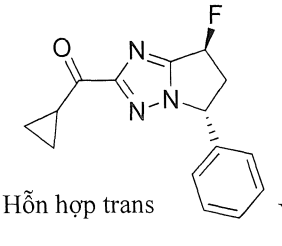
= 0,506 phút, *m/z* = 272,1 $[M + H]^+$. LCMS (axetonitril 5 đến 95% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 1,5 phút) thời gian lưu lại: 0,506 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 272,1.



Bước 11: 1-(7-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-a]imidazol-2-yl)propan-1-on

Dung dịch đã được làm lạnh (-70°C) chứa N-metoxy-N-metyl-7-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-a]imidazol-2-carboxamit (50mg, 0,18mmol) trong tetrahydrofuran (2mL) được bổ sung etylmagie bromua (3,0M trong THF, 0,61mL, 1,83mmol) vào trong môi trường khí $N_2$. Sau khi bổ sung, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ -70°C trong 2 giờ và sau đó được làm nguội bằng cách bổ sung amoni clorua chứa nước bão hòa (3mL). Hỗn hợp này được cô trong điều kiện áp suất giảm và phần cặn được tinh chế bằng phương pháp RP-HPLC (axetonitril 25-55%/amoniac hydroxit 0,05% trong nước) để thu được 1-(7-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-a]imidazol-2-yl)propan-1-on (4,6mg, 9%) ở dạng chất rắn màu nâu nhạt. $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 7,86 (s, 1H), 7,35-7,31 (m, 2H), 7,30-7,21 (m, 3H), 4,42-4,38 (m, 1H), 4,25-4,23 (m, 1H), 4,20-4,11 (m, 1H), 3,12-3,10 (m, 1H), 2,89-2,83 (m, 2H), 2,58-2,50 (m, 1H), 1,14-1,10 (m, 3H). LCMS $R_T$ = 0,634 phút, *m/z* = 241,1 $[M + H]^+$. LCMS (axetonitril 5 đến 95% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 1,5 phút) thời gian lưu lại 0,634 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 241,1.

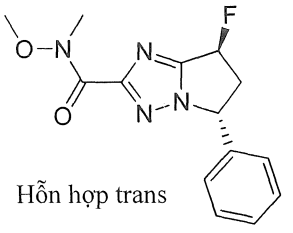
Phương pháp 13



Hỗn hợp trans

Ví dụ 18

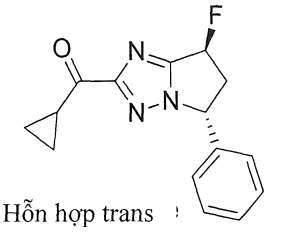
Xyclopropyl-[rac-(5R,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon



Hỗn hợp trans

Bước 1: trans-7-flo-N-metoxy-N-metyl-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxamit

Hỗn hợp của axit trans-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxylic (50mg, 0,20mmol), 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylcarbodiimit hydroclorua (46mg, 0,24mmol), 1-hydroxybenzotriazol (5mg, 0,04mmol), N,O-dimetylhydroxylamin hydroclorua (12mg, 0,20mmol) trong N,N-dimetylformamit (5mL) được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 18 giờ. Hỗn hợp này được cô trong điều kiện áp suất giảm và phần cặn được tinh chế bằng phương pháp TLC điều chế (etyl axetat 50% trong ete dầu mỏ, $R_f$ = 0,7) để thu được trans-7-flo-N-metoxy-N-metyl-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxamit (30mg, 51%) ở dạng chất rắn màu trắng.



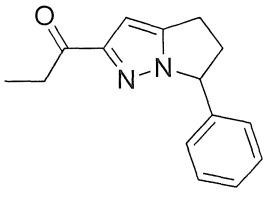
Hỗn hợp trans

Bước 2: Xyclopropyl-[rac-(5R,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon

Dung dịch đã được làm lạnh (-78°C) chứa trans-7-flo-N-metoxy-N-metyl-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxamit (15mg, 0,05mmol) trong tetrahydrofuran (10mL) được bổ sung xyclopropylmagie bromua (0,5M trong THF, 0,2mL, 0,10mmol) trong môi trường khí nitơ. Sau khi bổ sung, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong 1 giờ và được làm nguội bằng cách bổ sung amoni clorua chứa nước bão hòa (10mL). Hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat (3 x 10mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được làm khô trên natri sulfat và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp RP-HPLC (axetonitril 35-65%/hydroclorua 0,05% trong nước) để thu được xyclopropyl-[rac-(5R,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon (7,6mg, 50%) ở dạng

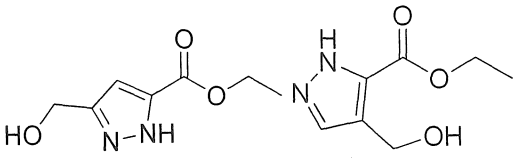
chất rắn màu trắng. $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 7,44-7,40 (m, 3H), 7,30-7,26 (m, 2H), 6,29-6,26 (m, 0,5H), 6,14-6,12 (m, 0,5H), 5,92-5,87 (m, 1H), 3,44-3,41 (m, 1H), 3,01-3,02 (m, 2H), 1,19-1,16 (m, 2H), 1,12-1,09 (m, 2H). LCMS $R_T$ = 0,849 phút, *m/z* = 272,0 $[M + H]^+$. LCMS (axetonitril 5 đến 95% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 1,5 phút) thời gian lưu lại 0,849 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 272,0.

Phương pháp 14



Ví dụ 19

1-(6-phenyl-5,6-dihydro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-2-yl)propan-1-on

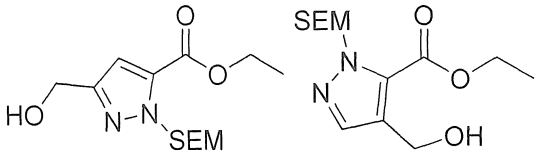


Bước 1: Etyl 3-(hydroxymetyl)-1H-pyrazol-5-carboxylat và etyl 4-(hydroxymetyl)-1H-pyrazol-5-carboxylat

Dung dịch chứa prop-2-yn-1-ol (30,0g, 535,14mmol) trong toluen (300mL) được bổ sung etyl 2-diazoaxetat (67,2g, 588,66mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 110°C trong 5 giờ và được làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng. Sản phẩm thô được gom bằng cách lọc và được rửa bằng etyl axetat 10% trong ete dầu mỏ (50mL) để thu được hỗn hợp của etyl 4-(hydroxymetyl)-1H-pyrazol-5-carboxylat (15,8g, 17%) và etyl 3-(hydroxymetyl)-1H-pyrazol-5-carboxylat (không tách được, tỷ lệ 1:3, 63,1g, 69%) ở dạng chất rắn màu vàng nhạt, được sử dụng ở dạng hỗn hợp trong bước tiếp theo.

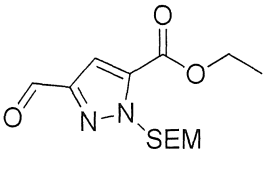
Etyl 3-(hydroxymetyl)-1H-pyrazol-5-carboxylat (chất đồng phân chính): $^1$H NMR (DMSO-d6) 12,60 (1H, s, rộng); 6,70 (1H, s); 4,70 (1H, s); 4,35 (2H, q, *J* = 7,0 Hz); 4,45 (1H, s, rộng); 1,25 (3H, t, *J* = 7,0 Hz).

Etyl 4-(hydroxymetyl)-1H-pyrazol-5-carboxylat (chất đồng phân phụ): $^1$H NMR (DMSO-d6) 12,60 (1H, s, rộng); 7,65 (1H, s); 4,75 (1H, s); 4,35 (2H, q, *J* = 7,0 Hz); 4,13 (1H, s, rộng); 1,25 (3H, t, *J* = 7,0 Hz).




Bước 2: Etyl 3-(hydroxymetyl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-pyrazol-5-carboxylat và etyl 4-(hydroxymetyl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)- 1H-pyrazol-5-carboxylat

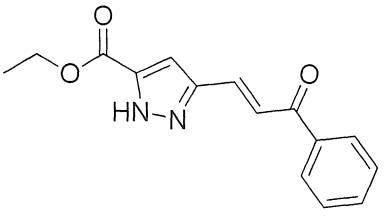
Hỗn hợp của etyl 3-(hydroxymetyl)-1H-pyrazol-5-carboxylat và etyl 4-(hydroxymetyl)-1H-pyrazol-5-carboxylat (tỷ lệ 3:1, 4,0g, 23,5mmol), (2-(clometoxy) etyl)trimetylsilan (11,2mL, 70,5mmol) và xesi carbonat (45,9g, 141,0mmol) trong axeton (100mL) được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 3 giờ và sau đó được lọc. Dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm và phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (silica gel, mắt lưới 100-200, etyl axetat 0 đến 40% trong ete dầu mỏ) để thu được etyl 3-(hydroxymetyl)-1-((2-(trimetylsilyl) etoxy)metyl)-1H-pyrazol-5-carboxylat và etyl 4-(hydroxymetyl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-pyrazol-5-carboxylat (không tách được, 3,7g, 52%), được sử dụng ở dạng hỗn hợp trong bước tiếp theo. LC-MS $R_T$ = 0,855 phút, *m/z* = 322,9 $(M+H)^+$. LCMS (axetonitril 5 đến 95% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 1,5 phút) thời gian lưu lại 0,855 phút, ESI+ trên thực tế [M+Na] = 322,9.




Bước 3: Etyl 3-formyl-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-pyrazol-5-carboxylat

Dung dịch chứa etyl 3-(hydroxymetyl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl) -1H-pyrazol-5-carboxylat và etyl 4-(hydroxymetyl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy) metyl)-1H-pyrazol-5-carboxylat (2,0g, 6,66mmol) trong diclometan (100mL) được bổ sung mangan dioxit (7,0g, 80,52mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 15 giờ và được lọc. Dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm và phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (silica gel, mắt lưới 100-200, etyl axetat 0 đến 20% trong ete dầu mỏ) để thu được etyl 5-formyl-2-(2-trimetylsilyl etoxymetyl)pyrazol-3-carboxylat (700mg, 35%) ở dạng dầu không màu. $^1$H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 10,02

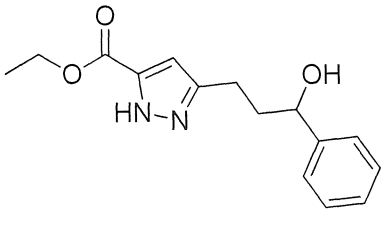
(s, 1H), 7,38 (s, 1H), 5,94 (s, 2H), 4,40 (q, $J$ = 8,0 Hz, 2H), 3,69-3,60 (m, 2H), 1,40 (t, $J$ = 8,0 Hz, 3H), 0,98-0,89 (m, 2H), 0,02-0,07 (m, 9H).



Bước 4: (E)-etyl 3-(3-oxo-3-phenylprop-1-en-1-yl)-1H-pyrazol-5-carboxylat

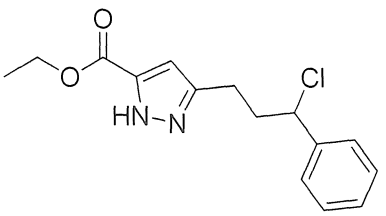
Dung dịch chứa etyl 5-formyl-2-(2-trimetylsilyletoxymetyl)pyrazol-3-carboxylat (700mg, 2,35mmol) trong diclometan (100mL) được bổ sung trimetyl((1-phenylvinyl)oxy)silan (499mg, 2,59mmol) và titan tetraclorua (875mg, 4,61mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 40°C trong 48 giờ và sau đó được làm nguội bằng cách bổ sung nước (50mL). Hỗn hợp thu được được chiết bằng diclometan (3 x 50mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được cô trong điều kiện áp suất giảm và phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (silica gel, mắt lưới 100-200, etyl axetat 0 đến 30% trong ete dầu mỏ) để thu được (E)-etyl 3-(3-oxo-3-phenylprop-1-en-1-yl)-1H-pyrazol-5-carboxylat (310mg, 49%) ở dạng chất rắn màu vàng. LC-MS $R_T$ = 0,853 phút, $m/z$ = 270,9 $(M+H)^+$.

LCMS (axetonitril 5 đến 95% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 1,5 phút) thời gian lưu lại 0,853 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 270,9.



Bước 5: Etyl 3-(3-hydroxy-3-phenylpropyl)-1H-pyrazol-5-carboxylat

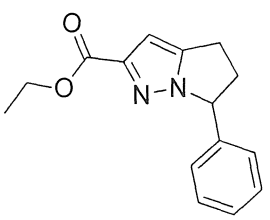
Hỗn hợp của (E)-etyl 3-(3-oxo-3-phenylprop-1-en-1-yl)-1H-pyrazol-5-carboxylat (310mg, 1,15mmol) và paladi (10% trên cacbon, 122mg) trong metanol (20mL) được hydro hóa (15psi – 1,034 bar) ở nhiệt độ 25°C trong 15 giờ và sau đó được lọc. Dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm thô etyl 3-(3-hydroxy -3-phenylpropyl)-1H-pyrazol-5-carboxylat (314mg, 99%) ở dạng dầu màu vàng nhạt. Sản phẩm thô này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không tinh chế thêm.



Bước 6: Etyl 3-(3-clo-3-phenylpropyl)-1H-pyrazol-5-carboxylat

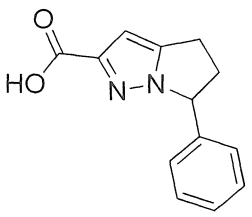
Dung dịch chứa etyl 3-(3-hydroxy-3-phenylpropyl)-1H-pyrazol-5-carboxylat (314mg, 1,14mmol) trong axetonitril (5mL) được bổ sung lưu huỳnh (IV) diclorua (681mg, 5,72mmol). Hỗn hợp này được gia nhiệt ở nhiệt độ 65°C trong 15 giờ và sau đó được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm thô etyl 3-(3-clo-3-phenyl-propyl)-1H-pyrazol -5-carboxylat (335mg, 100%) ở dạng dầu màu vàng. Sản phẩm thô này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không tinh chế thêm. LC-MS $R_T$ = 0,861 phút, *m/z* = 314,9 $(M+H)^+$.

LCMS (axetonitril 5 đến 95% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 1,5 phút) thời gian lưu lại 0,861 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 314,9.



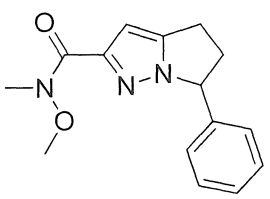
Bước 7: Etyl 6-phenyl-5,6-dihydro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-2-carboxylat

Hỗn hợp của etyl 3-(3-clo-3-phenyl-propyl)-1H-pyrazol-5-carboxylat (335mg, 1,14mmol) và xesi carbonat (3,0g, 9,21mmol) trong axetonitril (20mL) được khuấy ở nhiệt độ 15°C trong 15 giờ và sau đó được lọc. Dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm và phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (silica gel, mắt lưới 100-200, etyl axetat 0 đến 25% trong ete dầu mỏ) để thu được etyl 6-phenyl-5,6-dihydro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-2-carboxylat (120mg, 41%) ở dạng dầu màu vàng nhạt. LC-MS $R_T$ = 0,824 phút, *m/z* = 279,0 $(M+H)^+$. LCMS (axetonitril 5 đến 95% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 1,5 phút) thời gian lưu lại 0,824 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 279,0.



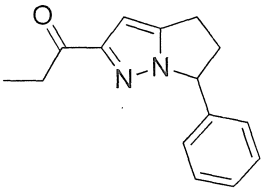
Bước 8: Axit 6-phenyl-5,6-dihydro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-2-carboxylic

Hỗn hợp của etyl 6-phenyl-5,6-dihydro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-2-carboxylat (60mg, 0,23mmol) và lithi hydroxit monohydrat (50mg, 1,2mmol) trong tetrahydrofuran (5mL), metanol (5mL) và nước (2mL) được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 3 giờ và sau đó được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được điều chỉnh đến độ pH = 5 bằng cách bổ sung axit clohydric (2N). Hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat (3 x 20mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước (20mL), nước muối (20mL), được làm khô trên natri sulfat khan và được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được axit 6-phenyl-5,6-dihydro-4H-pyrolo[1,2-b] pyrazol-2-carboxylic thô (30mg, 56%) ở dạng chất rắn màu vàng, được sử dụng nguyên trạng như vậy trong bước tiếp theo.



Bước 9: N-metoxy-N-metyl-6-phenyl-5,6-dihydro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-2-carboxamit

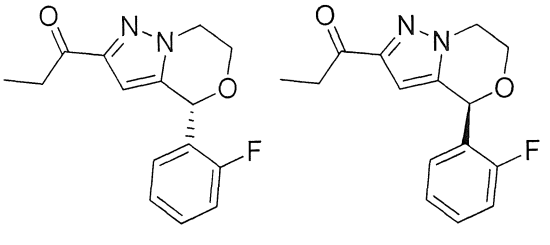
Hỗn hợp của axit 6-phenyl-5,6-dihydro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-2-carboxylic (30mg, 0,13mmol), N,O-dimetylhydroxylamin hydroclorua (17mg, 0,17mmol), 1-[bis(dimetylamino)metylen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]pyridini 3-oxit hexaflophosphat (65mg, 0,17mmol), N,N-diisopropyletylamin (42mg, 0,33mmol) trong tetrahydrofuran (5mL) được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 2 giờ. Hỗn hợp này được pha loãng với nước (20mL) và được chiết bằng etyl axetat (3 x 15mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (silica gel, mắt lưới 100-200, etyl axetat 0 đến 50% trong ete dầu mỏ) để thu được N-metoxy-N-metyl-6-phenyl-5,6-dihydro-4H-pyrolo [1,2-b]pyrazol-2-carboxamit (25mg, 70%) ở dạng chất rắn màu trắng. LC-MS $R_T$ = 0,952 phút, *m/z* = 272,1 $(M+H)^+$. LCMS (axetonitril 10 đến 80% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 2,0 phút) thời gian lưu lại 0,952 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 272,1.



Bước 10: 1-(6-phenyl-5,6-dihydro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-2-yl)propan-1-on

Dung dịch đã được làm lạnh (-78°C) chứa N-metoxy-N-metyl-6-phenyl-5,6-dihydro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-2-carboxamit (24mg, 0,09mmol) trong tetrahydrofuran (5mL) được bổ sung từng giọt etylmagie clorua (3,0M trong THF, 0,07mL, 0,21mmol) trong môi trường khí nitơ. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong 2 giờ và sau đó được làm nguội bằng cách bổ sung amoni clorua chứa nước bão hòa (10mL). Hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat (3 x 10mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được cô trong điều kiện áp suất giảm và phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (silica gel, mắt lưới 100-200, etyl axetat 0 đến 30% trong ete dầu mỏ) để thu được 1-(6-phenyl-5,6-dihydro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-2-yl)propan-1-on (13,0mg, 61%) ở dạng chất rắn màu trắng. $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 7,39-7,30 (m, 3H), 7,11-7,09 (m, 2H), 6,60 (s, 1H), 5,54-5,50 (m, 1H), 3,11-3,01 (m, 3H), 2,95-2,89 (m, 2H), 2,52-2,48 (m, 1H), 1,11 (t, $J$ = 7,2 Hz, 3H). LC-MS $R_T$ = 1,858 phút, $m/z$ = 241,2 $[M + H]^+$. LCMS (axetonitril 10 đến 80% trong nước + amoni bicarbonat 0,03% trong 3,0 phút) thời gian lưu lại 1,858 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 214,2.

Phương pháp 15



Ví dụ 20 Ví dụ 21

1-[(4S)-4-(2-flophenyl)-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-yl]propan-1-on và 1-[(4R)-4-(2-flophenyl)-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-yl]propan-1-on

Dung dịch đã được làm lạnh (-78°C) chứa 4-(2-flophenyl)-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-carboxylat (200mg, 0,63mmol) trong tetrahydrofuran (13mL) được bổ sung từng giọt etylmagie clorua (2M trong THF, 0,63mL, 1,26mmol)

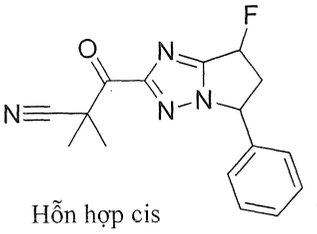
trong môi trường khí nitơ. Sau khi bổ sung, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong 2 giờ và sau đó được làm nguội bằng cách bổ sung amoni clorua chứa nước bão hòa (20mL). Hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat (3 x 15mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được cô trong điều kiện áp suất giảm và phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (silica gel, mắt lưới 100-200, etyl axetat 0 đến 30% trong ete dầu mỏ) để thu được 1-[4-(2-flophenyl)-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-yl]propan-1-on (120mg, 70%) ở dạng chất rắn màu trắng. Nguyên liệu raxemic này còn được tách bằng phương pháp SFC không đối xứng để thu được hợp chất phân bố tùy ý:

1-[(4S)-4-(2-flophenyl)-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-yl]propan-1-on (Pic 1, thời gian lưu lại = 2,979 phút) (45,0mg, 37%) ở dạng chất rắn màu trắng. $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 7,40-7,34 (m, 2H), 7,16-7,14 (m, 2H), 6,22 (s, 1H), 6,07 (s, 1H), 4,42-4,18 (m, 4H), 2,96-2,92 (m, 2H), 1,10 (t, $J$ = 7,2 Hz, 3H). LC-MS $R_T$ = 1,761 phút, $m/z$ = 275,2 $[M + H]^+$. LCMS (axetonitril 10 đến 80% trong nước + amoni bicarbonat 0,03% trong 3,0 phút) thời gian lưu lại 1,761 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 275,2.

1-[(4R)-4-(2-flophenyl)-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-yl]propan-1-on (Pic 2, thời gian lưu lại = 3,234 phút) (52mg, 43%) ở dạng chất rắn màu trắng. $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 7,40-7,34 (m, 2H), 7,16-7,14 (m, 2H), 6,22 (s, 1H), 6,08 (s, 1H), 4,41-4,15 (m, 4H), 3,00-2,92 (m, 2H), 1,10 (t, $J$ = 7,2 Hz, 3H). LC-MS$R_T$ = 1,755 phút, $m/z$ = 275,2 $[M + H]^+$. LCMS (axetonitril 10 đến 80% trong nước + amoni bicarbonat 0,03% trong 3,0 phút) thời gian lưu lại 1,752 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 275,2.

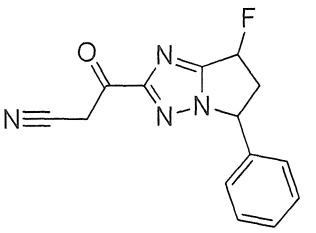
Điều kiện SFC: Cột: ChiralPak AD-3 đường kính trong 150×4,6mm, 3µm Pha động: A: $CO_2$ B: etanol (DEA 0,05%) Gradien: từ 5% đến 40% của B trong 5,5 phút và giữ 40% trong 3 phút, sau đó 5% của B trong 1,5 phút Tốc độ dòng chảy: 2,5 mL/phút, Nhiệt độ cột: 40°C.

Phương pháp 16



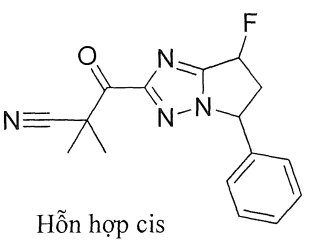

Hỗn hợp cis Ví dụ 22

3-(rac-(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl)-2,2-dimetyl-3-oxo-propannitril



Bước 1: cis-3-(7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl)-3-oxopropannitril

Dung dịch đã được làm lạnh (-78°C) chứa axetonitril (298mg, 7,27mmol) trong tetrahydrofuran (15mL) được bổ sung kali t-butoxit (611,4mg, 5,45mmol). Sau khi khuấy trong 30 phút, etyl cis-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxylat (500mg, 1,82mmol) trong tetrahydrofuran (5mL) được bổ sung từng giọt vào. Sau khi bổ sung, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong 2 giờ và sau đó được làm nguội bằng cách bổ sung từ từ amoni clorua chứa nước bão hòa lạnh (10mL). Hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat (3 x 15mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm thô cis-3-(7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl)-3-oxo-propannitril (150mg, 31%) ở dạng chất rắn màu trắng, được sử dụng nguyên trạng như vậy trong bước tiếp theo.



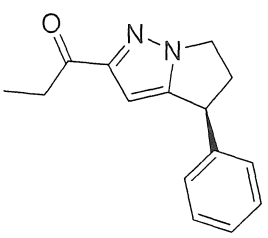
Hỗn hợp cis

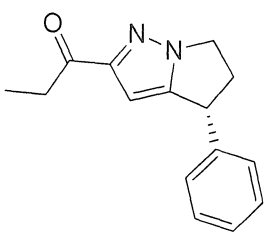
Bước 2: 3-(rac-(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl)-2,2-dimetyl-3-oxo-propannitril

Dung dịch đã được làm lạnh (0°C) chứa cis-3-(7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b] [1,2,4]triazol-2-yl)-3-oxo-propannitril (140mg, 0,52mmol) trong N,N-dimetylformamit (6mL) được bổ sung xesi carbonat (422mg, 1,30mmol). Sau khi được khuấy trong 30 phút, iodometan (2800mg, 19,7mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 4 giờ. Sau đó hỗn hợp này được làm nguội

bằng cách bổ sung amoni clorua chứa nước bão hòa lạnh (10mL) và được chiết bằng etyl axetat (3 x 15mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp RP-HPLC (axetonitril 30-60%/amoniac hydroxit 0,05% trong nước) để thu được 3-(rac-(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl)-2,2-dimetyl-3-oxo-propannitril (28,0mg, 17%) ở dạng chất rắn màu trắng. $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,44-7,38 (m, 3H), 7,27-7,25 (m, 2H), 6,15-6,13 (m, 0,5H), 6,01-5,99 (m, 0,5H), 5,57-5,56 (m, 1H), 3,74-3,63 (m, 1H), 3,06-2,95 (m, 1H), 1,81 (s, 3H), 1,78 (s, 3H). LC-MS $R_T$ = 1,734 phút, *m/z* = 299,2 $[M + H]^+$. LCMS (axetonitril 10 đến 80% trong nước + amoni bicarbonat 0,03% trong 3,0 phút) thời gian lưu lại 1,734 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 299,2.

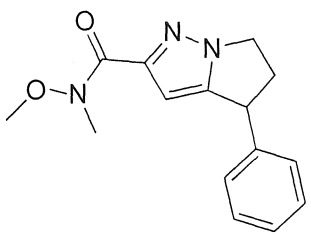
Phương pháp 17





Ví dụ 23 Ví dụ 24

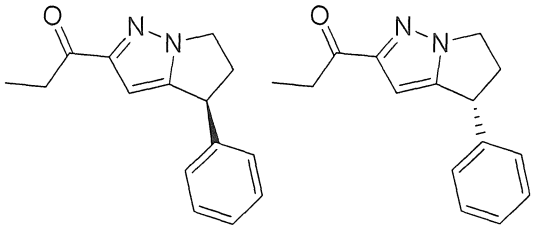
1-[(4S)-4-phenyl-5,6-dihydro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-2-yl]propan-1-on và 1-[(4R)-4-phenyl-5,6-dihydro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-2-yl]propan-1-on



Bước 1: N-metoxy-N-metyl-4-phenyl-5,6-dihydro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-2-carboxamit

Hỗn hợp của axit 4-phenyl-5,6-dihydro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-2-carboxylic (93mg, 0,41mmol), N,O-dimetylhydroxylamin hydroclorua (80mg, 0,81mmol), 1-[bis(dimetylamino)metylen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]pyridini 3-oxit hexaflophosphat (163mg, 0,43mmol) và trietylamin (124mg, 1,22mmol) trong N,N-dimetylformamit (4mL) được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 2 giờ. Hỗn hợp này được cô trong điều kiện áp suất giảm và phần cặn được tinh chế bằng phương pháp TLC điều chế (metanol 10%

trong diclometan, $R_f$ = 0,7) để thu được N-metoxy-N-metyl -4-phenyl-5,6-dihydro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-2-carboxamit (100mg, 91%) ở dạng dầu không màu. LCMS $R_T$ = 0,593 phút, *m/z* = 272,1 $[M + H]^+$. LCMS (axetonitril 5 đến 95% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 1,5 phút) thời gian lưu lại 0,593 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 272,1.



Bước 2:

1-[(4S)-4-phenyl-5,6-dihydro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-2-yl]propan-1-on và 1-[(4R)-4-phenyl-5,6-dihydro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-2-yl]propan-1-on

Dung dịch đã được làm lạnh (-78°C) chứa N-metoxy-N-metyl-4-phenyl-5,6-dihydro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-2-carboxamit (100mg, 0,37mmol) trong tetrahydrofuran (5mL) được bổ sung từng giọt etylmagie clorua (2,7M trong THF, 0,54mL, 1,47mmol) trong môi trường khí nitơ. Sau khi bổ sung, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong 1 giờ và sau đó được làm nguội bằng cách bổ sung amoni clorua chứa nước bão hòa (10mL). Hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat (2 x 15mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm thô 1-(4-phenyl-5,6-dihydro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-2-yl)propan-1-on (80mg, 90%) ở dạng chất rắn màu nâu nhạt mà còn được tách bằng phương pháp SFC không đối xứng để thu được hợp chất phân bố tùy ý:

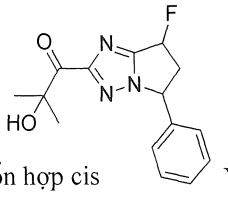
(R)-1-(4-phenyl-5,6-dihydro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-2-yl)propan-1-on (Pic 1, thời gian lưu lại = 2,581 phút) (25,4mg, 32%) ở dạng chất rắn màu trắng. $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 7,32-7,21 (m, 5H), 6,43 (s, 1H), 4,50-4,37 (m, 1H), 4,36-4,33 (m, 1H), 4,24-4,22 (m, 1H), 3,13-3,10 (m, 1H), 2,99-2,95 (m, 2H), 2,57-2,53 (m, 1H), 1,15 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). LCMS $R_T$ = 0,843 phút, *m/z* = 240,9 $[M + H]^+$. LCMS (axetonitril 5 đến 95% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 1,5 phút) thời gian lưu lại 0,843 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 240,9.

(S)-1-(4-phenyl-5,6-dihydro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-2-yl)propan-1-on (Pic 2, thời gian lưu lại = 2,968 phút) (22,7mg, 28%) ở dạng chất rắn màu trắng. $^1$H NMR (400

MHz, $CD_3OD$) δ 7,35-7,22 (m, 5H), 6,43 (s, 1H), 4,51-4,38 (m, 1H), 4,37-4,33 (m, 1H), 4,25-4,22 (m, 1H), 3,14-3,12 (m, 1H), 3,02-2,96 (m, 2H), 2,58-2,54 (m, 1H), 1,16 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). LCMS $R_T$ = 0,838 phút, *m/z* = 241,0 $[M + H]^+$. LCMS (axetonitril 5 đến 95% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 1,5 phút) thời gian lưu lại 0,838 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 241,0.

Điều kiện SFC: Cột: Chiralpak AD (250mm*30mm, 5μm); Điều kiện: 0,1% $NH_3H_2O$ iPrOH; B bắt đầu 15% B kết thúc 15%; Tốc độ dòng chảy (60 mL/phút), Nhiệt độ cột 40°C.

Phương pháp 18

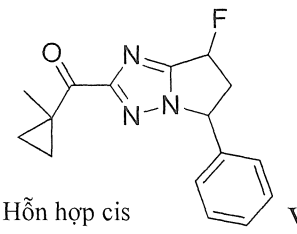



Hỗn hợp cis Ví dụ 25

1-(rac-(5R,7R)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl)-2-hydroxy-2-metyl-propan-1-on

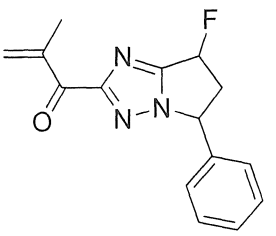
Dung dịch chứa 1-[cis-(5R,7R)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]-2-metyl-propan-1-on (50mg, 0,18mmol) trong dimetyl sulfoxit (4mL) được bổ sung 1-bromo-2,5-pyrolidinedion (33mg, 0,18mmol). Hỗn hợp này được gia nhiệt ở nhiệt độ 100°C trong 15 giờ trong không khí. Dung môi được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm và phần cặn được tinh chế bằng phương pháp RP-HPLC (axetonitril 25-55%/amoniac hydroxit 0,05% trong nước) và được tinh chế thêm bằng phương pháp TLC điều chế (etyl axetat, $R_f$ = 0,6) để thu được 1-(rac-(5R,7R)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl)-2-hydroxy-2-metyl-propan-1-on (48,6mg, 91%) ở dạng chất rắn màu trắng. $^1H$ NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 7,43-7,37 (m, 3H), 7,27-7,25 (m, 2H), 6,20-6,03 (m, 1H), 5,66-5,57 (m, 1H), 3,79-3,71 (m, 1H), 2,87-2,77 (m, 1H), 1,60 (s, 3H), 1,56 (s, 3H). LC-MS $R_T$ = 0,771 phút, *m/z* = 290,1 $(M+H)^+$. LCMS (axetonitril 5 đến 95% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 1,5 phút) thời gian lưu lại 0,771 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 290,1.

Phương pháp 19



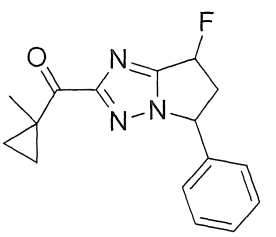
Hỗn hợp cis Ví dụ 26

(rac-(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl)-(1-metylxyclopropyl)metanon



Bước 1: cis-1-(7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl)-2-metylprop-2-en-1-on

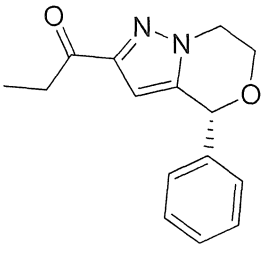
Hỗn hợp của cis-1-(7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4] triazol-2-yl)propan-1-on (120mg, 0,46mmol), dibromometan (1931mg, 11,11mmol) và dietylamin (1625mg, 22,22mmol) trong axetonitril (10mL) được gia nhiệt ở nhiệt độ 100°C trong 30 phút trong điều kiện vi sóng. Dung môi được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm và phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (silica gel, mắt lưới 100-200, etyl axetat 0 đến 40% trong ete dầu mỏ) để thu được cis-1-(7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl)-2-metyl-prop-2-en-1-on (52mg, 41%) ở dạng chất rắn màu trắng. LC-MS $R_T$ = 1,020 phút, *m/z* = 272,1 $[M + H]^+$. LCMS (axetonitril 0 đến 60% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 2 phút) thời gian lưu lại 1,020 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 272,1.

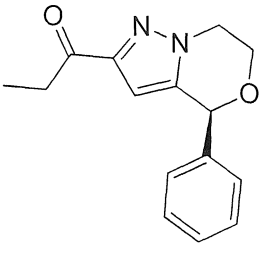


Bước 2: (rac-(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl)-(1-metylxyclopropyl)metanon

Hỗn hợp của dietyl kẽm (123mg, 1,00mmol) và niken clorua (8mg, 0,07mmol) trong diclometan (5mL) được bổ sung diiodometan (355mg, 1,33mmol) ở nhiệt độ 0°C. Sau khi được khuấy trong 30 phút, 1-(7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl)-2-metyl-prop-2-en-1-on (90mg, 0,33mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 2 giờ. Hỗn hợp này được làm nguội bằng cách bổ sung amoni clorua chứa nước bão hòa lạnh (10mL) và được chiết bằng etyl axetat (3 x 15mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp RP-HPLC (axetonitril 25-55%/HCl 0,05% trong axetonitril) để thu được (rac-(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl)-(1-metylxyclopropyl)metanon (3,0mg, 3%) ở dạng chất rắn màu trắng. $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 7,41-7,37 (m, 3H), 7,24-7,23 (m, 2H), 6,15-6,13 (m, 0,5H), 6,01-5,99 (m, 0,5H), 5,60-5,59 (m, 1H), 3,76-3,68 (m, 1H), 2,84-2,74 (m, 1H), 1,82-1,76 (m, 2H), 1,41 (s, 3H), 0,97-0,92 (m, 2H). LC-MS $R_T$ = 1,068 phút, *m/z* = 286,1 $[M + H]^+$. LCMS (axetonitril 10 đến 80% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 2 phút) thời gian lưu lại 1,068 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 286,1.

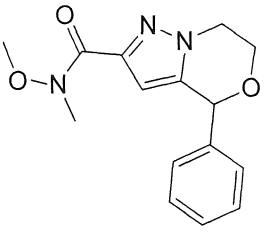
Phương pháp 20





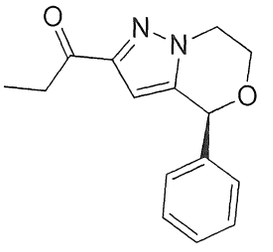
Ví dụ 27 Ví dụ 28

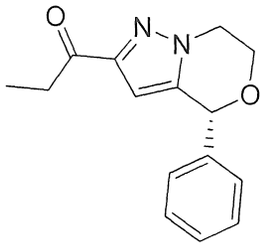
1-[(4S)-4-phenyl-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-yl]propan-1-on & 1-[(4R)-4-phenyl-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-yl]propan-1-on



Bước 1: N-metoxy-N-metyl-4-phenyl-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[5,1-c][1,4] oxazin-2-carboxamit

Hỗn hợp của axit 4-phenyl-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-carboxylic (156mg, 0,64mmol), N,O-dimetylhydroxylamin hydroclorua (125mg, 1,28mmol), 1-[bis(dimetylamino)metylen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]pyridini 3-oxit hexaflophosphat (291,42mg, 0,77mmol) và trietylamin (258mg, 2,55mmol) trong N,N-dimetylformamit (5mL) được khuấy ở nhiệt độ 15°C trong 2 giờ và sau đó được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp TLC điều chế (metanol 10% trong diclometan, $R_f$ = 0,7) để thu được N-metoxy-N-metyl-4-phenyl-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-carboxamit (80mg, 43,6%) ở dạng dầu không màu.





Bước 2: 1-[(4S)-4-phenyl-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-yl]propan-1-on & 1-[(4R)-4-phenyl-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-yl]propan-1-on

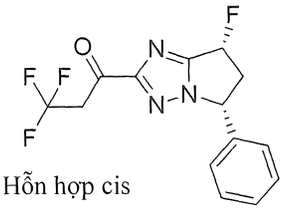
Dung dịch đã được làm lạnh (-78°C) chứa N-metoxy-N-metyl-4-phenyl-6,7-dihydro-4H- pyrazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-carboxamit (60mg, 0,21mmol) trong tetrahydrofuran (6mL) được bổ sung từng giọt với etylmagieclorua (2,7M trong THF, 0,39mL, 1,04mmol) từng giọt trong môi trường khí nitơ. Sau khi bổ sung, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong 1 giờ và sau đó được làm nguội bằng cách bổ sung amoni clorua chứa nước bão hòa (10mL). Hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat (3 x 15mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm raxemic thô, còn được tách bằng phương pháp SFC không đối xứng để thu được hợp chất phân bố tùy ý:

1-[(4S)-4-phenyl-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-yl]propan-1-on (Pic 1, thời gian lưu lại = 3,254 phút) (11,5mg, 21%) ở dạng chất rắn màu trắng. $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 7,39-7,37 (m, 5H), 6,21 (s, 1H), 5,82 (s, 1H), 4,42-4,36 (m, 2H), 4,30-4,28 (m, 1H), 4,21-4,18 (m, 1H), 3,00-2,95 (m, 2H), 1,13 (t, $J$ = 7,2 Hz, 3H). LCMS $R_T$ = 1,026 phút, *m/z* = 257,1 $[M + H]^+$. LCMS (axetonitril 10 đến 80% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 2 phút) thời gian lưu lại 1,026 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 257,1.

1-[(4R)-4-phenyl-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-yl]propan-1-on (Pic 2, thời gian lưu lại = 4,381 phút) (13,6mg, 25%) ở dạng chất rắn màu trắng. $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 7,39-7,37 (m, 5H), 6,21 (s, 1H), 5,82 (s, 1H), 4,42-4,36 (m, 2H), 4,31-4,25 (m, 1H), 4,21-4,19 (m, 1H), 3,00-2,92 (m, 2H), 1,13 (t, $J$ = 7,2 Hz, 3H). LCMS $R_T$ = 1,023 phút, $m/z$ = 257,1 $[M + H]^+$ LCMS (axetonitril 10 đến 80% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 2 phút) thời gian lưu lại 1,023 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 257,1.

Điều kiện SFC: Cột: OD (250mm*30mm, 5μm); Điều kiện: 0,1% $NH_3H_2O$ EtOH; B bắt đầu: 30%; B kết thúc: 30%; Tốc độ dòng chảy (60 mL/phút), Nhiệt độ cột 40°C.

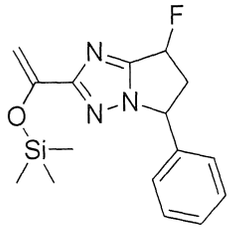
Phương pháp 21



Hỗn hợp cis

Ví dụ 29

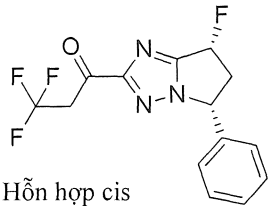
3,3,3-triflo-1-(rac-(5R,7R)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl)propan-1-on



Bước 1: 1-cis-7-flo-5-phenyl-2-(1-((trimetylsilyl)oxy)vinyl)-6,7-dihydro-5H- pyrolo [1,2-b][1,2,4]triazol

Dung dịch chứa 1-(cis-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4] triazol-2-yl)etanon (200mg, 0,82mmol) trong 1,4-dioxan (6mL) được bổ sung trietylamin (165mg, 1,63mmol) và trimetylsilyl triflometansulfonat (254mg, 1,14mmol) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 2 giờ và được làm nguội bằng cách bổ sung amoni clorua chứa nước bão hòa lạnh (10mL). Hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat (3 x 15mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm thô 1-(cis-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl)vinyloxy-trimetyl-silan (245mg, 95%) ở dạng dầu màu

vàng nhạt. $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,17-7,10 (m, 3 H), 6,98-6,96 (m, 2 H), 5,79-5,78 (m, 0,5 H), 5,65-5,64 (m, 0,5 H), 5,21-5,17 (m, 2 H), 4,40 (s, 1 H), 4,49 (s, 1 H), 3,37-3,27 (m, 1 H), 2,66-2,56 (m, 1 H), 0,03 (s, 9 H).

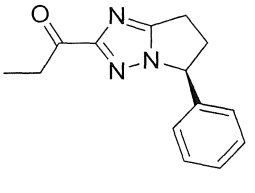


Hỗn hợp cis

Bước 2: 3,3,3-triflo-1-(rac-(5R,7R)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl)propan-1-on

Hỗn hợp của 1-triflometyl-1,2-benziodoxol-3(1H)-on (418mg, 1,32mmol), 1-(cis-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl)vinyloxy-trimetyl-silan (210mg, 0,66mmol) và đồng thioxyanat (16mg, 0,13mmol) trong N,N-dimetylformamit (4mL) được khuấy ở nhiệt độ 15°C trong 15 giờ và sau đó được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp RP-HPLC (axetonitril 25-55%/HCl 0,05% trong axetonitril) để thu được 3,3,3-triflo-1-(rac-(5R,7R)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl)propan-1-on (31mg, 15%) ở dạng chất rắn màu trắng. $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 7,40-7,37 (m, 3H), 7,28-7,26 (m, 2H), 6,19-6,17 (m, 0,5H), 6,05-6,03 (m, 0,5H), 5,65-5,63 (m, 1H), 4,09-4,01 (m, 2H), 3,78-3,29 (m, 1H), 2,89-2,77 (m, 1H). LC-MS $R_T$ = 1,072 phút, *m/z* = 314,1 $[M + H]^+$. LCMS (axetonitril 10 đến 80% trong nước + amoni bicarbonat 0,03% trong 2,0 phút) thời gian lưu lại 1,072 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 314,1.

Phương pháp 22



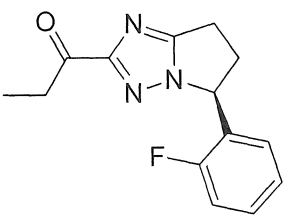
Ví dụ 30

1-[(5S)-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]propan-1-on

Dung dịch đã được làm lạnh (-78°C) chứa etyl (S)-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo [1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxylat (200mg, 0,78mmol) trong tetrahydrofuran (20mL) được bổ sung từng giọt etylmagie clorua (3,0M trong THF, 0,58mL, 1,74mmol) trong môi trường khí nitơ. Sau khi bổ sung, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ -78°C

trong 2 giờ và sau đó được làm nguội bằng cách bổ sung amoni clorua chứa nước bão hòa (20mL). Hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat (3 x 20mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (silica gel, mắt lưới 100-200, etyl axetat 0 đến 50% trong ete dầu mỏ) để thu được 1-[(5S)-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4] triazol-2-yl]propan-1-on (60mg, 32%) ở dạng chất rắn màu trắng. $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,42-7,32 (m, 3H), 7,12-7,10 (m, 2H), 5,49 (dd, $J$ = 5,6, 8,4 Hz, 1H), 3,31-3,21 (m, 1H), 3,17-3,01 (m, 4H), 2,72-2,64 (m, 1H), 1,21 (t, $J$ = 7,2 Hz, 3H). LCMS $R_T$ = 1,523 phút, $m/z$ = 242,2 $[M + H]^+$. LCMS (axetonitril 10 đến 80% trong nước + amoniac 0,1% nước trong 3,0 phút) thời gian lưu lại 1,523 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 242,2.

Phương pháp 23




Ví dụ 31

1-[(5S)-5-(2-flophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]propan-1-on

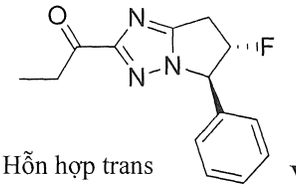
Dung dịch đã được làm lạnh (-70°C) chứa etyl 5-(2-flophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxylat (496mg, 1,8mmol) trong tetrahydrofuran (10mL) được bổ sung từng giọt etylmagie clorua (2,7M trong THF, 1,33mL, 3,6mmol) trong môi trường khí nitơ. Sau khi bổ sung, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ -70°C trong 1 giờ và sau đó được làm nguội bằng cách bổ sung amoni clorua chứa nước bão hòa (20mL). Hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat (3 x 15mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được làm khô trên natri sulfat và được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm raxemic thô, sản phẩm này được tinh chế thêm bằng phương pháp SFC không đối xứng và phương pháp RP-HPLC (axetonitril 25-55%/amoniac hydroxit 0,05% trong nước) để thu được hợp chất phân bố tùy ý:

1-[(5S)-5-(2-flophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl] propan-1-on (Pic 2, thời gian lưu lại = 3,038 phút) (17mg, 8%) ở dạng chất rắn màu trắng. $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 7,45-7,35 (m, 1H), 7,20-7,12 (m, 3H), 5,80-5,75 (m, 1H), 3,30-3,28 (m, 1H), 3,15-3,05 (m, 2H), 3,01-2,97 (m, 2H), 2,72-2,66 (m, 1H), 1,12 (t, $J$ =7,2 Hz, 3H). LCMS $R_T$ = 0,977 phút, $m/z$ = 260,1 $[M + H]^+$. LCMS

(axetonitril 5 đến 95% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 1,5 phút) thời gian lưu lại 0,977 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 260,1.

Điều kiện SFC: Cột: OJ (250mm*30mm, 5μm); Điều kiện: 0,1% $NH_3H_2O$ EtOH; B bắt đầu: 20%; B kết thúc: 20%; Tốc độ dòng chảy (60 mL/phút), Nhiệt độ cột 40°C.

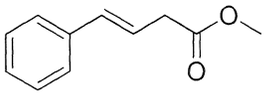
Phương pháp 24



Hỗn hợp trans

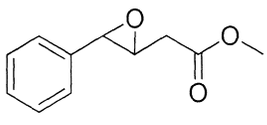
Ví dụ 32

1-[rac-(5R,6S)-6-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl] propan-1-on



Bước 1: (E)-metyl 4-phenylbut-3-enoat

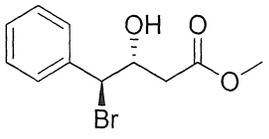
Dung dịch chứa axit (E)-4-phenylbut-3-enoic (15,0g, 92,48mmol) trong metanol (60mL) được bổ sung axit sulfuric (2,3g, 23,12mmol). Hỗn hợp này được gia nhiệt ở nhiệt độ 90°C trong 18 giờ và được làm mát. Hỗn hợp này được pha loãng với nước (20mL) và được chiết bằng diclometan (3 x 50mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước (30mL), dung dịch natri bicarbonat chứa nước bão hòa (30mL), nước muối (30mL), được làm khô và được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm thô metyl (E)-4-phenylbut-3-enoat (14,8g, 91%) ở dạng dầu nhẹ, được sử dụng nguyên trạng như vậy trong bước tiếp theo. $^1$H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7,39-7,21 (m, 5H), 6,54-6,45 (m, 1H), 6,35-6,25 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,30-3,25 (m, 2H).



Bước 2: metyl 2-(3-phenyloxiran-2-yl)axetat

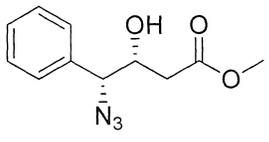
Hỗn hợp của metyl (E)-4-phenylbut-3-enoat (14,8g, 84,0mmol) và natri bicarbonat (34,4g, 409,0mmol) trong axeton (300mL) được bổ sung từng giọt dung dịch chứa muối ba kali monopersulfat (67,1g, 109,2mmol) trong nước (80mL) ở nhiệt độ 0°C. Sau khi bổ sung, hỗn hợp thu được được để ấm lên đến 25°C và được khuấy trong 4 giờ

và được lọc. Dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm và phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (silica gel, mắt lưới 100-200, etyl axetat 0 đến 5% trong ete dầu mỏ) để thu được metyl 2-(3-phenyloxiran-2-yl) axetat (15,0g, 93%) ở dạng dầu không màu. LC-MS $R_T$ = 0,799 phút, *m/z* = 233,9 $[M + H]^+$. LCMS (axetonitril 5 đến 95% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 1,5 phút) thời gian lưu lại 0,799 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 233,9.




Bước 3: metyl (rac-3R,4S)-4-bromo-3-hydroxy-4-phenylbutanoat

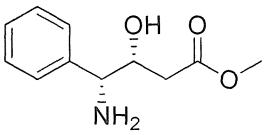
Dung dịch chứa metyl 2-(3-phenyloxiran-2-yl)axetat (15,0g, 78,0mmol) trong axetonitril (400mL) được bổ sung lithi bromua (6,8g, 78,0mmol) và magie perclorat (1,7g, 78,0mmol) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 12 giờ và được pha loãng với diclometan (100mL). Hỗn hợp thu được được rửa bằng axit clohydric (1N, 100mL). Lớp nước đã tách được rửa bằng diclometan (3 x 100mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được làm khô trên natri sulfat và được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm thô metyl (rac-3R,4S)-4-bromo-3-hydroxy-4-phenylbutanoat (20,0g, 94%) ở dạng dầu không màu. Sản phẩm thô được sử dụng trong bước tiếp theo mà không tinh chế thêm. LC-MS $R_T$ = 0,610 phút, *m/z* = 256,9 $[M + H]^+$. LCMS (axetonitril 5 đến 95% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 1,5 phút) thời gian lưu lại 0,610 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 256,9.




Bước 4: metyl (rac-3R,4R)-4-azido-3-hydroxy-4-phenylbutanoat

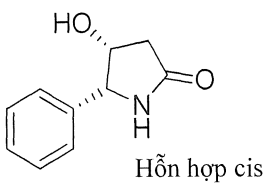
Hỗn hợp của metyl (rac-3R,4S)-4-bromo-3-hydroxy-4-phenylbutanoat (20,0g, 73,2mmol) và natri azit (14,3g, 219,7mmol) trong N,N-dimetylformamit (500mL) được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 16 giờ. Hỗn hợp này được pha loãng với nước (500mL) và được chiết bằng etyl axetat (3 x 300mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước muối (150mL), được làm khô trên natri sulfat khan và được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm thô metyl (rac-3R,4R)-4-azido-3-hydroxy-4-phenylbutanoat (17,0g, 99%) ở dạng dầu màu vàng. LC-MS $R_T$ = 0,978 phút, *m/z* = 208,3 $[M + H]^+$.

LCMS (axetonitril 10 đến 80% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 2,0 phút) thời gian lưu lại 0,978 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 208,3.




Bước 5: metyl (rac-3R,4R)-4-amino-3-hydroxy-4-phenylbutanoat

Hỗn hợp của metyl (rac-3R,4R)-4-azido-3-hydroxy-4-phenylbutanoat (17,0g, 72,3mmol) và paladi (10% trên cacbon, 7,7g) trong etyl axetat (800mL) được hydro hóa (15psi – 1,034 bar) ở nhiệt độ 25°C trong 24 giờ và sau đó được lọc. Dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm thô metyl (rac-3R,4R)-4-amino -3-hydroxy-4-phenylbutanoat (15,0g, 99%) ở dạng dầu không màu. Sản phẩm thô được sử dụng trong bước tiếp theo mà không tinh chế thêm. LC-MS $R_T$ = 0,315 phút, *m/z* = 210,2 $[M + H]^+$. LCMS (axetonitril 10 đến 80% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 2,0 phút) thời gian lưu lại 0,315 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 210,2.

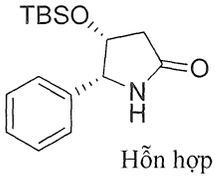



Hỗn hợp cis

Bước 6: cis-4-hydroxy-5-phenylpyrolidin-2-on

Dung dịch chứa metyl (rac-3R,4R)-4-amino-3-hydroxy-4-phenylbutanoat (15,0g, 71,7mmol) trong metanol (200mL) được gia nhiệt ở nhiệt độ 50°C trong 16 giờ và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (silica gel, mắt lưới 100-200, metanol 0 đến 5% trong diclometan) để thu được cis-4-hydroxy-5-phenylpyrolidin-2-on (9,6g, 76%) ở dạng chất rắn màu trắng. $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,45-7,26 (m, 5H), 6,39 (br s, 1H), 4,89-4,87 (m, 1H), 4,66-4,48 (m, 1H), 2,80-2,62 (m, 1H), 2,53-2,30 (m, 1H). LC-MS $R_T$ = 0,678 phút, *m/z* = 178,2 $[M + H]^+$.

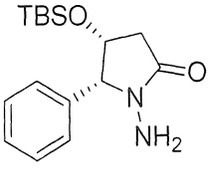
LCMS (axetonitril 0 đến 60% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 2,0 phút) thời gian lưu lại 0,678 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 178,2.




Hỗn hợp cis

Bước 7: cis-4-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-5-phenylpyrolidin-2-on

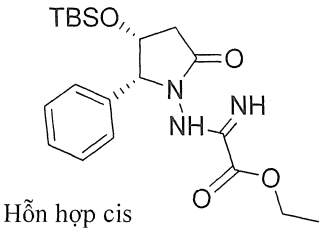
Dung dịch chứa cis-4-hydroxy-5-phenylpyrolidin-2-on (9,6g, 54,2mmol) trong diclometan (300mL) được bổ sung imidazol (11,1g, 162,5mmol) và tert-butyldimetylsilyl clorua (16,3g, 108,4mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 16 giờ và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (silica gel, mắt lưới 100-200, etyl axetat 0 đến 50% trong ete dầu mỏ) để thu được cis-4-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-5-phenyl pyrolidin-2-on (10,0g, 63%) ở dạng chất rắn màu trắng. LC-MS $R_T$ = 1,257 phút, *m/z* = 292,3 $[M + H]^+$. LCMS (axetonitril 10 đến 80% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 2,0 phút) thời gian lưu lại 1,257 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 292,3.




Hỗn hợp cis

Bước 8: cis-1-amino-4-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-5-phenylpyrolidin-2-on

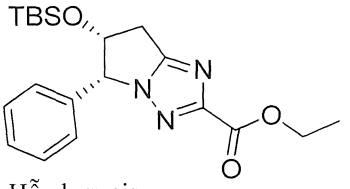
Dung dịch chứa cis-4-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-5-phenylpyrolidin-2-on (10,0g, 34,3mmol) trong N,N-dimetylformamit (50mL) được bổ sung natri hydrua (60%, 2,1g, 51,5mmol) ở nhiệt độ 0°C. Sau khi khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 30 phút, (aminooxy)diphenylphosphin oxit (12,0g, 51,47mmol) được bổ sung từng phần vào. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 12 giờ và được lọc. Dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm thô cis-1-amino-4-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-5-phenylpyrolidin-2-on (9,0g, 86%) ở dạng chất rắn màu nâu. Sản phẩm thô này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không tinh chế thêm. LC-MS $R_T$ = 1,225 phút, *m/z* = 307,4 $[M + H]^+$. LCMS (axetonitril 10 đến 80% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 2,0 phút) thời gian lưu lại 1,225 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 307,4.




Hỗn hợp cis

Bước 9: Etyl cis-2-((3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-5-oxo-2-phenylpyrolidin -1-yl)amino)-2-iminoaxetat

Hỗn hợp của cis-1-amino-4-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-5-phenylpyrolidin-2-on (9,0g, 29,4mmol) và etyl 2-etoxy-2-imino-axetat (21,3g, 146,8mmol) trong toluen (500mL) được gia nhiệt ở nhiệt độ 90°C trong 18 giờ và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được pha loãng với nước (200mL) và được chiết bằng etyl axetat (3 x 150mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm thô etyl cis-2-((3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy) -5-oxo-2-phenylpyrolidin-1-yl)amino)-2-iminoaxetat (10,0g, 84%) ở dạng dầu màu nâu. LC-MS $R_T$ = 1,128 phút, *m/z* = 406,4 $[M + H]^+$. LCMS (axetonitril 10 đến 80% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 2,0 phút) thời gian lưu lại 1,128 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 406,4.

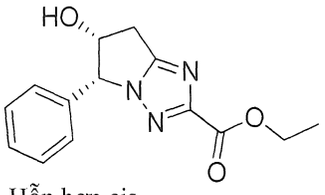



Hỗn hợp cis

Bước 10: Etyl cis-6-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-5-phenyl-6,7-dihydro-5H- pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxylat

Hỗn hợp của etyl cis-2-((3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-5-oxo-2-phenyl pyrolidin-1-yl)amino)-2-iminoaxetat (10,0g, 24,7mmol) và hydrat của axit 4-metylbenzensulfonic (4,7g, 24,7mmol) trong toluen (300mL) được gia nhiệt ở nhiệt độ 120°C trong 16 giờ và sau đó được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được pha loãng với nước (200mL) và được chiết bằng etyl axetat (3 x 150mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (silica gel, mắt lưới 100-200, etyl axetat 0 đến 20% trong ete dầu mỏ) để thu được etyl cis-6-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxylat (5,5g, 58%) ở dạng dầu màu nâu. LC-MS $R_T$ = 1,345 phút,

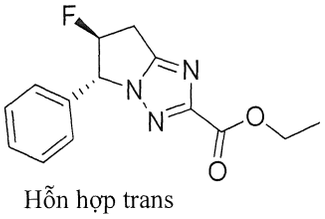
*m/z* = 388,4 $[M + H]^+$. LCMS (axetonitril 10 đến 80% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 2,0 phút) thời gian lưu lại 1,345 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 388,4.




Hỗn hợp cis

Bước 11: Etyl cis-6-hydroxy-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4] triazol-2-carboxylat

Dung dịch chứa tetrabutylamoni florua (18,5g, 70,9mmol) trong tetrahydrofuran (200mL) được bổ sung etyl cis-6-((tert-butyldimetylsilyl)oxy) -5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxylat (5,5g, 14,2mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 16 giờ và được pha loãng với etyl axetat (300mL). Hỗn hợp này được rửa bằng nước (50mL), nước muối (50mL), được làm khô trên natri sulfat khan và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (silica gel, mắt lưới 100-200, etyl axetat 0 đến 50% trong ete dầu mỏ) để thu được etyl cis-6-hydroxy-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxylat (1,8g, 46%) ở dạng chất rắn màu vàng. LC-MS $R_T$ = 1,036 phút, *m/z* = 274,3 $[M + H]^+$. LCMS (axetonitril 0 đến 60% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 2,0 phút) thời gian lưu lại 1,036 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 274,3.



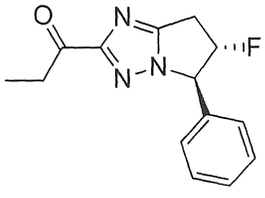

Hỗn hợp trans

Bước 12: Etyl trans-6-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4] triazol-2-carboxylat

Dung dịch chứa etyl cis-6-hydroxy-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b] [1,2,4]triazol-2-carboxylat (1,0g, 3,66mmol) trong diclometan (50mL) được bổ sung từng giọt dietylamino lưu huỳnh triflorua (10,0g, 62,0mmol) ở nhiệt độ 25°C. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 1 giờ và sau đó được làm nguội bằng cách bổ sung từ từ natri bicarbonat chứa nước bão hòa (10mL). Hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat (3 x 50mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước muối (50mL),

được làm khô trên natri sulfat khan và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (silica gel, mắt lưới 100-200, etyl axetat 0 đến 40% trong ete dầu mỏ) để thu được etyl trans-6-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxylat (400mg, 40%) ở dạng chất rắn màu trắng. $^1$H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7,41-7,24 (m, 3H), 6,92-6,89 (m, 2H), 5,70-5,55 (m, 1H), 5,62-5,48 (m, 1H), 4,49-4,34 (m, 2H), 3,52-3,35 (m, 1H), 3,35-3,15 (m, 1H), 1,40-1,36 (m, 3H). LC-MS $R_T$ = 0,958 phút, *m/z* = 276,2 $[M + H]^+$

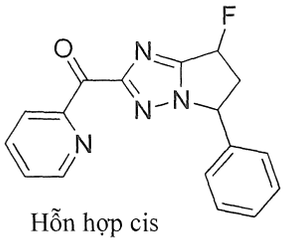
LCMS (axetonitril 10 đến 80% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 2,0 phút) thời gian lưu lại 0,958 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 276,2.



Bước 13: 1-[rac-(5R,6S)-6-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]propan-1-on

Dung dịch đã được làm lạnh (-78°C) chứa etyl trans-6-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxylat (30mg, 0,11mmol) trong tetrahydrofuran (5mL) được bổ sung từng giọt etylmagie clorua (3,0M trong THF, 0,25mL, 0,75mmol) trong môi trường khí nitơ. Sau khi bổ sung, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong 2 giờ và sau đó được làm nguội bằng cách bổ sung amoni clorua chứa nước bão hòa (10mL). Hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat (3 x 15mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (silica gel, mắt lưới 100-200, etyl axetat 0 đến 50% trong ete dầu mỏ) để thu được 1-[rac-(5R,6S)-6-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]propan-1-on (13,6mg, 45%) phân bố tùy ý ở dạng chất rắn màu vàng. $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,34-7,31 (m, 3H), 6,90-6,87 (m, 2H), 5,63-5,61 (m, 0,5H), 5,59-5,57 (m, 1H), 5,46-5,44 (m, 0,5H), 3,42-3,28 (m, 1H), 3,26-3,21 (m, 1H), 3,03-3,01 (m, 2H), 1,16 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). LCMS $R_T$ = 0,977 phút, *m/z* = 260,1 $[M + H]^+$. LCMS (axetonitril 10 đến 80% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 2,0 phút) thời gian lưu lại 0,977 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 260,1.

Phương pháp 25

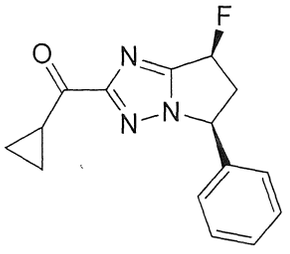


Hỗn hợp cis Ví dụ 33

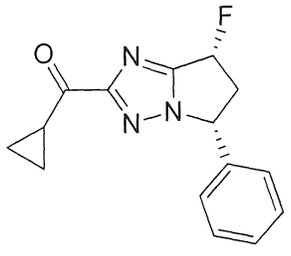
(rac-(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl)-(2-pyridyl)metanon

Dung dịch chứa 2-bromopyridin (435mg, 2,76mmol) trong tetrahydrofuran (20mL) được bổ sung n-butyllithi (2,5M trong hexan, 1,10mL, 2,76mmol) ở nhiệt độ -78°C. Sau khi bổ sung, hỗn hợp này được để ấm lên đến 30°C và được khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp được làm lạnh xuống -78°C và cis-7-flo-N-metoxy-N-metyl -5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxamit (200mg, 0,69mmol) trong tetrahydrofuran (5mL) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong 6 giờ và được làm nguội bằng cách bổ sung amoni clorua chứa nước bão hòa (10mL). Hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat (2 x 10mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp RP-HPLC (axetonitril 25-55%/amoniac hydroxit 0,05% trong nước) để thu được (rac-(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl)-(2-pyridyl) metanon (32,0mg, 15%) ở dạng chất rắn màu trắng. $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8,69-8,65 (m, 1H), 8,00-7,90 (m, 2H), 7,62-7,59 (m, 1H), 7,42-7,30 (m, 3H), 7,25-7,20 (m, 2H), 6,30-6,22 (m, 0,5H), 6,18-6,14 (m, 0,5H), 5,75-5,55 (m, 1H), 3,77-3,67 (m, 1H), 2,74-2,45 (m, 1H). LCMS: $R_T$ = 1,510 phút, *m/z* = 309,1 $[M + H]^+$. LCMS (axetonitril 10 đến 80% trong nước + amoniac 0,1% nước trong 3,0 phút) thời gian lưu lại 1,510 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 309,1.

Phương pháp 26

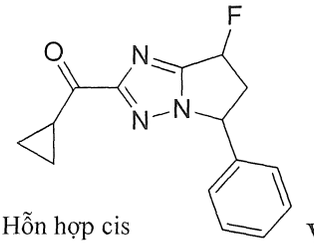


Ví dụ 34



Ví dụ 35

Xyclopropyl-[(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon và xyclopropyl-[(5R,7R)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon

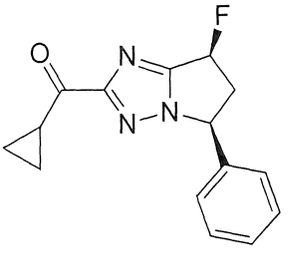


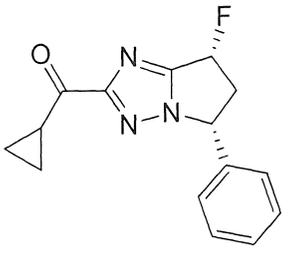
Hỗn hợp cis

Ví dụ 42

Bước 1: Xyclopropyl-(rac-(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b] [1,2,4]triazol-2-yl)metanon

Dung dịch đã được làm lạnh (-78°C) chứa etyl cis-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo [1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxylat (100mg, 0,36mmol) trong tetrahydrofuran (4mL) được bổ sung từng giọt xyclopropylmagie bromua (0,5M trong THF, 1,45mL, 0,73mmol) trong môi trường khí nitơ. Sau khi bổ sung, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong 2 giờ, và sau đó được làm nguội bằng cách bổ sung amoni clorua chứa nước bão hòa (20mL). Hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat (2 x 10mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được làm khô và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp RP-HPLC (axetonitril 30-60%/amoniac hydroxit 0,05% trong nước) để thu được cis xyclopropyl-(rac-(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b] [1,2,4] triazol-2-yl)metanon raxemic (15mg, 10%) ở dạng chất rắn màu trắng. $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 7,45-7,35 (m, 3H), 7,27-7,25 (m, 2H), 6,18-6,15 (m, 0,5H), 6,05-6,00 (m, 0,5H), 5,65-5,60 (m, 1H), 3,77-3,65 (m, 1H), 3,05-2,95 (m, 1H), 2,90-2,70 (m, 1H), 1,17-1,13 (m, 2H), 1,10-1,05 (m, 2H). LCMS $R_T$ = 1,031 phút, *m/z* = 272,3 $[M + H]^+$. LCMS (axetonitril 10 đến 80% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 2,0 phút) thời gian lưu lại 1,031 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 272,3.





Bước 2: Xyclopropyl-[(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4] triazol-2-yl]metanon và xyclopropyl-[(5R,7R)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo [1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon

Xyclopropyl-(rac-(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo [1,2-b] [1,2,4] triazol-2-yl)metanon raxemic (100mg, 0,37mmol) được tách bằng phương pháp SFC không đối xứng để thu được hợp chất phân bố tùy ý:

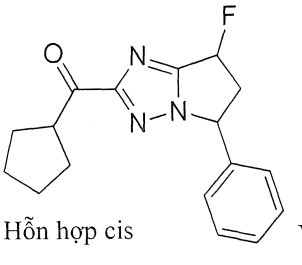
xyclopropyl-[(5R,7R)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4] triazol-2-yl]metanon (Pic 1, thời gian lưu lại = 3,575 phút) (25,5mg, 24%) ở dạng chất rắn màu trắng.

$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 7,44-7,38 (m, 3H), 7,29-7,27 (m, 2H), 6,19 (d, *J* = 5,6 Hz, 0,5H), 6,05 (d, *J* = 5,2 Hz, 0,5H), 5,66-5,62 (m, 1H), 3,79-3,71 (m, 1H), 3,05-3,02 (m, 1H), 3,01-2,81 (m, 1H), 1,29-1,09 (m, 4H). LCMS $R_T$ = 0,816 phút, *m/z* = 271,9 $[M + H]^+$. LCMS (axetonitril 5 đến 95% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 1,5 phút) thời gian lưu lại 0,816 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 271,9.

xyclopropyl-[(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4] triazol-2-yl]metanon (Pic 2, thời gian lưu lại = 3,849 phút) (18,5mg, 17%) ở dạng chất rắn màu trắng. $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 7,44-7,27 (m, 5H), 6,20-6,17 (m, 0,5H), 6,06-6,03 (m, 0,5H), 5,66-5,64 (m, 1H), 3,79-3,71 (m, 1H), 3,05-3,02 (m, 1H), 3,01-2,81 (m, 1H), 1,19-1,09 (m, 4H). LCMS $R_T$ = 0,817 phút, *m/z* = 271,9 $[M + H]^+$. LCMS (axetonitril 5 đến 95% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 1,5 phút) thời gian lưu lại 0,817 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 271,9.

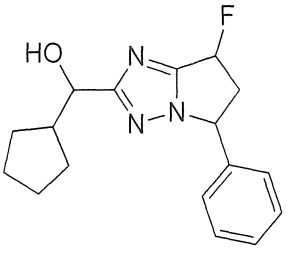
Điều kiện SFC: Cột: Chiralpak AD (250 mm*30 mm, 10 µm); Điều kiện: 0,1% $NH_3H_2O$ iPrOH; B bắt đầu 25% B kết thúc 25%; Tốc độ dòng chảy (60 mL/phút), Nhiệt độ cột 40°C.

Phương pháp 27




Hỗn hợp cis Ví dụ 36

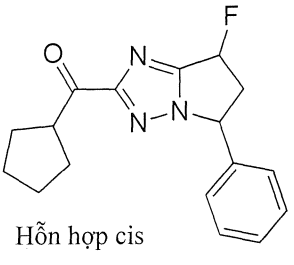
Xyclopentyl-(rac-(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl)metanon




Bước 1: xyclopentyl-(cis-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl)metanol

Xyclopentylmagie bromua (1M trong THF, 0,73mL, 0,73mmol) được bổ sung từng giọt vào dung dịch đã được khuấy và làm lạnh (-78°C) chứa cis-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxylat (100mg, 0,36mmol) trong tetrahydrofuran (10mL) trong môi trường khí nitơ. Sau khi bổ sung, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 1 giờ và sau đó được làm nguội bằng cách bổ sung amoni clorua chứa nước bão hòa (20mL). Hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat (2 x 10mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được làm khô trên natri sulfat và được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm thô cis-xyclopentyl(7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl)metanol (100mg, 91%) ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS $R_T$ = 0,611 phút, *m/z* = 302,1 $[M + H]^+$.

LCMS (axetonitril 5 đến 95% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 1,5 phút) thời gian lưu lại 0,611 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 302,1.



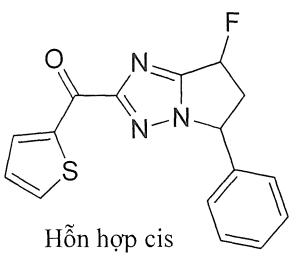

Hỗn hợp cis

Bước 2: xyclopentyl-(rac-(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4] triazol-2-yl)metanon

Dung dịch chứa cis-xyclopentyl(7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo [1,2-b] [1,2,4]triazol-2-yl)metanol (100mg, 0,33mmol) trong diclometan (15mL) được bổ sung mangan dioxit (288mg, 3,32mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 35°C

trong 2 giờ và sau đó được lọc qua tấm xelit ngắn. Dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm và phần cặn được tinh chế bằng phương pháp TLC điều chế (etyl axetat 40% trong ete dầu mỏ) để thu được xyclopentyl-(rac-(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl)metanon (18,2mg, 18%) ở dạng chất rắn màu trắng. $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 7,44-7,40 (m, 3H), 7,28-7,26 (m, 2H), 6,19-6,17 (m, 0,5H), 6,05-6,03 (m, 0,5H), 5,64-5,63 (m, 1H), 3,89-3,68 (m, 2H), 2,88-2,75 (m, 1H), 2,02-1,60 (m, 8H). LCMS $R_T$ = 2,070 phút, *m/z* = 300,2 $[M + H]^+$. LCMS (axetonitril 0 đến 60% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 3,0 phút) thời gian lưu lại 2,070 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 300,2.

Phương pháp 28



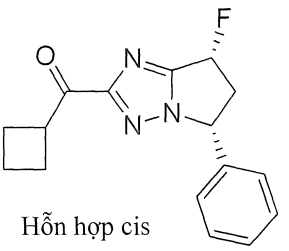

Hỗn hợp cis Ví dụ 41

(rac-(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl)-(2-thienyl)metanon

Dung dịch đã được làm lạnh (-78°C) chứa 2-iodothiophen (289mg, 1,38mmol) trong tetrahydrofuran (10mL) được bổ sung từng giọt n-butyllithi (2,5M trong hexan, 0,55mL, 1,38mmol) trong môi trường khí $N_2$. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong 1 giờ, sau đó cis-7-flo-N-metoxy-N-metyl-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4] triazol-2-carboxamit (100mg, 0,34mmol) trong tetrahydrofuran (2mL) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong 2 giờ nữa và sau đó được làm nguội bằng cách bổ sung amoni clorua chứa nước bão hòa (20mL). Hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat (3 x 10mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được làm khô trên natri sulfat và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp RP-HPLC (axetonitril 40-70%/hydroclorua 0,05% trong nước) để thu được (rac-(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl)-(2-thienyl) metanon (15,6mg, 14%) ở dạng chất rắn màu trắng. $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8,50-8,49 (m, 1H), 7,96-7,94 (m, 1H), 7,49-7,35 (m, 3H), 7,35-7,27 (m, 2H), 7,26-7,20 (m, 1H), 6,24-6,22 (m, 0,5H), 6,10-6,08 (m, 0,5H), 5,74-5,68 (m, 1H), 3,86-3,72 (m, 1H), 2,91-2,79 (m, 1H). LCMS $R_T$ = 0,891 phút, *m/z* = 314,1 $[M + H]^+$. LCMS

(axetonitril 5 đến 95% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 1,5 phút) thời gian lưu lại 0,891 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 314,1.

Phương pháp 29

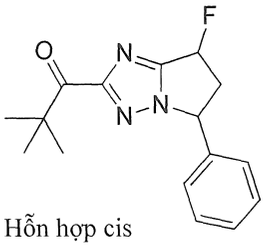


Hỗn hợp cis Ví dụ 42

Xyclobutyl-[rac-(5R,7R)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon

Hỗn hợp đã được làm lạnh (0°C) của magie (234mg, 9,65mmol), iot (12mg, 0,05mmol), 1,2-dibromoetan (0,1mL, 0,10mmol) trong tetrahydrofuran (15mL) được bổ sung từng giọt bromoxyclobutan (0,5mL, 5,85mmol) trong môi trường khí $N_2$. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 35°C trong khoảng 1 giờ. Dung dịch xyclobutylmagie bromua mới được điều chế ở trên (1,0mL, 0,39mmol) được bổ sung từng giọt vào dung dịch đã được khuấy và làm lạnh (-78°C) chứa *cis*-7-flo-N-metoxy-N-metyl-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxamit (28mg, 0,10mmol) trong tetrahydrofuran (2mL). Sau khi bổ sung, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong 1 giờ, và sau đó được làm nguội bằng cách bổ sung amoni clorua chứa nước bão hòa (10mL). Hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat (2 x 5mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được làm khô và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp RP-HPLC (axetonitril 42-62%/hydroclorua 0,05% trong nước) để thu được xyclobutyl-[rac-(5R,7R)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4] triazol-2-yl]metanon (2mg, 7%) ở dạng chất rắn màu trắng. $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 7,40-7,30 (m, 3H), 7,25-7,21 (m, 2H), 6,15-6,10 (m, 0,5H), 6,01-5,95 (m, 0,5H), 5,60-5,55 (m, 1H), 4,15-4,07 (m, 1H), 3,74-3,65 (m, 1H), 2,80-2,70 (m, 1H), 2,35-2,20 (m, 3H), 2,20-2,15 (m, 1H), 2,12-2,00 (m, 1H), 1,90-1,85 (m, 1H). LCMS $R_T$ = 0,883 phút, *m/z* = 286,0 $[M + H]^+$. LCMS (axetonitril 5 đến 95% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 1,5 phút) thời gian lưu lại 0,883 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 286,0.

Phương pháp 30

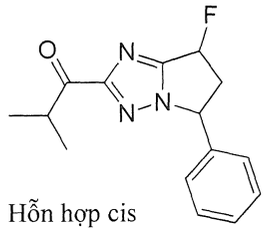


Hỗn hợp cis Ví dụ 44

1-(rac-(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl)-2,2-dimetyl-propan-1-on

Dung dịch đã được làm lạnh (-78°C) chứa etyl cis-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo [1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxylat (30mg, 0,11mmol) trong tetrahydrofuran (3mL) được bổ sung từng giọt tert-butyllithi (1,3M trong pentan, 0,17mL, 0,22mmol) trong môi trường khí nitơ. Sau khi bổ sung, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong 2 giờ, và sau đó được làm nguội bằng cách bổ sung amoni clorua chứa nước bão hòa (10mL). Hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat (2 x 10mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được làm khô và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp RP-HPLC (axetonitril 45-75%/hydroclorua 0,05% trong nước) để thu được 1-(rac-(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl)-2,2-dimetyl-propan-1-on (12,7mg, 40%) ở dạng chất rắn màu trắng. $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 7,42-7,36 (m, 3H), 7,36-7,23 (m, 2H), 6,16-6,13 (m, 0,5H), 6,02-5,99 (m, 0,5H), 5,65-5,61 (m, 1H), 3,77-3,68 (m, 1H), 2,85-2,73 (m, 1H), 1,35 (s, 9H). LCMS $R_T$ = 0,907 phút, *m/z* = 288,0 $[M + H]^+$. LCMS (axetonitril 5 đến 95% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 1,5 phút) thời gian lưu lại 0,907 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 288,0.

Phương pháp 31

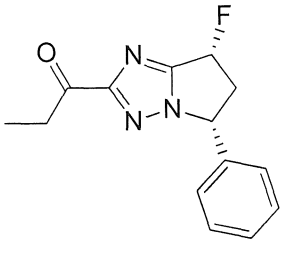


Hỗn hợp cis Ví dụ 45

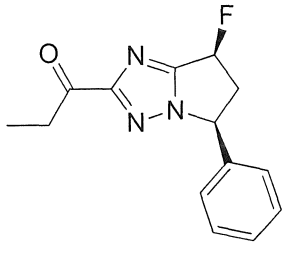
1-(rac-(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl)-2-metyl-propan-1-on

Dung dịch đã được làm lạnh (-78°C) chứa etyl cis-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo [1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxylat (200mg, 0,73mmol) trong tetrahydrofuran (10mL) được bổ sung từng giọt isopropylmagie clorua (2,0mL trong THF, 1,1mL, 2,20mmol) trong môi trường khí nitơ. Sau khi bổ sung, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong 2 giờ, và sau đó được làm nguội bằng cách bổ sung amoni clorua chứa nước bão hòa (20mL). Hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat (3 x 15mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được làm khô và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp RP-HPLC (axetonitril 30-60%/amoniac hydroxit 0,05% trong nước) để thu được 1-(rac-(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4] triazol-2-yl)-2-metyl-propan-1-on raxemic (6,9mg, 3,4%) ở dạng chất rắn màu trắng. $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 7,46-7,36 (m, 3H), 7,28-7,26 (m, 2H), 6,18-6,16 (m, 0,5H), 6,05-6,02 (m, 0,5H), 5,65-5,61 (m, 1H), 3,78-3,72 (m, 1H), 3,64-3,61 (m, 1H), 2,87-2,76 (m, 1H), 1,19 (d, $J$ = 7,2 Hz, 3H), 1,17 (d, $J$ = 6,8 Hz, 3H). LCMS $R_T$ = 1,971 phút, $m/z$ = 274,2 $[M + H]^+$. LCMS (axetonitril 0 đến 60% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 3,0 phút) thời gian lưu lại 1,971 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 274,2.

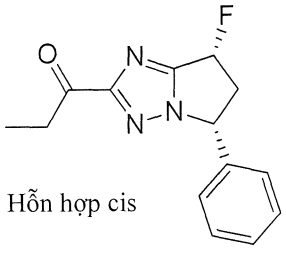
Phương pháp 32



Ví dụ 46



Ví dụ 47

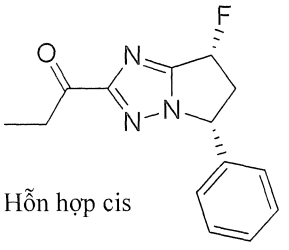


Hỗn hợp cis

Ví dụ 49

1-[(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]propan-1-on và

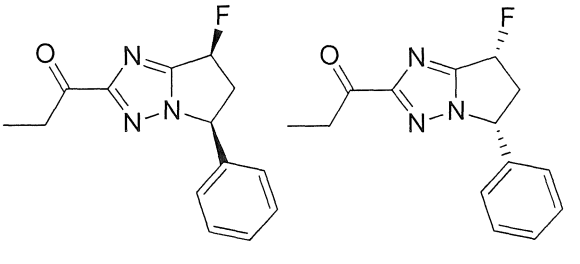
1-[(5R,7R)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]propan-1-on



Hỗn hợp cis

Bước 1: 1-[rac-(5R,7R)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]propan-1-on

Dung dịch đã được làm lạnh (-70°C) chứa cis-7-flo-N-metoxy-N-metyl-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxamit (30mg, 0,10mmol) trong tetrahydrofuran (3mL) được bổ sung từng giọt etylmagie bromua (3,0M trong THF, 0,1mL, 0,30mmol) trong môi trường khí nitơ. Sau khi bổ sung, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 30°C trong khoảng 3 giờ, và sau đó được làm nguội bằng cách bổ sung amoni clorua chứa nước bão hòa (20mL). Hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat (3 x 15mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được làm khô và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp RP-HPLC (axetonitril 25-55%/amoniac hydroxit 0,05% trong nước) để thu được 1-[rac-(5R,7R)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]propan-1-on (6,3mg, 23%) ở dạng chất rắn màu trắng. $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 7,38-7,35 (m, 3H), 7,25-7,23 (m, 2H), 6,15-6,13 (m, 0,5H), 6,01-5,99 (m, 0,5H), 5,59-5,53 (m, 1H), 3,77-3,67 (m, 1H), 3,05-2,99 (m, 2H), 2,84-2,73 (m, 1H), 1,13 (t, $J$ = 7,2 Hz, 3H). LCMS $R_T$ = 1,038 phút, $m/z$ = 260,2 $[M + H]^+$. LCMS (axetonitril 10 đến 80% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 2,0 phút) thời gian lưu lại 1,038 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 260,2.



Bước 2:

1-[(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]propan-1-on và 1-[(5R,7R)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]propan-1-on

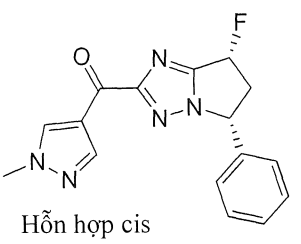
1-[rac-(5R,7R)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]propan-1-on raxemic (220mg) được tách bằng phương pháp SFC không đối xứng để thu được hợp chất phân bố tùy ý:

1-[(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl] propan-1-on (pic 1, thời gian lưu lại = 2,265 phút) (78mg, 35%, độ dư đồng phân đối ảnh 88%) ở dạng dầu màu vàng nhạt. $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 7,43-7,32 (m, 3H), 7,27-7,23 (m, 2H), 6,17-6,14 (m, 0,5H), 6,02-6,00 (m, 0,5H), 5,65-5,58 (m, 1H), 3,84-3,64 (m, 1H), 3,06-3,00 (m, 2H), 2,88-2,69 (m, 1H), 1,13 (t, $J$ = 7,2 Hz, 3H). LCMS $R_T$ = 0,822 phút, $m/z$ = 260,0 $[M + H]^+$. LCMS (axetonitril 5 đến 95% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 1,5 phút) thời gian lưu lại 0,822 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 260,0.

1-[(5R,7R)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl] propan-1-on (pic 2, thời gian lưu lại = 2,382 phút) (80mg, 35%, độ dư đồng phân đối ảnh 91%) ở dạng dầu màu vàng nhạt. $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 7,43-7,32 (m, 3H), 7,27-7,23 (m, 2H), 6,17-6,14 (m, 0,5H), 6,02-6,00 (m, 0,5H), 5,65-5,58 (m, 1H), 3,84-3,64 (m, 1H), 3,06-3,00 (m, 2H), 2,88-2,69 (m, 1H), 1,13 (t, $J$ = 7,2 Hz, 3H). LCMS $R_T$ = 0,817 phút, $m/z$ = 260,0 $[M + H]^+$. LCMS (axetonitril 5 đến 95% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 1,5 phút) thời gian lưu lại 0,817 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 260,0.

Điều kiện SFC: Cột: AS (250mm*30mm, 5 μm); Điều kiện: 0,1% $NH_3H_2O$ EtOH; B bắt đầu 20% B kết thúc 20%; Tốc độ dòng chảy (60 mL/phút), Nhiệt độ cột 40°C.

Phương pháp 33

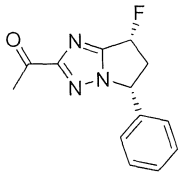



Hỗn hợp cis Ví dụ 48

(1-metylpyrazol-4-yl)-[rac-(5R,7R)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon

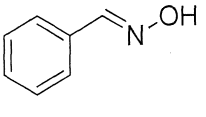
Dung dịch đã được làm lạnh (-70°C) chứa cis-7-flo-N-metoxy-N-metyl-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxamit (137mg, 0,47mmol) và 1-metyl-4-iodo-1h-pyrazol (393mg, 1,89mmol) trong tetrahydrofuran (10mL) được bổ sung từng giọt tert-butyllithi (1,3M trong hexan, 1,45mL, 1,89mmol) trong môi trường khí nitơ. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ -70°C trong 1 giờ và sau đó được làm nguội bằng cách bổ sung amoni clorua chứa nước bão hòa (10mL). Hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat (2 x 10mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được cô trong điều kiện áp suất giảm và phần cặn được tinh chế bằng phương pháp RP-HPLC (axetonitril 27-57%/hydroclorua 0,05% trong nước) để thu được cis (1-metylpyrazol-4-yl)-[rac-(5R,7R)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl] metanon raxemic (53,4mg, 36%) ở dạng chất rắn màu trắng. $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8,61 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,46-7,34 (m, 3H), 7,32-7,25 (m, 2H), 6,22-6,19 (m, 0,5H), 6,08-6,05 (m, 0,5H), 5,72-5,65 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,85-3,70 (m, 1H), 2,90-2,75 (m, 1H). LCMS $R_T$ = 0,791 phút, *m/z* = 311,9 $[M + H]^+$. LCMS (axetonitril 5 đến 95% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 1,5 phút) thời gian lưu lại 0,791 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 311,9.

Phương pháp 34



Ví dụ 50

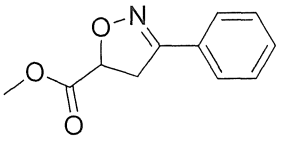
1-[rac-(5R,7R)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]etanon



Bước 1: (*E*)-benzaldehyt oxim

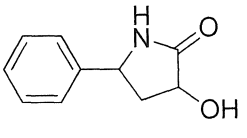
Dung dịch chứa benzaldehyt (45,0g, 424,1mmol) trong etanol (100mL) được bổ sung natri carbonat (112,3g, 1060,1mmol) và hydroxylamin hydroclorua (35,3g, 508,9mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 3 giờ và được lọc. Dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm và phần cặn được pha loãng với nước (50mL). Hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat (3 x 150mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước muối (60mL), được làm khô trên natri sulfat khan và được

cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm thô (*E*)-benzaldehyt oxim ở dạng dầu không màu (51,0g, 99%), sản phẩm này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không tinh chế thêm.



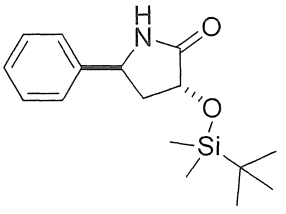
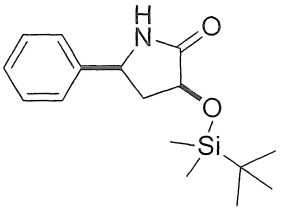
Bước 2: metyl 3-phenyl-4, 5-dihydroisoxazol-5-carboxylat

Dung dịch chứa (*E*)-benzaldehyt oxim (20,0g, 165,1mmol) trong 1,4-dioxan (500mL) được bổ sung metyl acrylat (14,2g, 165,1mmol), natri iodua (24,7g, 165,1mmol), 2,6-lutidin (17,6g, 165,1mmol) và tert-butyl este của axit hypocloro (17,9g, 165,1mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 24 giờ và sau đó được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (silica gel, mắt lưới 100-200, etyl axetat 0 đến 20% trong ete dầu mỏ) để thu được metyl 3-phenyl-4,5-dihydroisoxazol-5-carboxylat ở dạng chất rắn màu vàng (25,0g, 74%). LCMS $R_T$ = 0,871 phút, *m/z* = 206,2 $[M + H]^+$. LCMS (axetonitril 10 đến 80% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 2,0 phút) thời gian lưu lại 0,871 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] =206,2.



Bước 3: 3-hydroxy-5-phenyl-pyrolidin-2-on

Hỗn hợp của metyl 3-phenyl-4,5-dihydroisoxazol-5-carboxylat (25,0g, 121,8mmol) và paladi (10% trên cacbon, 2,5g) trong etanol (800mL) được hydro hóa (50psi - 3,4474 bar) ở nhiệt độ 25°C trong 2 giờ và sau đó được lọc và dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm thô 3-hydroxy-5-phenyl-pyrolidin-2-on ở dạng chất rắn màu vàng (18,0g, 83%), sản phẩm này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không tinh chế thêm. LCMS $R_T$ = 0,270 phút, *m/z* = 177,8 $[M + H]^+$. LCMS (axetonitril 5 đến 95% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 1,5 phút) thời gian lưu lại 0,270 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] =177,8.

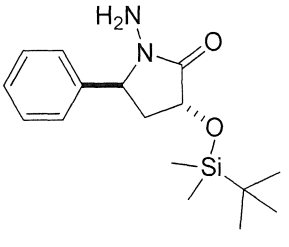



Bước 4: *cis*-3-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy-5-phenyl-pyrolidin-2-on & *trans*-3-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy-5-phenyl-pyrolidin-2-on

Dung dịch chứa 3-hydroxy-5-phenyl-pyrolidin-2-on (15,0g, 84,6mmol) trong diclometan (300mL) được bổ sung tert-butyldimetylclosilan (19,1g, 126,9mmol) và imidazol (11,5g, 169,3mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 16 giờ và sau đó được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (silica gel, mắt lưới 100-200, etyl axetat 0 đến 30% trong ete dầu mỏ) để thu được hợp chất phân bố tùy ý:

*cis*-3-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy-5-phenyl-pyrolidin-2-on (12,4g, 51%). $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,37-7,25 (m, 5H), 4,88-4,53 (m, 1H), 4,54-4,46 (m, 1H), 2,89-2,79 (m, 1H), 1,80-1,71 (m, 1H), 0,93-0,90 (m, 9H), 0,19-0,12 (m, 6H) và

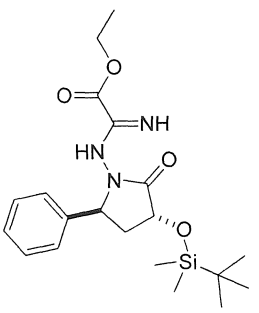
*trans*-3-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy-5-phenyl-pyrolidin-2-on ở dạng dầu không màu (9,3g, 38%). $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,44-7,34 (m, 2H), 7,29-7,24 (m, 3H), 4,87-4,80 (m, 1H), 4,44– 4,41 (m, 1H), 2,45-2,37 (m, 1H), 2,27-2,22 (m, 1H), 0,93-0,90 (m, 9H), 0,16-0,13 (m, 6H).



Bước 5: *trans*-1-amino-3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-5-phenylpyrolidin-2-on

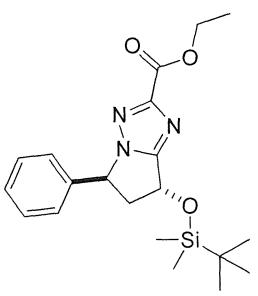
Dung dịch chứa *trans*-3-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy-5-phenyl-pyrolidin-2-on (7,0g, 24,0mmol) trong N,N-dimetylformamit (200mL) được bổ sung natri hydrua (1,44g, 36,0mmol) ở nhiệt độ 0°C và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 20 phút. Sau đó *o*-(diphenylphosphoryl)hydroxylamin (8,40g, 36,03mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 16 giờ. Hỗn hợp này được lọc và dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được *trans*-1-amino-3-[tert-

butyl(dimetyl)silyl]oxy-5-phenyl-pyrolidin-2-on (7,0g, 95,1%) ở dạng dầu màu vàng, sử dụng trong bước tiếp theo mà không tinh chế thêm. LCMS $R_T$ = 0,775 phút, *m/z* = 307,0 $[M + H]^+$. LCMS (axetonitril 5 đến 95% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 1,5 phút) thời gian lưu lại 0,775 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 307,0.



Bước 6: *trans*-etyl 2-(3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-2-oxo-5-phenylpyrolidin-1-yl)amino)-2-iminoaxetat

Dung dịch chứa *trans*-1-amino-3-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy-5-phenyl-pyrolidin-2-on (7,0g, 22,8mmol) trong etanol (150mL) được bổ sung etyl 2-etoxy-2-imino-axetat (6,63g, 45,7mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong 16 giờ và sau đó được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm thô trans-etyl 2-(3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-2-oxo-5-phenylpyrolidin-1-yl)amino)-2-iminoaxetat (8,50g, 92%) ở dạng dầu màu vàng, sản phẩm này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không tinh chế thêm. LCMS $R_T$ = 2,154 phút, *m/z* = 406,3 $[M + H]^+$. LCMS (axetonitril 0 đến 60% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 3,0 phút) thời gian lưu lại 2,143 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 406,3.

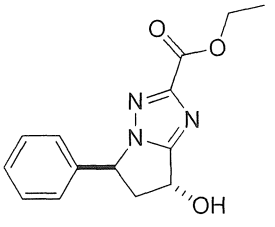


Bước 7: *trans*-etyl 7-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo [1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxylat

Dung dịch chứa etyl 2-[[*trans*-3-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy-2-oxo-5-phenyl-pyrolidin-1-yl]amino]-2-imino-axetat (8,5g, 21,0mmol) trong toluen (100mL) được bổ sung axit *p*-toluensulfonic (4,4g, 25,2mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ

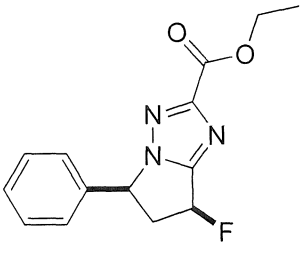
120°C trong 16 giờ và sau đó được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm thô *trans*-etyl 7-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxylat (7,5g, 92,3%) ở dạng dầu màu vàng, sản phẩm này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không tinh chế thêm. LCMS $R_T$ = 1,022 phút, *m/z* = 374,2 $[M + H]^+$.

LCMS (axetonitril 10 đến 80% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 2 phút) thời gian lưu lại 1,022 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 374,2.




Bước 8: *trans*-etyl 7-hydroxy-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxylat

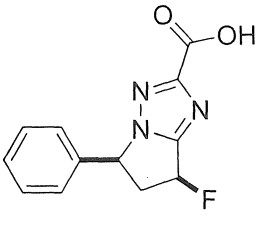
Dung dịch chứa etyl *trans*-7-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxylat (7,0g, 18,06mmol) trong tetrahydrofuran (120mL) được bổ sung tetrabutylamoni florua (1N trong THF, 18,06mL, 18,06mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 40°C trong 3 giờ và sau đó được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm thô *trans*-etyl 7-hydroxy-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxylat (3,5g, 57%) ở dạng dầu màu vàng, sản phẩm này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không tinh chế thêm. $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,39-7,35 (m, 3H), 7,14-7,12 (m, 2H), 5,73-5,70 (m, 1H), 5,54-5,51 (m, 1H), 4,47-4,40 (m, 2H), 3,24-3,21 (m, 1H), 3,05-3,00 (m, 1H), 1,41-1,36 (m, 3H).




Bước 9: *cis*-etyl 7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxylat

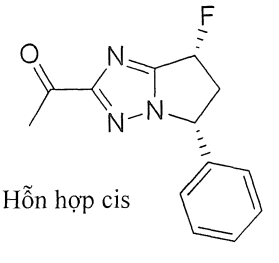
Dung dịch chứa trans-etyl 7-hydroxy-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxylat (100mg, 0,37mmol) trong diclometan (8mL) được bổ sung

dietylamino lưu huỳnh triflorua (176,9mg, 1,10mmol) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 2 giờ và sau đó được làm nguội bằng cách bổ sung nước (20mL). Hỗn hợp thu được được chiết bằng diclometan (3 x 20mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước (20mL), nước muối (20mL), được làm khô trên natri sulfat và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp TLC điều chế (etyl axetat 50% trong ete dầu mỏ, $R_f$ = 0,5) để thu được *cis*-etyl-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxylat (54mg, 54%) ở dạng dầu màu vàng nhạt. $^1$H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7,44-7,31 (m, 3H), 7,25-7,17 (m, 2H), 6,09 (dd, *J* = 1,4 Hz, 7,2 Hz, 1H), 5,95 (dd, *J* = 1,4 Hz, 7,2 Hz, 1H), 5,52-5,47(m, 1H), 4,53-4,37 (m, 2H), 3,74-3,54 (m, 1H), 3,05-2,82 (m, 1H), 1,48-1,33 (m, 3H).



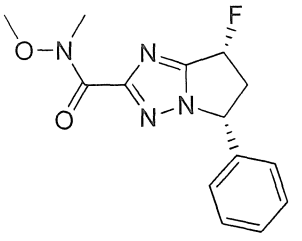

Bước 10: Axit *cis*-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxylic

Dung dịch chứa *cis*-etyl-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4] triazol-2-carboxylat (54mg, 0,20mol) trong tetrahydrofuran (4mL) và nước (1mL) được bổ sung lithi hydroxit monohydrat (25mg, 0,59mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 2 giờ và sau đó được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được điều chỉnh đến độ pH = 5 bằng cách bổ sung axit clohydric (2N). Hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat (3 x 10mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước (10mL), nước muối (10mL), được làm khô trên natri sulfat khan và được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được axit *cis*-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxylic thô (45mg, 93%) ở dạng chất rắn màu trắng, sản phẩm này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không tinh chế thêm.




Hỗn hợp cis

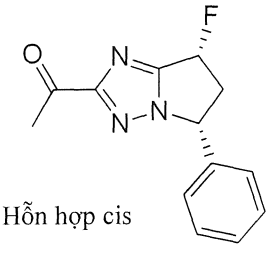
1-[rac-(5R,7R)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]etanon



Bước 11: cis-7-flo-N-metoxy-N-metyl-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4] triazol-2-carboxamit

Hỗn hợp của axit cis-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxylic (350mg, 1,42mmol), 1-hydroxybenzotriazol (201mg, 1,49mmol), 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylcarbodiimit hydroclorua (407mg, 2,12mmol), N,O-dimetylhydroxylamin hydroclorua (180mg, 1,84mmol) trong N,N-dimetylformamit (10mL) được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 18 giờ. Hỗn hợp này được cô trong điều kiện áp suất giảm và phần cặn được tinh chế bằng phương pháp TLC điều chế (etyl axetat 50% trong ete dầu mỏ, $R_f$ = 0,7) để thu được cis-7-flo-N-metoxy-N-metyl-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4] triazol-2-carboxamit (225mg, 54,7%) ở dạng chất rắn màu trắng. $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,41-7,35 (m, 3H), 7,26-7,22 (m, 2H), 6,09-6,07 (m, 0,5H), 5,96-5,93 (m, 0,5H), 5,49-5,46 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,66-3,59 (m, 1H), 3,55-3,35 (brs, 3H), 2,99-2,88 (m, 1H). LCMS $R_T$ = 0,564 phút, *m/z* = 291,1 $[M + H]^+$.

LCMS (axetonitril 5 đến 95% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 1,5 phút) thời gian lưu lại 0,564 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 291,1.



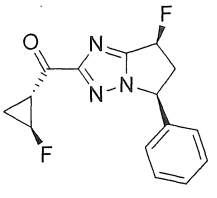
Hỗn hợp cis

Bước 12: 1-[rac-(5R,7R)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]etanon

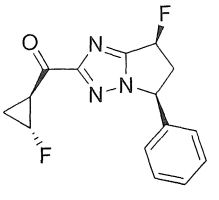
Dung dịch đã được làm lạnh (-70°C) chứa cis-7-flo-N-metoxy-N-metyl-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxamit (30mg, 0,10mmol) trong tetrahydrofuran (3mL) được bổ sung từng giọt metylmagie bromua (3,0M trong THF, 0,1mL, 0,30mmol) trong môi trường khí nitơ. Sau khi bổ sung, hỗn hợp này được

khuấy ở nhiệt độ 30°C trong khoảng 3 giờ, và sau đó được làm nguội bằng cách bổ sung amoni clorua chứa nước bão hòa (20mL). Hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat (3 x 15mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được làm khô và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp RP-HPLC (axetonitril 25-55%/amoniac hydroxit 0,05% trong nước) để thu được 1-[rac-(5R,7R)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H- pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]etanon (4mg, 15%) ở dạng chất rắn màu trắng. $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 7,41-7,35 (m, 3H), 7,26-7,24 (m, 2H), 6,16-6,14 (m, 0,5H), 6,01-6,00 (m, 0,5H), 5,62-5,58 (m, 1H), 3,77-3,68 (m, 1H), 2,85-2,74 (m, 1H), 2,55 (s, 3H). LCMS $R_T$ = 0,954 phút, *m/z* = 246,2 $[M + H]^+$. LCMS (axetonitril 10 đến 80% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 2,0 phút) thời gian lưu lại 0,954 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 246,2.

Phương pháp 35



Ví dụ 51



Ví dụ 52

[(1S,2R)-2-floxyclopropyl]-[(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b] [1,2,4]triazol-2-yl]metanon và [(1R,2S)-2-floxyclopropyl]-[(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon

Dung dịch đã được làm lạnh (-70°C) chứa (5S,7S)-2-bromo-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro -5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol (150mg, 0,53mmol) và trans-2-flo-N-metoxy -N-metyl-xyclopropancarboxamit (157mg, 1,06mmol) trong tetrahydrofuran (10mL) được bổ sung từng giọt n-butyllithi (2,5M trong hexan, 0,64mL, 1,60mmol) trong môi trường khí nitơ. Sau khi bổ sung, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ -70°C trong 1 giờ sau đó được làm nguội bằng cách bổ sung amoni clorua chứa nước bão hòa (30mL). Hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat (3 x 15mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp RP-HPLC (axetonitril 37-67%/amoniac hydroxit 0,05% trong nước) để thu được [trans-2-floxyclopropyl]-[(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-

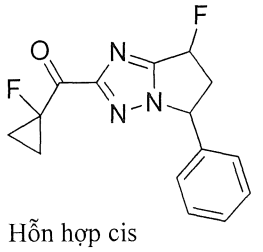
yl]metanon ( 25mg, 16%) ở dạng chất rắn màu đỏ sẫm. Nguyên liệu này còn được tách bằng phương pháp SFC không đối xứng để thu được hợp chất phân bố tùy ý:

[(1S,2R)-2-floxyclopropyl]-[(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo [1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon (Pic 1, Thời gian lưu lại = 3,130 phút) (11,2mg, 44%) ở dạng chất rắn màu trắng. $^1$H NMR (400MHz, $CD_3OD$) δ 7,51-7,33 (m, 3H), 7,30-7,28 (m, 2H), 6,21-6,03 (m, 1H), 5,68-5,64 (m, 1H), 5,02-4,94 (m, 1H), 4,84-4,80 (m, 1H), 3,84-3,70 (m, 1H), 3,47-3,44 (m, 1H), 2,90-2,78 (m, 1H), 1,73-1,62 (m, 1H), 1,60-1,52 (m, 1H). LCMS $R_T$ = 1,765 phút, *m/z* = 290,1 $[M + H]^+$. LCMS (axetonitril 10 đến 80% trong nước + amoni bicarbonat 0,03% trong 2,0 phút) thời gian lưu lại 1,765 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 290,1.

[(1R,2S)-2-floxyclopropyl]-[(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo [1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon (Pic 2, Thời gian lưu lại = 3,464 phút) (10,2mg, 40%) ở dạng chất rắn màu trắng. $^1$H NMR (400MHz, $CD_3OD$) δ 7,51-7,33 (m, 3H), 7,32-7,20 (m, 2H), 6,21-6,04 (m, 1H), 5,70-5,62 (m, 1H), 5,00-4,82 (m, 1H), 3,83-3,70 (m, 1H), 3,47-3,42 (m, 1H), 2,90-2,77 (m, 1H), 1,74-1,63 (m, 1H), 1,60-1,52 (m, 1H). LCMS $R_T$ = 1,756 phút, *m/z* = 290,1 $[M + H]^+$. LCMS (axetonitril 10 đến 80% trong nước + amoni bicarbonat 0,03% trong 2,0 phút) thời gian lưu lại 1,756 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 290,1.

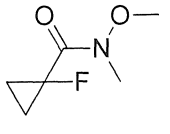
Điều kiện SFC: Cột: Chiralcel OD-3 đường kính trong 150 × 4,6mm, 3µm Pha động: A: $CO_2$ B: etanol (DEA 0,05%) Gradien: từ 5% đến 40% của B trong 5 phút và giữ 40% trong 2,5 phút, sau đó 5% của B trong 2,5 phút Tốc độ dòng chảy: 2,5mL/phút.

Phương pháp 36



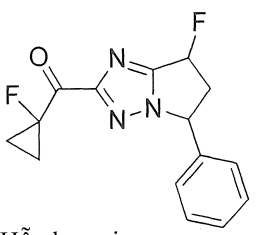
Hỗn hợp cis Ví dụ 53

(1-floxyclopropyl)(7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl) metanon



Bước 1: 1-flo-N-metoxy-N-metylxyclopropancarboxamit

Hỗn hợp của axit 1-floxyclopropancarboxylic (150mg, 1,44mmol), N,N-diisopropyletylamin (465mg, 3,60mmol), 1-[bis(dimetylamino)metylen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]pyridini 3-oxit hexaflophosphat (712mg, 1,87mmol) và N,O-dimetylhydroxylamin hydroclorua (183mg, 1,87mmol) trong N,N-dimetylformamit (5mL) được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với amoni clorua chứa nước bão hòa (15mL) và được chiết bằng etyl axetat (3 x 20mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước (2 x 20mL), nước muối (20mL) và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (silica gel, mắt lưới 100-200, etyl axetat 0 đến 20% trong ete dầu mỏ) để thu được 1-flo-N-metoxy-N-metyl-xyclopropancarboxamit (140mg, 66%) ở dạng dầu không màu. $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,75 (s, 3H), 3,26 (s, 3H), 1,31-1,21 (m, 4H).




Hỗn hợp cis

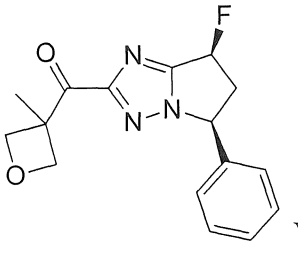
Bước 2: (1-floxyclopropyl)(rac-(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl)metanon

Dung dịch đã được làm lạnh (-78°C) chứa cis-2-bromo-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol (50mg, 0,18mmol) và 1-flo-N-metoxy-N-metyl-xyclopropancarboxamit (52mg, 0,35mmol) trong tetrahydrofuran (5mL) được bổ sung từng giọt n-butyllithi (2,5M trong hexan, 0,21mL, 0,53mmol) trong môi trường khí nitơ. Sau khi bổ sung, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong 1 giờ và sau đó được làm nguội bằng cách bổ sung amoni clorua chứa nước bão hòa (10mL). Hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat (2 x 15mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được cô trong điều kiện áp suất giảm và phần cặn được tinh chế bằng phương pháp RP-HPLC (axetonitril 20 - 45%/HCl 0,05% trong nước) để thu được sản phẩm thô (20mg). Sản phẩm thô này được tinh chế thêm bằng phương pháp TLC điều chế (etyl axetat 30% trong ete dầu mỏ, $R_f$ = 0,3) để thu được (1-floxyclopropyl)(rac-(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl)metanon (10,2mg, 19%) ở dạng dầu màu vàng nhạt. $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,41-7,37 (m, 3H), 7,23-7,21 (m, 2H),

6,09-6,07 (m, 0,5H), 5,96-5,93 (m, 0,5H), 5,51-5,50 (m, 1H), 3,67-3,58 (m, 1H), 3,00-2,90 (m, 1H), 1,92-1,88 (m, 2H), 1,62-1,58 (m, 2H). LCMS $R_T$ = 1,726 phút, *m/z* = 290,1 $[M + H]^+$.

LCMS (axetonitril 10 đến 80% trong nước + amoniac 0,1% nước trong 3,0 phút) thời gian lưu lại: 1,726 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 290,1.

Phương pháp 37

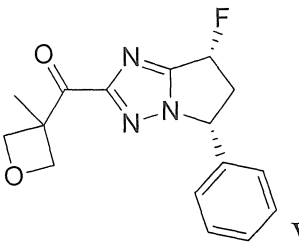


Ví dụ 54

((5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl)(3-metyloxetan-3-yl)metanon

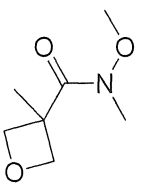
Dung dịch đã được làm lạnh (-78°C) chứa (5S,7S)-2-bromo-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol (80mg, 0,28mmol) và N-metoxy-N,3-dimetyl-oxetan-3-carboxamit (90mg, 0,57mmol) trong tetrahydrofuran (2mL) được bổ sung từng giọt n-butyllithi (2,5M trong hexan, 0,34mL, 0,85mmol) trong môi trường khí nitơ. Sau khi bổ sung, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong 1 giờ và sau đó được làm nguội bằng cách bổ sung amoni clorua chứa nước bão hòa (10mL). Hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat (2 x 15mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được cô trong điều kiện áp suất giảm và phần cặn được tinh chế bằng phương pháp RP-HPLC (axetonitril 30-60%/amoniac hydroxit 0,05% trong nước) để thu được [(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]-(3-metyloxetan-3-yl)metanon (16,3mg, 19%) ở dạng chất rắn màu hồng. $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 7,43-7,37 (m, 3H), 7,25-7,23 (m, 2H), 6,17-6,15 (m, 0,5H), 6,03-6,01 (m, 0,5H), 5,65-5,62 (m, 1H), 5,09-5,02 (m, 2H), 4,52-4,26 (m, 2H), 3,78-3,70 (m, 1H), 2,86-2,76 (m, 1H), 1,74 (s, 3H). LCMS $R_T$ = 0,675 phút, *m/z* = 302,1 $[M + H]^+$. LCMS (axetonitril 5 đến 95% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 1,5 phút) thời gian lưu lại: 0,675 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 302,1.

Phương pháp 38



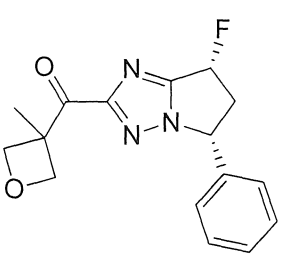
Ví dụ 55

((5R,7R)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl)(3-metyloxetan-3-yl)metanon



Bước 1: N-metoxy-N,3-dimetyloxetan-3-carboxamit

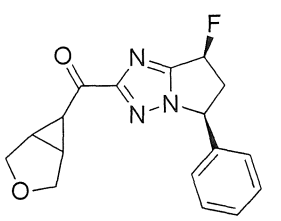
Hỗn hợp của N,O-dimetylhydroxylamin hydroclorua (252mg, 2,58mmol), 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylcarbodiimit hydroclorua (396mg, 2,07mmol), axit 3-metyloxetan-3-carboxylic (200mg, 1,72mmol), 1-hydroxybenzotriazol (140mg, 1,03mmol) và N,N-diisopropyletylamin (556mg, 4,31mmol) trong diclometan (10mL) được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với nước (30mL) và được chiết bằng etyl axetat (3 x 15mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước (2 x 10mL), nước muối (20mL), được làm khô và được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm thô N-metoxy-N,3-dimetyl-oxetan-3-carboxamit (270mg, 98%) ở dạng dầu không màu. Sản phẩm thô này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không tinh chế thêm. $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,96-4,93 (m, 2H), 4,29-4,27 (m, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,18 (s, 3H), 1,66 (s, 3H).



Bước 2: ((5R,7R)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2 -yl)(3-metyloxetan-3-yl)metanon

Dung dịch đã được làm lạnh (-78°C) chứa (5R,7R)-2-bromo-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol (100mg, 0,35mmol) và N-metoxy-N,3-dimetyl-oxetan-3-carboxamit (113mg, 0,71mmol) trong tetrahydrofuran (2mL) được bổ sung từng giọt n-butyllithi (2,5M trong hexan, 0,43mL, 1,06mmol) trong môi trường khí nitơ. Sau khi bổ sung, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong 1 giờ và sau đó được làm nguội bằng cách bổ sung amoni clorua chứa nước bão hòa (10mL). Hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat (2 x 15mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được cô trong điều kiện áp suất giảm và phần cặn được tinh chế bằng phương pháp RP-HPLC (axetonitril 30-60%/amoniac hydroxit 0,05% trong nước) để thu được [(5R,7R)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]-(3-metyloxetan-3-yl) metanon (13,6mg, 13%) ở dạng chất rắn màu hồng. $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 7,43-7,37 (m, 3H), 7,25-7,23 (m, 2H), 6,17-6,15 (m, 0,5H), 6,03-6,01 (m, 0,5H), 5,65-5,62 (m, 1H), 5,09-5,02 (m, 2H), 4,52-4,26 (m, 2H), 3,78-3,70 (m, 1H), 2,86-2,76 (m, 1H), 1,74 (s, 3H). LCMS $R_T$ = 0,678 phút, *m/z* = 302,1 $[M + H]^+$. LCMS (axetonitril 5 đến 95% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 1,5 phút) thời gian lưu lại: 0,678 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 302,1.

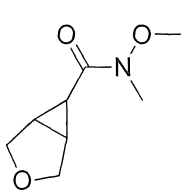
Phương pháp 39




Hỗn hợp cis RHS
trans LHS

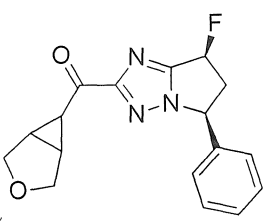
Ví dụ 56

3-oxabixyclo[3.1.0]hexan-6-yl-[rac-(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo [1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon



Bước 1: N-metoxy-N-metyl-3-oxabixyclo[3.1.0]hexan-6-carboxamit

Hỗn hợp của axit 3-oxabixyclo[3.1.0]hexan-6-carboxylic (trans, 300mg, 2,34mmol), N,O-dimetylhydroxylamin hydroclorua (297mg, 3,04mmol), 1-[bis(dimetylamino)metylen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]pyridini 3-oxit hexaflophosphat (1157mg, 3,04mmol) và N,N-diisopropyletylamin (756mg, 5,85mmol) trong N,N-dimetylformamit (15mL) được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với nước (30mL) và được chiết bằng etyl axetat (3 x 15mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước (2 x 10mL), nước muối (20mL) và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (silica gel, mắt lưới 100-200, etyl axetat 0 đến 30% trong ete dầu mỏ) để thu được N-metoxy-N-metyl-3-oxabixyclo[3.1.0]hexan-6-carboxamit (180mg, 45%) ở dạng dầu không màu. $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,95-3,93 (m, 2H), 3,80-3,78 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,20 (s, 3H), 2,17-2,09 (m, 3H).



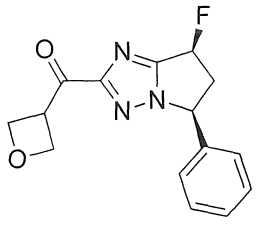

Hỗn hợp cis RHS
trans LHS

Bước 2: 3-oxabixyclo[3.1.0]hexan-6-yl-[rac-(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon

Dung dịch đã được làm lạnh (-70°C) chứa cis-2-bromo-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol (50mg, 0,18mmol) và N-metoxy-N-metyl-3-oxabixyclo[3.1.0]hexan-6-carboxamit (61mg, 0,35mmol) trong tetrahydrofuran (2mL) được bổ sung từng giọt *n*-butyllithi (2,5M trong hexan, 0,21mL, 0,53mmol) trong môi trường khí nitơ. Sau khi bổ sung, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ -70°C trong 1 giờ và sau đó được làm nguội bằng cách bổ sung amoni clorua chứa nước bão hòa (20mL). Hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat (3 x 15mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được cô trong điều kiện áp suất giảm và phần cặn được tinh chế bằng phương pháp RP-HPLC (axetonitril 30-60%/amoniac hydroxit 0,05% trong nước) để thu được 3-oxabixyclo[3.1.0]hexan-6-yl-[rac-(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon (2,2mg, 3,9%) ở dạng chất rắn màu trắng. $^1$H NMR (400

MHz, $CDCl_3$) δ 7,43-7,39 (m, 3H), 7,27-7,26 (m, 2H), 6,12-5,96 (m, 1H), 5,53-5,49 (m, 1H), 4,02-3,99 (m, 2H), 3,82-3,80 (m, 2H), 3,70-3,61 (m, 1H), 3,07-3,05 (m, 1H), 3,02-2,95 (m, 1H), 2,45-2,43 (m, 2H). LCMS $R_T$ = 0,821 phút, *m/z* = 313,9 $[M + H]^+$. LCMS (axetonitril 5 đến 95% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 1,5 phút) thời gian lưu lại 0,821 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 313,9.

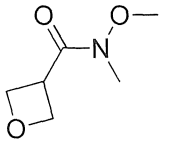
Phương pháp 40



Hỗn hợp cis

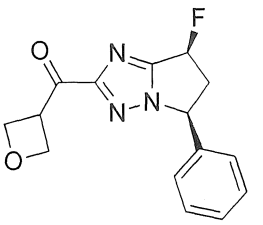
Ví dụ 57

Oxetan-3-yl-[rac-(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon



Bước 1: N-metoxy-N-metyl-oxetan-3-carboxamit

Hỗn hợp của axit oxetan-3-carboxylic (300mg, 2,94mmol), 1,1'-carbonyldiimidazol (524mg, 3,23mmol) và N,O-dimetylhydroxylamin hydroclorua (286mg, 2,94mmol) trong diclometan (8mL) được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với nước (20mL) và được chiết bằng etyl axetat (3 x 15mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước (2 x 10mL), nước muối (20mL) và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp TLC điều chế (etyl axetat 60% trong ete dầu mỏ, $R_f$ = 0,3) để thu được N-metoxy-N-metyl-oxetan-3-carboxamit (60mg, 14%) ở dạng dầu không màu. $^1H$ NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,92-4,89 (m, 2H), 4,80-4,76 (m, 2H), 4,19-4,13 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,21 (s, 3H).

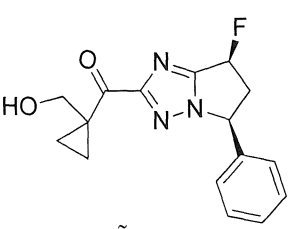


Hỗn hợp cis

Bước 2: oxetan-3-yl-[rac-(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon

Bổ sung từng giọt *n*-butyllithi (2,5M trong hexan, 0,16mL, 0,40mmol) vào dung dịch chứa cis-2-bromo-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol (38mg, 0,13mmol) và N-metoxy-N-metyl-oxetan-3-carboxamit (39mg, 0,27mmol) trong tetrahydrofuran (2mL) đã được làm lạnh xuống (-70°C) trong môi trường khí nitơ. Sau khi bổ sung, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ -70°C trong 1 giờ và sau đó được làm nguội bằng cách bổ sung amoni clorua chứa nước bão hòa (20mL). Hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat (3 x 15mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được cô trong điều kiện áp suất giảm và phần cặn được tinh chế bằng phương pháp RP-HPLC (axetonitril 25-55%/amoniac hydroxit 0,05% trong nước) để thu được oxetan-3-yl-[rac-(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon (6,3mg, 15,5%) ở dạng chất rắn màu trắng. $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,43-7,40 (m, 3H), 7,27-7,23 (m, 2H), 6,11-5,95 (m, 1H), 5,50-5,49 (m, 1H), 4,97-4,90 (m, 4H), 4,72-4,68 (m, 1H), 3,68-3,59 (m, 1H), 3,03-2,92 (m, 1H). LCMS $R_T$ = 0,782 phút, *m/z* = 287,9 $[M + H]^+$. LCMS (axetonitril 5 đến 95% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 1,5 phút) thời gian lưu lại 0,782 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 287,9.

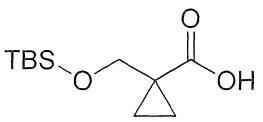
Phương pháp 41



Hỗn hợp cis

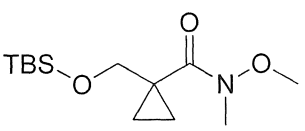
Ví dụ 58

[1-(hydroxymetyl)xyclopropyl]-[rac-(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon




Bước 1: Axit 1-(((tert-butyldimetylsilyl)oxy)metyl)xyclopropancarboxylic

Dung dịch chứa axit 1-(hydroxymetyl)xyclopropancarboxylic (200mg, 1,72mmol) trong diclometan (5mL) được bổ sung tert-butyldimetylclosilan (532mg, 3,53mmol) và imidazol (240mg, 3,53mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 5 giờ và sau đó được làm nguội bằng cách bổ sung nước (10mL). Hỗn hợp này được chiết bằng diclometan (2 x 10mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được làm khô trên natri sulfat khan và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được hòa tan trong axetonitril (6mL)/nước (6mL) và được bổ sung natri hydroxit (138mg, 3,44mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 10 giờ và sau đó độ pH được điều chỉnh đến pH = 4 bằng cách bổ sung axit xitric. Dung dịch này được chiết bằng etyl axetat (2 x 20mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được làm khô và được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được axit 1-[[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxymetyl]xyclopropancarboxylic thô (400mg, 100%) ở dạng dầu không màu.

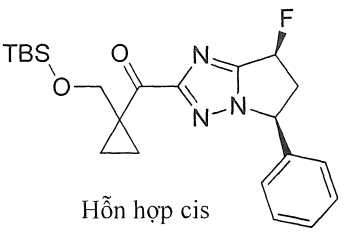



Bước 2:

1-(((tert-butyldimetylsilyl)oxy)metyl)-N-metoxy-N-metyl xyclopropan carboxamit

Hỗn hợp của axit 1-[[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxymetyl]xyclopropancarboxylic (400mg, 1,74mmol), N,O-dimetylhydroxylamin hydroclorua (423mg, 4,34mmol), 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylcarbodiimit hydroclorua (499mg, 2,6mmol), 1-hydroxybenzotriazol (235mg, 1,74mmol) và N,N-diisopropyletylamin (1,23mL, 6,95mmol) trong diclometan (10mL) được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 18 giờ. Hỗn hợp thu được được phân tách giữa nước (30mL) và diclometan (30mL). Lớp hữu cơ đã tách được làm khô và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (silica gel, mắt lưới 100-200, etyl axetat 0 đến 30% trong ete dầu mỏ) để thu được 1-[[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxymetyl]-N-metoxy-N-metyl-xyclopropancarboxamit (200mg, 42%) ở dạng dầu không màu. LCMS (axetonitril 5 đến

95% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 1,5 phút) thời gian lưu lại: 0,848 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 274,1.

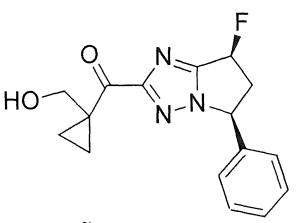



Hỗn hợp cis

Bước 3:

(1-(((tert-butyldimetylsilyl)oxy)metyl)xyclopropyl)[rac-(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon

Bổ sung từng giọt n-butyllithi (2,5M trong hexan, 0,26mL, 0,64mmol) vào dung dịch chứa cis-2-bromo-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol (60mg, 0,21mmol) và 1-[[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxymetyl]-N-metoxy-N-metyl-xyclopropancarboxamit (116mg, 0,43mmol) trong tetrahydrofuran (2mL) đã được làm lạnh (-78°C) trong môi trường khí nitơ. Sau khi bổ sung, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong 1 giờ và sau đó được làm nguội bằng cách bổ sung amoni clorua chứa nước bão hòa (10mL). Hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat (3 x 10mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được cô trong điều kiện áp suất giảm và phần cặn được tinh chế bằng phương pháp TLC điều chế (etyl axetat 50% trong ete dầu mỏ, $R_f$ = 0,4) để thu được [1-[[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxymetyl]xyclopropyl]-[*cis*-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon (34mg, 38%) ở dạng dầu màu nâu nhạt.




Hỗn hợp cis

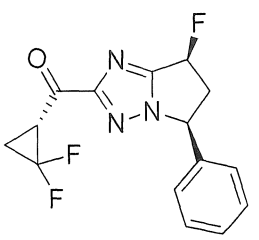
Bước 4: [1-(hydroxymetyl)xyclopropyl]-[rac-(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7- dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon

Hỗn hợp của [1-[[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxymetyl]xyclopropyl]-[rac-(5S,7S) -7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon (34mg, 0,08mmol) và axit 2,2,2-trifloaxetic (0,50mL) trong diclometan (3mL) được khuấy ở

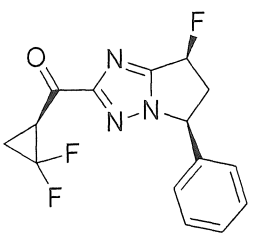
nhiệt độ 20°C trong 2 giờ và sau đó được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp RP-HPLC (axetonitril 30-60%/amoniac hydroxit 0,05% trong nước) để thu được [1-(hydroxymetyl)xyclopropyl]-[rac-(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7- dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon (4,1mg, 16%) ở dạng dầu màu nâu nhạt. $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 7,43-7,37 (m, 3H), 7,27-7,25 (m, 2H), 6,17-6,15 (m, 0,5H), 6,03-6,01 (m, 0,5H), 5,63-5,61 (m, 1H), 3,96-3,85 (m, 2H), 3,77-3,71 (m, 1H), 2,86-2,75 (m, 1H), 1,71-1,67 (m, 2H), 1,10-1,07 (m, 2H). LCMS $R_T$ = 0,648 phút, *m/z* = 302,1 $[M + H]^+$.

LCMS (axetonitril 5 đến 95% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 1,5 phút) thời gian lưu lại 0,648 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 302,1.

Phương pháp 42

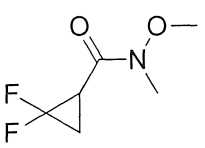


Ví dụ 59



Ví dụ 60

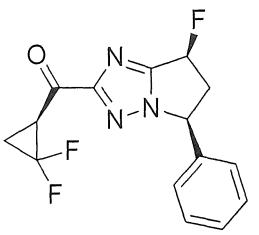
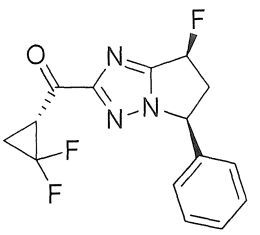
((1S)-2,2-difloxyclopropyl)((5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b] [1,2,4]triazol-2-yl)metanon và ((1R)-2,2-difloxyclopropyl)((5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl)metanon



Bước 1: 2,2-diflo-N-metoxy-N-metylxyclopropancarboxamit

Hỗn hợp của axit 2,2-difloxyclopropancarboxylic (1,00g, 8,19mmol), N,N-diisopropyletylamin (2646mg, 20,5mmol), 1-[bis(dimetylamino)metylen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]pyridini 3-oxit hexaflophosphat (4,05g, 10,6mmol), N,O-dimetylhydroxylamin hydroclorua (1,04g, 10,7mmol) trong N,N-dimetylformamit (10mL) được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với amoni clorua chứa nước bão hòa (20mL) và được chiết bằng etyl axetat (3 x 20mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước (2 x 20mL), nước muối (30mL) và được

cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (silica gel, mắt lưới 100-200, etyl axetat 0 đến 20% trong ete dầu mỏ) để thu được 2,2-diflo-N-metoxy-N-metylxyclopropancarboxamit (700mg, 52%) ở dạng dầu không màu. $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,77 (s, 3 H), 3,26 (s, 3 H), 2,96-2,91 (m, 1 H), 2,16-2,12 (m, 1 H), 1,69-1,65 (m, 1 H).

Bước 2: ((1S)-2,2-difloxyclopropyl)((5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo [1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl)metanon và ((1R)-2,2-difloxyclopropyl)((5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl)metanon

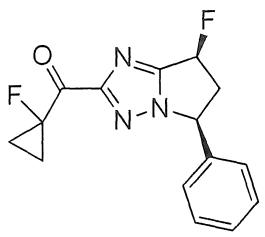
Dung dịch đã được làm lạnh (-78°C) chứa (5S,7S)-2-bromo-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol (300mg, 1,06mmol) và 2,2-diflo-N-metoxy-N-metyl-xyclopropancarboxamit (351mg, 2,13mmol) trong tetrahydrofuran (15mL) được bổ sung từng giọt n-butyllithi (2,5M trong hexan, 1,28mL, 3,19mmol) trong môi trường khí nitơ. Sau khi bổ sung, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong 1 giờ và sau đó được làm nguội bằng cách bổ sung amoni clorua chứa nước bão hòa (20mL). Hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat (3 x 15mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được cô trong điều kiện áp suất giảm và phần cặn được tinh chế bằng phương pháp RP-HPLC (axetonitril 20-45%/HCl 0,225% trong nước) để thu được (2,2-difloxyclopropyl)-[(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon (120mg, 37%) ở dạng chất rắn màu trắng. Nguyên liệu này còn được tách bằng phương pháp SFC không đối xứng để thu được hợp chất phân bố tùy ý:

((1S)-2,2-difloxyclopropyl)((5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl)metanon (pic 1, thời gian lưu lại = 2,069 phút) (35,0mg, 29%) ở dạng chất rắn màu trắng. $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 7,42-7,38 (m, 3H), 7,31-7,29 (m, 2H), 6,21-6,19 (m, 0,5H), 6,07-6,05 (m, 0,5H), 5,68-5,66 (m, 1H), 3,85-3,76 (m, 2H), 2,86-2,83 (m, 1H), 2,32-2,28 (m, 1H), 1,96-1,93 (m, 1H). LCMS $R_T$ = 1,834 phút, m/z = 308,1 $[M + H]^+$. LCMS (axetonitril 10 đến 80% trong nước + amoniac 0,1% nước trong 3,0 phút) thời gian lưu lại: 1,834 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 308,1.

((1R)-2,2-difloxyclopropyl)((5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl)metanon (pic 2, thời gian lưu lại = 3,055 phút) (35,0mg, 29%) ở dạng chất rắn màu trắng. $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 7,45-7,41 (m, 3H), 7,30-7,28 (m, 2H), 6,21-6,19 (m, 0,5H), 6,07-6,05 (m, 0,5H), 5,66-5,65 (m, 1H), 3,87-3,74 (m, 2H), 2,89-2,79 (m, 1H), 2,33-2,28 (m, 1H), 1,98-1,97 (m, 1H). LCMS $R_T$ =1,822 phút, m/z = 308,1 $[M + H]^+$. LCMS (axetonitril 10 đến 80% trong nước + amoniac 0,1% nước trong 3,0 phút) thời gian lưu lại: 1,822 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 308,1.

Điều kiện SFC: Cột Chiralcel OD-3 đường kính trong 150×4,6mm, 3µm Pha động: A: $CO_2$ B:iso-propanol (DEA 0,05%), Gradien: từ 5% đến 40% của B trong 5 phút và giữ 40% trong 2,5 phút, sau đó 5% của B trong 2,5 phút, Tốc độ dòng chảy: 2,5 mL/phút, Nhiệt độ cột: 35°C.

Phương pháp 43



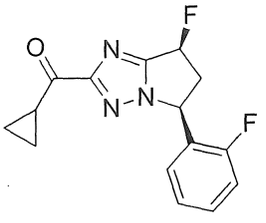
Ví dụ 61

(1-floxyclopropyl)((5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl)metanon

Dung dịch đã được làm lạnh (-78°C) chứa 1-flo-N-metoxy-N-metyl-xyclopropan carboxamit (313mg, 2,13mmol) và (5S,7S)-2-bromo-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol (300mg, 1,06mmol) trong tetrahydrofuran (30mL) được bổ sung từng giọt n-butyllithi (2,5M trong hexan, 1,28mL, 3,19mmol) trong môi trường khí nitơ. Sau khi bổ sung, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong 1 giờ và sau đó được làm nguội bằng cách bổ sung amoni clorua chứa nước bão hòa (20mL). Hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat (3 x 15mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được cô trong điều kiện áp suất giảm và phần cặn được tinh chế bằng phương pháp RP-HPLC (axetonitril 20 - 45%/HCl 0,05% trong nước), và sau đó bằng phương pháp TLC điều chế (etyl axetat 30% trong ete dầu mỏ, $R_f$ = 0,3) để thu được (1-floxyclopropyl)((5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl)metanon (80mg, 25%) ở dạng dầu màu vàng nhạt. $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,40-7,37 (m, 3H), 7,23-7,21 (m, 2H), 6,09-6,07 (m, 0,5H), 5,96-5,94 (m, 0,5H), 5,51-5,49 (m, 1H), 3,67-3,58 (m,

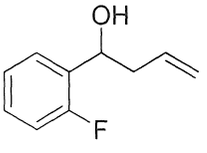
1H), 3,00-2,90 (m, 1H), 1,92-1,88 (m, 2H), 1,62-1,60 (m, 2H). LCMS $R_T$ = 1,736 phút, *m/z* = 290,1 $[M + H]^+$. LCMS (axetonitril 10 đến 80% trong nước + amoniac 0,1% nước trong 3,0 phút) thời gian lưu lại: 1,736 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 290,1.

Phương pháp 44



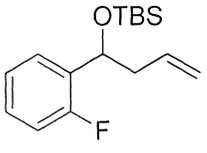

Ví dụ 62

Xyclopropyl-[(5S,7S)-7-flo-5-(2-flophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4] triazol-2-yl]metanon



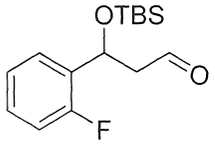

Bước 1: 1-(2-flophenyl)but-3-en-1-ol

Dung dịch chứa 2-flobenzaldehyt (15,0g, 120,86mmol) trong tetrahydrofuran (250mL) được bổ sung alylmagie bromua (1,0M trong tetrahydrofuran, 150,0mL, 150,0mmol) ở nhiệt độ 0°C trong môi trường khí nitơ. Sau khi bổ sung, hỗn hợp được để ấm lên đến 25°C và được khuấy trong 2 giờ trước khi được làm nguội bằng cách bổ sung amoni clorua chứa nước bão hòa (100mL). Hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat (2 x 100mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được làm khô trên natri sulfat và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (silica gel, mắt lưới 100-200, etyl axetat 0 đến 5% trong ete dầu mỏ) để thu được 1-(2-flophenyl)but-3-en-1-ol (6,0g, 24%) ở dạng dầu màu vàng. $^1$H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7,49-7,27 (m, 1H), 7,29-7,12 (m, 2H), 7,05-7,00 (m, 1H), 5,89-5,80 (m, 1H), 5,20-5,13 (m, 2H), 5,15-5,07 (m, 1H), 2,66-2,55 (m, 1H), 2,57-5,48 (m, 1H).



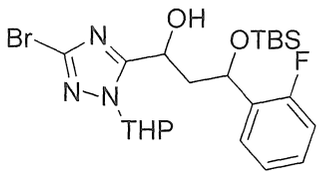
Bước 2: tert-butyl((1-(2-flophenyl)but-3-en-1-yl)oxy)dimetylsilan

Dung dịch chứa 1-(2-flophenyl)but-3-en-1-ol (6,0g, 36,1mmol) trong diclometan (50mL) được bổ sung imidazol (4,9g, 72,2mmol) và tert-butyldimetylclosilan (7,1g, 146,9mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 16 giờ và được làm nguội bằng cách bổ sung nước (100mL). Hỗn hợp này được chiết bằng diclometan (2 x 100mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước muối (100mL), được làm khô trên natri sulfat và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (silica gel, mắt lưới 100-200, ete dầu mỏ 100%) để thu được tert-butyl-[1-(2-flophenyl)but-3-enoxy]-dimetyl-silan (8,5g, 84%) ở dạng dầu nhẹ. $^1$H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7,60-7,36 (m, 1H), 7,34-7,18 (m, 2H), 7,13-7,02 (m, 1H), 5,97-5,85 (m, 1H), 5,21-5,07 (m, 3H), 2,60-2,48 (m, 2H), 0,99 (s, 9H), 0,15 (s, 3H), 0,00 (s, 3H).



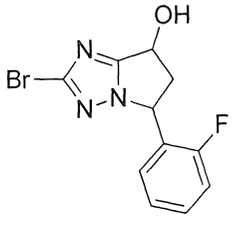

Bước 3: 3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-3-(2-flophenyl)propanal

Dung dịch chứa tert-butyl-[1-(2-flophenyl)but-3-enoxy]-dimetyl-silan (8,50g, 30,3mmol) trong nước (100mL) và tetrahydrofuran (100mL) được bổ sung osmi tetroxit (0,15g, 0,6mmol). Sau khi được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ 25°C, natri periodat (25,90g, 121,2mmol) được bổ sung với các phần nhỏ trong 2 giờ. Hỗn hợp thu được được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ 25°C và được làm nguội bằng cách bổ sung natri thiosulfat chứa nước bão hòa lạnh (100mL). Hỗn hợp này được khuấy trong 30 phút và sau đó được chiết bằng etyl axetat (3 x 200mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước (50mL), nước muối (50mL), được làm khô trên natri sulfat và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (silica gel, mắt lưới 100-200, etyl axetat 0 đến 5% trong ete dầu mỏ) để thu được 3-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy-3-(2-flophenyl)propanal (5,5g, 64%) ở dạng dầu màu đen. $^1$H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 9,84-9,77 (m, 1H), 7,53-7,51 (m, 1H), 7,31-7,24 (m, 1H), 7,21-7,13 (m, 1H), 7,09-6,98 (m, 1H), 5,58-5,55 (m, 1H), 2,85-2,80 (m, 1H), 2,74-2,64 (m, 1H), 0,92-0,85 (m, 9H), 0,09 (s, 3H), –0,09 (s, 3H).




Bước 4: 1-(3-bromo-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-3-(2-flophenyl)propan-1-ol

Dung dịch đã được làm lạnh (-78°C) chứa 3,5-dibromo-1-tetrahydropyran-2-yl-1,2,4-triazol (6,3g, 20,1mmol) trong tetrahydrofuran (50mL) được bổ sung n-butyllithi (2,5M trong hexan, 8,6mL, 21,4mmol) trong môi trường khí nitơ. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong 30 phút, sau đó dung dịch chứa 3-[tert-butyl(dimetyl) silyl]oxy-3-(2-flophenyl)propanal (5,5g, 19,5mmol) trong tetrahydrofuran (25mL) được bổ sung từng giọt vào. Sau khi bổ sung, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong 1,5 giờ và sau đó được làm nguội bằng cách bổ sung amoni clorua chứa nước bão hòa (50mL). Hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat (2 x 100mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được làm khô trên natri sulfat và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (silica gel, mắt lưới 100-200, etyl axetat 0 đến 10% trong ete dầu mỏ) để thu được 1-(5-bromo-2-tetrahydropyran-2-yl-1,2,4-triazol-3-yl)-3-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy-3-(2-flophenyl) propan-1-ol (8,0g, 80%) ở dạng dầu màu vàng, chất này được sử dụng nguyên trạng như vậy trong bước tiếp theo.

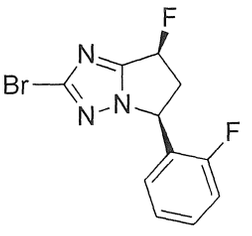



Bước 5: 2-bromo-5-(2-flophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-7-ol

Hỗn hợp của 1-(5-bromo-2-tetrahydropyran-2-yl-1,2,4-triazol-3-yl)-3-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy-3-(2-flophenyl)propan-1-ol (8,0g, 15,55mmol) và axit trifloaxetic (30,0mL) trong diclometan (3,0mL) được khuấy ở nhiệt độ 50°C trong 5 giờ và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được điều chỉnh đến độ pH = 9 bằng cách bổ sung natri bicarbonat chứa nước bão hòa và được chiết bằng diclometan (2 x 50mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước (50mL), nước muối (50mL), được làm khô trên natri sulfat và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (silica gel, mắt lưới 100-200, etyl axetat 0 đến

30% trong ete dầu mỏ) để thu được 2-bromo-5-(2-flophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-7-ol (2,0g, 43%) ở dạng chất rắn màu vàng nhạt. LCMS $R_T$ = 0,505 phút, m/z = 298,1 $[M+H]^+$.

LCMS (axetonitril 10 đến 80% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 2,0 phút) thời gian lưu lại 0,505 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] =298,1.




Bước 6: (5S,7S)-2-bromo-7-flo-5-(2-flophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol

Dung dịch chứa 2-bromo-5-(2-flophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-7-ol (750mg, 2,52mmol) trong toluen (20mL) được bổ sung dietylamino lưu huỳnh triflorua (1,62g, 10,0 6mmol) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 1 giờ và sau đó được bổ sung từ từ vào nước đá (20mL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp này được chiết bằng diclometan (2 x 50mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước (50mL), nước muối (50mL), được làm khô trên natri sulfat và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (silica gel, mắt lưới 100-200, etyl axetat 0 đến 15% trong ete dầu mỏ) để thu được rac-(5S,7S)-2-bromo-7-flo-5-(2-flophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol (250mg, 33%) ở dạng chất rắn màu vàng nhạt. $^1$H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7,40-7,27 (q, $J$ = 6,6 Hz, 1H), 7,20-7,10 (m, 2H), 7,01-6,97 (m, 1H), 6,10-5,89 (m, 1H), 5,84-5,75 (m, 1H), 3,70-3,53 (m, 1H), 2,96-2,75 (m, 1H). LCMS $R_T$ = 1,112 phút, m/z = 300,0 $[M+H]^+$.

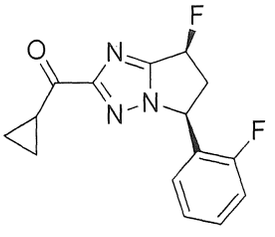
LCMS (axetonitril 10 đến 80% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 2,0 phút) thời gian lưu lại 1,112 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] =300,0.

Hỗn hợp cis này còn được tách bằng phương pháp SFC không đối xứng để thu được hợp chất phân bố tùy ý:

(5S,7S)-2-bromo-7-flo-5-(2-flophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4] triazol (Pic 2, thời gian lưu lại = 3,408 phút) (100mg, 40%) ở dạng chất rắn màu trắng.

(Chất đồng phân 5R,7R cũng được gom (Pic 1, thời gian lưu lại = 3,139 phút) (100mg, 40%)).

Điều kiện SFC: Cột: ChiralPak AD-3 đường kính trong 150×4,6mm, 3µm pha động: A: CO2 B: etanol (DEA 0,05%) Gradien: từ 5% đến 40% của B trong 5 phút và giữ 40% trong 2,5 phút, sau đó 5% của B trong 2,5 phút Tốc độ dòng chảy: 2,5mL/phút Nhiệt độ cột: 35°C.

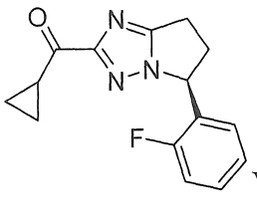



Bước 7: Xyclopropyl-[(5S,7S)-7-flo-5-(2-flophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon

Dung dịch chứa (5S,7S)-2-bromo-7-flo-5-(2-flophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol (100mg, 0,33mmol) và N-metoxy-N-metyl-xyclopropancarboxamit (86mg, 0,67mmol) trong tetrahydrofuran (10mL) được bổ sung n-butyllithi (2,5M trong hexan, 0,27mL, 0,67mmol) ở nhiệt độ -78°C trong môi trường khí nitơ. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong 2 giờ và được làm nguội bằng cách bổ sung amoni clorua chứa nước bão hòa (20mL). Hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat (3 x 15mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được làm khô trên natri sulfat và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp RP-HPLC (axetonitril 35-65%/amoni hydroxit 0,05% trong nước) để thu được hợp chất phân bố tùy ý xyclopropyl-[(5S,7S)-7-flo-5-(2-flophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl] metanon (7,2mg, 7%) ở dạng chất rắn màu vàng. $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 7,47-7,41 (m, 1H), 7,25-7,18 (m, 2H), 7,16 –7,13 (m, 1H), 6,22-6,06 (m, 1H), 5,92-5,88 (m, 1H), 3,85-3,78 (m, 1H), 3,08-3,02 (m, 1H), 2,93-2,78 (m, 1H), 1,22-1,17 (m, 2H), 1,15-1,09 (m, 2H). LCMS $R_T$ = 1,043 phút, m/z = 290,2 $[M+H]^+$.

LCMS (axetonitril 10 đến 80% trong nước + amoni bicarbonat 0,03% trong 3,0 phút) thời gian lưu lại 1,043 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 290,2.

Phương pháp 45



Ví dụ 63

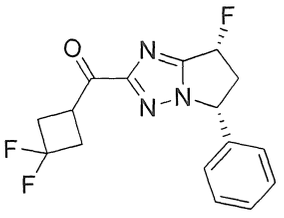
(S)-xyclopropyl(5-(2-flophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl) metanon

Dung dịch chứa etyl (5S)-5-(2-flophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxylat (100mg, 0,36mmol) trong tetrahydrofuran (3mL) được bổ sung từng giọt xyclopropylmagie bromua (0,5M trong tetrahydrofuran, 0,72mL, 0,36mmol) trong môi trường khí nitơ ở nhiệt độ -78°C. Sau khi bổ sung, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong 1 giờ và sau đó được làm nguội bằng cách bổ sung amoni clorua chứa nước bão hòa (10mL). Hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat (2 x 10mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được làm khô trên natri sulfat và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp RP-HPLC (axetonitril 40-50%/amoniac hydroxit 0,05% trong nước) để thu được xyclopropyl-[(5S)-5-(2-flophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon (50mg, 51%) ở dạng chất rắn màu trắng (độ dư đồng phân đối ảnh 80%). Sản phẩm này được tinh chế thêm bằng phương pháp SFC không đối xứng để thu được hợp chất phân bố tùy ý (S)-xyclopropyl(5-(2-flophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl)metanon (17,5mg, 34%) ở dạng dầu màu nâu. $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 7,44-7,35 (m, 1H), 7,23-7,16 (m, 3H), 5,81-5,77 (m, 1H), 3,37-3,29 (m, 1H), 3,21-3,03 (m, 2H), 2,99-2,93 (m, 1H), 2,77-2,65 (m, 1H), 1,16-1,09 (m, 2H), 1,09-1,00 (m, 2H). LC-MS $R_T$ = 0,699 phút, *m/z* = 272,1 $[M+H]^+$.

LCMS (axetonitril 5 đến 95% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 1,5 phút) thời gian lưu lại 0,699 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 272,1.

Điều kiện SFC: Cột: ChiralPak AD-3 đường kính trong 150×4,6mm, 3µm Pha động: A: $CO_2$ B: Etanol (DEA 0,05%) Gradien: từ 5% đến 40% của B trong 5,5 phút và giữ 40% trong 3 phút, sau đó 5% của B trong 1,5 phút Tốc độ dòng chảy: 2,5 mL/phút Nhiệt độ cột: 40°C.

Phương pháp 46



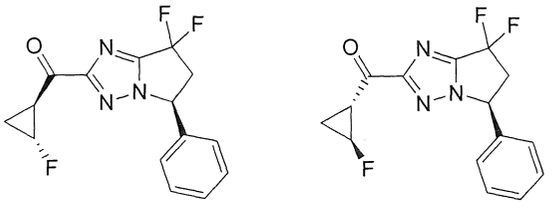
Ví dụ 64

(3,3-difloxyclobutyl)((5R,7R)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4] triazol-2-yl)metanon

Dung dịch chứa 3,3-diflo-N-metoxy-N-metyl-xyclobutancarboxamit (76mg, 0,43mmol) và (5R,7R)-2-bromo-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4] triazol (60mg, 0,21mmol) trong tetrahydrofuran (13mL) được bổ sung từng giọt n-butyllithi (2,5M trong hexan, 0,26mL, 0,64mmol) ở nhiệt độ -78°C. Sau khi bổ sung, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong 2 giờ và được làm nguội bằng cách bổ sung amoni clorua chứa nước bão hòa (25mL). Hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat (3 x 25mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được làm khô trên natri sulfat và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp RP-HPLC (axetonitril 20 - 45%/axit clohydric 0,225% trong nước) để thu được hợp chất phân bố tùy ý (3,3-difloxyclobutyl)-[(5R,7R)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon (11,0mg, 16%) ở dạng chất rắn màu trắng. $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 7,43-7,38 (m, 3H), 7,29-7,27 (m, 2H), 6,19-6,17 (m, 0,5H), 6,05-6,03 (m, 0,5H), 5,64-5,63 (m, 1H), 3,94-3,93 (m, 1H), 3,79-3,75 (m, 1H), 2,90-2,82 (m, 5H). LCMS $R_T$ = 1,904 phút, *m/z* = 322,1 $[M+H]^+$.

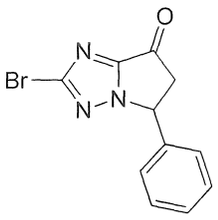
LCMS (axetonitril 10 đến 80% trong nước + amoniac 0,1% nước trong 3,0 phút) thời gian lưu lại 1,904 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] =322,1.

Phương pháp 47



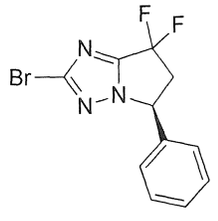
Ví dụ 66 và 67

[(5S)-7,7-diflo-5-phenyl-5,6-dihydropyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]-[(1S,2R)-2-floxyclopropyl]metanon & [(5S)-7,7-diflo-5-phenyl-5,6-dihydropyrolo[1,2-b][1,2,4] triazol-2-yl]-[(1R,2S)-2-floxyclopropyl]metanon



Bước 1: 2-bromo-5-phenyl-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-7(6H)-on

Dung dịch chứa 2-bromo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-7-ol (2,0g, 7,14mmol) trong diclometan (100mL) được bổ sung pyridini clocromat (1,7g, 7,85mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 18 giờ và sau đó được lọc. Dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm và phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (silica gel, mắt lưới 100-200, etyl axetat 0 đến 30% trong ete dầu mỏ) để thu được 2-bromo-5-phenyl-5,6-dihydropyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-7-on (1,8g, 88%) ở dạng chất rắn màu trắng, chất này được sử dụng nguyên trạng như vậy trong bước tiếp theo.



Bước 2: (S)-2-bromo-7,7-diflo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol

Dung dịch đã được làm lạnh chứa 2-bromo-5-phenyl-5,6-dihydropyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-7-on (1,7g, 6,11mmol) trong diclometan (80mL) được bổ sung dietylamino lưu huỳnh triflorua (7,88mL, 61,13mmol) ở nhiệt độ 0°C. Sau khi được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 2 giờ, hỗn hợp được rót vào nước đá (10mL) và được chiết bằng diclometan (2 x 100mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được làm khô trên natri sulfat và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (silica gel, mắt lưới 100-200, etyl axetat 0 đến 30% trong ete dầu mỏ) để thu được 2-bromo-7,7-diflo-5-phenyl-5,6-dihydropyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol thô (1,5g, 82%) ở dạng chất rắn màu hồng. LC-MS $R_T$ = 0,774 phút, *m/z* = 303,1 $[M+H]^+$.

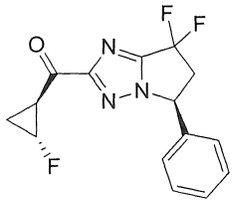
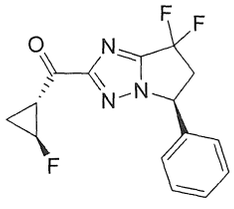
LCMS (axetonitril 5 đến 95% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 1,5 phút) thời gian lưu lại 0,774 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 303,1.

Nguyên liệu raxemic (950mg, 3,17mmol) còn được tách bằng phương pháp SFC không đối xứng để thu được hợp chất phân bố tùy ý:

(5R)-2-bromo-7,7-diflo-5-phenyl-5,6-dihydropyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol (Pic 1, thời gian lưu lại = 2,308 phút) (410mg, 43%) ở dạng chất rắn màu nâu nhạt.

(5S)-2-bromo-7,7-diflo-5-phenyl-5,6-dihydropyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol (Pic 2, thời gian lưu lại = 2,614 phút) (440mg, 46%) ở dạng chất rắn màu nâu nhạt.

Điều kiện SFC: Cột: OJ (250mm*50mm, 10um); Pha động: A: $CO_2$ B: 0,1% $NH_3H_2O$ EtOH Gradien: từ 20% đến 20% của B; Tốc độ dòng chảy: 180mL/phút, Nhiệt độ cột:40°C.

Bước 3: [(5S)-7,7-diflo-5-phenyl-5,6-dihydropyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]-[(1S,2R)-2-floxyclopropyl]metanon và [(5S)-7,7-diflo-5-phenyl-5,6-dihydropyrolo [1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]-[(1R,2S)-2-floxyclopropyl]metanon

Hỗn hợp của (5S)-2-bromo-7,7-diflo-5-phenyl-5,6-dihydropyrolo[1,2-b] [1,2,4]triazol (200mg, 0,67mmol) và *trans*-2-flo-N-metoxy-N-metyl-xyclopropancarboxamit (196mg, 1,33mmol) trong tetrahydrofuran (10mL) được bổ sung từng giọt *n*-butyllithi (2,5M trong hexan, 0,8mL, 2,0mmol) trong môi trường khí nitơ ở nhiệt độ -78°C. Sau khi bổ sung, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong 1 giờ và sau đó được làm nguội bằng cách bổ sung amoni clorua chứa nước bão hòa (20mL). Hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat (3 x 15mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được cô đến khô trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm thô, được tinh chế bằng phương pháp RP-HPLC (axetonitril 45-75%/amoniac hydroxit 0,05% trong nước) để thu được [(5S)-7,7-diflo-5-phenyl-5,6-dihydropyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]-[trans-2-flo xyclopropyl]metanon (50mg, 24%) ở dạng dầu màu nâu. Nguyên liệu raxemic này được tách bằng phương pháp SFC không đối xứng để thu được hợp chất phân bố tùy ý:

[(5S)-7,7-diflo-5-phenyl-5,6-dihydropyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]-[(1S,2R)-2-flo xyclopropyl]metanon (Pic 1, thời gian lưu lại = 2,365 phút) (15,1mg, 30%) ở dạng chất rắn màu trắng. $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 7,49-7,44 (m, 3H), 7,33-7,30 (m, 2H), 5,99-5,92 (m, 1H), 5,02-5,00 (m, 0,5H), 4,86-4,82 (m, 0,5H), 3,89-3,86 (m, 1H),

3,51-3,47 (m, 1H), 3,34-3,33 (m, 0,5H), 3,32-3,22 (m, 0,5H), 1,78-1,70 (m, 1H), 1,63-1,57 (m, 1H). LC-MS $R_T$ = 0,822 phút, *m/z* = 308,0 $[M+H]^+$.

LCMS (axetonitril 5 đến 95% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 1,5 phút) thời gian lưu lại 0,822 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 308,0.

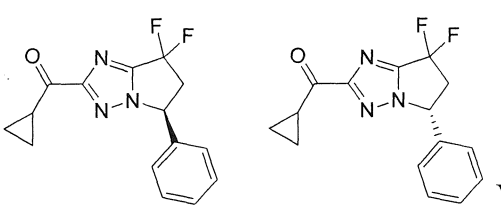
[(5S)-7,7-diflo-5-phenyl-5,6-dihydropyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]-[(1R,2S)-2-flo xyclopropyl]metanon (Pic 2, thời gian lưu lại = 3,163 phút) (13,6mg, 27%) ở dạng chất rắn màu trắng.

$^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 7,47-7,43 (m, 3H), 7,31-7,29 (m, 2H), 5,98-5,94 (m, 1H), 5,05-4,99 (m, 0,5H), 4,86-4,83 (m, 0,5H), 3,91-3,86 (m, 1H), 3,47-3,45 (m, 1H), 3,34-3,26 (m, 1H), 1,74-1,68 (m, 1H), 1,62-1,56 (m, 1H). LC-MS $R_T$ = 0,818 phút, *m/z* = 308,1 $[M+H]^+$.

LCMS (axetonitril 5 đến 95% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 1,5 phút) thời gian lưu lại 0,818 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 308,1.

Điều kiện SFC: Cột: Cột: AD (250mm*30mm, 5μm); Pha động: A: $CO_2$ B: 0,1% $NH_3H_2O$ EtOH; Gradien: từ 20% đến 20% của B; Tốc độ dòng chảy: 50mL/phút Nhiệt độ cột:40°C.

Phương pháp 48



Ví dụ 68

Xyclopropyl-[(5S)-7,7-diflo-5-phenyl-5,6-dihydropyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl] metanon và xyclopropyl-[(5R)-7,7-diflo-5-phenyl-5,6-dihydropyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl] metanon

Dung dịch chứa 7,7-diflo-N-metoxy-N-metyl-5-phenyl-5,6-dihydropyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxamit (100mg, 0,32mmol) trong tetrahydrofuran (10mL) được bổ sung xyclopropylmagie bromua (0,5M trong tetrahydrofuran, 2,6mL, 1,3mmol) ở nhiệt độ -78°C trong môi trường khí nitơ. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong 2 giờ và được làm nguội bằng cách bổ sung amoni clorua chứa nước bão hòa (10mL). Hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat (3 x 10mL). Các lớp hữu cơ đã

kết hợp được làm khô trên natri sulfat và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (silica gel, mắt lưới 100-200, etyl axetat 0 đến 30% trong ete dầu mỏ) để thu được xyclopropyl-(7,7-diflo-5-phenyl-5,6-dihydropyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl)metanon (60mg, 64%) ở dạng chất rắn màu trắng. $^1$H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7,38-7,31 (m, 3H), 7,16-7,11 (m, 2H), 5,66-5,60 (m, 1H), 3,73-3,61 (m, 1H), 3,23-3,11 (m, 1H), 3,00-2,96 (m, 1H), 1,31-1,19 (m, 2H), 1,11-0,96 (m, 2H).

Raxemat này còn được tách bằng phương pháp SFC không đối xứng để thu được hợp chất phân bố tùy ý:

xyclopropyl-[(5S)-7,7-diflo-5-phenyl-5,6-dihydropyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon (pic 2, thời gian lưu lại = 2,971 phút) (22,4mg, 37%) ở dạng chất rắn màu trắng. $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,45-7,41 (m, 3H), 7,23-7,21 (m, 2H), 5,73-5,68 (m, 1H), 3,75-3,70 (m, 1H), 3,31-3,19 (m, 1H), 3,09-3,04 (m, 1H), 1,37-1,32 (m, 2H), 1,14-1,09 (m, 2H). LCMS $R_T$ = 1,238 phút, *m/z* =290,2 $[M+H]^+$.

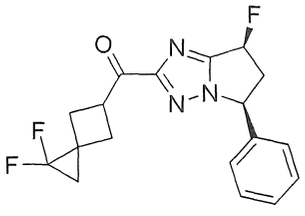
LCMS (axetonitril 10 đến 80% trong nước + amoniac 0,1% nước trong 3,0 phút) thời gian lưu lại 1,238 phút, $ESI^+$ trên thực tế [M+H] =290,2.

Xyclopropyl-[(5R)-7,7-diflo-5-phenyl-5,6-dihydropyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon (pic 1, thời gian lưu lại = 2,677 phút) (24,7mg, 41%) ở dạng chất rắn màu trắng. $^1$H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7,45-7,41 (m, 3H), 7,23-7,20 (m, 2H), 5,72-5,68 (m, 1H), 3,81-3,66 (m, 1H), 3,28-3,21 (m, 1H), 3,09-3,05 (m, 1H), 1,37-1,27 (m, 2H), 1,17-1,05 (m, 2H). LCMS $R_T$ = 1,239 phút, *m/z* =290,2 $[M+H]^+$.

LCMS (axetonitril 10 đến 80% trong nước + amoniac 0,1% nước trong 3,0 phút) thời gian lưu lại 1,239 phút, $ESI^+$ trên thực tế [M+H] =290,2.

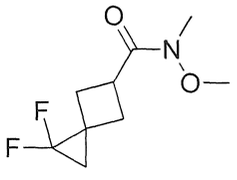
Điều kiện SFC: Cột: Chiralcel OJ (250mm*30mm, 5μm) Pha động: A: $CO_2$ B: etanol (0,1% $NH_3H_2O$) Gradien: từ 25% đến 25% của B trong 5 phút : 2,5mL/phút Nhiệt độ cột: 35°C

Phương pháp 49



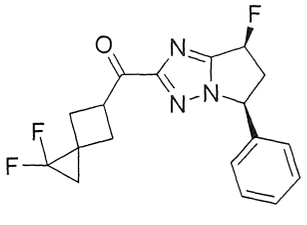
Ví dụ 70

(2,2-diflospiro[2.3]hexan-5-yl)-[(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon



Bước 1: 1,1-diflo-N-metoxy-N-metylspiro[2.3]hexan-5-carboxamit

Hỗn hợp của 1-hydroxybenzotriazol (83mg, 0,62mmol), N,O-dimetylhydroxylamin hydroclorua (180mg, 1,85mmol), axit 2,2-diflospiro[2.3]hexan-5-carboxylic (200mg, 1,23mmol), 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylcarbodiimithydroclorua (284mg, 1,48mmol) và N,N-diisopropyletylamin (478mg, 3,70mmol) trong diclometan (10mL) được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 12 giờ và được pha loãng với nước (30mL). Hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat (3 x 15mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước muối (20mL) và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (silica gel, mắt lưới 100 - 200, etyl axetat 0 đến 30% trong ete dầu mỏ) để thu được 2,2-diflo-N-metoxy-N-metyl-spiro[2.3]hexan-5-carboxamit (130mg, 51%) ở dạng dầu không màu. $^1$H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 3,67 (s, 3H), 3,65-3,51 (m, 1H), 3,21 (s, 3H), 2,78-2,68 (m, 1H), 2,57-2,47 (m, 1H), 2,48-2,37 (m, 1H), 2,28-2,17 (m, 1H), 1,32-1,13 (m, 2H).

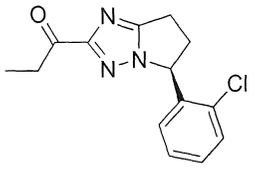


Bước 2: (2,2-diflospiro[2.3]hexan-5-yl)-[(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon

Dung dịch đã được làm lạnh (-78°C) chứa (5S,7S)-2-bromo-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol (50mg, 0,18mmol) và 2,2-diflo-N-metoxy-N-metyl-spiro[2.3]hexan-5-carboxamit (73mg, 0,35mmol) trong tetrahydrofuran (10mL) được bổ sung n-butyllithi (2,5M trong n-hexan, 0,28mL, 0,71mmol) trong môi trường khí nitơ. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong 2 giờ và được làm nguội bằng cách bổ sung amoni clorua chứa nước bão hòa (10mL). Hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat (3 x 10mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được làm khô trên natri sulfat và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp RP-HPLC (axetonitril 47-77%/axit formic 0,2% trong nước) để thu được (2,2-diflospiro[2.3]hexan-5-yl)-[(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon (10,8mg, 17%) ở dạng chất rắn màu trắng. $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 7,43-7,38 (m, 3H), 7,28-7,26 (m, 2H), 6,18-6,02 (m, 1H), 5,64-5,62 (m, 1H), 4,24-4,08 (m, 1H), 3,87-3,64 (m, 1H), 2,91-2,74 (m, 1H), 2,68-2,28 (m, 4H), 1,32-1,23 (m, 2H). LCMS $R_T$ = 1,281 & 1,298 phút, *m/z* = 348,1 $[M + H]^+$.

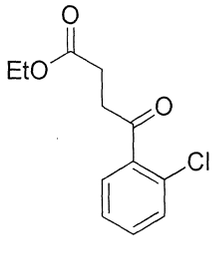
LCMS (axetonitril 5 đến 95% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 1,5 phút) thời gian lưu lại 1,281 & 1,298 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 348,1

Phương pháp 50




Ví dụ 71

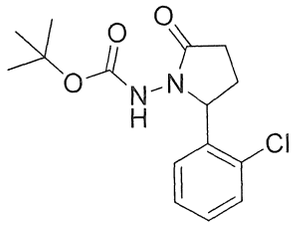
1-[(5S)-5-(2-clophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]propan-1-on




Bước 1: Etyl 4-(2-clophenyl)-4-oxobutanoat

Dung dịch chứa 2-cloaxetophenon (100,0g, 646,87mmol), 1,3-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1h)-pyrimidinon (156,4mL, 1293,70mmol) trong tetrahydrofuran (500mL)

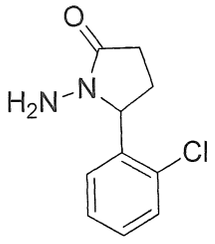
được bổ sung [bis(trimetylsilyl)amino]lithi (1,0M trong tetrahydrofuran, 711,6mL, 711,56mmol) ở nhiệt độ - 60°C. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ - 60°C trong 100 phút và etyl bromoaxetat (143,5mL, 1293,7mmol) được bổ sung nhanh. Hỗn hợp thu được được để ấm lên đến 25°C và được khuấy trong 15 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội bằng cách bổ sung nước (400mL) và được chiết bằng etyl axetat (3 x 1000mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước (2 x 500mL), nước muối (1500mL), được làm khô trên natri sulfat và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (silica gel, mắt lưới 100 - 200, etyl axetat 0 đến 10% trong ete dầu mỏ) để thu được etyl 4-(2-clophenyl)-4-oxo-butanoat (50,0g, 32%) ở dạng dầu không màu, chất này được sử dụng nguyên trạng như vậy trong bước tiếp theo.




Bước 2: tert-butyl (2-(2-clophenyl)-5-oxopyrolidin-1-yl)carbamat

Dung dịch chứa etyl 4-(2-clophenyl)-4-oxo-butanoat (10,0g, 41,55mmol) trong axit axetic (33mL) và tetrahydrofuran (100mL) được bổ sung tert-butyl hydrazincarboxylat (11,0g, 83,10mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 85°C trong 12 giờ và được bổ sung natri xyanobohydrua (7,8g, 124,65mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ 85°C trong 12 giờ nữa và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được pha loãng với nước (100mL) và được chiết bằng etyl axetat (3 x 80mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng natri carbonat bão hòa (80mL), axit clohydric (2M, 80mL), được làm khô trên natri sulfat và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (silica gel, mắt lưới 100 - 200, etyl axetat 20 đến 50% trong ete dầu mỏ) để thu được tert-butyl N-[2-(2-clophenyl)-5-oxo-pyrolidin-1-yl]carbamat (5,0g, 39%) ở dạng dầu màu vàng nhạt. LCMS $R_T$ = 0,840 phút, *m/z* = 255,0 $[M + H]^+$.

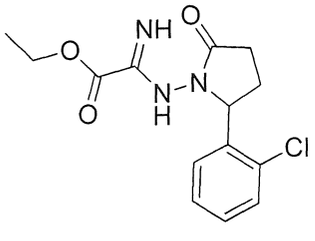
LCMS (axetonitril 5 đến 95% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 1,5 phút) thời gian lưu lại 0,840 phút, ESI+ trên thực tế [M-55] = 255,0.



Bước 3: 1-amino-5-(2-clophenyl)pyrolidin-2-on

Dung dịch chứa tert-butyl N-[2-(2-clophenyl)-5-oxo-pyrolidin-1-yl]carbamat (5,0g, 16,09mmol) trong axit clohydric (4,0M trong 1,4-dioxan, 40,2mL, 160,89mmol) được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 12 giờ và được lọc. Bánh đã lọc được rửa bằng etyl axetat (20mL) và được hòa tan trong nước (20mL). Dung dịch này được điều chỉnh đến độ pH = 9 bằng cách bổ sung natri bicarbonat chứa nước bão hòa và được chiết bằng diclometan (4 x 50mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được làm khô trên natri sulfat và được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm thô 1-amino-5-(2-clophenyl)pyrolidin-2-on (3,3g, 97%) ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS $R_T$ = 0,615 phút, *m/z* = 211,0 $[M + H]^+$.

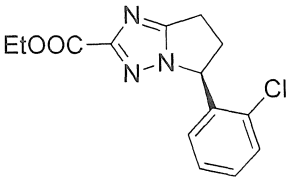
LCMS (axetonitril 5 đến 95% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 1,5 phút) thời gian lưu lại 0,615 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 211,0.



Bước 4: 1-amino-5-(2-clophenyl)pyrolidin-2-on

Hỗn hợp của 1-amino-5-(2-clophenyl)pyrolidin-2-on (3,3g, 15,67mmol) và etyl 2-etoxy-2-imino-axetat (4,6g, 31,33mmol) trong etanol (50mL) được khuấy ở nhiệt độ 70°C trong 18 giờ và được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm thô etyl 2-[[2-(2-clophenyl)-5-oxo-pyrolidin-1-yl]amino]-2-imino-axetat (4,8g, 99%) ở dạng dầu màu nâu. LCMS $R_T$ = 0,675 phút, *m/z* = 310,0 $[M + H]^+$.

LCMS (axetonitril 5 đến 95% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 1,5 phút) thời gian lưu lại 0,675 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 310,0.




Bước 5: (S)-etyl 5-(2-clophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxylat

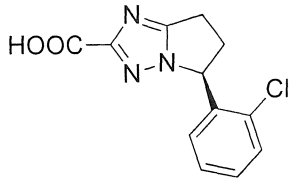
Hỗn hợp của etyl 2-[[2-(2-clophenyl)-5-oxo-pyrolidin-1-yl]amino]-2-imino-axetat (4,8g, 15,5mmol) và phospho oxyclorua (21,4g, 139,5mmol) được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong 3 giờ và được làm lạnh xuống 25°C. Hỗn hợp này được rót cẩn thận vào nước (100mL) và được chiết bằng etyl axetat (3 x 50mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được làm khô trên natri sulfat và được cô. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (silica gel, mắt lưới 100 - 200, etyl axetat 0 đến 40% trong ete dầu mỏ) để thu được etyl 5-(2-clophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxylat (3,0g, 66%) ở dạng dầu màu nâu. LCMS $R_T$ = 0,741 phút, *m/z* = 292,1 $[M + H]^+$.

LCMS (axetonitril 5 đến 95% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 1,5 phút) thời gian lưu lại 0,741 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 292,1.

Nguyên liệu raxemic ở trên (1,0g, 3,43mmol) còn được tách bằng SFC để thu được hợp chất phân bố tùy ý:

(S)-etyl 5-(2-clophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxylat (pic 2, thời gian lưu lại = 4,111 phút) (400mg, 40%) và (R)-etyl 5-(2-clophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxylat (pic 1, thời gian lưu lại = 3,762 phút) (400mg, 40%), cả hai hợp chất này đều là chất rắn màu vàng.

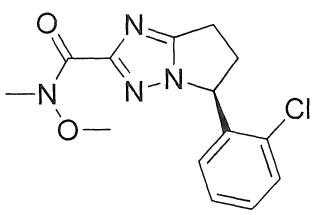
Điều kiện SFC: Cột: AD-3 (250mm*30mm, 5 µm); Điều kiện: 0,1% $NH_3H_2O$ EtOH; B bắt đầu 30% B kết thúc 30%; Tốc độ dòng chảy (60 mL/phút), Nhiệt độ cột 40°C.



Bước 6: Axit (S)-5-(2-clophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxylic

Hỗn hợp của etyl (S)-5-(2-clophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4] triazol-2-carboxylat (400mg, 1,37mmol) và lithi hydroxit monohydrat (287mg, 6,86mmol) trong etanol (2mL), nước (2mL) và tetrahydrofuran (2mL) được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 12 giờ và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được pha loãng với nước đá (2mL) và độ pH được điều chỉnh đến pH = 3 bằng cách bổ sung axit clohydric (2M). Sản phẩm rắn được gom bằng cách lọc và được rửa bằng axetonitril để thu được axit (S)-5-(2-clophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxylic thô (350mg, 97%) ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS $R_T$ = 0,642 phút, *m/z* = 264,0 $[M + H]^+$.

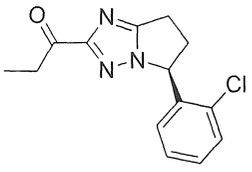
LCMS (axetonitril 5 đến 95% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 1,5 phút) thời gian lưu lại 0,642 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 264,0.



Bước 7: (S)-5-(2-clophenyl)-N-metoxy-N-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b] [1,2,4]triazol-2-carboxamit

Hỗn hợp của 1-hydroxybenzotriazol (215mg, 1,59mmol), N,O-dimetylhydroxylamin hydroclorua (194mg, 1,99mmol), axit (S)-5-(2-clophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxylic (350mg, 1,33mmol), 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylcarbodiimithydroclorua (305mg, 1,59mmol) và N,N-diisopropyletylamin (515mg, 3,98mmol) trong diclometan (8mL) được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với nước (15mL) và được chiết bằng etyl axetat (3 x 15mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước muối (2 x 25mL), được làm khô trên natri sulfat và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (silica gel, mắt lưới 100 - 200, etyl axetat 10 đến 35% trong ete dầu mỏ) để thu được (S)-5-(2-clophenyl)-N-metoxy-N-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxamit (300mg, 74%) ở dạng dầu không màu. LCMS $R_T$ = 0,700 phút, *m/z* = 307,0 $[M + H]^+$.

LCMS (axetonitril 5 đến 95% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 1,5 phút) thời gian lưu lại 0,700 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 307,0.

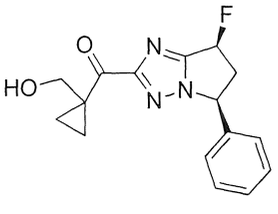


Bước 8: 1-[(5S)-5-(2-clophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl] propan-1-on

Dung dịch đã được làm lạnh (0°C) chứa (S)-5-(2-clophenyl)-N-metoxy-N-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxamit (20mg, 0,07mmol) trong tetrahydrofuran (5mL) được bổ sung etylmagie bromua (1,0M trong hexan, 0,42mL, 0,42mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ từ 0 đến 5°C trong 1 giờ và được làm nguội bằng cách bổ sung amoni clorua chứa nước bão hòa (5mL). Hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat (2 x 20mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước muối (10mL), được làm khô trên natri sulfat và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp RP-HPLC (axetonitril 32-62%/axit formic 0,2% trong nước) để thu được 1-[(5S)-5-(2-clophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]propan-1-on (5,7mg, 31%) ở dạng chất rắn màu trắng. $^1$H NMR (400MHz, $CD_3OD$) δ 7,52-7,50 (m, 1H), 7,38-7,33 (m, 2H), 6,96-6,94 (m, 1H), 5,99-5,96 (m, 1H), 3,40-3,33 (m, 1H), 3,14-3,11 (m, 2H), 3,07-3,03 (m, 2H), 2,68-2,65 (m, 1H), 1,18 (d, $J$ = 7,2 Hz, 3H). LCMS $R_T$ = 1,185 phút, $m/z$ = 276,1 $[M + H]^+$.

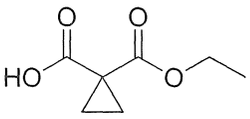
LCMS (axetonitril 10 đến 80% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 2 phút) thời gian lưu lại 1,185 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 276,1

Phương pháp 51



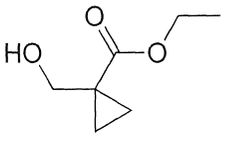
Ví dụ 72

[1-(hydroxymetyl)xyclopropyl]-[(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon



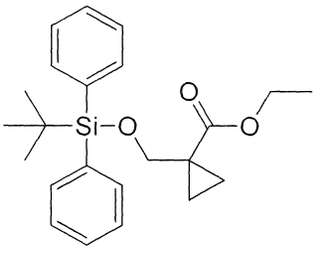
Bước 1: Axit 1-(etoxycarbonyl)xyclopropancarboxylic

Hỗn hợp của dietyl 1,1-xyclopropandicarboxylat (10,0g, 53,7mmol) trong etanol (70mL) và nước (35mL) được bổ sung natri hydroxit (2,1g, 53,7mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 16 giờ và được pha loãng với etyl axetat (60mL). Lớp hữu cơ được loại bỏ. Pha nước được điều chỉnh đến độ pH = 3 bằng cách bổ sung axit clohydric chứa nước (4M). Hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat (3 x 80mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước muối (30mL), được làm khô trên natri sulfat và được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được axit 1-etoxycarbonylxyclopropancarboxylic thô (6,6g, 78%) ở dạng dầu không màu. $^1$H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 12,86 (br s, 1H), 4,31-4,17 (m, 2H), 1,87-1,81 (m, 2H), 1,77-1,69 (m, 2H), 1,32-1,24 (m, 3H).



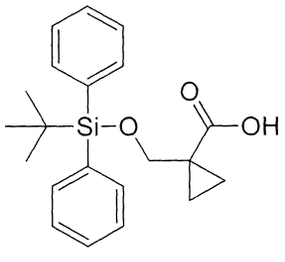
Bước 2: Etyl 1-(hydroxymetyl)xyclopropancarboxylat

Hỗn hợp của axit 1-etoxycarbonylxyclopropancarboxylic (6,6g, 41,7mmol) và trietylamin (6,98mL, 50,1mmol) trong tetrahydrofuran (60mL) được bổ sung từng giọt isobutyl clorofomat (8,12mL, 62,6mmol) ở nhiệt độ 0°C. Sau khi bổ sung, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 1 giờ và được lọc. Sau đó dịch lọc được bổ sung vào hỗn hợp của natri bohydrua (1,6g, 41,7mmol) trong tetrahydrofuran (40mL) và nước (10mL). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 1 giờ và được làm nguội bằng cách bổ sung axit axetic 10% (20mL). Hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat (3 x 30mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước muối (30mL), được làm khô trên natri sulfat khan và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (silica gel, mắt lưới 100-200, etyl axetat 0 đến 30% trong ete dầu mỏ) để thu được etyl 1-(hydroxymetyl)xyclopropancarboxylat (3,8g, 63%) ở dạng dầu không màu. $^1$H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 4,17-4,08 (m, 2H), 3,62 (s, 2H), 1,29-1,21 (m, 5H), 0,87-0,84 (m, 2H).



Bước 3: Etyl 1-(((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)metyl)xyclopropancarboxylat

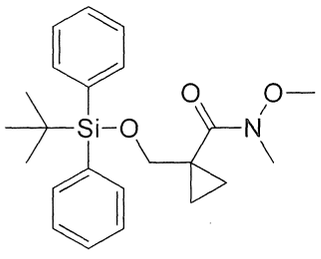
Dung dịch đã được khuấy chứa etyl 1-(hydroxymetyl)xyclopropan-1-carboxylat (1,0g, 6,94mmol) trong N,N-dimetylformamit (20mL) được bổ sung imidazol (1,4g, 20,81mmol) và tert-butyldiphenylclosilan (3,8g, 13,87mmol) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 18 giờ và được rót vào nước (30mL). Dung dịch được chiết bằng diclometan (3 x 20mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được làm khô trên natri sulfat và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (silica gel, mắt lưới 100-200, etyl axetat 0 đến 20% trong ete dầu mỏ) để thu được etyl 1-[[tert-butyl(diphenyl)silyl]oxymetyl]xyclopropancarboxylat (2,3g, 87%) ở dạng dầu không màu. $^1$H NMR (400MHz, $CD_3OD$) δ 7,70-7,61 (m, 4H), 7,46-7,35 (m, 6H), 4,15-4,06 (m, 2H), 3,85 (s, 2H), 1,23 (t, $J$ = 7,0 Hz, 3H), 1,17-1,11 (m, 2H), 1,04 (s, 9H), 0,93-0,87 (m, 2H).



Bước 4: Axit 1-(((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)metyl)xyclopropancarboxylic

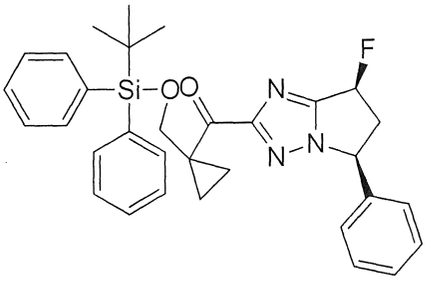
Hỗn hợp của etyl 1-[[tert-butyl(diphenyl)silyl]oxymetyl]xyclopropancarboxylat (1,0g, 2,61mmol) và lithi hydroxit monohydrat (438mg, 10,46mmol) trong tetrahydrofuran (16mL), rượu metylic (16mL) và nước (8mL) được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 18 giờ. Dung môi hữu cơ được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại chứa nước được rửa bằng etyl axetat (15mL) và độ pH được điều chỉnh đến pH = 3 bằng cách bổ sung axit clohydric chứa nước (4M) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat (3 x 15mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước muối (10mL), được làm khô trên natri sulfat và được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được axit 1-[[tert-butyl(diphenyl)silyl]oxymetyl]xyclopropan carboxylic thô

(950mg, 100%) ở dạng chất rắn dính màu trắng nhẹ. Sản phẩm thô này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không tinh chế thêm.



Bước 5: 1-(((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)metyl)-N-metoxy-N-metylxyclopropancarboxamit

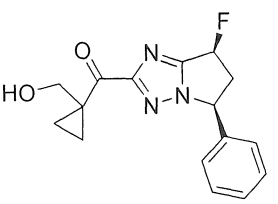
Hỗn hợp của axit 1-[[tert-butyl(diphenyl)silyl]oxymetyl]xyclopropancarboxylic (950mg, 2,68mmol), N,O-dimetylhydroxylamin hydroclorua (523mg, 5,36mmol), N,N-diisopropyletylamin (1,43mL, 8,04mmol), 1-hydroxybenzotriazol (217mg, 1,61mmol) và 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylcarbodiimithydroclorua (771mg, 4,02mmol) trong diclometan (20mL) được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 18 giờ. Hỗn hợp thu được được rót vào nước (20mL) và được chiết bằng diclometan (3 x 10mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được làm khô trên natri sulfat và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp TLC điều chế (etyl axetat 15% trong ete dầu mỏ, $R_f$ = 0,4) để thu được 1-[[tert-butyl(diphenyl)silyl]oxymetyl]-N-metoxy-N-metyl-xyclopropancarboxamit (700mg, 66%) ở dạng dầu không màu. $^1$H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7,68-7,63(m, 4H), 7,42-7,25 (m, 6H), 3,79 (s, 2H), 3,62 (s, 3H), 3,23 (s, 3H), 1,04-0,99 (m, 9H), 0,75-0,71 (m, 2H).



Bước 6: (1-(((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)metyl)xyclopropyl)((5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl)metanon

Hỗn hợp của (5S,7S)-2-bromo-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol (100mg, 0,35mmol) và 1-[[tert-butyl(diphenyl)silyl]oxymetyl]-N-metoxy-N-metyl-xyclopropancarboxamit (282mg, 0,71mmol) trong tetrahydrofuran

(2mL) được bổ sung từng giọt *n*-butyllithi (2,5M trong hexan, 0,43mL, 1,06mmol) trong môi trường khí nitơ ở nhiệt độ -78°C. Sau khi bổ sung, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong 1 giờ và sau đó được làm nguội bằng cách bổ sung amoni clorua chứa nước bão hòa (10mL). Hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat (2 x 10mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được làm khô trên natri sulfat và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp TLC điều chế (etyl axetat 50% trong ete dầu mỏ, $R_f$ = 0,4) để thu được [1-[[tert-butyl(diphenyl)silyl]oxymetyl]xyclopropyl]-[(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon (60mg, 31%) ở dạng dầu màu nâu nhạt.

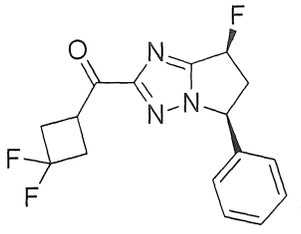



Bước 7: [1-(hydroxymetyl)xyclopropyl]-[(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon

Dung dịch chứa [1-[[tert-butyl(diphenyl)silyl]oxymetyl]xyclopropyl]-[(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon (60mg, 0,11mmol) trong tetrahydrofuran (3mL) được bổ sung tetrabutylamoni florua (1,0M trong tetrahydrofuran, 0,17mL, 0,17mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 3 giờ và được rót vào nước (10mL). Hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat (3 x 10mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước muối (30mL), được làm khô trên natri sulfat và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp RP-HPLC (axetonitril 25-55%/amoniac hydroxit 0,05% trong nước) để thu được hợp chất phân bố tùy ý [1-(hydroxymetyl)xyclopropyl]-[(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon (7,8mg, 18%) ở dạng dầu màu nâu nhạt. $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 7,44-7,38 (m, 3H), 7,30-7,26 (m, 2H), 6,19-6,16 (m, 0,5H), 6,05-6,02 (m, 0,5H), 5,65-5,61 (m, 1H), 3,97-3,85 (m, 2H), 3,84-3,68 (m, 1H), 2,87-2,80 (m, 1H), 1,72-1,67 (m, 2H), 1,11-1,08 (m, 2H). LC-MS $R_T$ = 0,695 phút, *m/z* = 302,1 $[M+H]^+$.

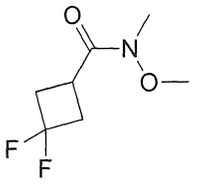
LCMS (axetonitril 5 đến 95% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 1,5 phút) thời gian lưu lại 0,695 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 302,1.

Phương pháp 52



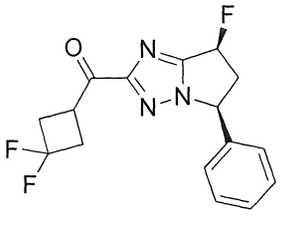
Ví dụ 73

(3,3-difloxyclobutyl)((5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4] triazol-2-yl)metanon



Bước 1: 3,3-diflo-N-metoxy-N-metylxyclobutancarboxamit

Hỗn hợp của 1-hydroxybenzotriazol (297mg, 2,20mmol), 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylcarbodiimithydroclorua (845mg, 4,41mmol), axit 3,3-difloxyclobutancarboxylic (500mg, 3,67mmol), N,O-dimetylhydroxylamin hydroclorua (537mg, 5,51mmol) và N,N-diisopropyletylamin (1187mg, 9,18mmol) trong diclometan (8mL) được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 5 giờ và được pha loãng với nước (20mL). Hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat (3 x 20mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước (2 x 20mL), nước muối (20mL), được làm khô trên natri sulfat và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (silica gel, mắt lưới 100 - 200, etyl axetat 0 đến 30% trong ete dầu mỏ) để thu được 3,3-diflo-N-metoxy-N-metyl-xyclobutancarboxamit (430mg, 65%) ở dạng dầu không màu. $^1$H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 3,67 (s, 3H), 3,33-3,22 (m, 1H), 3,20 (s, 3H), 2,93-2,78 (m, 2H), 2,76-2,64 (m, 2H).

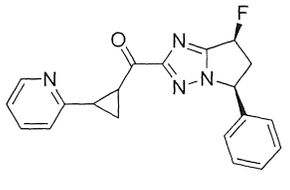


Bước 2: (3,3-difloxyclobutyl)((5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl)metanon

Dung dịch chứa 3,3-diflo-N-metoxy-N-metyl-xyclobutancarboxamit (76mg, 0,43mmol) và (5S,7S)-2-bromo-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol (60mg, 0,21mmol) trong tetrahydrofuran (13mL) được bổ sung từng giọt n-butyllithi (2,5M trong hexan, 0,26mL, 0,64mmol) ở nhiệt độ -78°C. Sau khi bổ sung, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong 2 giờ và được làm nguội bằng cách bổ sung amoni clorua chứa nước bão hòa (25mL). Hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat (3 x 25mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được làm khô trên natri sulfat và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp RP-HPLC (axetonitril 20 - 45%/axit clohydric 0,225% trong nước) để thu được hợp chất phân bố tùy ý (3,3-difloxyclobutyl)-[(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon (12,4mg, 18%) ở dạng chất rắn màu trắng. $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 7,44-7,39 (m, 3H), 7,30-7,28 (m, 2H), 6,20-6,17 (m, 0,5H), 6,06-6,03 (m, 0,5H), 5,66-5,64 (m, 1H), 3,97-3,80 (m, 1H), 3,78-3,74 (m, 1H), 2,91-2,83 (m, 5H). LCMS $R_T$ = 1,241 phút, *m/z* = 322,2 $[M+H]^+$.

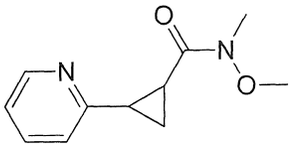
LCMS (axetonitril 10 đến 80% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 2 phút) thời gian lưu lại 1,241 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 322,2.

Phương pháp 53



Ví dụ 74

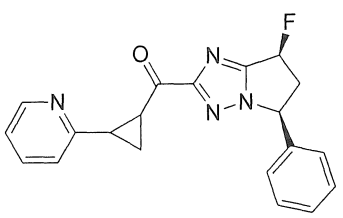
((5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl)(2-(pyridin-2-yl)xyclopropyl)metanon



Bước 1: N-metoxy-N-metyl-2-(pyridin-2-yl)xyclopropancarboxamit

Hỗn hợp của 1-hydroxybenzotriazol (149mg, 1,10mmol), 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylcarbodiimithydroclorua (423mg, 2,21mmol), axit 2-

(pyridin-2-yl)xyclopropancarboxylic (300mg, 1,84mmol), N,O-dimetylhydroxylamin hydroclorua (269mg, 2,76mmol) và N,N-diisopropyletylamin (594mg, 4,60mmol) trong diclometan (10mL) được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 16 giờ và được pha loãng với nước (20mL). Hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat (3 x 20mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước (20mL), nước muối (20mL) và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (silica gel, mắt lưới 100 - 200, etyl axetat 0 đến 30% trong ete dầu mỏ) để thu được N-metoxy-N-metyl-2-(pyridin-2-yl)xyclopropancarboxamit (300mg, 79%) ở dạng dầu không màu. $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,47-8,43 (m, 1H), 7,57-7,51 (m, 1H), 7,27-7,22 (m, 1H), 7,10-7,02 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,21 (s, 3H), 2,76 (s, 1H), 2,61-2,52 (m, 1H), 1,63-1,55 (m, 2H).

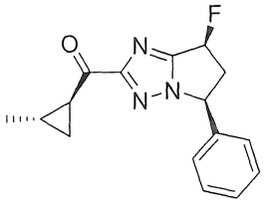



Bước 2: ((5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl)(2-(pyridin-2-yl)xyclopropyl)metanon

Dung dịch đã được làm lạnh (-78°C) chứa (5S,7S)-2-bromo-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol (150mg, 0,53mmol) và N-metoxy-N-metyl-2-(2-pyridyl)xyclopropancarboxamit (219mg, 1,06mmol) trong 2-Metyltetrahydrofuran (3mL) được bổ sung n-butyllithi (2,5M trong n-hexan, 0,64mL, 1,6mmol) trong môi trường khí nitơ. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong khoảng 30 phút và được làm nguội bằng cách bổ sung dung dịch amoni clorua bão hòa (20mL). Hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat (3 x 15mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp RP-HPLC (axetonitril 32 - 62%/amoniac hydroxit 0,05% trong nước) để thu được hợp chất phân bố tùy ý [(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]-[2-(2-pyridyl) xyclopropyl] metanon (11,0mg, 6%) ở dạng chất rắn màu hồng nhạt. $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8,39-8,37 (m, 1H), 7,69-7,65 (m, 1H), 7,42-7,31 (m, 4H), 7,27-7,17 (m, 3H), 6,18-6,02 (m, 1H), 5,65-5,61 (m, 1H), 3,83-3,67 (m, 1H), 3,56-3,51 (m, 1H), 2,88-2,73 (m, 2H), 1,86-1,79 (m, 2H). LCMS $R_T$ = 0,745 phút, *m/z* = 348,9 $[M + H]^+$.

LCMS (axetonitril 10 đến 80% trong nước + amoniac 0,1% nước trong 3,0 phút) thời gian lưu lại 0,745 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] =348,9.

Phương pháp 54



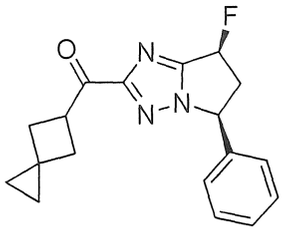
Ví dụ 75

[(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]-[rac-(1S,2S)-2-metylxyclopropyl]metanon

Dung dịch chứa trans-N-metoxy-N,2-dimetyl-xyclopropancarboxamit (137mg, 0,96mmol), (5S,7S)-2-bromo-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4] triazol (180mg, 0,64mmol) trong tetrahydrofuran (5mL) được bổ sung từng giọt isopropylmagie bromua (3,0M trong tetrahydrofuran, 0,85mL, 2,55mmol) trong môi trường khí nitơ ở nhiệt độ 0°C. Sau khi bổ sung, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 1 giờ và được làm nguội bằng cách bổ sung amoni clorua chứa nước bão hòa (20mL). Dung dịch thu được được chiết bằng etyl axetat (2 x 15mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được làm khô trên natri sulfat và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp TLC điều chế (etyl axetat 30% trong ete dầu mỏ, $R_f$ = 0,2) để thu được hợp chất phân bố tùy ý [(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]-[rac-(1S,2S)-2-metylxyclopropyl]metanon (hỗn hợp trans hỗn hợp metylxyclopropyl) (80mg, 44%) ở dạng chất rắn màu trắng. $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 7,42-7,37 (m, 3H), 7,28-7,26 (m, 2H), 6,20-6,16 (m, 0,5H), 6,05-6,02 (m, 0,5H), 5,65-5,63 (m, 1H), 3,78-3,68 (m, 1H), 2,83-2,75 (m, 2H), 1,59-1,52 (m, 1H), 1,45-1,37 (m, 1H), 1,19-1,14 (m, 3H), 1,01-0,91 (m, 1H). LC-MS $R_T$ = 0,793 phút, *m/z* = 286,1 $[M+H]^+$.

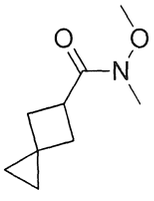
LCMS (axetonitril 5 đến 95% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 1,5 phút) thời gian lưu lại 0,793 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 286,1.

Phương pháp 55



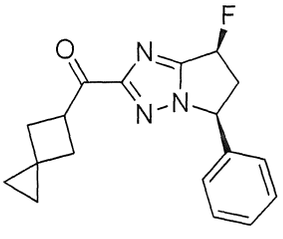
Ví dụ 76

[(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]-spiro[2.3] hexan-5-yl-metanon



Bước 1: N-metoxy-N-metyl-spiro[2.3]hexan-5-carboxamit

Hỗn hợp của axit spiro[2.3]hexan-5-carboxylic (150mg, 1,19mmol), N,N-diisopropyletylamin (0,5mL, 2,97mmol), 1-hydroxybenzotriazol (96,4mg, 0,71mmol) và N,O-dimetylhydroxylamin hydroclorua (174mg, 1,78mmol) trong diclometan (10mL) được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 16 giờ và được pha loãng với nước (30mL). Hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat (3 x 15mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước (2 x 10mL), nước muối (20mL) và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (silica gel, mắt lưới 100-200, etyl axetat 0 đến 20% trong ete dầu mỏ) để thu được N-metoxy-N-metyl-spiro[2.3]hexan-5-carboxamit (170mg, 84%) ở dạng dầu không màu. $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,66 (s, 3H), 3,20 (s, 3H), 2,60-2,54 (m, 2H), 2,17-2,12 (m, 2H), 0,50-0,40 (m, 4H).



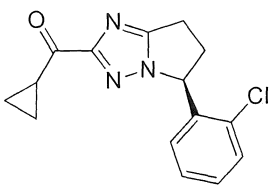
Bước 2: [(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]-spiro[2.3]hexan-5-yl-metanon

Dung dịch chứa N-metoxy-N-metyl-spiro[2.3]hexan-5-carboxamit (43mg, 0,25mmol), (5S,7S)-2-bromo-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]

triazol (50mg, 0,18mmol) trong tetrahydrofuran (2mL) được bổ sung từng giọt isopropylmagie clorua (2,0M trong tetrahydrofuran, 0,21mL, 0,42mmol) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 1 giờ và được làm nguội bằng cách bổ sung amoni clorua chứa nước bão hòa (5mL). Sau đó dung dịch này được chiết bằng etyl axetat (3 x 20mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được làm khô trên natri sulfat và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp RP-HPLC (nước (amoniac hydroxit 0,05% thể tích/thể tích)- axetonitril 45-70%) để thu được hợp chất phân bố tùy ý [(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]-spiro[2.3]hexan-5-yl-metanon (42mg, 75%) ở dạng chất rắn màu trắng. $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,42-7,37 (m, 3H), 7,27-7,23 (m, 2H), 6,10-5,94 (m, 1H), 5,50-5,47 (m, 1H), 4,32-4,26 (m, 1H), 3,67-3,60 (m,1H), 3,01-2,70 (m, 1H), 2,65-2,57 (m, 2H), 2,31-2,26 (m, 2H), 0,51-0,47 (m, 2H), 0,43-0,40 (m, 2H). LC-MS $R_T$ = 0,904 phút, *m/z* = 312,0 $[M+H]^+$.

LCMS (axetonitril 5 đến 95% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 1,5 phút) thời gian lưu lại 0,904 phút, $ESI^+$ trên thực tế [M+H] = 312,0.

Phương pháp 56




Ví dụ 77

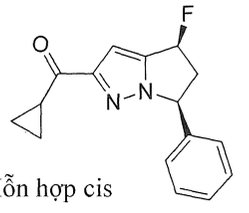
Xyclopropyl-[(5S)-5-(2-clophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon

Dung dịch đã được làm lạnh (-78°C) chứa (5S)-5-(2-clophenyl)-N-metoxy-N-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxamit (100mg, 0,33mmol) trong tetrahydrofuran (10mL) được bổ sung xyclopropylmagie bromua (0,5M trong tetrahydrofuran, 4,24mL, 2,12mmol) trong môi trường khí nitơ. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong 1 giờ và được làm nguội bằng cách bổ sung amoni clorua chứa nước bão hòa (10mL). Hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat (2 x 10mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được làm khô trên natri sulfat và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp RP-HPLC (axetonitril 38-68%/axit formic 0,2% trong nước) để thu được hợp chất phân bố tùy ý xyclopropyl-

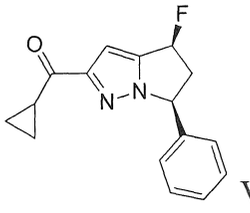
[(5S)-5-(2-clophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon (23,5mg, 25%) ở dạng dầu không màu. $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 7,51 (d, $J$ = 1,6 Hz, 1H), 7,49-7,33 (m, 2H), 6,96 (d, $J$ = 7,6 Hz, 1H), 6,00-5,96 (m, 1H), 3,45-3,36 (m, 1H), 3,15-3,10 (m, 2H), 3,05-2,98 (m, 1H), 2,70-2,60 (m, 1H), 1,20-1,15 (m, 2H), 1,11-1,07 (m, 2H). LCMS $R_T$ = 1,187 phút, m/z = 288,1 $[M + H]^+$.

LCMS (axetonitril 10 đến 80% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 2 phút) thời gian lưu lại 1,187 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 288,1

Phương pháp 57

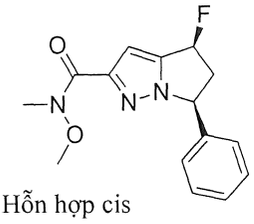



Hỗn hợp cis




Ví dụ 78

Xyclopropyl-[rac-(4S,6S)-4-flo-6-phenyl-5,6-dihydro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-2-yl]metanon và xyclopropyl-[(4S,6S)-4-flo-6-phenyl-5,6-dihydro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-2-yl]metanon



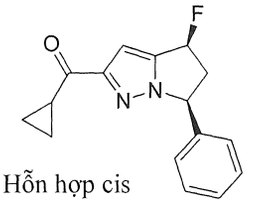

Hỗn hợp cis

Bước 1: rac-(4S,6S)-4-flo-N-metoxy-N-metyl-6-phenyl-5,6-dihydro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-2-carboxamit

Hỗn hợp của axit rac-(4S,6S)-4-flo-6-phenyl-5,6-dihydro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-2-carboxylic (800mg, 3,25mmol), N,O-dimetylhydroxylamin hydroclorua (412mg, 4,22mmol), N,N-diisopropyletylamin (1,34mL, 8,12mmol) và 2-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-3-yl)-1,1,3,3-tetrametylisouroni hexaflophosphat(V) (1,6g, 4,22mmol) trong N,N-dimetylformamit (20mL) được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 3 giờ. Hỗn hợp này được pha loãng với nước (30mL) và được chiết bằng etyl axetat (3 x 20mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước muối (10mL), được làm khô trên natri sulfat và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (silica gel, mắt lưới 100 - 200, etyl axetat 0 đến 50% trong ete dầu mỏ) để thu được rac-(4S,6S)-4-flo-N-metoxy-N-metyl-6-phenyl-5,6-

dihydro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-2-carboxamit (800mg, 85%) ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS RT = 0,707 phút, m/z = 290,1 [M + H]+.

LCMS (axetonitril 5 đến 95% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 1,5 phút) thời gian lưu lại 0,707 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 290,1.

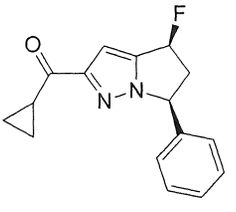



Hỗn hợp cis

Bước 2: Xyclopropyl-[rac-(4S,6S)-4-flo-6-phenyl-5,6-dihydro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-2-yl]metanon

Dung dịch đã được làm lạnh (0°C) chứa rac-(4S,6S)-4-flo-N-metoxy-N-metyl-6-phenyl-5,6-dihydro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-2-carboxamit (40mg, 2,77mmol) được bổ sung xyclopropylmagie bromua (0,5M trong tetrahydrofuran, 1,5mL, 0,75mmol) trong môi trường khí nitơ. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 1 giờ và được làm nguội bằng cách bổ sung amoni clorua chứa nước bão hòa (5mL). Hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat (2 x 15mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước muối (20mL), được làm khô trên natri sulfat và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (silica gel, mắt lưới 100 - 200, etyl axetat 0 đến 30% trong ete dầu mỏ) để thu được hợp chất phân bố tùy ý xyclopropyl-[rac-(4S,6S)-4-flo-6-phenyl-5,6-dihydro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-2-yl]metanon (28,6mg, 75%) ở dạng chất rắn màu trắng. $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,41-7,36 (m, 3H), 7,27-6,90 (m, 2H), 6,93 (s, 1H), 6,09-5,92 (m, 1H), 5,53-5,49 (m, 1H), 3,58-3,47 (m, 1H), 2,97-2,79 (m, 2H), 1,22-1,19 (m, 2H), 0,99-0,96 (m, 2H). LCMS $R_T$ = 0,870 phút, *m/z* = 270,9 $[M + H]^+$.

LCMS (axetonitril 5 đến 95% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 1,5 phút) thời gian lưu lại 0,870 phút, ESI+trên thực tế [M +H] = 270,9.



Bước 3: Xyclopropyl-[(4S,6S)-4-flo-6-phenyl-5,6-dihydro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-2-yl]metanon (G03280299)

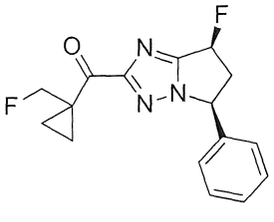
Xyclopropyl-[rac-(4S,6S)-4-flo-6-phenyl-5,6-dihydro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-2-yl] metanon (600mg, 2,22 mmol, từ một mẻ quy mô lớn khác) còn được tách bằng phương pháp SFC không đối xứng để thu được hợp chất phân bố tùy ý:

xyclopropyl-[(4S,6S)-4-flo-6-phenyl-5,6-dihydro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-2-yl]metanon (pic 1, thời gian lưu lại = 3,306 phút) (250mg, 41,7%) ở dạng chất rắn màu trắng. $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,39-7,37 (m, 3H), 7,23-7,21 (m, 2H), 6,93 (d, *J*= 2,8Hz, 1H), 6,09-6,07(m, 0,5H), 5,95-5,93 (m, 0,5H), 5,51-5,49(m, 1H), 3,54-3,45 (m, 1H), 2,96-2,92 (m, 1H), 2,85-2,82 (m, 1H), 1,23-1,20 (m, 2H), 0,99-0,96 (m, 2H). LCMS $R_T$ = 0,883 phút, *m/z* = 271,0 $[M + H]^+$.

LCMS (axetonitril 5 đến 95% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 1,5 phút) thời gian lưu lại 0,883 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 271,0.

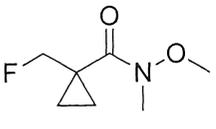
Điều kiện SFC: Cột: OD-H (250mm*30mm, 5 μm); Điều kiện: 0,1% $NH_3H_2O$ EtOH; B bắt đầu 30% B kết thúc 30%; Tốc độ dòng chảy (60 mL/phút), Nhiệt độ cột 40°C.

Phương pháp 58



Ví dụ 79

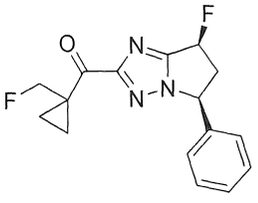
[1-(flometyl)xyclopropyl]-[(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon



Bước 1: 1-(flometyl)-N-metoxy-N-metyl-xyclopropancarboxamit

Hỗn hợp của axit 1-(flometyl)xyclopropancarboxylic (543mg, 4,60mmol), 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylcarbodiimithydroclorua (1057mg, 5,52mmol), 1-hydroxybenzotriazol (372mg, 2,76mmol), N,O-dimetylhydroxylamin hydroclorua (897mg, 9,19mmol) và N,N-diisopropyletylamin (594mg, 4,60mmol) trong diclometan

(15mL) được khuấy ở nhiệt độ 30°C trong 18 giờ và được làm nguội bằng cách bổ sung nước (10mL). Lớp hữu cơ đã tách được rửa bằng nước muối (30mL), được làm khô trên natri sulfat và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (silica gel, mắt lưới 100-200, etyl axetat 0 đến 50% trong ete dầu mỏ) để thu được 1-(flometyl)-N-metoxy-N-metyl-xyclopropancarboxamit (135mg, 18%) ở dạng dầu màu nâu. $^1$H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 4,63-4,47 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,26 (s, 3H), 1,30-1,23 (m, 2H), 0,95-0,85 (m, 2H).

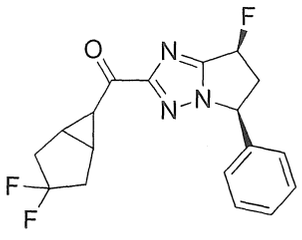



Bước 2: [1-(flometyl)xyclopropyl]-[(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo [1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon

Dung dịch chứa 1-(flometyl)-N-metoxy-N-metyl-xyclopropancarboxamit (80mg, 0,50mmol) và (5S,7S)-2-bromo-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4] triazol (70mg, 0,25mmol) trong tetrahydrofuran (5mL) được bổ sung từng giọt n-butyllithi (2,5M trong hexan, 0,3mL, 0,75mmol) ở nhiệt độ -78°C. Sau khi bổ sung, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong 1 giờ và sau đó được làm nguội bằng cách bổ sung amoni clorua chứa nước bão hòa (20mL). Hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat (3 x 15mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp TLC điều chế (etyl axetat 50% trong ete dầu mỏ, $R_f$ = 0,4) để thu được hợp chất phân bố tùy ý [1-(flometyl)xyclopropyl]-[(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon (15,6mg, 20%) ở dạng dầu màu nâu. $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 7,43-7,33 (m, 3H), 7,26-7,23 (m, 2H), 6,17-6,12 (m, 0,5H), 6,01-5,98 (m, 0,5H), 5,62-5,60 (m, 1H), 4,83-4,76 (m, 1H), 4,73-4,63 (m, 1H), 3,76-3,65 (m, 1H), 2,85-2,77 (m, 1H), 1,86-1,79 (m, 2H), 1,23-1,16 (m, 2H). LC-MS $R_T$ = 1,188 phút, m/z = 304,2 $[M+H]^+$.

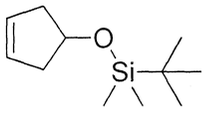
LCMS (axetonitril 5 đến 95% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 1,5 phút) thời gian lưu lại 1,188 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 304,2.

Phương pháp 59



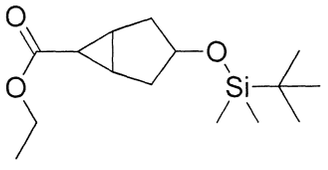
Ví dụ 80

(3,3-diflobixyclo[3.1.0]hexan-6-yl)((5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl)metanon



Bước 1: tert-butyl(xyclopent-3-en-1-yloxy)dimetylsilan

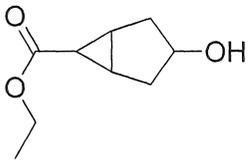
Dung dịch chứa 3-xyclopenten-1-ol (10,0g, 118,88mmol) trong tetrahydrofuran (130mL) được bổ sung imidazol (16,0g, 237,76mmol) và tert-butyldimetylclosilan (23,0g, 154,54mmol). Sau khi bổ sung, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 30°C trong 16 giờ và được làm nguội bằng cách bổ sung nước (100mL). Hỗn hợp này được chiết bằng diclometan (2 x 200mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước muối (100mL), được làm khô trên natri sulfat và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (silica gel, mắt lưới 100-200, etyl axetat 0 đến 3% trong ete dầu mỏ) để thu được tert-butyl-xyclopent-3-en-1-yloxy-dimetyl-silan (22,0g, 93%) ở dạng dầu không màu. $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5,61 (s, 2H), 4,49-4,44 (m, 1H), 2,54-2,48 (m, 2H), 2,24-2,19 (m, 2H), 0,82 (s, 9H), 0,02 (s, 6H).



Bước 2: Etyl 3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)bixyclo[3.1.0]hexan-6-carboxylat

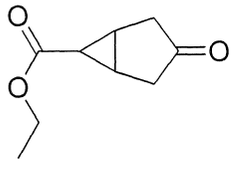
Dung dịch chứa tert-butyl-xyclopent-3-en-1-yloxy-dimetyl-silan (20,0g, 100,82mmol) trong diclometan (160mL) được bổ sung etyl diazoaxetat (13,8g, 120,98mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 12 giờ ở nhiệt độ 25°C và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (silica gel, mắt lưới 100-200, etyl axetat 0 đến 5% trong ete dầu mỏ) để thu được etyl 3-

[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxybixyclo[3.1.0]hexan-6-carboxylat (15,0g, 52%) ở dạng dầu không màu. $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,49-4,44 (m, 2H), 2,53-2,48 (m, 2H), 2,24-2,19 (m, 2H), 1,65-1,24 (m, 2H), 1,25-1,22 (m, 2H), 0,83 (s, 9H), 0,00 (s, 6H).



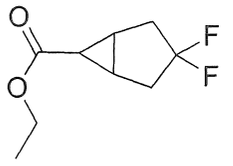
Bước 3: Etyl 3-hydroxybixyclo[3.1.0]hexan-6-carboxylat

Dung dịch chứa etyl 3-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxybixyclo[3.1.0]hexan-6-carboxylat (15,0g, 52,73mmol) trong tetrahydrofuran (200mL) được bổ sung tetrabutylamoni florua (20,7g, 79,09mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 50°C trong 12 giờ và được pha loãng với nước (200mL). Hỗn hợp này được chiết bằng diclometan (3 x 100mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước muối (100mL), được làm khô trên natri sulfat và được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm thô etyl 3-hydroxybixyclo[3.1.0]hexan-6-carboxylat (8,8g, 98%) ở dạng dầu màu vàng.



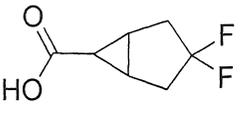
Bước 4: Etyl 3-oxobixyclo[3.1.0]hexan-6-carboxylat

Dung dịch chứa Dess-Martin periodinan (32,9g, 77,55mmol) trong diclometan (200mL) được bổ sung etyl 3-hydroxybixyclo[3.1.0]hexan-6-carboxylat (8,8g, 51,70mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 12 giờ và được pha loãng với nước (200mL). Hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat (3 x 80mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước muối (100mL), được làm khô trên natri sulfat và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (silica gel, mắt lưới 100-200, etyl axetat 0 đến 30% trong ete dầu mỏ) để thu được etyl 3-oxobixyclo[3.1.0]hexan-6-carboxylat (8,0g, 92%) ở dạng dầu màu vàng. $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,15-4,12 (m, 2H), 2,68-2,62 (m, 2H), 2,30-2,25 (m, 2H), 2,17-2,15 (m, 2H), 1,27-1,24 (m, 4H).



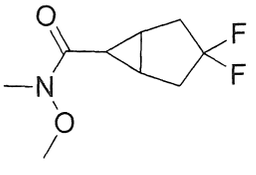
Bước 5: Etyl 3,3- diflobixyclo[3.1.0]hexan-6-carboxylat

Dung dịch chứa etyl 3-oxobixyclo[3.1.0]hexan-6-carboxylat (2,0g, 11,89mmol) trong diclometan (20mL) được bổ sung dietylamino lưu huỳnh triflorua (19,2g, 118,91mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 12 giờ và được làm nguội bằng cách bổ sung nước (100mL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp này được chiết bằng diclometan (3 x 40mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước (40mL), nước muối (40mL), được làm khô trên natri sulfat và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (silica gel, mắt lưới 100-200, etyl axetat 0 đến 20% trong ete dầu mỏ) để thu được etyl 3,3-diflobixyclo[3.1.0]hexan-6-carboxylat (1,7g, 75%) ở dạng dầu màu vàng. $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,12-4,07 (m, 2H), 2,48-2,38 (m, 2H), 2,29-2,20 (m, 2H), 1,93-1,92 (m, 2H), 1,63-1,62 (m, 1H), 1,25-1,22 (m, 3H).



Bước 6: Axit 3,3-diflobixyclo[3.1.0]hexan-6-carboxylic

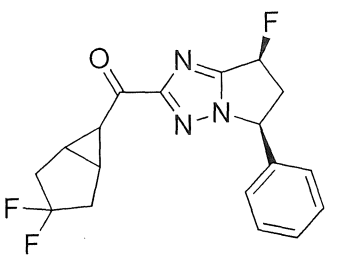
Dung dịch chứa etyl 3,3-diflobixyclo[3.1.0]hexan-6-carboxylat (500mg, 2,63mmol) trong tetrahydrofuran (24mL) được bổ sung dung dịch chứa lithi hydroxit monohydrat (330mg, 7,89mmol) trong nước (7mL). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 16 giờ và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại chứa nước được điều chỉnh độ đến pH = 3 bằng cách bổ sung axit clohydric chứa nước (4M) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat (3 x 15mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước muối (10mL), được làm khô trên natri sulfat và được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được axit 3,3-diflobixyclo[3.1.0]hexan-6-carboxylic thô (250mg, 59%) ở dạng dầu không màu.



Bước 7: 3,3-diflo-N-metoxy-N-metylbixyclo[3.1.0]hexan-6-carboxamit

Hỗn hợp của 1-hydroxybenzotriazol (250mg, 1,85mmol), 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylcarbodiimithydroclorua (426mg, 2,22mmol), axit 3,3-diflobixyclo[3.1.0]hexan-6-carboxylic (300mg, 1,85mmol), N,O-dimetylhydroxylamin hydroclorua (271mg, 2,78mmol) và N,N-diisopropyletylamin (598mg, 4,63mmol) trong diclometan (40mL) được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 16 giờ và được pha loãng với nước (20mL). Hỗn hợp này được chiết bằng diclometan (3 x 20mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước muối (20mL), được làm khô trên natri sulfat và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (silica gel, mắt lưới 100 - 200, etyl axetat 0 đến 20% trong ete dầu mỏ) để thu được 3,3-diflo-N-metoxy-N-metyl-bixyclo[3.1.0]hexan-6-carboxamit (102mg, 27%) ở dạng dầu không màu. LCMS $R_T$ =0,522 phút, *m/z* = 206,1 $[M+H]^+$.

LCMS (axetonitril 5 đến 95% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 1,5 phút) thời gian lưu lại 0,522 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 206,1.



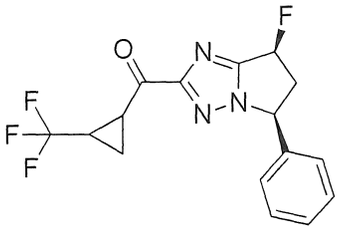

Bước 8: (3,3-diflo-6-bixyclo[3.1.0]hexanyl)-[(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon

Dung dịch chứa 3,3-diflo-N-metoxy-N-metyl-bixyclo[3.1.0]hexan-6-carboxamit (102mg, 0,50mmol) và (5S,7S)-2-bromo-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol (70mg, 0,25mmol) trong tetrahydrofuran (10mL) được bổ sung từng giọt isopropylmagie clorua (2,0M trong tetrahydrofuran, 0,37mL, 0,74mmol) ở nhiệt độ -78°C trong môi trường khí nitơ. Sau khi bổ sung, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong 2 giờ và được làm nguội bằng cách bổ sung amoni clorua chứa nước bão hòa (25mL). Hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat (3 x 25mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được làm khô trên natri sulfat và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp RP-HPLC (axetonitril 20 - 45%/axit clohydric 0,225% trong nước) để thu được hợp chất phân bố tùy ý (3,3-diflo-6-bixyclo[3.1.0]hexanyl)-

[(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon (11mg, 13%) ở dạng chất rắn màu trắng. $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 7,44-7,40 (m, 3H), 7,29-7,27 (m, 2H), 6,19-6,16 (m, 0,5H), 6,05-6,02 (m, 0,5H), 5,65-5,64 (m, 1H), 3,79-3,73 (m, 1H), 3,03-3,02 (m, 1H), 2,90-2,80 (m, 1H), 2,54-2,30 (m, 2H), 2,30-2,25 (m, 2H), 2,20-2,18 (m, 2H). LCMS $R_T$ = 1,255 phút, *m/z* = 348,2 $[M+H]^+$.

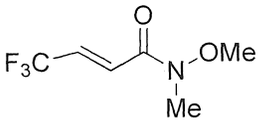
LCMS (axetonitril 10 đến 80% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 2 phút) thời gian lưu lại 1,255 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 348,2.

Phương pháp 60



Ví dụ 81

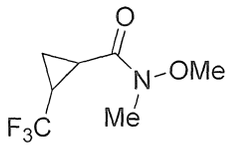
[(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]-[2-(triflometyl)xyclopropyl]metanon



Bước 1: (E)-4,4,4-triflo-N-metoxy-N-metylbut-2-enamit

Hỗn hợp của N,O-dimetylhydroxylamin hydroclorua (4,42g, 45,30mmol), N,N-diisopropyletylamin (10,2mL, 56,94mmol), axit 4,4,4-triflobut-2-enoic (5,00g, 35,70mmol) và 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylcarbodiimithydroclorua (8,21g, 42,84mmol) trong diclometan (50mL) được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 5 giờ. Hỗn hợp này được rửa bằng nước muối (2 x 50mL), được làm khô trên natri sulfat và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (silica gel, mắt lưới 100-200, etyl axetat 0 đến 20% trong ete dầu mỏ) để thu được (E)-4,4,4-triflo-N-metoxy-N-metyl-but-2-enamit (2,50g, 38%) ở dạng dầu không màu. LC-MS $R_T$ = 0,522 phút, *m/z* = 184,1 $[M+H]^+$.

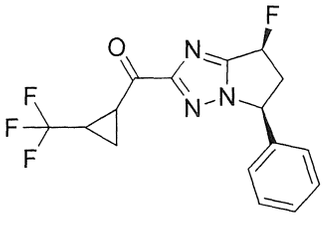
LCMS (axetonitril 5 đến 95% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 1,5 phút) thời gian lưu lại 0,522 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 184,1.



Bước 2: N-metoxy-N-metyl-2-(triflometyl)xyclopropancarboxamit

Dung dịch chứa trimetylsulfoxoni iodua (6,01g, 27,30mmol)) trong dimetyl sulfoxit (50mL) được bổ sung natri hydrua (60%, 1,09g, 27,30mmol). Hỗn hợp này được khuấy trong 1 giờ và dung dịch chứa (E)-4,4,4-triflo-N-metoxy-N-metyl-but-2-enamit (2,50g, 13,65mmol) trong dimetyl sulfoxit (20mL) được bổ sung vào. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 16 giờ và được pha loãng với amoni clorua chứa nước bão hòa (100mL). Dung dịch được chiết bằng etyl axetat (3 x 100mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước muối (150mL), được làm khô trên natri sulfat và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp RP-HPLC (35-65% axetonitril/ amoniac hydroxit 0,05% trong nước) để thu được N-metoxy-N-metyl-2-(triflometyl)xyclopropancarboxamit (700mg, 26%) ở dạng dầu màu vàng. LC-MS $R_T$ = 0,722 phút, m/z = 197,9 $[M+H]^+$.

LCMS (axetonitril 5 đến 95% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 1,5 phút) thời gian lưu lại 0,722 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 197,9.



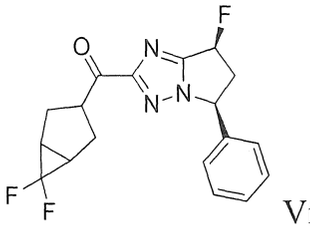
Bước 3: [(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]-[2-(triflometyl)xyclopropyl]metanon

Dung dịch chứa N-metoxy-N-metyl-2-(triflometyl)xyclopropancarboxamit (98mg, 0,50mmol) và (5S,7S)-2-bromo-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4] triazol (100mg, 0,35mmol) trong tetrahydrofuran (2mL) được bổ sung isopropylmagie clorua (2,0M trong tetrahydrofuran, 1,06mL, 2,13mmol) ở nhiệt độ 0°C trong môi trường khí nitơ. Sau khi bổ sung, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 16 giờ và được làm nguội bằng cách bổ sung amoni clorua chứa nước bão hòa (10mL). Hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat (3 x 10mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước muối (3 x 10mL), được làm khô trên natri sulfat và được

cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (silica gel, mắt lưới 100-200, etyl axetat 0 - 40% trong ete dầu mỏ) để thu được [(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]-[2-(triflometyl) xyclopropyl]metanon (30mg, 24%) ở dạng chất rắn màu trắng. $^1$H NMR (400MHz, $CD_3OD$) δ 7,45-7,39 (m, 3H), 7,32-7,29 (m, 2H), 6,22-6,05 (m, 1H), 5,70-5,65 (m, 1H), 3,84-3,71 (m, 1H), 3,41-3,37 (m, 1H), 2,90-2,79 (m, 1H), 2,45-2,40 (m, 1H), 1,53-1,46 (m, 2H). LC-MS $R_T$ = 0,904 phút, m/z = 339,9 $[M+H]^+$.

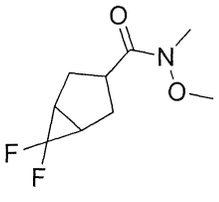
LCMS (axetonitril 5 đến 95% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 1,5 phút) thời gian lưu lại 0,904 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 339,9.

Phương pháp 61



Ví dụ 82

(6,6-diflo-3-bixyclo[3.1.0]hexanyl)-[(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon

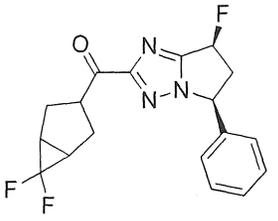


Bước 1: 6,6-diflo-N-metoxy-N-metylbixyclo[3.1.0]hexan-3-carboxamit

Hỗn hợp của axit 6,6-diflobixyclo[3.1.0]hexan-3-carboxylic (150mg, 0,93mmol), 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylcarbodiimithydroclorua (355mg, 1,85mmol), N,N-diisopropyletylamin (359mg, 2,78mmol), N,O-dimetylhydroxylamin hydroclorua (180mg, 1,85mmol) và 1-hydroxybenzotriazol (125mg, 0,93mmol) trong diclometan (10mL) được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 18 giờ. Hỗn hợp này được pha loãng với nước (15mL) và được chiết bằng etyl axetat (3 x 15mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước (2 x 10mL), nước muối (20mL), được làm khô trên natri sulfat và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (silica gel, mắt lưới 100-200, etyl axetat 0 - 30% trong ete dầu mỏ) để thu được 6,6-

diflo-N-metoxy-N-metyl-bixyclo[3.1.0]hexan-3-carboxamit (100mg, 53%) ở dạng dầu không màu. LCMS $R_T$ = 0,540 & 0,572 phút, m/z = 206,0 $[M+H]^+$.

LCMS (axetonitril 5 đến 95% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 1,5 phút) thời gian lưu lại 0,540 & 0,572 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 206,0.

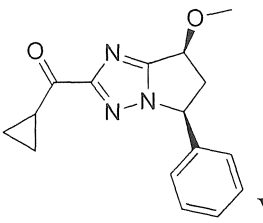



Bước 2: (6,6-diflo-3-bixyclo[3.1.0]hexanyl)-[(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon

Dung dịch chứa 6,6-diflo-N-metoxy-N-metyl-bixyclo[3.1.0]hexan-3-carboxamit (33mg, 0,16mmol) và (5S,7S)-2-bromo-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol (30mg, 0,11mmol) trong tetrahydrofuran (6mL) được bổ sung isopropylmagie clorua (2,0M trong tetrahydrofuran, 0,16mL, 0,32mmol) trong điều kiện nitơ ở nhiệt độ -78°C. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong 2 giờ và sau đó được làm nguội bằng cách bổ sung amoni clorua chứa nước bão hòa (15mL). Hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat (3 x 20mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước (30mL), nước muối (30mL), được làm khô trên natri sulfat và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp RP-HPLC (axetonitril 40% - 70%/amoniac hydroxit 0,05% trong nước) để thu được hợp chất phân bố tùy ý (6,6-diflo-3-bixyclo[3.1.0]hexanyl)-[(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo [1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon (3,9mg, 11%) ở dạng chất rắn màu trắng. $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,42-7,39 (m, 3H), 7,26-7,23 (m, 2H), 6,12-5,94 (m, 1H), 5,52-5,48 (m, 1H), 4,19-4,15 (m, 0,5H), 3,88-3,85 (m, 0,5H), 3,68-3,59 (m, 1H), 3,02-2,91 (m, 1H), 2,39-2,30 (m, 4H), 2,08-2,04 (m, 2H). LCMS $R_T$ = 0,896 phút, m/z = 347,9 $[M+H]^+$.

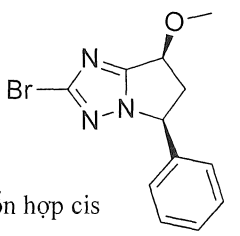
LCMS (axetonitril 5 đến 95% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 1,5 phút) thời gian lưu lại 0,896 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 347,9.

Phương pháp 63



Ví dụ 84

Xyclopropyl-[(5S,7S)-7-metoxy-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon

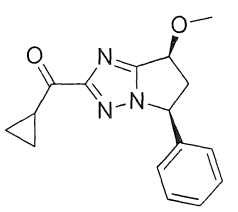


Hỗn hợp cis

Bước 1: cis-2-bromo-7-metoxy-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol

Dung dịch chứa 2-bromo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-7-ol (1,20g, 4,28mmol) trong tetrahydrofuran (50mL) được bổ sung natri hydrua (60%, 342mg, 8,57mmol). Hỗn hợp này được khuấy trong 20 phút và iodometan (3,00g, 21,14mmol) được bổ sung từng giọt vào. Sau khi bổ sung, hỗn hợp này được khuấy trong 2 giờ và được rót vào nước đá (70mL). Hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat (3 x 80mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước muối (2 x 70mL), được làm khô trên natri sulfat và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (silica gel, mắt lưới 100 - 200, etyl axetat 8 đến 12% trong ete dầu mỏ) để thu được cis-2-bromo-7-metoxy-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol (330mg, 26%) ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS $R_T$ = 0,748 phút, m/z = 294,0 $[M + H]^+$.

LCMS (axetonitril 5 đến 95% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 1,5 phút) thời gian lưu lại 0,748 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 294,0.



Bước 2: Xyclopropyl-[(5S,7S)-7-metoxy-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4] triazol-2-yl]metanon

Dung dịch chứa cis-2-bromo-7-metoxy-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol (220mg, 0,75mmol) và N-metoxy-N-metyl-xyclopropancarboxamit (193mg, 1,50mmol) trong tetrahydrofuran (6mL) được bổ sung isopropylmagie clorua (2,0 M trong tetrahydrofuran, 2,24mL, 4,49mmol) trong điều kiện nitơ ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 2 giờ và được làm nguội bằng cách bổ sung amoni clorua chứa nước bão hòa (25mL). Dung dịch được chiết bằng etyl axetat (3 x 15mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được làm khô trên natri sulfat và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (silica gel, mắt lưới 100 - 200, etyl axetat 0 đến 40% trong ete dầu mỏ) để thu được xyclopropyl(cis-7-metoxy-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl) metanon (180mg, 85%) ở dạng dầu màu nâu.

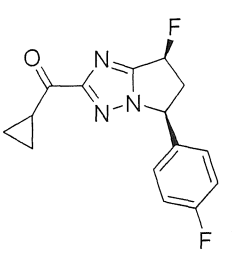
Hỗn hợp cis này còn được tách bằng phương pháp SFC không đối xứng để thu được hợp chất phân bố tùy ý:

xyclopropyl-[(5S,7S)-7-metoxy-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4] triazol-2-yl]metanon (pic 1, thời gian lưu lại = 4,247 phút) (29,8mg, 16%) ở dạng chất rắn màu vàng. $^1$H NMR (400MHz, $CD_3OD$) δ 7,40-7,31 (m, 5H), 5,56-5,52 (m, 1H), 4,94-4,92 (m, 1H), 3,67-3,59 (m, 4H), 3,02-3,01 (m, 1H), 2,62-2,57 (m, 1H), 1,17-1,15 (m, 2H), 1,10-1,07 (m, 2H). LCMS $R_T$ = 0,709 phút, m/z = 284,1 $[M + H]^+$.

LCMS (axetonitril 5 đến 95% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 1,5 phút) thời gian lưu lại 0,709 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 284,1.

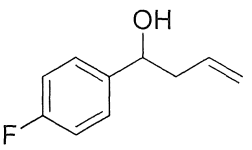
Điều kiện SFC: Cột: Lux Xenluloza-2 đường kính trong 150×4,6mm, 3μm Pha động: 40% etanol (DEA 0,05%) trong $CO_2$. Tốc độ dòng chảy: 2,5mL/phút Nhiệt độ cột: 40°C.

Phương pháp 64



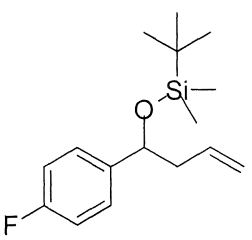

Ví dụ 85

Xyclopropyl-[(5S,7S)-7-flo-5-(4-flophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4] triazol-2-yl]metanon




Bước 1: 1-(4-flophenyl)but-3-en-1-ol

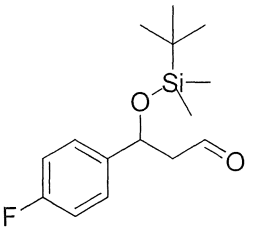
Dung dịch chứa 4-flobenzaldehyt (50,0g, 402,87mmol) trong tetrahydrofuran (500mL) được bổ sung alylmagie clorua (1,82M trong tetrahydrofuran, 288,0mL, 523,73mmol) ở nhiệt độ 0°C trong điều kiện nitơ. Hỗn hợp phản ứng được để ấm lên đến 25°C và được khuấy trong 2 giờ, trước khi được làm nguội bằng cách bổ sung amoni clorua chứa nước bão hòa (200mL). Hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat (3 x 300mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được làm khô trên natri sulfat và được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm thô 1-(4-flophenyl)but-3-en-1-ol (66,8g, 99%) ở dạng dầu màu vàng. $^1$H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7,32-7,28 (m, 2H), 7,04-7,00 (m, 2H), 5,80-5,73 (m, 1H), 5,17-5,12 (m, 2H), 4,70-4,67 (m, 1H), 2,48-2,46 (m, 2H), 2,44-2,31 (m, 1H).




Bước 2: tert-butyl((1-(4-flophenyl)but-3-en-1-yl)oxy)dimetylsilan

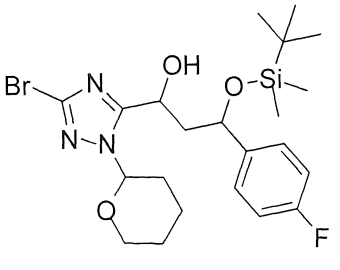
Dung dịch chứa 1-(4-flophenyl)but-3-en-1-ol (66,8g, 401,95mmol) trong diclometan (500mL) được bổ sung imidazol (54,7g, 803,9mmol) và tert-butylclodimetylsilan (72,7g, 482,34mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 16 giờ và được pha loãng với nước (500mL). Hỗn hợp thu được được chiết bằng diclometan (2 x 300mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước muối (500mL), được làm khô trên natri sulfat và được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm thô tert-butyl-[1-(4-flophenyl)but-3-enoxy]-dimetyl-silan (111,0g, 98%) ở dạng dầu nhẹ. $^1$H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7,41-7,37 (m, 2H), 7,14-7,10 (m, 2H),

5,92-5,85 (m, 1H), 5,15-5,11 (m, 2H), 4,81-4,79 (m, 1H), 2,58-2,45 (m, 2H), 1,01 (s, 9H), 0,15 (s, 3H), 0,00 (s, 3H).



Bước 3: 3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-3-(4-flophenyl)propanal

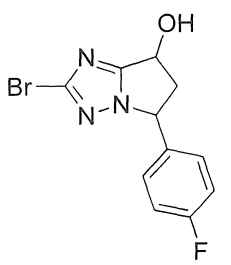
Dung dịch chứa tert-butyl-[1-(4-flophenyl)but-3-enoxy]-dimetyl-silan (110,0g, 392,23mmol) trong nước (500mL) và tetrahydrofuran (500mL) được bổ sung osmi tetraoxit (0,5g, 1,97mmol). Sau khi được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ 25°C, natri periodat (335,6g, 1568,90mmol) được bổ sung với các phần nhỏ trong 2 giờ và hỗn hợp thu được được khuấy trong 2 giờ nữa ở nhiệt độ 25°C. Hỗn hợp này được làm nguội bằng cách bổ sung natri thiosulfat chứa nước bão hòa lạnh (500mL). Hỗn hợp này được khuấy trong 30 phút và sau đó được chiết bằng etyl axetat (3 x 500mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước (500mL), nước muối (500mL), được làm khô trên natri sulfat và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (silica gel, mắt lưới 100-200, etyl axetat 0 đến 2% trong ete dầu mỏ) để thu được 3-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy-3-(4-flophenyl)propanal (70,0g, 63%) ở dạng dầu màu vàng. $^1$HNMR (400Hz, $CDCl_3$) δ 9,95-9,90 (m, 1H), 7,48-7,44 (m, 2H), 7,19-7,15 (m, 2H), 5,37-5,34 (m, 1H), 3,02-2,95 (m, 1H), 2,79-2,77 (m, 1H), 1,01 (s, 9H), 0,19 (s, 3 H), 0,00 (s, 3 H).



Bước 4: 1-(3-bromo-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-3-(4-flophenyl)propan-1-ol

Dung dịch đã được làm lạnh (-78°C) chứa 3,5-dibromo-1-tetrahydropyran-2-yl-1,2,4-triazol (70,1g, 225,32mmol) trong tetrahydrofuran (500mL) được bổ sung từng

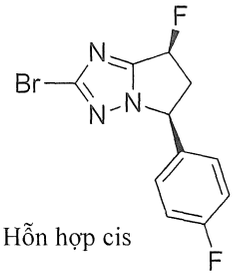
giọt n-butyllithi (2,5M trong hexan, 98,2mL, 245,37mmol) trong điều kiện nitơ. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong 30 phút và dung dịch chứa 3-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy-3-(4-flophenyl)propanal (63,0g, 223,06mmol) trong tetrahydrofuran (50mL) được bổ sung từng giọt vào. Sau khi bổ sung, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong 1,5 giờ và được làm nguội bằng cách bổ sung amoni clorua chứa nước bão hòa (500mL). Hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat (2 x 500mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được làm khô trên natri sulfat và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (silica gel, mắt lưới 100-200, etyl axetat 0 đến 12% trong ete dầu mỏ) để thu được 1-(5-bromo-2-tetrahydropyran-2-yl-1,2,4-triazol-3-yl)-3-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy-3-(4-flophenyl) propan-1-ol (95,0g, 83%) ở dạng dầu màu vàng.




Bước 5: 2-bromo-5-(4-flophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-7-ol

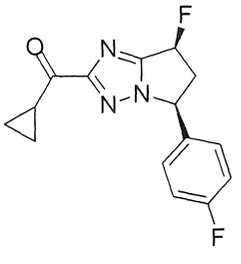
Hỗn hợp của 1-(5-bromo-2-tetrahydropyran-2-yl-1,2,4-triazol-3-yl)-3-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy-3-(4-flophenyl)propan-1-ol (40,0g, 77,75mmol) và axit 2,2,2-trifloaxetic (150mL, 1554,9mmol) được khuấy ở nhiệt độ 55°C trong 8 giờ và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được pha loãng với etyl axetat (300mL) và độ pH được điều chỉnh đến pH = 9 bằng cách bổ sung natri bicarbonat chứa nước bão hòa. Hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat (2 x 300mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước (150mL), nước muối (150mL), được làm khô trên natri sulfat và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (silica gel, mắt lưới 100-200, etyl axetat 20 đến 33% trong ete dầu mỏ) để thu được 2-bromo-5-(4-flophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-7-ol (23,5g, 100%) ở dạng chất rắn màu vàng. LCMS $R_T$ = 0,679 phút, m/z = 300,0 $[M+H]^+$.

LCMS (axetonitril 5 đến 95% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 1,5 phút) thời gian lưu lại 0,679 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 300,0.




Bước 6: cis-2-bromo-7-flo-5-(4-flophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4] triazol

Dung dịch đã được làm lạnh (0°C) chứa 2-bromo-5-(4-flophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-7-ol (6,0g, 20,13mmol) trong diclometan (50mL) được bổ sung dietylamino lưu huỳnh triflorua (10,7mL, 80,51mmol) trong diclometan (8mL). Sau khi được khuấy trong 30 phút, hỗn hợp được rót vào nước đá (100mL). Hỗn hợp thu được được chiết bằng diclometan (2 x 100mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được làm khô trên natri sulfat và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (silica gel, mắt lưới 100-200, etyl axetat 0 đến 12% trong ete dầu mỏ) để thu được cis-2-bromo-7-flo-5-(4-flophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol (2,1g, 35%) ở dạng chất rắn màu vàng nhạt. $^1$HNMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7,26-7,23 (m, 2H), 7,12-7,08 (m, 2H), 6,07-5,91 (m, 1 H), 5,45-5,42 (m, 1H), 3,64-3,52 (m, 1H), 2,92-2,85 (m, 1H).




Bước 7: Xyclopropyl-[(5S,7S)-7-flo-5-(4-flophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4] triazol-2-yl]metanon

Dung dịch chứa N-metoxy-N-metyl-xyclopropancarboxamit (378mg, 2,94mmol) và cis-2-bromo-7-flo-5-(4-flophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol (400mg, 1,34mmol) trong tetrahydrofuran (15mL) được bổ sung isopropylmagie clorua (2,0M trong tetrahydrofuran, 2,66mL, 5,34mmol) ở nhiệt độ 0°C trong môi trường khí nitơ. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 8 giờ và được làm nguội bằng cách bổ sung amoni clorua chứa nước bão hòa (10mL). Hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat (3 x 50mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được làm khô trên

natri sulfat và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp TLC điều chế (etyl axetat 30% trong ete dầu mỏ, $R_f$ = 0,25) để thu được xyclopropyl-[cis-7-flo-5-(4-flophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl] metanon (180mg, 47%) ở dạng chất rắn màu vàng xám. LCMS $R_T$ = 0,733 phút, m/z = 290,1 $[M+H]^+$.

LCMS (axetonitril 5 đến 95% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 1,5 phút) thời gian lưu lại 0,733 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 290,1.

Hỗn hợp cis này còn được tách bằng phương pháp SFC không đối xứng thành hợp chất được phân bố tùy ý:

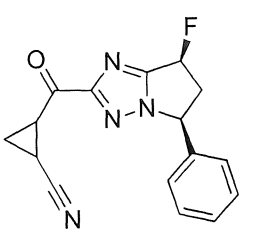
xyclopropyl-[(5S,7S)-7-flo-5-(4-flophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b] [1,2,4]triazol-2-yl]metanon (pic 2, thời gian lưu lại = 3,981 phút) (71mg, 39%) ở dạng chất rắn màu trắng. $^1$H NMR (400MHz, $CD_3OD$) δ 7,36-7,32 (m, 2H), 7,19-7,14 (m, 2H), 6,20-6,04 (m, 1H), 5,65-5,65 (m, 1H), 3,83-3,69 (m, 1H), 3,10-2,97 (m, 1H), 2,89-2,77 (m, 1H), 1,20-1,09 (m, 4H). LCMS $R_T$ = 0,833 phút, *m/z* = 289,9 $[M + H]^+$.

LCMS (axetonitril 5 đến 95% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 1,5 phút) thời gian lưu lại 0,833 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 289,9.

Chất đồng phân 5R,7R cũng được gom (pic 1, thời gian lưu lại = 3,439 phút) (65mg, 36%) ở dạng chất rắn màu trắng.

Điều kiện SFC: Cột: ChiralPak AD-3 đường kính trong 150×4,6mm, 3µm Pha động: A: $CO_2$ B: etanol (DEA 0,05%) Gradien: từ 5% đến 40% của B trong 5,5 phút và giữ 40% trong 3 phút, sau đó 5% của B trong 1,5 phút Tốc độ dòng chảy: 2,5 mL/phút, Nhiệt độ cột: 40°C.

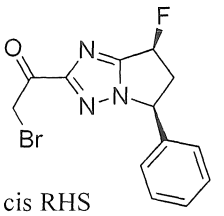
Phương pháp 65




Hỗn hợp cis RHS

Ví dụ 86

2-(rac-(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carbonyl) xyclopropancarbonitril

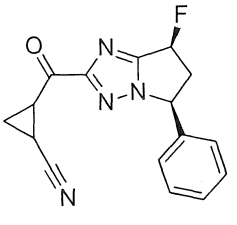



Hỗn hợp cis RHS

Bước 1: 2-bromo-1-(rac-(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4] triazol-2-yl)etanon

Hỗn hợp của 1-[rac-(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]etanon (250mg, 1,02mmol) trong axit axetic (3mL) được bổ sung pyridin hydrobromua perbromua (370mg, 1,16mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 3 giờ và được pha loãng với etyl axetat (40mL). Dung dịch được rửa bằng nước (2 x 20mL), được làm khô trên natri sulfat và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (silica gel, mắt lưới 100-200, etyl axetat 0 đến 50% trong ete dầu mỏ) để thu được 2-bromo-1-[rac-(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]etanon (185mg, 56%) ở dạng dầu màu vàng. LCMS $R_T$ = 0,771 phút, *m/z* = 326,0 $[M+H]^+$.

LCMS (axetonitril 5 đến 95% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 1,5 phút) thời gian lưu lại 0,771 phút, $ESI^+$ trên thực tế [M+H] = 326,0.




Hỗn hợp cis RHS

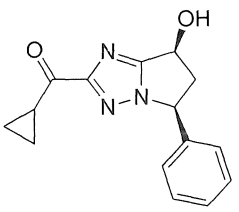
Bước 2: 2-(rac-(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carbonyl)xyclopropancarbonitril

Hỗn hợp của 2-bromo-1-[rac-(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]etanon (120mg, 0,37mmol) trong tetrahydrofuran (2mL) và dimetyl sulfoxit (0,5mL) được bổ sung 1,4-diazabixyclo[2.2.2.]octan (53mg, 0,48mmol). Sau khi được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 30 phút, hỗn hợp được bổ sung natri carbonat (76mg, 0,72mmol) và acrylonitril (6,2mL, 94,23mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ 90°C trong 20 giờ và được pha loãng với etyl axetat (40mL). Dung dịch được rửa bằng nước (2 x 20mL), được làm khô trên natri sulfat và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp RP-HPLC

(nước (amoniac hydroxit 0,05% thể tích/thể tích)- axetonitril 30-60%) thu được 2-[rac-(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carbonyl] xyclopropancarbonitril phân bố tùy ý (3mg, 3%) ở dạng chất rắn màu trắng. $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,46-7,42 (m, 3H), 7,31-7,27 (m, 2H), 6,15-5,99 (m, 1H), 5,56-5,53 (m, 1H), 3,72-3,67 (m, 2H), 3,07-3,03 (m, 1H), 2,21-2,08 (m, 1H), 1,75-1,70 (m, 1H), 1,68-1,57 (m, 1H). LCMS $R_T$ = 0,818 phút, *m/z* = 296,9 $[M+H]^+$.

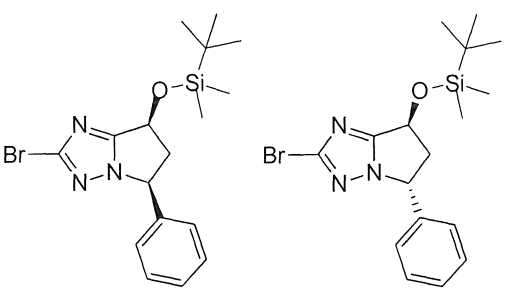
LCMS (axetonitril 5 đến 95% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 1,5 phút) thời gian lưu lại 0,771 phút, $ESI^+$ trên thực tế [M+H] = 296,9.

Phương pháp 66




Ví dụ 87

Xyclopropyl-[(5S,7S)-7-hydroxy-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon

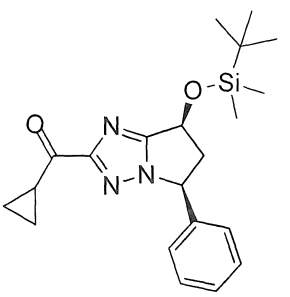



Bước 1: (cis)-2-bromo-7-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo [1,2-b][1,2,4]triazol và (trans)-2-bromo-7-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol

Hỗn hợp của 2-bromo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-7-ol (1000mg, 3,57mmol) và trietylamin (1083mg, 10,71mmol) trong diclometan (50mL) được bổ sung tert-butyldimetylsilyl triflometansulfonat (1415mg, 5,35mmol). Hỗn hợp này được khuấy trong 14 giờ ở nhiệt độ 25°C và được pha loãng với nước (50mL). Dung dịch thu được được chiết bằng diclometan (2 x 100mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước muối (100mL), được làm khô trên natri sulfat và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (silica gel, mắt lưới 100-200, etyl axetat 0 đến 30% trong ete dầu mỏ) để thu được:

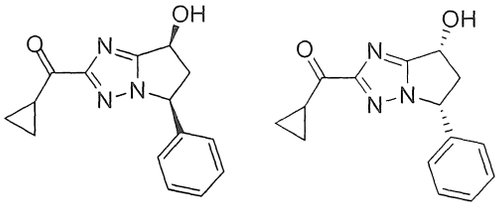
(trans)-2-bromo-7-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4] triazol (870mg, 62%) ở dạng chất rắn màu vàng. $^1$H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ7,41-7,36 (m, 5H), 5,31-5,28 (m, 1H), 5,26-5,23 (m, 1H), 3,47-3,40 (m, 1H), 2,58-2,52 (m,1H), 0,99 (s, 9H), 0,23 (s, 3H), 0,20 (s, 3H).

(cis)-2-bromo-7-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo [1,2-b][1,2,4] triazol (430mg, 31%) ở dạng dầu không màu. $^1$H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7,49-7,35 (m, 3H), 7,11-7,10 (m, 2H), 5,61-5,58 (m, 1H), 5,33-5,30 (m, 1H), 3,00-2,96 (m, 1H), 2,90-2,83 (m, 1H), 0,93 (s, 9H), 0,23 (s, 3H), 0,19 (s, 3H).




Bước 2: [cis-7-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]-xyclopropyl-metanon

Dung dịch chứa N-metoxy-n-metyl-xyclopropancarboxamit (242mg, 1,88mmol) và (cis)-2-bromo-7-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo [1,2-b][1,2,4] triazol (370mg, 0,94mmol) trong tetrahydrofuran (2mL) được bổ sung isopropylmagie clorua (2,0M trong tetrahydrofuran, 1,41mL, 2,81mmol) ở nhiệt độ 0°C trong môi trường khí nitơ. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 1 giờ và được làm nguội bằng cách bổ sung amoni clorua chứa nước bão hòa (50mL). Hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat (3 x 30mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được làm khô trên natri sulfat và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (silica gel, mắt lưới 100-200, etyl axetat 0 đến 40% trong ete dầu mỏ) để thu được [cis-7-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]-xyclopropyl-metanon (220mg, 61%) ở dạng dầu màu vàng. $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,36-7,34 (m, 5H), 5,39-5,36 (m, 1H), 5,29-5,28 (m, 1H), 3,54-3,48(m, 1H), 3,08-3,05 (m, 1H). 2,65-2,61 (m, 1H), 1,30-1,28 (m, 2H), 1,07-1,02 (m, 2H), 0,91 (s, 9H), 0,24 (s, 3H), 0,22 (s, 3H).



Bước 3: Xyclopropyl-[(5S,7S)-7-hydroxy-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon và xyclopropyl-[(5R,7R)-7-hydroxy-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4] triazol-2-yl]metanon

Dung dịch chứa [cis-7-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]-xyclopropyl-metanon (200mg, 0,52mmol) trong tetrahydrofuran (10mL) được bổ sung tetrabutylamoni florua (1,0M trong tetrahydrofuran, 2,09mL, 2,09mmol) ở nhiệt độ 25°C. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 14 giờ và được pha loãng với diclometan (30mL). Hỗn hợp thu được được rửa bằng nước (20mL), nước muối (20mL), được làm khô trên natri sulfat và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (silica gel, mắt lưới 100-200, etyl axetat 0 đến 90% trong ete dầu mỏ) để thu được xyclopropyl-[cis-7-hydroxy-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon (95mg, 67%) ở dạng chất rắn màu trắng. $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,42-7,36 (m, 5H), 5,46-5,40 (m, 2H), 4,79-4,78(d, 1H), 3,64-3,58 (m, 1H). 3,00-2,98 (m, 1H), 2,81-2,76 (m, 1H), 1,31-1,27 (m, 2H), 1,07– 1,03 (m, 2H).

Hỗn hợp cis này còn được tách bằng phương pháp SFC không đối xứng để thu được hợp chất phân bố tùy ý

xyclopropyl-[(5S,7S)-7-hydroxy-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4] triazol-2-yl]metanon (pic 1 thời gian lưu lại = 3,345 phút) (22,2mg, 24%) ở dạng chất rắn màu trắng. $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,43-7,36 (m, 5H), 5,44-5,41 (m, 2H), 4,81 (s, 1H), 3,65-3,60 (m, 1H), 2,99-2,96 (m, 1H), 2,82-2,76 (m, 1H), 1,30-1,29 (m, 2H), 1,06-1,03 (m, 2H). LCMS $R_T$ = 2,061 phút, *m/z* = 270,2 $[M + H]^+$.

LCMS (axetonitril 10 đến 80% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 7,0 phút) thời gian lưu lại 2,061 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 270,2.

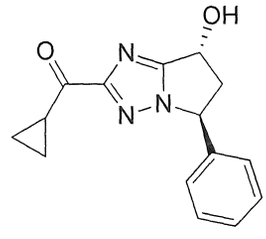
xyclopropyl-[(5R,7R)-7-hydroxy-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon (pic 2, thời gian lưu lại = 3,975 phút) (32,2mg, 35%) ở dạng chất rắn màu trắng. $^1$H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7,43-7,34 (m, 5H), 5,44-5,39 (m,

2H), 3,65-3,57 (m, 1H), 3,07-3,00 (m, 1H), 2,79-2,74 (m, 1H), 1,31-1,28 (m, 2H), 1,07-1,04 (m, 2H). LCMS $R_T$ = 0,896 phút, *m/z* = 270,2 $[M + H]^+$.

LCMS (axetonitril 10 đến 80% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 2,0 phút) thời gian lưu lại 0,896 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 270,2.

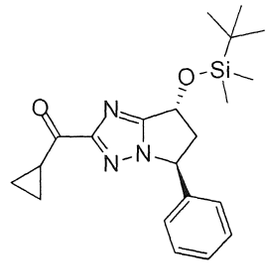
Điều kiện SFC: Cột: OD (250mm*30mm, 5μm) pha động: A: $CO_2$ B: 0,1% $NH_3H_2O$ EtOH Gradien: 40% của B. Tốc độ dòng chảy: 60 mL/phút; Nhiệt độ cột: 40°C.

Phương pháp 67




Ví dụ 88

Xyclopropyl-[(5S,7R)-7-hydroxy-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon

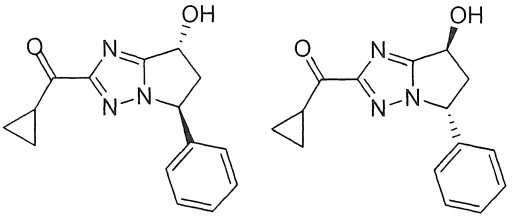



Bước 1: [trans-7-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]-xyclopropyl-metanon

Dung dịch chứa N-metoxy-N-metyl-xyclopropancarboxamit (47mg, 0,36mmol) và [trans-2-bromo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-7-yl]oxy-tert-butyl-dimetyl-silan (100mg, 0,25mmol) trong tetrahydrofuran (10mL) được bổ sung isopropylmagie clorua (2,0M trong tetrahydrofuran, 0,3mL, 0,60mmol) ở nhiệt độ 0°C trong môi trường khí nitơ. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 1 giờ và được làm nguội bằng cách bổ sung amoni clorua chứa nước bão hòa (50mL). Hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat (3 x 30mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được làm khô trên natri sulfat và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp TLC điều chế (etyl axetat 30% trong ete dầu mỏ, $R_f$ = 0,5) để thu được [trans-7-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]

triazol-2-yl]-xyclopropyl-metanon (50mg, 51%) ở dạng dầu không màu. LCMS $R_T$ = 1,008 phút, *m/z* = 384,2 $[M + H]^+$.

LCMS (axetonitril 10 đến 80% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 1,5 phút) thời gian lưu lại 1,008 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 384,2.



Bước 2: Xyclopropyl-[(5S,7R)-7-hydroxy-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b] [1,2,4] triazol-2-yl]metanon và xyclopropyl-[(5R,7S)-7-hydroxy-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon

Dung dịch chứa [trans-7-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]-xyclopropyl-metanon (50mg, 0,13mmol) trong tetrahydrofuran (5mL) được bổ sung tetrabutylamoni florua (1,0M trong tetrahydrofuran, 0,52mL, 0,52mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 14 giờ và được pha loãng với diclometan (20mL). Dung dịch được rửa bằng nước (10mL), nước muối (10mL), được làm khô trên natri sulfat và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp TLC điều chế (metanol 2,5% trong diclometan, $R_f$ = 0,5) để thu được xyclopropyl-[(trans)-7-hydroxy-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon (20mg, 57%) ở dạng dầu không màu. $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,43-7,38 (m, 3H), 7,19-7,17 (m, 2H), 5,76-5,73 (m, 1H), 5,54-5,52 (m, 1H), 3,29-3,25 (m, 1H), 3,03-3,00 (m, 2H), 1,31-1,28 (m, 2H), 1,06-1,03(m, 2H).

Hỗn hợp trans này (70mg từ một mẻ khác) còn được tách bằng phương pháp SFC không đối xứng để thu được hợp chất phân bố tùy ý:

xyclopropyl-[(5S,7R)-7-hydroxy-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4] triazol-2-yl]metanon (pic 1, thời gian lưu lại = 3,515 phút) (10,5mg, 15%) ở dạng chất rắn màu trắng. $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,44-7,38 (m, 3H), 7,20-7,18 (m, 2H), 5,76-5,73 (m, 1H), 5,70-5,62 (m, 1H), 5,52-5,49 (m, 1H), 3,29-3,25 (m, 1H), 3,01-2,96 (m, 2H), 1,32-1,26 (m, 2H), 1,06-1,04 (m, 2H). LCMS $R_T$ = 0,906 phút, *m/z* = 270,2 $[M + H]^+$.

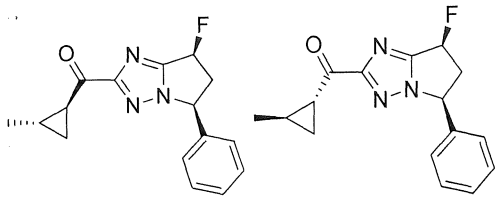
LCMS (axetonitril 10 đến 80% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 2,0 phút) thời gian lưu lại 0,906 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 270,2.

Xyclopropyl-[(5R,7S)-7-hydroxy-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4] triazol-2-yl]metanon (pic 2, thời gian lưu lại = 3,729 phút) (17,0mg, 24%) ở dạng chất rắn màu trắng. $^1$H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7,44-7,38 (m, 3H), 7,20-7,18 (m, 2H), 5,76-5,73 (m, 1H), 5,65 (brs, 1H), 5,51-5,50 (m, 1H), 3,28-3,25 (m, 1H), 3,01-2,96 (m, 2H), 1,32-1,26 (m, 2H), 1,06-1,04 (m, 2H). LCMS $R_T$ = 0,905 phút, *m/z* = 270,2 [M + H]$^+$.

LCMS (axetonitril 10 đến 80% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 2,0 phút) thời gian lưu lại 0,905 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 270,2.

Điều kiện SFC: Cột: ChiralPak AD-3 đường kính trong 150×4,6mm, 3µm Pha động: A: $CO_2$ B: IPA (DEA 0,05%) Gradien: từ 5% đến 40% của B trong 5,5 phút và giữ 40% trong 3 phút, sau đó 5% của B trong 1,5 phút Tốc độ dòng chảy: 25 mL/phút Nhiệt độ cột: 40°C.

Phương pháp 68



Ví dụ 89

[(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]-[(1S,2S)-2-metylxyclopropyl]metanon & [(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]-[(1R,2R)-2-metylxyclopropyl]metanon

[(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]-[rac-(1S,2S)-2-metylxyclopropyl]metanon raxemic (hỗn hợp trans LHS) (80mg) còn được tách bằng phương pháp SFC không đối xứng để thu được hợp chất phân bố tùy ý:

[(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]-[(1S,2S)-2-metylxyclopropyl]metanon (Pic 1, Thời gian lưu lại = 3,714 phút) (28mg, 35%, độ dư đồng phân đối ảnh: 96,1%) ở dạng chất rắn màu trắng. $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 7,45-7,38 (m, 3H), 7,29-7,26 (m, 2H), 6,19-6,17 (m, 0,5H), 6,05-6,03 (m, 0,5H), 5,67-5,62 (m, 1H), 3,81-3,71 (m, 1H), 2,89-2,75 (m, 2H), 1,62-1,54 (m, 1H),

1,45-1,39 (m, 1H), 1,18 (d, $J$ = 6,4 Hz, 3H), 0,99-0,96 (m, 1H). LC-MS $R_T$ = 0,756 phút, $m/z$ = 286,1 $[M+H]^+$.

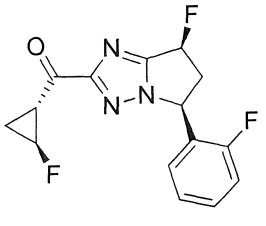
LCMS (axetonitril 5 đến 95% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 1,5 phút) thời gian lưu lại 0,756 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 286,1.

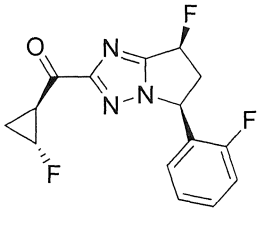
[(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]-[(1R,2R)-2-metylxyclopropyl]metanon (Pic 2, Thời gian lưu lại = 3,901 phút) (48mg, 60%, độ dư đồng phân đối ảnh: 86%) ở dạng chất rắn màu trắng. $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 7,44-7,40 (m, 3H), 7,29-7,27 (m, 2H), 6,20-6,16 (m, 0,5H), 6,06-6,02 (m, 0,5H), 5,67-5,61 (m, 1H), 3,79-3,73 (m, 1H), 2,89-2,74 (m, 2H), 1,64-1,60 (m, 1H), 1,44-1,39 (m, 1H), 1,17 (d, $J$ = 6,0 Hz, 3H), 1,00-0,95 (m, 1H). LC-MS $R_T$ = 0,757 phút, $m/z$ = 286,1 $[M+H]^+$.

LCMS (axetonitril 5 đến 95% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 1,5 phút) thời gian lưu lại 0,757 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 286,1

Điều kiện SFC: Cột: AD (250mm*30mm, 5μm); Pha động: A: $CO_2$ B: 0,1% $NH_3H_2O$ EtOH; Gradien: từ 25% đến 25% của B; Tốc độ dòng chảy: 50 mL/phút Nhiệt độ cột: 40°C.

Phương pháp 69





Ví dụ 90

[(1R,2S)-2-floxyclopropyl]-[(5S,7S)-7-flo-5-(2-flophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon và [(1S,2R)-2-floxyclopropyl]-[(5S,7S)-7-flo-5-(2-flophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon

Dung dịch chứa trans-2-flo-N-metoxy-N-metyl-xyclopropancarboxamit (hỗn hợp trans) (245mg, 1,65mmol) và (5S,7S)-2-bromo-7-flo-5-(2-flophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol (250mg, 0,85mmol) trong tetrahydrofuran (10mL) được bổ sung isopropylmagieclorua (2,1mL, 4,15mmol, 2M trong tetrahydrofuran) ở nhiệt độ 0°C trong môi trường khí nitơ. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội bằng cách bổ sung nước (10mL) và được chiết bằng

etyl axetat (3 x 20mL). Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp TLC điều chế (etyl axetat 33% trong ete dầu mỏ, $R_f$ = 0,6) để thu được [(1S,2R)-2-floxyclopropyl]-[(5S,7S)-7-flo-5-(2-flophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon (hỗn hợp trans) (105mg, 41%) ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS $R_T$ = 0,739 phút, m/z = 308,1 $[M+H]^+$.

LCMS (axetonitril 5 đến 95% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 1,5 phút) thời gian lưu lại 0,739 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 308,1.

Hỗn hợp trans nêu trên còn được tách bằng phương pháp SFC không đối xứng để thu được hợp chất phân bố tùy ý:

[(1R,2S)-2-floxyclopropyl]-[(5S,7S)-7-flo-5-(2-flophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrolo [1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon (pic 1, thời gian lưu lại = 2,773 phút) (48,1mg, 45%) ở dạng chất rắn màu trắng. $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 7,48-7,42 (m, 1H), 7,25-7,13 (m, 3H), 6,22-6,06 (m, 1H), 5,93-5,89 (m, 1H), 5,01-4,87 (m, 0,5H), 4,85-4,82 (m, 0,5H), 3,88-3,75 (m, 1H), 3,51-3,42 (m, 1H), 2,93-2,81 (m, 1H), 1,75-1,64 (m, 1H), 1,62-1,54 (m, 1H). LC-MS $R_T$ = 0,852 phút, *m/z* = 308,0 $[M+H]^+$.

LCMS (axetonitril 5 đến 95% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 1,5 phút) thời gian lưu lại 0,852 phút, $ESI^+$ trên thực tế [M+H] = 308,0.

Điều kiện SFC: Cột: Chiralcel OD-3 đường kính trong 150×4,6mm, 3μm Pha động: A: CO2 B: etanol (DEA 0,05%) Gradien: từ 5% đến 40% của B trong 5 phút và giữ 40% trong 2,5 phút, sau đó 5% của B trong 2,5 phút Tốc độ dòng chảy: 2,5mL/phút Nhiệt độ cột: 35°C

Mẻ hỗn hợp trans lớn hơn (215mg, 0,70mmol) được tách bằng phương pháp SFC không đối xứng để thu được:

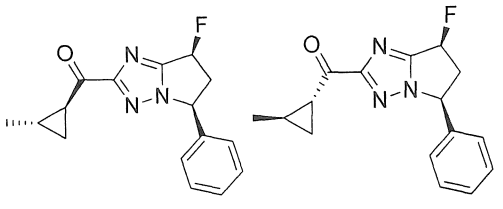
[(1S,2R)-2-floxyclopropyl]-[(5S,7S)-7-flo-5-(2-flophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrolo [1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon (pic 1, thời gian lưu lại = 2,445 phút) (19,5mg, 9%) ở dạng chất rắn màu trắng. $^1$H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7,40-7,38 (m, 1H), 7,18-7,15 (m, 2H), 6,98-6,97 (m, 1H), 6,13-6,11 (m, 0,5H), 5,99-5,98 (m, 0,5H), 5,87-5,85 (m, 1H), 5,05-5,04 (m, 0,5H), 4,89-4,88 (m, 0,5H), 3,73-3,67 (m, 1H), 3,58-3,54 (m,

1H), 3,01-2,95 (m, 1H), 1,72-1,65 (m, 2H). LC-MS $R_T$ = 1,763 phút, *m/z* = 308,1 $(M+H)^+$.

LCMS (axetonitril 10 đến 80% trong nước + amoniac 0,1% nước trong 3,0 phút) thời gian lưu lại 1,763 phút, $ESI^+$ trên thực tế [M+H] = 308,1. Lưu ý: chất đồng phân 1R,2S là pic 2 (thời gian lưu lại = 2,728 phút) trong điều kiện AD SFC.

Điều kiện SFC: Cột: Daicel Chiralpak AD-H (250mm*30mm, 5µm) Pha động: A: CO2 B: etanol (0,1% $NH_3H_2O$ metanol) Gradien: từ 15% đến 15% của B trong 5 phút và giữ 40% trong 2,5 phút, sau đó 5% của B trong 2,5 phút Tốc độ dòng chảy: 2,5mL/phút Nhiệt độ cột: 35°C.

Phương pháp 70



Ví dụ 91

[(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]-[(1S,2S)-2-metylxyclopropyl]metanon & [(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]-[(1R,2R)-2-metylxyclopropyl]metanon

[(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]-[rac-(1S,2S)-2-metylxyclopropyl]metanon raxemic (hỗn hợp trans LHS) (80mg) còn được tách bằng phương pháp SFC không đối xứng để thu được hợp chất phân bố tùy ý:

[(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]-[(1S,2S)-2-metylxyclopropyl]metanon (Pic 1, Thời gian lưu lại = 3,714 phút) (28mg, 35%, độ dư đồng phân đối ảnh: 96,1%) ở dạng chất rắn màu trắng. $^1H$ NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 7,45-7,38 (m, 3H), 7,29-7,26 (m, 2H), 6,19-6,17 (m, 0,5H), 6,05-6,03 (m, 0,5H), 5,67-5,62 (m, 1H), 3,81-3,71 (m, 1H), 2,89-2,75 (m, 2H), 1,62-1,54 (m, 1H), 1,45-1,39 (m, 1H), 1,18 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 0,99-0,96 (m, 1H). LC-MS $R_T$ = 0,756 phút, *m/z* = 286,1 $[M+H]^+$.

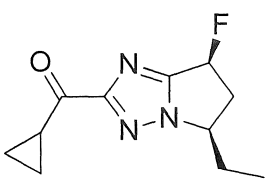
LCMS (axetonitril 5 đến 95% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 1,5 phút) thời gian lưu lại 0,756 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 286,1.

[(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]-[(1R,2R)-2-metylxyclopropyl]metanon (Pic 2, Thời gian lưu lại = 3,901 phút) (48mg, 60%, độ dư đồng phân đối ảnh: 86%) ở dạng chất rắn màu trắng. $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 7,44-7,40 (m, 3H), 7,29-7,27 (m, 2H), 6,20-6,16 (m, 0,5H), 6,06-6,02 (m, 0,5H), 5,67-5,61 (m, 1H), 3,79-3,73 (m, 1H), 2,89-2,74 (m, 2H), 1,64-1,60 (m, 1H), 1,44-1,39 (m, 1H), 1,17 (d, $J$ = 6,0 Hz, 3H), 1,00-0,95 (m, 1H). LC-MS $R_T$ = 0,757 phút, $m/z$ = 286,1 $[M+H]^+$.

LCMS (axetonitril 5 đến 95% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 1,5 phút) thời gian lưu lại 0,757 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 286,1

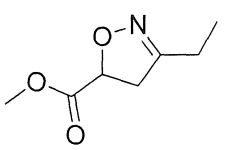
Điều kiện SFC: Cột: AD (250mm*30mm, 5µm); Pha động: A: $CO_2$ B: 0,1% $NH_3H_2O$ EtOH; Gradien: từ 25% đến 25% của B; Tốc độ dòng chảy: 50 mL/phút Nhiệt độ cột: 40°C.

Phương pháp 71



Ví dụ 92

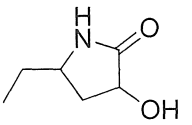
Xyclopropyl-[(5R,7S)-5-etyl-7-flo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon



Bước 1: Etyl 3-etyl-4,5-dihydroisoxazol-5-carboxylat

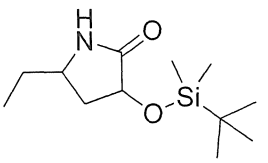
Dung dịch chứa etyl acrylat (89,6mL, 841,85mmol), di-tert-butyldicarbonat (58,0mL, 252,55mmol) và 4-dimetylaminopyridin (2,1g, 16,84mmol) trong axetonitril (50mL) được bổ sung dung dịch chứa 1-nitropropan (15,1mL, 168,37mmol) ở nhiệt độ 25°C. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 5 giờ và được làm nguội bằng cách bổ sung dung dịch amoni clorua bão hòa (80mL). Hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat (3 x 100mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được làm khô trên natri sulfat và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh (silica gel, mắt lưới 100 - 200, etyl axetat 0 đến 10% trong ete dầu mỏ) để thu

được etyl 3-etyl-4,5-dihydroisoxazol-5-carboxylat (25,5g, 88%) ở dạng dầu không màu. $^1$H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 4,94-4,86 (m, 1H), 4,24-4,13 (m, 2H), 3,21-3,14 (m, 2H), 2,40-2,29 (m, 2H), 1,30-1,24 (m, 3H), 1,16-1,11(m, 3H).



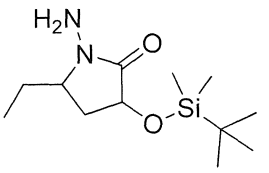
Bước 2: 5-etyl-3-hydroxy-pyrolidin-2-on

Hỗn hợp của etyl 3-etyl-4,5-dihydroisoxazol-5-carboxylat (15,0g, 87,62mmol) và paladi (10% trên cacbon, 6,7g) trong etanol (300mL) được khuấy trong môi trường khí hydro (50psi - 3,4474 bar) ở nhiệt độ 40°C trong 16 giờ và được lọc. Dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm thô 5-etyl-3-hydroxy-pyrolidin-2-on (11,0g, 97%) ở dạng dầu không màu.



Bước 3: 3-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy-5-etyl-pyrolidin-2-on

Dung dịch chứa 5-etyl-3-hydroxy-pyrolidin-2-on (11,0g, 85,17mmol) trong diclometan (200mL) được bổ sung imidazol (11,6g, 170,33mmol) và tert-butyldimetylclosilan (19,2g, 127,75mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 16 giờ và được lọc. Dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (silica gel, mắt lưới 100 - 200, etyl axetat 0 đến 30% trong ete dầu mỏ) để thu được 3-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy-5-etyl-pyrolidin-2-on (10,0g, 48%) ở dạng dầu không màu.

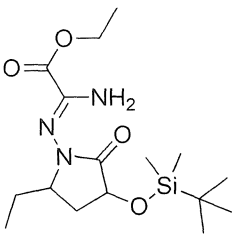


Bước 4: 1-amino-3-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy-5-etyl-pyrolidin-2-on

Dung dịch chứa 3-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy-5-etyl-pyrolidin-2-on (10,0g, 41,08mmol) trong N,N-dimetylformamit (200mL) được bổ sung natri hydrua (60%, 2,5g, 61,62mmol). Sau khi được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 20 phút, hỗn hợp được bổ

sung O-(diphenylphosphoryl) hydroxylamin (14,4g, 61,62mmol) và được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc và dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm thô (1-amino-3-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy-5-etyl-pyrolidin-2-on (10,0g, 94%) ở dạng dầu màu vàng. LCMS RT = 1,130 phút, m/z = 259,2 $[M + H]^+$.

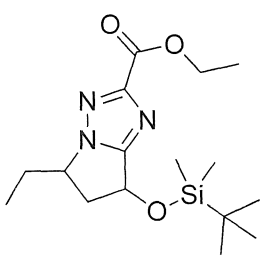
LCMS (axetonitril 10 đến 80% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 2,0 phút) thời gian lưu lại 1,130 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 259,2.



Bước 5: Etyl 2-[[3-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy-5-etyl-2-oxo-pyrolidin-1-yl]amino]-2-imino-axetat

Hỗn hợp của 1-amino-3-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy-5-etyl-pyrolidin-2-on (10,0g, 38,7mmol) và etyl 2-etoxy-2-imino-axetat (14,0g, 96,74mmol) trong etanol (250mL) được khuấy ở nhiệt độ 90°C trong 16 giờ và được lọc. Dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm thô etyl 2-[[3-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy-5-etyl-2-oxo-pyrolidin-1-yl]amino]-2-imino-axetat (13,0g, 94%) ở dạng dầu màu vàng. LCMS RT = 1,148 phút, m/z = 358,3 $[M + H]^+$.

LCMS (axetonitril 10 đến 80% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 2,0 phút) thời gian lưu lại 1,148 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 358,3.

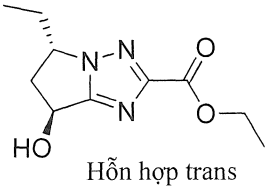


Bước 6: Etyl 7-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy-5-etyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxylat

Hỗn hợp của etyl 2-[[3-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy-5-etyl-2-oxo-pyrolidin-1-yl]amino]-2-imino-axetat (13,0g, 36,36mmol) và axit p-toluensulfonic (7,5g,

43,63mmol) trong toluen (250mL) được khuấy ở nhiệt độ 120°C trong 16 giờ và được lọc. Dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm thô etyl 7-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy-5-etyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxylat (12,0g, 97%) ở dạng dầu màu vàng. LCMS RT = 0,823 phút, m/z = 340,2 $[M + H]^+$.

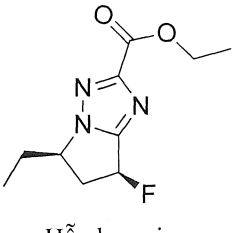
LCMS (axetonitril 5 đến 95% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 1,5 phút) thời gian lưu lại 0,823 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 340,2.




Hỗn hợp trans

Bước 7: Etyl trans-5-etyl-7-hydroxy-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxylat

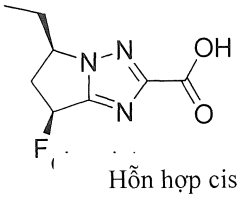
Dung dịch chứa etyl 7-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy-5-etyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxylat (12,0g, 35,35mmol) trong tetrahydrofuran (200mL) được bổ sung tetrabutylamoni florua (1,0M trong tetrahydrofuran, 35,35mL, 35,35mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 40°C trong 16 giờ và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được pha loãng với nước (70mL) và được chiết bằng etyl axetat (3 x 70mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (silica gel, mắt lưới 100 - 200, etyl axetat 0 đến 100% trong ete dầu mỏ) để thu được etyl trans-5-etyl-7-hydroxy-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxylat (2,3g, 29%) ở dạng dầu màu đỏ xám (cùng với chất đồng phân cis (2,8g, 35%)). $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5,32-5,27 (m, 1H), 4,49-4,43 (m, 3H), 3,24-3,17 (m, 1H), 2,41-2,36 (m, 1H), 2,21-2,12 (m, 1H), 1,94-1,84 (m, 1H), 1,36 (t, $J$ = 7,2 Hz, 3H), 1,03 (t, $J$ = 7,2 Hz, 3H).




Hỗn hợp cis

Bước 8: Etyl cis-5-etyl-7-flo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxylat

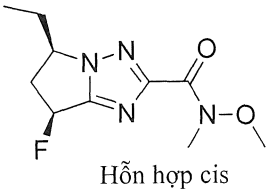
Dung dịch chứa etyl trans-5-etyl-7-hydroxy-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxylat (2,3g, 10,21mmol) trong diclometan (50mL) được bổ sung từng giọt dietylamino lưu huỳnh triflorua (6,6g, 40,85mmol) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 2 giờ và được làm nguội bằng cách bổ sung dung dịch natri bicarbonat bão hòa (20mL). Hỗn hợp này được chiết bằng diclometan (3 x 50mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước muối (50mL), được làm khô trên natri sulfat và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (silica gel, mắt lưới 100 - 200, etyl axetat 0 đến 50% trong ete dầu mỏ) để thu được etyl cis-5-etyl-7-flo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxylat (800mg, 34%) ở dạng dầu màu vàng. $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,00-5,78 (m, 1H), 4,53-4,37 (m, 3H), 3,35-3,16 (m, 1H), 2,69-2,54 (m, 1H), 2,13-2,05 (m, 1H), 1,98-1,91 (m, 1H), 1,43 (t, $J$ = 7,2 Hz, 3H), 1,02 (t, $J$ = 7,6 Hz, 3H).




Hỗn hợp cis

Bước 9: Axit cis-5-etyl-7-flo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxylic

Hỗn hợp của etyl cis-5-etyl-7-flo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxylat (200mg, 0,88mmol) trong tetrahydrofuran (3mL), nước (2mL) và metanol (1mL) được bổ sung lithi hydroxit monohydrat (148mg, 3,52mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 16 giờ và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được pha loãng với nước đá (20mL) và độ pH được điều chỉnh đến pH = 3 bằng cách bổ sung axit clohydric chứa nước (4M). Hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat (3 x 20mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được axit cis-5-etyl-7-flo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxylic thô (150mg, 86%) ở dạng dầu màu vàng.

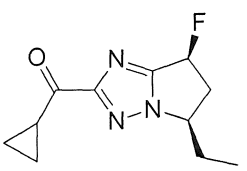



Hỗn hợp cis

Bước 10: cis-5-etyl-7-flo-N-metoxy-N-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4] triazol-2-carboxamit, hỗn hợp cis

Hỗn hợp của axit cis-5-etyl-7-flo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxylic (100mg, 0,50mmol), 1-hydroxybenzotriazol (34mg, 0,25mmol), N,N-diisopropyletylamin (0,21mL, 1,26mmol), N,O-dimetylhydroxylamin hydroclorua (74mg, 0,75mmol) và 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylcarbodiimithydroclorua (116mg, 0,60mmol) trong diclometan (5mL) được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 16 giờ. Hỗn hợp này được pha loãng với nước (20mL) và được chiết bằng etyl axetat (3 x 20mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước muối (20mL), được làm khô trên natri sulfat và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (silica gel, mắt lưới 100 - 200, etyl axetat 0 đến 60% trong ete dầu mỏ) để thu được cis-5-etyl-7-flo-N-metoxy-N-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxamit (120mg, 99%) ở dạng dầu không màu. $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5,99-5,79 (m, 1H), 4,40-4,39 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,43 (s, 3H), 3,36-3,16 (m, 1H), 2,67-2,54 (m, 1H), 2,14-2,03 (m, 1H), 1,97-1,90 (m, 1H), 1,07-1,03 (m, 3H) LCMS $R_T$ = 0,481 phút, m/z = 243,1 $[M + H]^+$.

LCMS (axetonitril 5 đến 95% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 1,5 phút) thời gian lưu lại 0,481 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 243,1.




Bước 11: Xyclopropyl-[(5R,7S)-5-etyl-7-flo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4] triazol-2-yl]metanon

Dung dịch chứa cis-5-etyl-7-flo-N-metoxy-N-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxamit (100mg, 0,41mmol) được bổ sung xyclopropylmagie bromua (0,5M trong tetrahydrofuran, 2,0mL, 1,0mmol) trong điều kiện nitơ ở nhiệt độ 0°C. Sau khi bổ sung, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 1 giờ và được làm nguội bằng cách bổ sung amoni clorua chứa nước bão hòa (20mL). Hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat (3 x 20mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước muối (20mL), được làm khô trên natri sulfat và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp TLC điều chế (etyl axetat 50% trong ete dầu

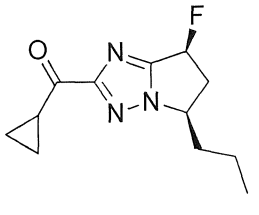
mỏ, $R_f$ = 0,4) để thu được xyclopropyl-[cis-5-etyl-7-flo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon (80mg, 87%) ở dạng dầu màu vàng. Hỗn hợp cis này còn được tách bằng phương pháp SFC không đối xứng để thu được hợp chất phân bố tùy ý:

xyclopropyl-[(5R,7S)-5-etyl-7-flo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon (pic 1, thời gian lưu lại = 3,928 phút) (22,5mg, 28%) ở dạng chất rắn màu cam (chất đồng phân (5S,7R) cũng được gom ở dạng pic 2 (thời gian lưu lại = 4,391 phút, 18,8mg, 22%)). $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 6,09-5,89 (m, 1H), 4,55-4,45 (m, 1H), 3,43-3,36 (m, 1H), 3,15-3,06 (m, 1H), 2,67-2,53 (m, 1H), 2,09-1,93 (m, 2H), 1,23-1,18 (m, 2H), 1,17-1,11 (m, 2H), 1,05 (t, $J$ = 7,2 Hz, 3H). LCMS $R_T$ = 0,770 phút, m/z = 224,0 $[M + H]^+$.

LCMS (axetonitril 5 đến 95% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 1,5 phút) thời gian lưu lại 0,770 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 224,0.

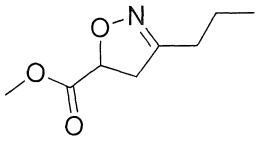
Điều kiện SFC: Cột: Chiralcel IC đường kính trong 100×4,6mm, 3µm Pha động: A: CO2 B: metanol (DEA 0,05%) Gradien: từ 5% đến 40% của B trong 3,5 phút và giữ 40% trong 2,5 phút, sau đó 5% của B trong 1,5 phút Tốc độ dòng chảy: 3mL/phút Nhiệt độ cột:40°C.

Phương pháp 72



Ví dụ 93

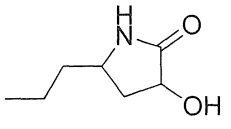
Xyclopropyl-[(5R,7S)-7-flo-5-propyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon



Bước 1: Etyl 3-propyl-4,5-dihydroisoxazol-5-carboxylat

Dung dịch chứa etyl acrylat (10,32mL, 96,97mmol), di-tert-butyldicarbonat (6,68mL, 29,09mmol) và 4-dimetylaminopyridin (0,24g, 1,94mmol) trong axetonitril (20mL) được bổ sung dung dịch chứa 1-nitrobutan (2,01mL, 19,39mmol) ở nhiệt độ

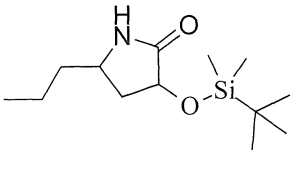
25°C. Sau khi bổ sung, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 5 giờ và được làm nguội bằng cách bổ sung dung dịch amoni clorua bão hòa (80mL). Hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat (3 x 100mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được làm khô trên natri sulfat và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trên silica gel rửa giải với (silica gel, mắt lưới 100 - 200, etyl axetat 0 đến 10% trong ete dầu mỏ) để thu được etyl 3-propyl-4,5-dihydroisoxazol-5-carboxylat (3,2g, 89%) ở dạng dầu không màu. $^1$H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 4,98-4,93 (m, 1H), 4,27-4,20 (m, 2H), 3,21-3,18 (m, 2H), 2,37 –2,33 (m, 2H), 1,64-1,58 (m, 2H), 1,33-1,28 (m, 3H), 0,98-0,94 (m, 3H).



Bước 2: Hydroxy-5-propyl-pyrolidin-2-on

Hỗn hợp của etyl 3-propyl-4,5-dihydroisoxazol-5-carboxylat (8,0g, 43,19mmol) và paladi (10% trên cacbon, 3,3g) trong etanol (200mL) được khuấy trong môi trường khí hydro (50psi - 3,4474 bar) ở nhiệt độ 40°C trong 16 giờ và được lọc. Dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm thô 3-hydroxy-5-propyl-pyrolidin-2-on (6,1g, 99%) ở dạng dầu màu vàng nhạt. LCMS $R_T$ = 0,263 phút, *m/z* = 144,3[M + H]$^+$.

LCMS (axetonitril 10 đến 80% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 2,0 phút) thời gian lưu lại 0,263 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 144,3.

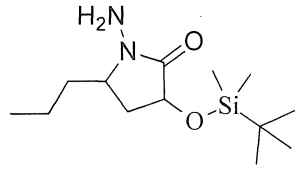


Bước 3: 3-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy-5-propyl-pyrolidin-2-on

Dung dịch chứa 3-hydroxy-5-propyl-pyrolidin-2-on (6,1g, 42,60mmol) trong diclometan (200mL) được bổ sung imidazol (5,8g, 85,21mmol) và tert-butyldimetylclosilan (9,6g, 63,91mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 16 giờ và được lọc. Dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm và phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (silica gel, mắt lưới 100 - 200, etyl axetat 0 đến 20% trong ete dầu mỏ) để thu được 3-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy-5-propyl-

pyrolidin-2-on (7,5g, 68%) ở dạng dầu màu vàng. LCMS $R_T$ = 1,474 phút, *m/z* = 258,2 $[M + H]^+$.

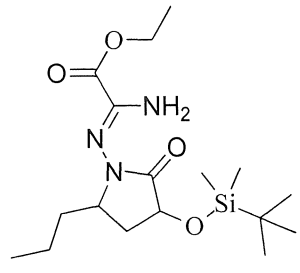
LCMS (axetonitril 10 đến 80% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 2,0 phút) thời gian lưu lại 1,474 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 258,2.



Bước 4: 1-amino-3-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy-5-propyl-pyrolidin-2-on

Dung dịch chứa 3-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy-5-propyl-pyrolidin-2-on (7,0g, 27,19mmol) trong N,N-dimetylformamit (200mL) được bổ sung natri hydrua (60%, 1,6g, 40,79 mmol, 60%). Sau khi được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 20 phút, hỗn hợp được bổ sung O-(diphenylphosphoryl) hydroxylamin (9,5g, 40,79mmol) và được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc và dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm thô (1-amino-3-[tert-butyl(dimetyl) silyl]oxy-5-propyl-pyrolidin-2-on (6,8g, 92%) ở dạng dầu màu vàng. Sản phẩm thô này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không tinh chế thêm. LCMS $R_T$ = 0,766 phút, *m/z* = 273,3 $[M + H]^+$.

LCMS (axetonitril 5 đến 95% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 1,5 phút) thời gian lưu lại 0,766 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] =273,3.

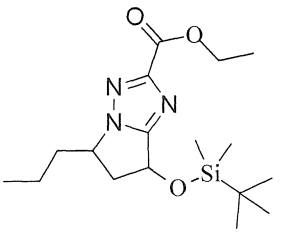


Bước 5: Etyl 2-[[3-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy-2-oxo-5-propyl-pyrolidin-1-yl]amino]-2-imino-axetat

Hỗn hợp của 1-amino-3-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy-5-propyl-pyrolidin-2-on (6,6g, 24,22mmol) và etyl 2-etoxy-2-imino-axetat (8,8g, 60,56mmol) trong etanol (100mL) được khuấy ở nhiệt độ 90°C trong 16 giờ và được lọc. Dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm thô etyl 2-[[3-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy-

2-oxo-5-propyl-pyrolidin-1-yl]amino]-2-imino-axetat (9,0g, 100%) ở dạng dầu màu vàng. LCMS $R_T$ = 1,192 phút, *m/z* = 372,3$[M + H]^+$.

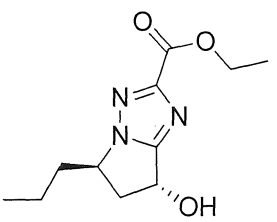
LCMS (axetonitril 10 đến 80% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 2,0 phút) thời gian lưu lại 1,192 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 372,3.



Bước 6: Etyl 7-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy-5-propyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxylat

Hỗn hợp của etyl 2-[[3-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy-2-oxo-5-propyl-pyrolidin-1-yl]amino]-2-imino-axetat (9,0g, 24,22mmol) và axit p-toluensulfonic (6,3g, 36,33mmol) trong toluen (150mL) được khuấy ở nhiệt độ 120°C trong 16 giờ và được lọc. Dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm thô etyl 7-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy-5-propyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxylat (8,3g, 97%) ở dạng dầu màu vàng. LCMS $R_T$ = 0,803 phút, *m/z* = 240,2 $[M -TBS]^+$.

LCMS (axetonitril 10 đến 80% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 2,0 phút) thời gian lưu lại 0,803 phút, ESI+ trên thực tế [M-TBS] = 240,2.

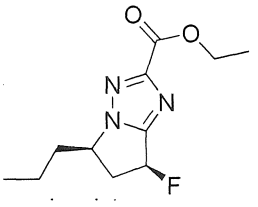


Hỗn hợp trans

Bước 7: Etyl trans-7-hydroxy-5-propyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxylat

Dung dịch chứa etyl 7-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy-5-propyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxylat (8,30g, 23,48mmol) trong tetrahydrofuran (150mL) được bổ sung tetrabutylamoni florua trong tetrahydrofuran (11,74mL, 11,74mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 40°C trong 15 giờ và được cô

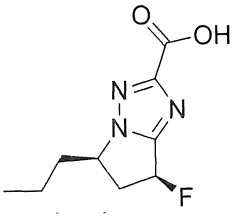
trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được pha loãng với nước (70mL) và được chiết bằng etyl axetat (3 x 70mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh (silica gel, mắt lưới 100 - 200, etyl axetat 0 đến 60% trong ete dầu mỏ) để thu được etyl trans-7-hydroxy-5-propyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxylat (1,0g, 18%) ở dạng dầu màu vàng (cùng với sản phẩm cis ở lượng bằng như vậy): $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5,33-5,31 (m, 1H), 4,64-4,63 (m, 1H), 4,46-4,40 (m, 2H), 2,87-2,85 (m, 1H), 2,70-2,66 (m, 1H), 2,66-2,06 (m, 1H), 1,63-1,33 (m, 6H), 0,96-0,92 (m, 3H).



Hỗn hợp cis

Bước 8: Etyl cis-7-flo-5-propyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxylat

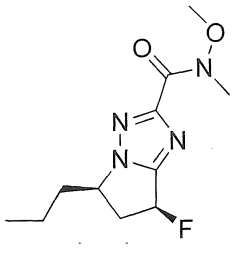
Dung dịch chứa etyl trans-7-hydroxy-5-propyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxylat (800mg, 3,34mmol) trong diclometan (30mL) được bổ sung dietylamino lưu huỳnh triflorua (2,2g, 13,37mmol) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 2 giờ và được làm nguội bằng cách bổ sung dung dịch natri bicarbonat bão hòa (20mL). Hỗn hợp này được chiết bằng diclometan (3 x 50mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước muối (50mL), được làm khô trên natri sulfat và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (silica gel, mắt lưới 100 - 200, etyl axetat 0 đến 60% trong ete dầu mỏ) để thu được etyl cis-7-flo-5-propyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxylat (270mg, 34%) ở dạng dầu màu vàng. $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5,99-5,78 (m, 1H), 4,53-4,40 (m, 3H), 3,34-3,15 (m, 1H), 2,70-2,54 (m, 1H), 2,14-2,02 (m, 1H), 1,91-1,78 (m, 1H), 1,63-1,50 (m, 1H), 1,46-1,41 (m, 4H), 0,98 (t, J = 7,2 Hz, 3H).



Hỗn hợp cis

Bước 9: Axit cis-7-flo-5-propyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxylic

Hỗn hợp của etyl cis-7-flo-5-propyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxylat (260mg, 1,08mmol) và lithi hydroxit monohydrat (135mg, 3,23mmol) trong tetrahydrofuran (2mL), nước (1mL) và rượu metylic (0,5mL) được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 4 giờ và sau đó được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được pha loãng với nước đá (20mL) và độ pH được điều chỉnh đến pH = 3 bằng cách bổ sung axit clohydric chứa nước (4M). Hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat (3 x 20mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được axit cis-7-flo-5-propyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxylic thô (225mg, 98%) ở dạng chất rắn màu vàng.

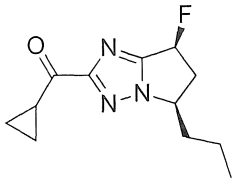


Hỗn hợp cis

Bước 10: Xyclopropyl-[cis-7-flo-5-propyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon

Hỗn hợp của axit cis-7-flo-5-propyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxylic (200mg, 0,94mmol), 1-hydroxybenzotriazol (63mg, 0,47mmol), N,O-dimetylhydroxylamin hydroclorua (137mg, 1,41mmol), N,N-diisopropyletylamin (0,39mL, 2,35mmol) và 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylcarbodiimithydroclorua (215mg, 1,13mmol) được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 3 giờ. Hỗn hợp này được pha loãng với nước (20mL) và được chiết bằng etyl axetat (3 x 20mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước muối (20mL), được làm khô trên natri sulfat và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (silica gel, mắt lưới 100 - 200, etyl axetat 0 đến 60% trong ete dầu mỏ) để thu được cis-7-flo-N-metoxy-N-metyl-5-propyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxamit (180mg, 75%) ở dạng dầu không màu. $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,00-5,76 (m, 1H), 4,51-4,37 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,43 (s, 2H), 3,33-3,17 (m, 1H), 2,70-

2,53 (m, 1H), 2,11-1,97 (m, 1H), 1,89-1,77 (m, 1H), 1,66-1,53 (m, 1H), 1,51-1,38 (m, 1H), 0,98 (t, $J$ = 7,2 Hz, 3H).



Bước 11: Xyclopropyl-[(5R,7S)-7-flo-5-propyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon

Dung dịch chứa cis-7-flo-N-metoxy-N-metyl-5-propyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxamit (170mg, 0,66mmol) được bổ sung xyclopropylmagie bromua (0,5M trong tetrahydrofuran, 3,21mL, 1,61mmol) trong điều kiện nitơ ở nhiệt độ 0°C. Sau khi bổ sung, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 1 giờ và được làm nguội bằng cách bổ sung dung dịch amoni clorua chứa nước bão hòa (20mL). Hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat (3 x 20mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước muối (20mL), được làm khô trên natri sulfat và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp TLC điều chế (etyl axetat 50% trong ete dầu mỏ, Rf = 0,4) để thu được xyclopropyl-[cis-7-flo-5-propyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon (100mg, 64%) ở dạng dầu không màu. Hỗn hợp cis còn được tách bằng phương pháp SFC không đối xứng để thu được hợp chất phân bố tùy ý:

xyclopropyl-[(5R,7S)-7-flo-5-propyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4] triazol-2-yl]metanon (pic 1, thời gian lưu lại = 3,997 phút) (40,0mg, 40%) ở dạng dầu không màu. $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 6,07-5,91 (m, 1H), 4,59-4,53 (m, 1H), 3,42-3,33 (m, 1H), 3,11-3,07 (m, 1H), 2,67-2,52 (m, 1H), 2,02-1,98 (m, 1H), 1,91-1,80 (m, 1H), 1,69-1,57 (m, 1H), 1,52-1,38 (m, 1H), 1,23-1,11 (m, 4H), 1,01 (t, $J$ = 7,2 Hz, 3H). LCMS $R_T$ = 0,972 phút, m/z = 238,2 $[M + H]^+$.

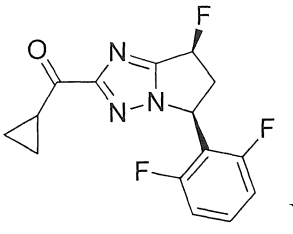
LCMS (axetonitril 10 đến 80% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 2,0 phút) thời gian lưu lại 0,972 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 238,2.

Điều kiện SFC: Cột: Chiralcel IC đường kính trong 100×4,6mm, 3µm Pha động: A: CO2 B:metanol (DEA 0,05%) Gradien: từ 5% đến 40% của B trong 3,5 phút và giữ

40% trong 2,5 phút, sau đó 5% của B trong 1,5 phút Tốc độ dòng chảy: 3mL/phút Nhiệt độ cột: 40°C.

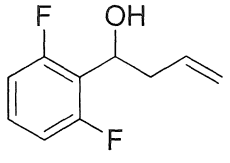
Lưu ý: chất đồng phân 5S,7R cũng được gom ở dạng dầu không màu. (pic 2, thời gian lưu lại = 4,420 phút) (42,0mg, 42%)

Phương pháp 73



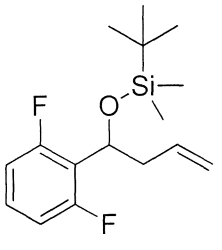
Ví dụ 94

Xyclopropyl-[(5S,7S)-5-(2,6-diflophenyl)-7-flo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4] triazol-2-yl]metanon



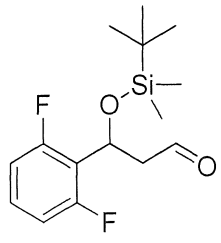
Bước 1: 1-(2,6-diflophenyl)but-3-en-1-ol

Dung dịch chứa 2,6-diflobenzaldehyt (90,0g, 633,36mmol) trong tetrahydrofuran (2000mL) được bổ sung từng giọt alylmagie bromua (1,0M trong tetrahydrofuran, 760,0mL, 760,0mmol) ở nhiệt độ 0°C trong môi trường khí nitơ. Hỗn hợp này được để ấm lên đến 25°C và được khuấy trong 2 giờ trước khi được làm nguội bằng cách bổ sung amoni clorua chứa nước bão hòa (2000mL). Hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat (2 x 2000mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước muối (1000mL), được làm khô trên natri sulfat và được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm thô 1-(2,6-diflophenyl)but-3-en-1-ol (116g, 99%) ở dạng dầu không màu.



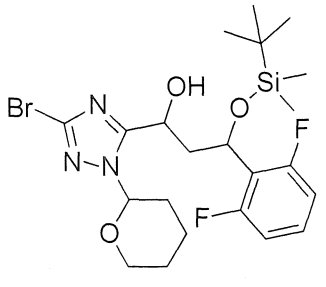
Bước 2: tert-butyl((1-(2,6-diflophenyl)but-3-en-1-yl)oxy)dimetylsilan

Dung dịch chứa 1-(2,6-diflophenyl)but-3-en-1-ol (116,0g, 629,82mmol) trong diclometan (2000mL) được bổ sung imidazol (85,8g, 1259,60mmol) và tert-butyldimetylclosilan (113,9g, 755,78mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 4 giờ và được lọc. Dịch lọc được rửa bằng nước (2 x 2000mL), natri bicarbonat chứa nước bão hòa (2 x 2000mL), nước muối (500mL), được làm khô trên natri sulfat và được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm thô tert-butyl-[1-(2,6-diflophenyl)but-3-enoxy]-dimetyl-silan (180,0g, 96%) ở dạng dầu màu vàng nhạt.



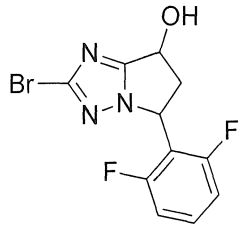

Bước 3: 3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-3-(2,6-diflophenyl)propanal

Dung dịch chứa tert-butyl-[1-(2,6-diflophenyl)but-3-enoxy]-dimetyl-silan (180,0g, 603,14mmol) trong nước (1000mL) và tetrahydrofuran (1000mL) được bổ sung osmi tetraoxit (0,88g, 3,45mmol). Sau khi được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ 15°C, natri periodat (516,0g, 2412,6mmol) được bổ sung với các phần nhỏ trong 2 giờ. Hỗn hợp thu được được khuấy trong 2 giờ nữa ở nhiệt độ 25°C và được làm nguội bằng cách bổ sung natri thiosulfat chứa nước bão hòa lạnh (300mL). Hỗn hợp này được khuấy trong 30 phút và được chiết bằng etyl axetat (3 x 2000mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước (2000mL), nước muối (2000mL), được làm khô trên natri sulfat và được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm thô 3-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy-3-(2,6-diflophenyl)propanal (180,0g, 99%) ở dạng dầu màu vàng.



Bước 4: 1-(3-bromo-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-3-(2,6-diflophenyl)propan-1-ol

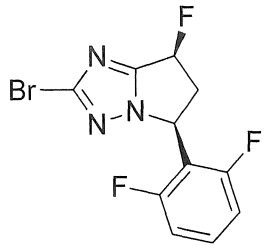
Dung dịch đã được làm lạnh (-78°C) chứa 3,5-dibromo-1-tetrahydropyran-2-yl-1,2,4-triazol (190,0g, 610,99mmol) trong tetrahydrofuran (2000mL) được bổ sung từ từ n-butyllithi (2,5M trong hexan, 268,8mL, 672,09mmol) trong môi trường khí nitơ. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong 30 phút, sau đó dung dịch chứa 3-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy-3-(2,6-diflophenyl)propanal (177,0g, 589,17mmol) trong tetrahydrofuran (100mL) được bổ sung từng giọt vào. Sau khi bổ sung, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong 1,5 giờ và được làm nguội bằng cách bổ sung amoni clorua chứa nước bão hòa (500mL). Hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat (3 x 2000mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được làm khô trên natri sulfat và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (silica gel, mắt lưới 100-200, etyl axetat 0 đến 12% trong ete dầu mỏ) để thu được 1-(5-bromo-2-tetrahydropyran-2-yl-1,2,4-triazol-3-yl)-3-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy-3-(2,6-diflophenyl)propan-1-ol (160g, 49%) ở dạng dầu màu vàng.




Bước 5: 2-bromo-5-(2,6-diflophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-7-ol

Hỗn hợp của 1-(5-bromo-2-tetrahydropyran-2-yl-1,2,4-triazol-3-yl)-3-[tert-butyl (dimetyl)silyl]oxy-3-(2,6-diflophenyl)propan-1-ol (80,0g, 150,24mmol), axit trifloaxetic (400mL, 6009,5mmol) và axit triflometansulfonic (40mL, 600,95mmol) được khuấy ở nhiệt độ 50°C trong 12 giờ và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được điều chỉnh đến độ pH = 9 bằng cách bổ sung natri bicarbonat chứa nước bão hòa và được chiết bằng diclometan (2 x 700mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước (2 x 300mL), nước muối (100mL), được làm khô trên natri sulfat và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được rửa bằng metyl tert-butyl ete (80mL) để thu được sản phẩm thô 2-bromo-5-(2,6-diflophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-7-ol (40g, 84%) ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS $R_T$ = 0,694&0,711 phút, m/z = 317,9 $[M+H]^+$.

LCMS (axetonitril 5 đến 95% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 1,5 phút) thời gian lưu lại 0,694 & 0,711 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 317,9.




Bước 6: (5S,7S)-2-bromo-5-(2,6-diflophenyl)-7-flo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4] triazol

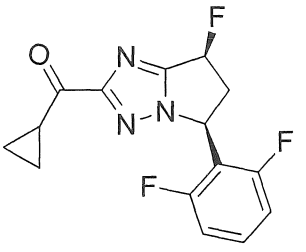
Dung dịch đã được làm lạnh (0°C) chứa 2-bromo-5-(2,6-diflophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-7-ol (1,5g, 4,75mmol) trong diclometan (30mL) được bổ sung dietylamino lưu huỳnh triflorua (2,5mL, 18,98mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 1 giờ và được làm nguội bằng cách bổ sung natri bicarbonat chứa nước bão hòa (100mL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp này được chiết bằng diclometan (2 x 100mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước (100mL), nước muối (100mL), được làm khô trên natri sulfat và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (silica gel, mắt lưới 100-200, etyl axetat 0 đến 12% trong ete dầu mỏ) để thu được cis-2-bromo-5-(2,6-diflophenyl)-7-flo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol (0,25g, 16%) ở dạng chất rắn màu vàng nhạt. LCMS $R_T$ = 0,808 phút, m/z = 319,9 $[M+H]^+$.

LCMS (axetonitril 5 đến 95% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 1,5 phút) thời gian lưu lại 0,808 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 319,9.

Hỗn hợp cis này còn được tách bằng phương pháp SFC không đối xứng để thu được hợp chất phân bố tùy ý:

(5S,7S)-2-bromo-5-(2,6-diflophenyl)-7-flo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b] [1,2,4]triazol (pic 2, thời gian lưu lại = 3,293 phút) (115mg, 46%) ở dạng chất rắn màu vàng nhạt.

Điều kiện SFC: ChiralPak AD-3 đường kính trong 150×4,6mm, 3µm Pha động: A: $CO_2$ B: etanol (DEA 0,05%) Gradien: từ 5% đến 40% của B trong 5,5 phút và giữ 40% trong 3 phút, sau đó 5% của B trong 1,5 phút. Tốc độ dòng chảy: 2,5mL/phút Nhiệt độ cột: 40°C.

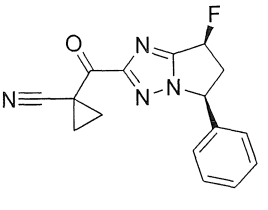


Bước 7: Xyclopropyl-[(5S,7S)-5-(2,6-diflophenyl)-7-flo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon

Dung dịch chứa (5S,7S)-2-bromo-5-(2,6-diflophenyl)-7-flo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol (115mg, 0,36mmol) và N-metoxy-N-metyl-xyclopropancarboxamit (93mg, 0,72mmol) trong tetrahydrofuran (6mL) được bổ sung isopropylmagie clorua (2,0M trong tetrahydrofuran, 0,36mL, 0,72mmol) ở nhiệt độ 0°C trong môi trường khí nitơ. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 1 giờ và được làm nguội bằng cách bổ sung amoni clorua chứa nước bão hòa (10mL). Hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat (3 x 20mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước (20mL), nước muối (20mL), được làm khô trên natri sulfat và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp RP-HPLC (axetonitril 37-67%/amoniac hydroxit 0,05% trong nước) để thu được xyclopropyl-[(5S,7S)-5-(2,6-diflophenyl)-7-flo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon (32,6mg, 29%) ở dạng chất rắn màu trắng. $^1$H NMR (400MHz, $CD_3OD$) δ 7,54-7,48 (m, 1H), 7,10-7,06 (m, 2H), 6,24-6,21 (m, 0,5H), 6,10-6,07 (m, 0,5H), 5,98-5,94 (m, 1H), 3,89-3,81 (m, 1H), 3,03-2,91 (m, 2H), 1,18-1,16 (m, 2H), 1,11-1,08 (m, 2H). LCMS $R_T$ = 0,740 phút, m/z = 308,1 $[M+H]^+$.

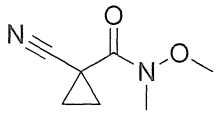
LCMS (axetonitril 5 đến 95% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 1,5 phút) thời gian lưu lại 0,740 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 308,1.

Phương pháp 74



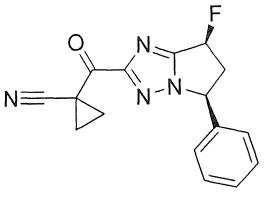
Ví dụ 95

1-[(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carbonyl] xyclopropancarbonitril



Bước 1: 1-xyano-N-metoxy-N-metyl-xyclopropancarboxamit

Hỗn hợp của axit 1-xyanoxyclopropancarboxylic (500mg, 4,5mmol), 1-hydroxybenzotriazol (365mg, 2,7mmol), 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylcarbodiimithydroclorua (1,0g, 5,4mmol), N,O-dimetylhydroxylamin hydroclorua (878mg, 9,0mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,8mL, 4,5mmol) trong diclometan (40mL) được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 16 giờ và được làm nguội bằng cách bổ sung nước (100mL). Hỗn hợp thu được được chiết bằng diclometan (2 x 100mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước muối (100mL), được làm khô trên natri sulfat và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (silica gel, mắt lưới 100-200, etyl axetat 50% đến 60% trong ete dầu mỏ) để thu được 1-xyano-N-metoxy-N-metyl-xyclopropancarboxamit (410mg, 59%) ở dạng dầu màu vàng.



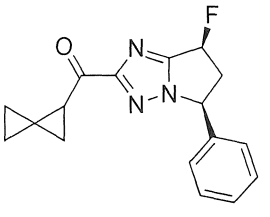
Bước 2: 1-[(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4] triazol-2-carbonyl]xyclopropancarbonitril

Hỗn hợp đã được làm lạnh (0°C) của (5S,7S)-2-bromo-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H- pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol (200mg, 0,71mmol) và 1-xyano-N-metoxy-N-metyl-xyclopropan carboxamit (164mg, 1,06mmol) trong tetrahydrofuran (2mL) được bổ sung từng giọt isopropylmagie clorua (2,0M trong tetrahydrofuran, 1,06mL, 2,13mmol) trong môi trường khí nitơ. Sau khi bổ sung, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 3 giờ và sau đó được làm nguội bằng cách bổ sung amoni clorua chứa nước bão hòa (10mL). Hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat (2 x 10mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được làm khô trên natri sulfat và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp RP-HPLC (axetonitril 35-65%/amoniac hydroxit 0,05% trong nước) để thu được hợp chất phân bố tùy ý 1-[(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carbonyl]xyclopropancarbonitril

(20mg, 9,2%) ở dạng chất rắn màu trắng. $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,43-7,40 (m, 3H), 7,78-7,27 (m, 2H), 6,15-5,99 (m, 1H), 5,57-5,55 (m, 1H), 3,69-3,61 (m, 1H), 3,06-2,96 (m, 1H), 2,10-2,03 (m, 2H), 1,84-1,81 (m, 2H). LCMS $R_T$ = 0,813 phút, *m/z* = 296,9 $[M + H]^+$.

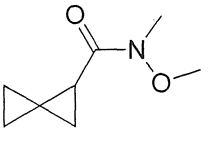
LCMS (axetonitril 5 đến 95% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 1,5 phút) thời gian lưu lại 0,813 phút, ESI+trên thực tế [M +H] = 296,9.

Phương pháp 75



Ví dụ 96

[(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]-spiro[2.2] pentan-2-yl-metanon

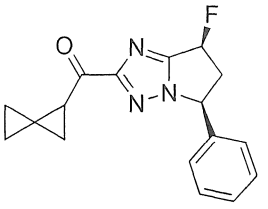


Bước 1: N-metoxy-N-metylspiro[2.2]pentan-1-carboxamit

Hỗn hợp của axit spiro[2.2]pentan-2-carboxylic (0,5g, 4,46mmol), N,O-dimetylhydroxylamin hydroclorua (0,65g, 6,69mmol), 1-[Bis(dimetylamino)metylen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]pyridini 3-oxid hexaflophosphat (1,70g, 4,46mmol) và N,N-diisopropyletylamin (1,44g, 11,15mmol) trong N,N-dimetylformamit (10mL) được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước (30mL) và được chiết bằng diclometan (2 x 20mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước muối (20mL) và được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm thô N-metoxy-N-metyl-spiro[2.2]pentan-2-carboxamit (690mg, 100%) ở dạng dầu không màu. Sản phẩm thô được sử dụng trong bước tiếp theo mà không tinh chế thêm.

LC-MS $R_T$ = 0,638 phút, *m/z* = 156,1 $[M+H]^+$.

LCMS (axetonitril 5 đến 95% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 1,5 phút) thời gian lưu lại 0,638 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 156,1

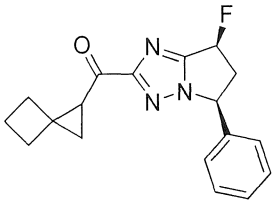


Bước 2: [(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]-spiro[2.2]pentan-2-yl-metanon

Hỗn hợp của (5S,7S)-2-bromo-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol (100mg, 0,35mmol) và N-metoxy-N-metyl-spiro[2.2]pentan-2-carboxamit (110mg, 0,71mmol) trong tetrahydrofuran (2mL) được bổ sung isopropylmagie bromua (3,0M trong 2-metyl tetrahydrofuran, 0,71mL, 2,13mmol) trong môi trường khí nitơ ở nhiệt độ 0°C. Sau khi bổ sung, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 2 giờ và được làm nguội bằng cách bổ sung amoni clorua chứa nước bão hòa (20mL). Hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat (2 x 30mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước muối (10mL), được làm khô trên natri sulfat và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp RP-HPLC (axetonitril 40-70%/amoniac hydroxit 0,05% trong nước) để thu được hợp chất phân bố tùy ý [(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]-spiro[2.2]pentan-2-yl-metanon (18,6mg, 18%) ở dạng chất rắn màu trắng. $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,41-7,33 (m, 3H), 7,29-7,23 (m, 2H), 6,09-5,93 (m, 1H), 5,52-5,44 (m, 1H), 3,68-3,60 (m, 1H), 3,40-3,36 (m, 1H), 3,01-2,89 (m, 1H), 1,88-1,82 (m, 1H), 1,63-1,61 (m, 1H), 1,05-0,97 (m, 2H), 0,95-0,89 (m, 1H), 0,88-0,83 (m, 1H). LC-MS $R_T$ = 0,786 phút, *m/z* = 298,1 $[M+H]^+$.

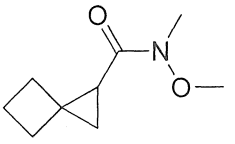
LCMS (axetonitril 5 đến 95% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 1,5 phút) thời gian lưu lại 0,786 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 298,1

Phương pháp 76



Ví dụ 97

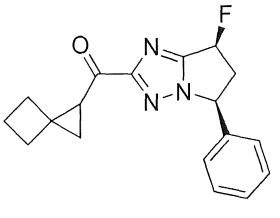
[(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]-spiro[2.3] hexan-2-yl-metanon



Bước 1: N-metoxy-N-metylspiro[2.3]hexan-1-carboxamit

Hỗn hợp của axit spiro[2.3]hexan-2-carboxylic (300mg, 2,38mmol), N,O-dimetylhydroxylamin hydroclorua (464mg, 4,76mmol), N,N-diisopropyletylamin (922mg, 7,13mmol), 1-[Bis(dimetylamino)metylen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]pyridini 3-oxid hexaflophosphat (949mg, 2,5mmol) trong N,N-dimetylformamit (10mL) được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 2 giờ. Hỗn hợp này được rót vào nước (60mL) và được chiết bằng diclomatan (2 x 30mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước (2 x 20mL), được làm khô trên natri sulfat và được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm thô N-metoxy-N-metyl-spiro[2.3]hexan-2-carboxamit (400mg, 99%) ở dạng dầu màu vàng nhạt được sử dụng trong bước tiếp theo mà không tinh chế thêm. LC-MS $R_T$ = 0,725 phút, *m/z* = 170,2 $[M+H]^+$.

LCMS (axetonitril 5 đến 95% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 1,5 phút) thời gian lưu lại 0,725 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 170,2.



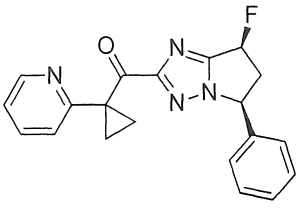
Bước 2: [(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]-spiro[2.3]hexan-2-yl-metanon

Dung dịch chứa (5S,7S)-2-bromo-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol (100mg, 0,35mmol) và N-metoxy-N-metyl-spiro[2.3]hexan-2-carboxamit (120mg, 0,71mmol) trong tetrahydrofuran (2mL) được bổ sung từng giọt isopropylmagie bromua (3,0M trong 2-metyl tetrahydrofuran, 0,71mL, 2,13mmol) trong môi trường khí nitơ ở nhiệt độ 0°C. Sau khi bổ sung, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 2 giờ và được làm nguội bằng cách bổ sung amoni clorua chứa nước bão hòa (10mL). Hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat (2 x 5mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước muối (20mL), được làm khô trên natri sulfat và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp RP-HPLC (axetonitril

45-75%/amoniac hydroxit 0,05% trong nước) để thu được hợp chất phân bố tùy ý [(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]-spiro[2.3] hexan-2-yl-metanon (21,6mg, 19%) ở dạng chất rắn màu trắng. $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,42-7,38 (m, 3H), 7,29-7,26 (m, 2H), 6,11-5,95 (m, 1H), 5,51-5,48 (m, 1H), 3,69-3,60 (m, 1H), 3,10-3,03 (m, 1H), 3,02-2,90 (m, 1H), 2,38-2,13 (m, 4H), 2,08-1,99 (m, 1H), 1,98-1,89 (m, 1H), 1,56-1,52 (m, 1H), 1,29-1,24 (m, 1H). LC-MS $R_T$ = 0,821 phút, *m/z* = 312,1 $[M+H]^+$.

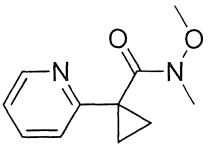
LCMS (axetonitril 5 đến 95% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 1,5 phút) thời gian lưu lại 0,821 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 312,1

Phương pháp 77



Ví dụ 98

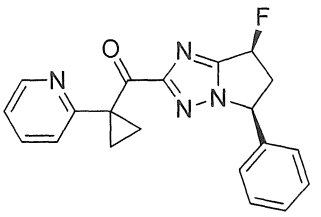
[1-(2-pyridyl)xyclopropyl]-[(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon



Bước 1: N-metoxy-N-metyl-1-(2-pyridyl)xyclopropancarboxamit

Hỗn hợp của axit 1-(2-pyridyl)xyclopropancarboxylic (200mg, 1,23mmol), N,N-diisopropyletylamin (475mg, 3,68mmol), 1-hydroxybenzotriazol (198mg, 1,47mmol), 1-(3-dimethyaminopropyl)-3-etylcarbodiimithydroclorua (282mg, 1,47mmol) và N,O-dimetylhydroxylamin hydroclorua (179mg, 1,84mmol) trong diclometan (10mL) được khuấy ở nhiệt độ 30°C trong 18 giờ và được pha loãng với nước (30mL). Hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat (3 x 15mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước (2 x 10mL), nước muối (20mL) và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (silica gel, mắt lưới 100-200, etyl axetat 0 đến 20% trong ete dầu mỏ) để thu được N-metoxy-N-metyl-1-(2-pyridyl) xyclopropancarboxamit (200mg, 79%) ở dạng chất rắn màu trắng. LC-MS $R_T$ = 0,733 phút, *m/z* = 207 $(M+H)^+$.

LCMS (axetonitril 5 đến 95% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 1,5 phút) thời gian lưu lại 0,733 phút, $ESI^+$ trên thực tế [M+H] = 207.

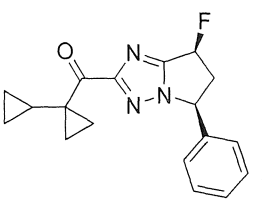


Bước 2: [1-(2-pyridyl)xyclopropyl]-[(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo [1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon

Dung dịch chứa N-metoxy-N-metyl-1-(2-pyridyl)xyclopropancarboxamit (55mg, 0,27mmol), (5S,7S)-2-bromo-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4] triazol (50mg, 0,18mmol) trong tetrahydrofuran (3mL) được bổ sung từng giọt isopropylmagie clorua (2,0M trong tetrahydrofuran, 0,4mL, 0,80mmol) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 1 giờ và được làm nguội bằng cách bổ sung amoni clorua chứa nước bão hòa (5mL). Hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat (3 x 20mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được làm khô trên natri sulfat và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp RP-HPLC (nước (amoniac hydroxit 0,05% thể tích/thể tích)- axetonitril 35-65%) để thu được hợp chất phân bố tùy ý [1-(2-pyridyl)xyclopropyl]-[(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon (15,4mg, 24%) ở dạng chất rắn màu trắng. $^1H$ NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,42-8,40 (m, 1H), 7,50-7,47 (m, 1H), 7,34-7,32 (m, 3H), 7,26-7,10 (m, 1H), 7,06-7,02 (m, 3H), 6,00-5,83 (m, 1H), 5,40-5,35 (m, 1H), 3,60-3,49 (m, 1H), 2,92-2,81 (m, 1H), 2,02-1,90 (m, 1H), 1,83-1,78 (m, 2H), 1,60-1,50 (m, 1H). LCMS $R_T$ = 1,678 phút, *m/z* =349,2 $[M+H]^+$.

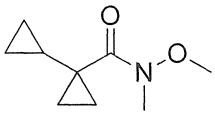
LCMS (axetonitril 10 đến 80% trong nước + amoniac 0,1% nước trong 3,0 phút) thời gian lưu lại 1,678 phút, $ESI^+$ trên thực tế [M+H] =349,2.

Phương pháp 78



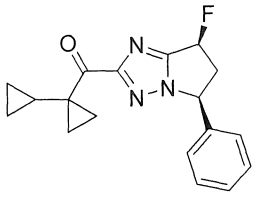
Ví dụ 99

(1-xyclopropylxyclopropyl)-[(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4] triazol-2-yl]metanon



Bước 1: 1-xyclopropyl-N-metoxy-N-metyl-xyclopropancarboxamit

Hỗn hợp của axit 1-xyclopropylxyclopropancarboxylic (500mg, 3,96mmol), 1-hydroxybenzotriazol (321mg, 2,38mmol), N,O-dimetylhydroxylamin hydroclorua (773mg, 7,93mmol), 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylcarbodiimithydroclorua (912mg, 4,76mmol) và N,N-diisopropyletylamin (512mg, 3,96mmol) trong diclometan (10mL) được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 18 giờ và được làm nguội bằng cách bổ sung nước (10mL). Lớp hữu cơ đã tách được rửa bằng nước muối (10mL), được làm khô trên natri sulfat và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (silica gel, mắt lưới 100-200, etyl axetat 50 đến 60% trong ete dầu mỏ) để thu được 1-xyclopropyl-N-metoxy-N-metyl-xyclopropancarboxamit (370mg, 55%) ở dạng dầu màu vàng.



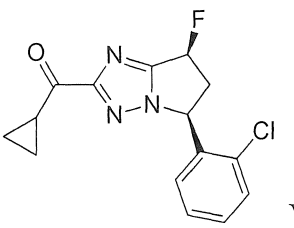
Bước 2: (1-xyclopropylxyclopropyl)-[(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon

Dung dịch chứa 1-xyclopropyl-N-metoxy-N-metyl-xyclopropancarboxamit (340mg, 2,01mmol), (5S,7S)-2-bromo-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol (288mg, 1,02mmol) trong tetrahydrofuran (20mL) được bổ sung từng giọt isopropylmagie clorua (2,0M trong tetrahydrofuran, 3,57mL, 7,15mmol) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 1 giờ và được làm nguội bằng cách bổ sung amoni clorua chứa nước bão hòa (10mL). Hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat (3 x 20mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được làm khô trên natri sulfat và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp TLC điều chế (etyl axetat 20% trong ete dầu mỏ, Rf = 0,6) để thu được hợp chất phân bố tùy ý (1-xyclopropylxyclopropyl)-[(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]

triazol-2-yl]metanon (100mg, 31%) ở dạng dầu màu nâu. $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,40-7,36 (m, 3H), 7,24-7,22 (m, 2H), 6,09-5,91 (m, 1H), 5,52-5,45 (m, 1H), 3,69-3,54 (m, 1H), 2,99-2,86 (m, 1H), 1,88-1,83 (m, 1H), 1,54-1,50 (m, 2H), 0,78-0,76 (m, 2H), 0,43-0,39 (m, 2H), 0,07-0,03 (m, 2H). LC-MS $R_T$ = 0,816 phút, m/z = 312,1 $[M+H]^+$.

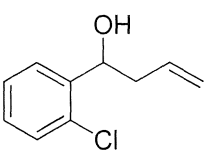
LCMS (axetonitril 10 đến 80% trong nước + amoni bicarbonat 0,03% trong 3,0 phút) thời gian lưu lại 1,935 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 312,2.

Phương pháp 79



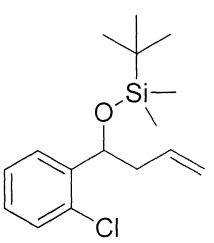

Ví dụ 100

Xyclopropyl-[(5S,7S)-5-(2-clophenyl)-7-flo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4] triazol-2-yl]metanon



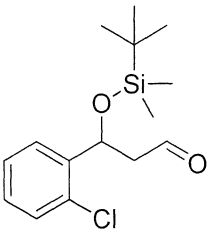

Bước 1: 1-(2-clophenyl)but-3-en-1-ol

Dung dịch chứa 2-clobenzaldehyt (90,0g, 640,25mmol) trong tetrahydrofuran (1000mL) được bổ sung alylmagie clorua (2,0M trong tetrahydrofuran, 448,1mL, 896,35mmol) ở nhiệt độ -78°C trong môi trường khí nitơ. Hỗn hợp thu được được để ấm lên đến 25°C và được khuấy trong 1 giờ trước khi được làm nguội bằng cách bổ sung amoni clorua chứa nước bão hòa (100mL). Hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat (2 x 500mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được làm khô trên natri sulfat và được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm thô 1-(2-clophenyl)but-3-en-1-ol (116,0g, 99%) ở dạng dầu màu vàng.



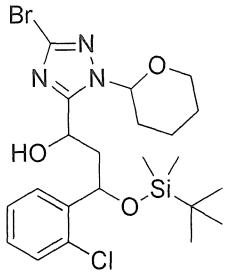
Bước 2: tert-butyl-[1-(2-clophenyl)but-3-enoxy]-dimetyl-silan

Dung dịch chứa 1-(2-clophenyl)but-3-en-1-ol (116,0g, 634,55mmol) trong diclometan (1,5 L) được bổ sung imidazol (86,4g, 1269,1mmol) và tert-butyldimetylclosilan (124,3g, 824,9mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 16 giờ và được làm nguội bằng cách bổ sung nước (1 L). Hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat (2 x 1 L). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước muối (1L), được làm khô trên natri sulfat và được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm thô tert-butyl-[1-(2-clophenyl)but-3-enoxy]-dimetyl-silan (188,0g, 99%) ở dạng dầu màu vàng. $^1$H NMR (400MHz, $CDCl_3$) 7,59-7,54 (m, 1H), 7,31-7,23 (m, 2H), 7,20-7,14 (m, 1H), 5,92-5,79 (m, 1H), 5,17-5,12 (m, 1H), 5,07-5,00 (m, 2H), 2,49-2,42 (m, 1H), 2,40-2,32 (m, 1H), 0,89 (s, 9H), 0,05 (s, 3H), -0,10--0,13 (m, 3H).




Bước 3: 3-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy-3-(2-clophenyl)propanal

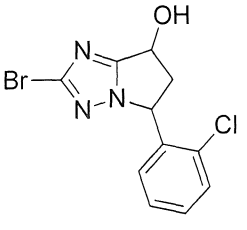
Dung dịch chứa tert-butyl-[1-(2-clophenyl)but-3-enoxy]-dimetyl-silan (188,0g, 633,19mmol) trong nước (1,0L) và tetrahydrofuran (1,0L) được bổ sung osmi tetraoxit (0,04% trong nước, 41,55mL, 6,65mmol). Sau khi được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ 15°C, natri periodat (541,7g, 2532,8mmol) được bổ sung với các phần nhỏ trong 2 giờ. Hỗn hợp thu được được khuấy trong 2 giờ nữa ở nhiệt độ 30°C và được làm nguội bằng cách bổ sung natri thiosulfat chứa nước bão hòa lạnh (500mL). Hỗn hợp này được khuấy trong 30 phút và được chiết bằng etyl axetat (3 x 500mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước (500mL), nước muối (500mL), được làm khô trên natri sulfat và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (silica gel, mắt lưới 100-200, etyl axetat 0 đến 5% trong ete dầu mỏ) để thu được 3-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy-3-(2-clophenyl)propanal (189,0g, 99%) ở dạng dầu có màu. $^1$H NMR (400MHz, $CDCl_3$) 9,84-9,81 (m, 1H), 7,63-7,59 (m, 1H), 7,35-7,28 (m, 2H), 7,25-7,19 (m, 1H), 5,66-5,62 (m, 1H), 2,76-2,69 (m, 2H), 0,89 (s, 9H), 0,09 (s, 3H), -0,10 (s, 3H).



Bước 4: 1-(5-bromo-2-tetrahydropyran-2-yl-1,2,4-triazol-3-yl)-3-[tert-butyl(dimetyl) silyl]oxy-3-(2-clophenyl)propan-1-ol

Dung dịch đã được làm lạnh (-78°C) chứa 3,5-dibromo-1-tetrahydropyran-2-yl-1,2,4-triazol (194,6g, 626,04mmol) trong tetrahydrofuran (1100mL) được bổ sung từ từ n-butyllithi (2,5M trong hexan, 278,2mL, 695,6mmol) trong môi trường khí nitơ. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong 30 phút, sau đó dung dịch chứa 3-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy-3-(2-clophenyl)propanal (189,0g, 632,4mmol) trong tetrahydrofuran (400mL) được bổ sung từng giọt vào. Sau khi bổ sung, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong 2 giờ và sau đó được làm nguội bằng cách bổ sung amoni clorua chứa nước bão hòa (200mL). Hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat (2 x 800mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được làm khô trên natri sulfat và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (silica gel, mắt lưới 100-200, etyl axetat 0 đến 10% trong ete dầu mỏ) để thu được 1-(5-bromo-2-tetrahydropyran-2-yl-1,2,4-triazol-3-yl)-3-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy-3-(2-clophenyl) propan-1-ol (202,0g, 60%) ở dạng dầu màu vàng. LC-MS $R_T$ = 2,657 phút, m/z = 446,1 $[M+H]^+$.

LCMS (axetonitril 10 đến 80% trong nước + amoni bicarbonat 0,03% trong 3,0 phút) thời gian lưu lại 2,657 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 446,1.

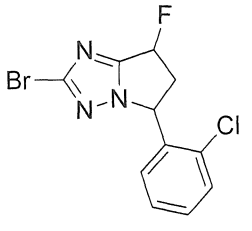


Bước 5: 2-bromo-5-(2-clophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-7-ol

Hỗn hợp của 1-(5-bromo-2-tetrahydropyran-2-yl-1,2,4-triazol-3-yl)-3-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy-3-(2,3,6-triflophenyl)propan-1-ol (50,0g, 94,17mmol) và axit trifloaxetic (280,7mL, 3766,8mmol) được khuấy ở nhiệt độ 55°C trong 16 giờ và được

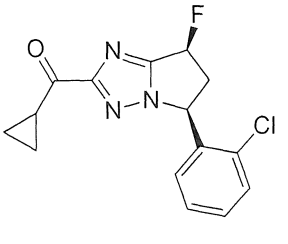
cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được điều chỉnh đến độ pH = 9 bằng cách bổ sung natri bicarbonat chứa nước bão hòa và được chiết bằng etyl axetat (3 x 300mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước (100mL), nước muối (100mL), được làm khô trên natri sulfat và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (silica gel, mắt lưới 100-200, etyl axetat 0 đến 50% trong ete dầu mỏ) để thu được 2-bromo-5-(2-clophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-7-ol (9,2g, 31%) ở dạng chất rắn màu trắng. $^1$H NMR (400MHz, $CD_3Cl$) δ 7,48-7,41 (m, 1H), 7,34-7,27 (m, 2H), 7,10-6,79 (m, 1H), 6,08-5,83 (m, 1H), 5,70-5,53 (m, 1H), 5,41 (br s, 1H), 3,74-3,57 (m, 0,5H), 3,35-3,21 (m, 0,5H), 2,99-2,84 (m, 1H), 2,67-2,52 (m, 0,5H). LC-MS $R_T$ = 0,614 phút, m/z = 314,0 $[M+H]^+$.

LCMS (axetonitril 5 đến 95% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 1,5 phút) thời gian lưu lại 0,614 phút, ESI+trên thực tế [M +H] = 314,0.




Bước 6: 2-bromo-5-(2-clophenyl)-7-flo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol

Dung dịch đã được làm lạnh (0°C) chứa 2-bromo-5-(2-clophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-7-ol (5,2g, 16,53mmol) trong diclometan (80mL) được bổ sung dietylamino lưu huỳnh triflorua (8,8mL, 66,12mmol) trong diclometan (20mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 1 giờ và được làm nguội bằng cách bổ sung natri bicarbonat chứa nước bão hòa (300mL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp này được chiết bằng diclometan (2 x 200mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước (200mL), nước muối (200mL), được làm khô trên natri sulfat và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (silica gel, mắt lưới 100-200, etyl axetat 0 đến 12% trong ete dầu mỏ) để thu được 2-bromo-5-(2-clophenyl)-7-flo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol (3,9g, 75%) ở dạng dầu màu vàng sẫm.



Bước 7: Xyclopropyl-[(5S,7S)-5-(2-clophenyl)-7-flo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon

Hỗn hợp của N-metoxy-N-metyl-xyclopropancarboxamit (402mg, 3,11mmol), 2-bromo-5-(2-clophenyl)-7-flo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol (500mg, 1,58mmol) trong tetrahydrofuran (30mL) được bổ sung từng giọt isopropylmagie clorua (2,0M trong tetrahydrofuran, 5,5mL, 11,06mmol) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 1 giờ và được làm nguội bằng cách bổ sung nước (30mL). Hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat (3 x 20mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được làm khô trên natri sulfat và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp TLC điều chế (etyl axetat 20% trong ete dầu mỏ, $R_f$ = 0,5) để thu được [5-(2-clophenyl)-7-flo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]-xyclopropyl-metanon (250mg, 52%) ở dạng chất rắn màu trắng. LC-MS $R_T$ = 0,685 phút, m/z = 306,1 $[M+H]^+$.

LCMS (axetonitril 5 đến 95% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 1,5 phút) thời gian lưu lại 0,685 phút, ESI+trên thực tế [M +H] = 306,1.

Hỗn hợp cis/trans nêu trên còn được tách bằng phương pháp SFC không đối xứng để thu được hợp chất phân bố tùy ý:

xyclopropyl-[(5S,7S)-5-(2-clophenyl)-7-flo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon (pic 2, thời gian lưu lại = 2,509 phút) (50,6mg, 12%) ở dạng chất rắn màu trắng. $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,45-7,43 (m, 1H), 7,34-7,28 (m, 1H), 7,26-7,24 (m, 1H), 6,76-6,72 (m, 1H), 6,10-6,06 (m, 0,5H), 6,01-5,95 (m, 1H), 5,95-5,93 (m, 0,5H), 3,78-3,62 (m, 1H), 3,12-3,04 (m, 1H), 2,93-2,80 (m, 1H), 1,37-1,32 (m, 2H), 1,14-1,09 (m, 2H). LC-MS $R_T$ = 1,049 phút, m/z = 306,1 $[M+H]^+$.

LCMS (axetonitril 10 đến 80% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 2,0 phút) thời gian lưu lại 1,049 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 306,1.

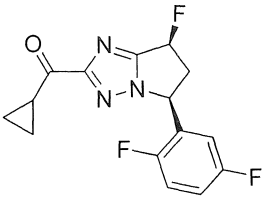
xyclopropyl-[(5R,7R)-5-(2-clophenyl)-7-flo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon (pic 4, thời gian lưu lại = 3,571 phút) (65,6mg, 15%) ở dạng chất rắn màu trắng. $^1$H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7,47-7,43 (m, 1H), 7,34-7,26 (m, 1,5H), 7,25-7,22 (m, 0,5H), 6,76-6,72 (m, 1H), 6,10-6,06 (m, 0,5H), 6,01-5,96 (m, 1H), 5,95-5,93 (m, 0,5H), 3,78-3,62 (m, 1H), 3,12-3,04 (m, 1H), 2,93-2,80 (m, 1H), 1,37-1,32 (m, 2H), 1,14-1,08 (m, 2H). LC-MS $R_T$ = 0,776 phút, m/z = 306,1 $[M+H]^+$.

LCMS (axetonitril 5 đến 95% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 1,5 phút) thời gian lưu lại 0,776 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 306,1.

Lưu ý: Pic 1 và pic 3 là chất đồng phân trans.

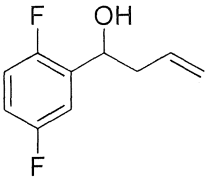
Phương pháp SFC: Cột: Chiralcel OJ-3 đường kính trong 150×4,6mm, 3μm Pha động: A: $CO_2$ B: etanol (DEA 0,05%) Gradien: từ 5% đến 40% của B trong 5 phút và giữ 40% trong 2,5 phút, sau đó 5% của B trong 2,5 phút Tốc độ dòng chảy: 2,5mL/phút Nhiệt độ cột: 35°C.

Phương pháp 80



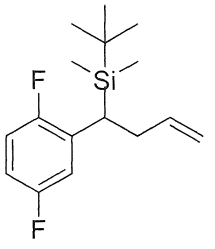
Ví dụ 101

Xyclopropyl-[(5S,7S)-5-(2,5-diflophenyl)-7-flo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4] triazol-2-yl]metanon



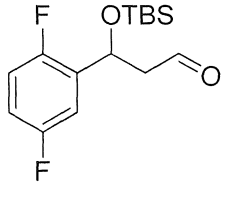
Bước 1: 1-(2,5-diflophenyl)but-3-en-1-ol

Dung dịch chứa 2,5-diflobenzaldehyt (10,0g, 70,4mmol) trong tetrahydrofuran (20mL) được bổ sung alylmagie bromua (2,0M trong tetrahydrofuran, 49,3mL, 98,5mmol) ở nhiệt độ 0°C trong môi trường khí nitơ. Sau khi bổ sung, hỗn hợp phản ứng được để ấm lên đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp này được làm nguội bằng cách bổ sung amoni clorua chứa nước bão hòa (10mL) và được chiết bằng etyl axetat (3 x 20mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được làm khô trên natri sulfat và được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm thô 1-(2,5-diflophenyl)but-3-en-1-ol (11,0g, 85%) ở dạng dầu màu vàng.



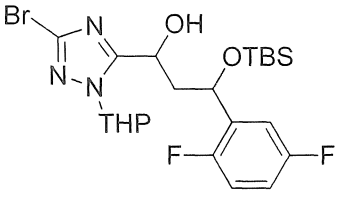

Bước 2: tert-butyl((1-(2,5-diflophenyl)but-3-en-1-yl)oxy)dimetylsilan

Dung dịch chứa 1-(2,5-diflophenyl)but-3-en-1-ol (11,0g, 59,7mmol) trong diclometan (200mL) được bổ sung imidazol (8,1g, 119,5mmol) và tert-butyldimetylclosilan (11,7g, 77,6mmol). Sau khi bổ sung, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 16 giờ và được làm nguội bằng cách bổ sung nước (100mL). Hỗn hợp này được chiết bằng diclometan (2 x 200mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước muối (100mL), được làm khô trên natri sulfat và được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm thô tert-butyl-[1-(2,5-diflophenyl)but-3-enoxy]-dimetyl-silan (17,0g, 95%) ở dạng dầu nhẹ.



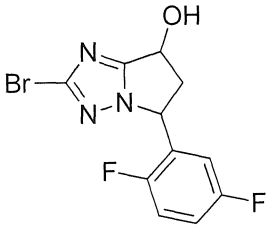

Bước 3: 3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-3-(2,5-diflophenyl)propanal

Dung dịch chứa tert-butyl-[1-(2,5-diflophenyl)but-3-enoxy]-dimetyl-silan (17,0g, 57,0mmol) trong tetrahydrofuran/nước (100mL, tỷ lệ 1:1) được bổ sung osmi tetraoxit (80,0mg, 0,33mmol). Sau khi được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ 15°C, natri periodat (48,7g, 227,9mmol) được bổ sung với các phần nhỏ trong 2 giờ và hỗn hợp thu được được khuấy trong 2 giờ nữa ở nhiệt độ 30°C. Hỗn hợp này được làm nguội bằng cách bổ sung natri thiosulfat chứa nước bão hòa lạnh (100mL). Hỗn hợp này được khuấy trong 30 phút và sau đó được chiết bằng etyl axetat (3 x 150mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước (100mL), nước muối (100mL), được làm khô trên natri sulfat và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (silica gel, mắt lưới 100-200, etyl axetat 0 đến 10% trong ete dầu mỏ) để thu được 3-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy-3-(2,5-diflophenyl)propanal (10,8g, 63%) ở dạng dầu màu vàng nhạt.



Bước 4: 1-(3-bromo-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-3-(2,5-diflophenyl)propan-1-ol

Dung dịch đã được làm lạnh (-78°C) chứa 3,5-dibromo-1-tetrahydropyran-2-yl-1,2,4-triazol (11,4g, 36,6mmol) trong tetrahydrofuran (80mL) được bổ sung từ từ n-butyllithi (2,5M trong hexan, 16,1mL, 40,3mmol) trong môi trường khí nitơ. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong 30 phút, sau đó dung dịch chứa 3-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy-3-(2,3-diflophenyl)propanal (10,8g, 36,0mmol) trong tetrahydrofuran (100mL) được bổ sung từng giọt vào. Sau khi bổ sung, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong 1,5 giờ và được làm nguội bằng cách bổ sung amoni clorua chứa nước bão hòa (100mL). Hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat (3 x 100mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được làm khô trên natri sulfat và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (silica gel, mắt lưới 100-200, etyl axetat 0 đến 10% trong ete dầu mỏ) để thu được 1-(5-bromo-2-tetrahydropyran-2-yl-1,2,4-triazol-3-yl)-3-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy-3-(2,5-diflophenyl)propan-1-ol (10,0g, 52%) ở dạng dầu màu vàng.

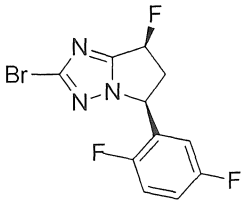


Bước 5: 2-bromo-5-(2,3,6-triflophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-7-ol

Dung dịch chứa 1-(3-bromo-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-3-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy-3-(2,5-diflophenyl)propan-1-ol (3,96g, 8,83mmol) trong axit trifloaxetic (25mL, 88,3mmol) được bổ sung axit triflometansulfonic (2,5mL, 8,83mmol). Hỗn hợp thu được được gia nhiệt ở nhiệt độ 60°C trong 2 giờ và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được điều chỉnh đến độ pH = 9 bằng cách bổ sung natri bicarbonat chứa nước bão hòa và được chiết bằng diclometan (3 x 100mL).

Các lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước (100mL), nước muối (100mL), được làm khô trên natri sulfat và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký (silica gel, mắt lưới 100-200, etyl axetat 50 đến 60% trong ete dầu mỏ) để thu được sản phẩm thô, được rửa bằng metyl t-butyl ete (20mL) để thu được 2-bromo-5-(2,5-diflophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-7-ol (1,1g, 39%) ở dạng chất rắn màu nâu. $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,11-7,03 (m, 1H), 6,98-6,75 (m, 1H), 5,84-5,68 (m, 1H), 5,47-5,30 (m, 2H), 3,64-3,18 (m, 1H), 3,02-2,63 (m, 1H). LCMS $R_T$ = 0,727 phút, m/z = 318,0 $[M+H]^+$.

LCMS (axetonitril 5 đến 95% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 1,5 phút) thời gian lưu lại 0,727 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 318,0.




Bước 6: (5S,7S)-2-bromo-5-(2,5-diflophenyl)-7-flo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol

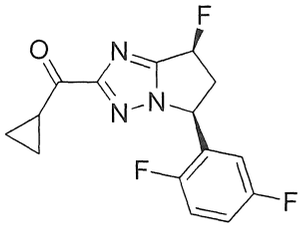
Dung dịch chứa 2-bromo-5-(2,5-diflophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-7-ol (5,0g, 15,8mmol) trong toluen (50mL) được bổ sung từng giọt dietylamino lưu huỳnh triflorua (10,2g, 63,3mmol) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 16 giờ và sau đó được bổ sung từ từ vào natri bicarbonat chứa nước bão hòa (100mL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp này được chiết bằng diclometan (3 x 50mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước (100mL), nước muối (100mL), được làm khô trên natri sulfat và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (silica gel, mắt lưới 100-200, etyl axetat 0 đến 15% trong ete dầu mỏ) để thu được rac-(5S,7S)-2-bromo-5-(2,5-diflophenyl)-7-flo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol (1,3g, 26%) ở dạng chất rắn màu nâu. $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,15-7,05 (m, 2H), 6,72-6,68 (m, 1H), 6,07-5,91 (m, 1H), 5,78-5,74 (m, 1H), 3,68-3,55 (m, 1H), 2,90-2,79 (m, 1H). LCMS $R_T$ = 0,821 phút, m/z = 317,9 $[M+H]^+$.

LCMS (axetonitril 5 đến 95% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 1,5 phút) thời gian lưu lại 0,821 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 317,9.

Hỗn hợp cis này (500mg, 1,7mmol) còn được tách bằng phương pháp SFC không đối xứng để thu được hợp chất phân bố tùy ý:

(5S,7S)-2-bromo-5-(2,5-diflophenyl)-7-flo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b] [1,2,4]triazol (pic 2, thời gian lưu lại = 2,600 phút) (220mg, 44%) ở dạng chất rắn màu nâu. (Cùng với chất đồng phân 5R,7R (pic 1, thời gian lưu lại = 2,295 phút) (220mg, 44%)).

Điều kiện SFC: Cột: ChiralPak IC-3 đường kính trong 150×4,6mm, 3µm. Pha động: A: $CO_2$, B: etanol (DEA 0,05%). Gradien: từ 5% đến 40% của B trong 5,5 phút và giữ 40% trong 3 phút, sau đó 5% của B trong 1,5 phút. Tốc độ dòng chảy: 2,5mL/phút. Nhiệt độ cột:40°C.

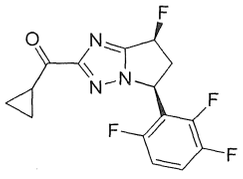



Bước 7: Xyclopropyl-[(5S,7S)-7-flo-5-(2,3,6-triflophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon

Hỗn hợp của (5S,7S)-2-bromo-5-(2,5-diflophenyl)-7-flo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol (100mg, 0,31mmol), N-metoxy-N-metyl-xyclopropancarboxamit (81mg, 0,63mmol) trong tetrahydrofuran (3mL) được bổ sung từng giọt isopropylmagie clorua (2,0M trong tetrahydrofuran, 0,31mL, 0,63mmol) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 0,5 giờ và được làm nguội bằng cách bổ sung amoni clorua chứa nước bão hòa (10mL). Hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat (3 x 10mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước (20mL), nước muối (20mL), được làm khô trên natri sulfat và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp TLC điều chế để thu được xyclopropyl-[(5S,7S)-5-(2,5-diflophenyl)-7-flo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl] metanon (22,1mg, 23%) ở dạng chất rắn màu trắng. $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 7,28-7,17 (m, 2H), 6,93-6,88 (m, 1H), 6,22-6,06 (m, 1H), 5,90-5,86 (m, 1H), 3,88-3,74 (m, 1H), 3,09-3,02 (m, 1H), 2,93-2,82 (m, 1H), 1,21-1,18 (m, 2H), 1,15-1,11 (m, 2H). LCMS $R_T$ = 1,007 phút, m/z = 308,1 $[M+H]^+$.

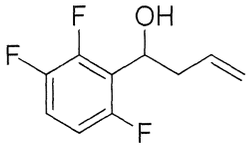
LCMS (axetonitril 10 đến 80% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 2 phút) thời gian lưu lại 1,007 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 308,1.

Phương pháp 81



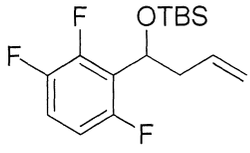
Ví dụ 102

Xyclopropyl-[(5S,7S)-7-flo-5-(2,3,6-triflophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4] triazol-2-yl]metanon



Bước 1: 1-(2,3,6-triflophenyl)but-3-en-1-ol

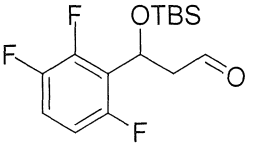
Dung dịch chứa 2,3,6-triflobenzaldehyt (25,0g, 156,2mmol) trong tetrahydrofuran (350mL) được bổ sung alylmagie bromua (2,5M trong hexan, 93,7mL, 187,4mmol) ở nhiệt độ 0°C trong môi trường khí nitơ. Hỗn hợp thu được được để ấm lên đến 25°C và được khuấy trong 1 giờ trước khi được làm nguội bằng cách bổ sung amoni clorua chứa nước bão hòa (100mL). Hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat (3 x 200mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được làm khô trên natri sulfat và được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm thô 1-(2,3,6-triflophenyl)but-3-en-1-ol (30g, 95%) ở dạng dầu màu vàng nhạt. $^1$H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7,01-7,17 (m, 1H), 6,79-6,92 (m, 1H), 5,72-5,91 (m, 1H), 5,07-5,26 (m, 3H), 2,74-2,88 (m, 1H), 2,65-2,69 (m, 1H), 2,44 (s, 1H).



Bước 2: tert-butyldimetyl((1-(2,3,6-triflophenyl)but-3-en-1-yl)oxy)silan

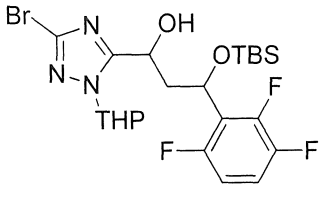
Dung dịch chứa 1-(2,3,6-triflophenyl)but-3-en-1-ol (30,0g, 148,4mmol) trong diclometan (250mL) được bổ sung imidazol (20,2g, 296,8mmol) và tert-butyldimetylclosilan (29,1g, 192,9mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 16 giờ và sau đó được làm nguội bằng cách bổ sung nước (100mL). Hỗn

hợp này được chiết bằng diclometan (2 x 200mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước muối (100mL), được làm khô trên natri sulfat và được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm thô tert-butyl-dimetyl-[1-(2,3,6-triflophenyl)but-3-enoxy]silan (46,0g, 98%) ở dạng dầu màu vàng nhạt. $^1$H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7,26 (s, 1H), 7,07-6,95 (m, 1H), 6,97-6,77 (m, 1H), 5,58-5,82 (m, 1H), 4,97-5,11 (m, 3H), 2,84-2,64 (m, 1H), 2,62-2,44 (m, 1H), 0,83-0,86 (m, 9H), 0,03-0,07 (m, 3H), -0,17--0,13 (m, 3H).




Bước 3: 3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-3-(2,3,6-triflophenyl)propanal

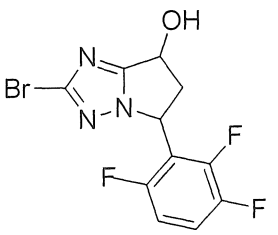
Dung dịch chứa tert-butyl-dimetyl-[1-(2,3,6-triflophenyl)but-3-enoxy]silan (5,0g, 15,8mmol) trong nước (30mL) và tetrahydrofuran (30mL) được bổ sung osmi tetroxit (0,5g, 1,97mmol). Sau khi được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ 15°C, natri periodat (13,5g, 63,2mmol) được bổ sung với các phần nhỏ trong 2 giờ. Hỗn hợp thu được được khuấy trong 2 giờ nữa ở nhiệt độ 30°C và sau đó được làm nguội bằng cách bổ sung natri thiosulfat chứa nước bão hòa lạnh (300mL). Hỗn hợp này được khuấy trong 30 phút và sau đó được chiết bằng etyl axetat (3 x 200mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước (200mL), nước muối (200mL), được làm khô trên natri sulfat và được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm thô 3-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy-3-(2,3,6-triflophenyl)propanal (5g, 99%) ở dạng dầu màu vàng.




Bước 4: 1-(3-bromo-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-3-(2,3,6-triflophenyl)propan-1-ol

Dung dịch đã được làm lạnh (-78°C) chứa 3,5-dibromo-1-tetrahydropyran-2-yl-1,2,4-triazol (26,9g, 86,4mmol) trong tetrahydrofuran (300mL) được bổ sung n-butyllithi (2,5M trong hexan, 38,0mL, 95,0mmol) trong môi trường khí nitơ. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong 30 phút, sau đó dung dịch chứa 3-[tert-

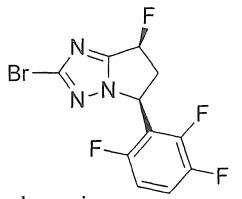
butyl(dimetyl)silyl]oxy-3-(2,3,6-triflophenyl)propanal (27,0g, 84,8mmol) trong tetrahydrofuran (100mL) được bổ sung từng giọt vào. Sau khi bổ sung, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong 1,5 giờ và được làm nguội bằng cách bổ sung amoni clorua chứa nước bão hòa (100mL). Hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat (3 x 100mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được làm khô trên natri sulfat và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (silica gel, mắt lưới 100-200, etyl axetat 0 đến 10% trong ete dầu mỏ) để thu được 1-(3-bromo-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-3-(2,3,6-triflophenyl)propan-1-ol (23g, 49%) ở dạng dầu màu vàng.




Bước 5: 2-bromo-5-(2,3,6-triflophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-7-ol

Hỗn hợp của 1-(5-bromo-2-tetrahydropyran-2-yl-1,2,4-triazol-3-yl)-3-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy-3-(2,3,6-triflophenyl)propan-1-ol (22,9g, 41,6mmol) và axit triflometansulfonic (12,2mL, 138,4mmol) trong diclometan (200mL) được gia nhiệt ở nhiệt độ 55°C trong 4 ngày và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được pha loãng với nước (100mL) và độ pH được điều chỉnh đến pH = 9 bằng natri bicarbonat chứa nước bão hòa. Hỗn hợp này được chiết bằng diclometan (3 x 200mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước (100mL), nước muối (100mL), được làm khô trên natri sulfat và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (silica gel, mắt lưới 100-200, etyl axetat 0 đến 30% trong ete dầu mỏ) để thu được 2-bromo-5-(2,3,6-triflophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4] triazol-7-ol (9,2g, 66%) ở dạng chất rắn màu vàng. LCMS $R_T$ = 0,873 & 0,897 phút, m/z = 334,0/336,0 $[M+H]^+$.

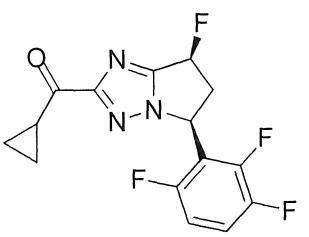
LCMS (axetonitril 10 đến 80% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 2,0 phút) thời gian lưu lại 0,873 & 0,897 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 334,0/336,0



Hỗn hợp cis

Bước 6: rac-(5S,7S)-2-bromo-7-flo-5-(2,3,6-triflophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol

Dung dịch đã được làm lạnh (0°C) chứa 2-bromo-5-(2,3,6-triflophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-7-ol (9,2g, 27,5mmol) trong toluen (100mL) được bổ sung dietylamino lưu huỳnh triflorua (14,6mL, 110,2mmol) trong toluen (4mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 1 giờ và sau đó được bổ sung từ từ vào natri bicarbonat chứa nước bão hòa (100mL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp này được chiết bằng diclometan (3 x 50mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước (100mL), nước muối (100mL), được làm khô trên natri sulfat và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (silica gel, mắt lưới 100-200, etyl axetat 0 đến 12% trong ete dầu mỏ) để thu được rac-(5S,7S)-2-bromo-7-flo-5-(2,3,6-triflophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol (1,8g, 19%) ở dạng chất rắn màu vàng nhạt.



Bước 7: Xyclopropyl-[(5S,7S)-7-flo-5-(2,3,6-triflophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon

Dung dịch đã được làm lạnh (0°C) chứa N-metoxy-N-metyl-xyclopropancarboxamit (188mg, 1,47mmol) và rac-(5S,7S)-2-bromo-7-flo-5-(2,3,6-triflophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol (150mg, 0,72mmol) trong tetrahydrofuran (10mL) được bổ sung isopropylmagie clorua (2,0M trong tetrahydrofuran, 0,73mL, 1,46mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 1 giờ và được làm nguội bằng cách bổ sung nước (30mL). Hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat (2 x 20mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được làm khô trên natri sulfat và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc

ký cột (silica gel, mắt lưới 100-200, etyl axetat 0 đến 5% trong ete dầu mỏ) để thu được xyclopropyl-[rac-(5S,7S)-7-flo-5-(2,3,6-triflophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b] [1,2,4]triazol-2-yl]metanon (95mg, 40%) ở dạng chất rắn màu vàng. $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,25-7,16 (m, 1H), 6,92-6,89 (m, 1H), 6,23-5,96 (m, 1H), 5,91-5,77 (m, 1H), 3,87-3,72 (m, 1H), 3,14-2,97 (m, 2H), 1,37-1,27 (m, 2H), 1,14-1,03 (m, 2H). LCMS $R_T$ = 0,655 phút, m/z = 326,1 $[M+H]^+$.

LCMS (axetonitril 5 đến 95% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 1,5 phút) thời gian lưu lại 0,655 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 326,1.

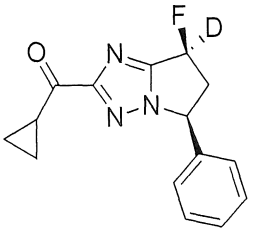
Hỗn hợp cis này còn được tách bằng phương pháp SFC không đối xứng để thu được hợp chất phân bố tùy ý:

xyclopropyl-[(5S,7S)-7-flo-5-(2,3,6-triflophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b] [1,2,4] triazol-2-yl]metanon (pic 1, thời gian lưu lại = 2,856 phút) (40mg, 42%) ở dạng chất rắn màu trắng. $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,24-7,20 (m, 1H), 6,93-6,90 (m, 1H), 6,19-6,03 (m, 1H), 5,86-5,83 (m, 1H), 3,84-3,74 (m, 1H), 3,10-3,04 (m, 2H), 1,34-1,31 (m, 2H), 1,13-1,08 (m, 2H). LCMS $R_T$ = 0,864 phút, m/z = 325,9 $[M+H]^+$.

LCMS (axetonitril 5 đến 95% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 1,5 phút) thời gian lưu lại 0,864 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 325,9.

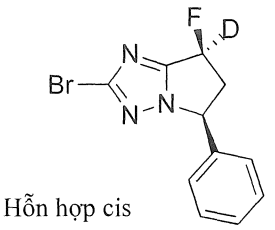
Điều kiện SFC: Cột: Chiralcel OJ-3 đường kính trong 150×4,6mm, 3µm. Pha động: A: $CO_2$ B: etanol (DEA 0,05%). Gradien: từ 5% đến 40% của B trong 5 phút và giữ 40% trong 2,5 phút, sau đó 5% của B trong 2,5 phút. Tốc độ dòng chảy: 2,5mL/phút Nhiệt độ cột: 35°C.

Phương pháp 82




Ví dụ 103

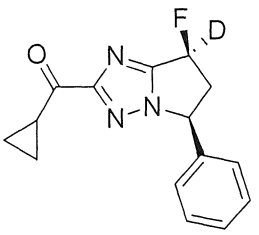
Xyclopropyl-[(5S,7S)-7-deuterio-7-flo-5-phenyl-5,6-dihydropyrolo[1,2-b] [1,2,4]triazol-2-yl]metanon




Hỗn hợp cis

Bước 1: cis-2-bromo-7-deuterio-7-flo-5-phenyl-5,6-dihydropyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol

Dung dịch đã được làm lạnh (0°C) chứa trans-2-bromo-7-deuterio-5-phenyl-5,6-dihydropyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-7-ol (400mg, 1,42mmol) trong toluen (10mL) được bổ sung dietylamino lưu huỳnh triflorua (917mg, 5,69mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 1 giờ và được làm nguội bằng cách bổ sung natri bicarbonat bão hòa (30mL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp này được chiết bằng diclometan (3 x 50mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước (50mL), nước muối (50mL), được làm khô trên natri sulfat và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (silica gel, mắt lưới 100-200, etyl axetat 0 đến 12% trong ete dầu mỏ) để thu được cis-2-bromo-7-deuterio-7-flo-5-phenyl-5,6-dihydropyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol (0,22g, 55%) ở dạng chất rắn màu trắng. $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,43-7,38 (m, 3H), 7,27-7,24 (m, 2H), 5,47-5,42 (m, 1H), 3,63-3,51 (m, 1H), 2,94-2,84 (m, 1H).




Bước 2: Xyclopropyl-[(5S,7S)-7-deuterio-7-flo-5-phenyl-5,6-dihydropyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon

Dung dịch chứa cis-2-bromo-7-deuterio-7-flo-5-phenyl-5,6-dihydropyrolo[1,2-b][1,2,4] triazol (210mg, 0,74mmol) và N-metoxy-N-metyl-xyclopropancarboxamit (192mg, 1,48mmol) trong tetrahydrofuran (6mL) được bổ sung isopropylmagie clorua (2,0M trong tetrahydrofuran, 0,74mL, 1,48mmol) ở nhiệt độ 0°C trong điều kiện nitơ. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 1 giờ và được làm nguội bằng cách bổ sung amoni clorua chứa nước bão hòa (10mL). Hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat (3 x 15mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước (20mL), nước muối (20mL), được làm khô trên natri sulfat và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được

tinh chế bằng phương pháp RP-HPLC (axetonitril 44-74%/amoniac hydroxit 0,05% trong nước) để thu được xyclopropyl-[cis-7-deuterio-7-flo-5-phenyl-5,6-dihydropyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon (55mg, 27%) ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS $R_T$ = 0,646 phút, m/z = 273,2 $[M+H]^+$.

LCMS (axetonitril 5 đến 95% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 1,5 phút) thời gian lưu lại: 0,646 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 273,2.

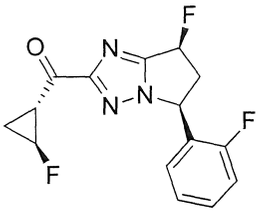
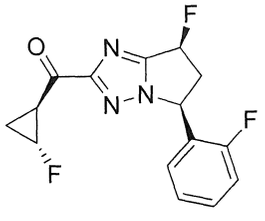
Hỗn hợp cis nêu trên còn được tách bằng phương pháp SFC không đối xứng để thu được hợp chất phân bố tùy ý:

xyclopropyl-[(5S,7S)-7-deuterio-7-flo-5-phenyl-5,6-dihydropyrolo[1,2-b] [1,2,4]triazol-2-yl]metanon (pic 2, thời gian lưu lại = 4,354 phút) (16,6mg, 29%) ở dạng chất rắn màu trắng. $^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 7,45-7,38 (m, 3H), 7,29-7,27 (m, 2H), 5,67-5,63 (m, 1H), 3,80-3,70 (m, 1H), 3,05-3,02 (m, 1H), 2,88-2,80 (m, 1H), 1,19-1,16 (m, 2H), 1,12-1,09 (m, 2H). LCMS $R_T$ = 0,738 phút, m/z = 273,1 $[M+H]^+$.

LCMS (axetonitril 5 đến 95% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 1,5 phút) thời gian lưu lại: 0,738 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 273,1.

Điều kiện SFC: Cột: Daicel Chiralpak AD-H đường kính trong (250mm*30mm, 5μm), 5 μm pha động: A: $CO_2$ B: etanol (0,1% $NH_3H_2O$ IPA) Gradien: từ 30% đến 30% của B trong 5 phút và giữ 40% trong 2,5 phút, sau đó 5% của B trong 2,5 phút Tốc độ dòng chảy: 2,5mL/phút Nhiệt độ cột: 35°C.

Phương pháp 83

Ví dụ 104

[(1R,2S)-2-floxyclopropyl]-[(5S,7S)-7-flo-5-(2-flophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon và [(1S,2R)-2-floxyclopropyl]-[(5S,7S)-7-flo-5-(2-flophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon

Dung dịch chứa trans-2-flo-N-metoxy-N-metyl-xyclopropancarboxamit (hỗn hợp trans) (245mg, 1,65mmol) và (5S,7S)-2-bromo-7-flo-5-(2-flophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol (250mg, 0,85mmol) trong tetrahydrofuran (10mL) được

bổ sung isopropylmagieclorua (2,1mL, 4,15mmol, 2M trong tetrahydrofuran) ở nhiệt độ 0°C trong môi trường khí nitơ. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội bằng cách bổ sung nước (10mL) và được chiết bằng etyl axetat (3 x 20mL). Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp TLC điều chế (etyl axetat 33% trong ete dầu mỏ, $R_f$ = 0,6) để thu được [(1S,2R)-2-floxyclopropyl]-[(5S,7S)-7-flo-5-(2-flophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon (hỗn hợp trans) (105mg, 41%) ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS $R_T$ = 0,739 phút, m/z = 308,1 $[M+H]^+$.

LCMS (axetonitril 5 đến 95% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 1,5 phút) thời gian lưu lại 0,739 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 308,1.

Hỗn hợp trans nêu trên còn được tách bằng phương pháp SFC không đối xứng để thu được hợp chất phân bố tùy ý:

[(1R,2S)-2-floxyclopropyl]-[(5S,7S)-7-flo-5-(2-flophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon (pic 1, thời gian lưu lại = 2,773 phút) (48,1mg, 45%) ở dạng chất rắn màu trắng. $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 7,48-7,42 (m, 1H), 7,25-7,13 (m, 3H), 6,22-6,06 (m, 1H), 5,93-5,89 (m, 1H), 5,01-4,87 (m, 0,5H), 4,85-4,82 (m, 0,5H), 3,88-3,75 (m, 1H), 3,51-3,42 (m, 1H), 2,93-2,81 (m, 1H), 1,75-1,64 (m, 1H), 1,62-1,54 (m, 1H). LC-MS $R_T$ = 0,852 phút, *m/z* = 308,0 $[M+H]^+$.

LCMS (axetonitril 5 đến 95% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 1,5 phút) thời gian lưu lại 0,852 phút, $ESI^+$ trên thực tế [M+H] = 308,0.

Chất đồng phân 1S,2R không được phân lập.

Điều kiện SFC: Cột: Chiralcel OD-3 đường kính trong 150×4,6mm, 3µm Pha động: A: $CO_2$ B: etanol (DEA 0,05%) Gradien: từ 5% đến 40% của B trong 5 phút và giữ 40% trong 2,5 phút, sau đó 5% của B trong 2,5 phút Tốc độ dòng chảy: 2,5mL/phút Nhiệt độ cột: 35°C

Mẻ hỗn hợp trans lớn hơn (215mg, 0,70mmol) được tách bằng phương pháp SFC không đối xứng để thu được hợp chất phân bố tùy ý:

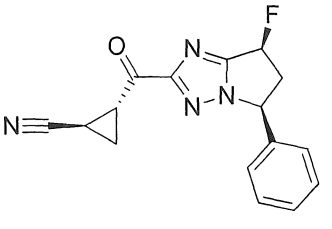
[(1S,2R)-2-floxyclopropyl]-[(5S,7S)-7-flo-5-(2-flophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon (pic 1, thời gian lưu lại = 2,445 phút) (19,5mg,

9%) ở dạng chất rắn màu trắng. $^1$H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7,40-7,38 (m, 1H), 7,18-7,15 (m, 2H), 6,98-6,97 (m, 1H), 6,13-6,11 (m, 0,5H), 5,99-5,98 (m, 0,5H), 5,87-5,85 (m, 1H), 5,05-5,04 (m, 0,5H), 4,89-4,88 (m, 0,5H), 3,73-3,67 (m, 1H), 3,58-3,54 (m, 1H), 3,01-2,95 (m, 1H), 1,72-1,65 (m, 2H). LC-MS $R_T$ = 1,763 phút, *m/z* = 308,1 $(M+H)^+$.

LCMS (axetonitril 10 đến 80% trong nước + amoniac 0,1% nước trong 3,0 phút) thời gian lưu lại 1,763 phút, $ESI^+$ trên thực tế [M+H] = 308,1. Lưu ý: chất đồng phân 1R,2S là pic 2 (thời gian lưu lại = 2,728 phút) trong điều kiện AD SFC.

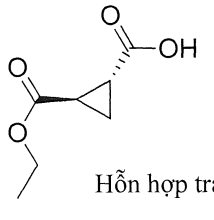
Điều kiện SFC: Cột: Daicel Chiralpak AD-H (250mm*30mm, 5μm) Pha động: A: CO2 B: etanol (0,1% $NH_3H_2O$ metanol) Gradien: từ 15% đến 15% của B trong 5 phút và giữ 40% trong 2,5 phút, sau đó 5% của B trong 2,5 phút Tốc độ dòng chảy: 2,5mL/phút Nhiệt độ cột: 35°C.

Phương pháp 84



Ví dụ 105

rac-(1R,2R)-2-[(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carbonyl]xyclopropancarbonitril



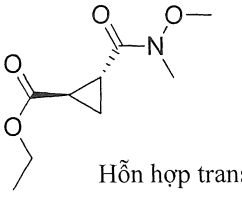
Hỗn hợp trans

Bước 1: Axit trans-2-(etoxycarbonyl)xyclopropancarboxylic

Dung dịch chứa dietyl trans-xyclopropan-1,2-dicarboxylat (2000mg, 10,74mmol) trong etanol (26mL) được bổ sung dung dịch chứa natri hydroxit (429mg, 10,74mmol) trong nước (3mL). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 16 giờ và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại chứa nước được điều chỉnh đến độ pH = 3 bằng cách bổ sung axit clohydric chứa nước (4M) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat (3 x 30mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước muối

(10mL), được làm khô trên natri sulfat và được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được axit trans-2-etoxycarbonylxyclopropancarboxylic (820mg, 48%) ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS $R_T$ = 0,430 phút, *m/z* = 159,1 $[M+H]^+$.

LCMS (axetonitril 5 đến 95% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 1,5 phút) thời gian lưu lại 0,430 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 159,1.

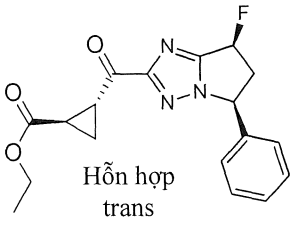



Hỗn hợp trans

Bước 2: Etyl trans-2-(metoxy(metyl)carbamoyl)xyclopropancarboxylat

Hỗn hợp của 1-hydroxybenzotriazol (684mg, 5,06mmol), 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etyl carbodiimithydroclorua (1164mg, 6,07mmol), axit trans-2-etoxycarbonylxyclopropan carboxylic (800mg, 5,06mmol), N,O-dimetylhydroxylamin hydroclorua (740mg, 7,59mmol) và N,N-diisopropyletylamin (1634mg, 12,65mmol) trong diclometan (20mL) được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 16 giờ và được pha loãng với nước (20mL). Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng diclometan (3 x 20mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước muối (20mL), được làm khô trên natri sulfat và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (silica gel, mắt lưới 100 - 200, etyl axetat 0 đến 20% trong ete dầu mỏ) để thu được etyl trans-2-[metoxy(metyl)carbamoyl]xyclopropancarboxylat (600mg, 59%) ở dạng dầu màu vàng nhạt. LCMS $R_T$ = 0,525 phút, *m/z* = 202,2 $[M+H]^+$.

LCMS (axetonitril 5 đến 95% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 1,5 phút) thời gian lưu lại 0,525 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 202,2.



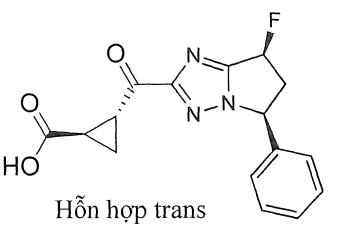

Hỗn hợp trans

Bước 3: Etyl trans-2-((5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4] triazol-2-carbonyl)xyclopropancarboxylat

Dung dịch chứa etyl trans-2-[metoxy(metyl)carbamoyl]xyclopropancarboxylat (571mg, 2,84mmol) và (5S,7S)-2-bromo-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-

b][1,2,4] triazol (400mg, 1,42mmol) trong tetrahydrofuran (13mL) được bổ sung từng giọt isopropylmagie clorua (2,0M trong tetrahydrofuran, 2,84mL, 5,67mmol) ở nhiệt độ 0°C trong môi trường khí nitơ. Sau khi bổ sung, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 2 giờ và được làm nguội bằng cách bổ sung amoni clorua chứa nước bão hòa (10mL). Hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat (3 x 25mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được làm khô trên natri sulfat và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (silica gel, mắt lưới 100 - 200, etyl axetat 0 đến 40% trong ete dầu mỏ) để thu được etyl trans-2-[(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carbonyl]xyclo propancarboxylat (350mg, 72%) ở dạng dầu màu vàng nhạt. LCMS $R_T$ = 0,693 phút, *m/z* = 344,1 $[M+H]^+$.

LCMS (axetonitril 5 đến 95% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 1,5 phút) thời gian lưu lại 0,693 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 344,1.

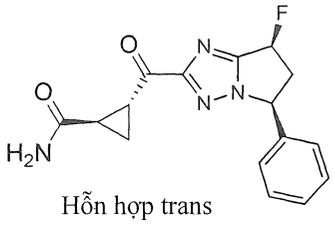



Hỗn hợp trans

Bước 4: Axit trans-2-((5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4] triazol-2-carbonyl)xyclopropancarboxylic

Dung dịch chứa etyl trans-2-[(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carbonyl]xyclopropancarboxylat (100mg, 0,29mmol) trong tetrahydrofuran (10mL) được bổ sung dung dịch chứa lithi hydroxit (42mg, 1,75mmol) trong nước (2mL). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 16 giờ và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại chứa nước được điều chỉnh đến độ pH = 3 bằng cách bổ sung axit clohydric chứa nước (4M) ở nhiệt độ 0°C. Sau đó hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat (3 x 15mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước muối (10mL), được làm khô trên natri sulfat và được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được axit trans-2-[(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carbonyl]xyclopropancarboxylic thô (90mg, 98%) ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS $R_T$ = 0,590 phút, *m/z* = 316,2 $[M+H]^+$.

LCMS (axetonitril 5 đến 95% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 1,5 phút) thời gian lưu lại 0,590 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 316,2.

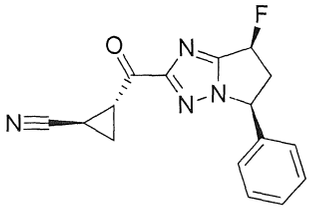


Hỗn hợp trans

Bước 5: trans-2-((5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carbonyl)xyclopropancarboxamit

Hỗn hợp của 1-hydroxybenzotriazol (34mg, 0,25mmol), 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylcarbodiimithydroclorua (49mg, 0,25mmol), amoni clorua (27mg, 0,51mmol), N,N-diisopropyletylamin (98mg, 0,76mmol) và axit trans-2-[(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carbonyl] xyclopropancarboxylic (80mg, 0,25mmol) trong N,N-dimetylformamit (3mL) được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 18 giờ và được pha loãng với nước (10mL). Hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat (3 x 20mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được làm khô trên natri sulfat và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (silica gel, mắt lưới 100 - 200, etyl axetat 0 đến 10% trong metanol) để thu được trans-2-[(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carbonyl]xyclopropancarboxamit (75mg, 94%) ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS $R_T$ = 0,555 phút, *m/z* = 315,1 $[M+H]^+$.

LCMS (axetonitril 5 đến 95% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 1,5 phút) thời gian lưu lại 0,555 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 315,1.



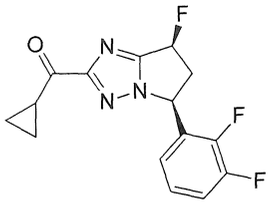
Bước 6: rac-(1R,2R)-2-[(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4] triazol-2-carbonyl]xyclopropancarbonitril

Dung dịch chứa trans-2-[(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carbonyl]xyclopropancarboxamit (65mg, 0,21mmol) trong 1,4-dioxan (3mL) được bổ sung trietylamin (62mg, 0,62mmol) và anhydrit trifloaxetic (87mg, 0,41mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 2 giờ và được pha loãng với nước (15mL). Hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat (3 x 15mL). Các

lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng natri bicarbonat chứa nước bão hòa (20mL), được làm khô trên natri sulfat và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp RP-HPLC (axetonitril 15-45%/amoniac hydroxit 0,05% trong nước) để thu được hợp chất phân bố tùy ý rac-(1R,2R)-2-[(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carbonyl]xyclopropancarbonitril (24,0mg, 38%) ở dạng chất rắn màu trắng. $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 7,45-7,39 (m, 3H), 7,32-7,30 (m, 2H), 6,22-6,20 (m, 0,5H), 6,08-6,06 (m, 0,5H), 5,70-5,67 (m, 1H), 3,81-3,75 (m, 1H), 3,62-3,31(m, 1H), 2,90-2,75 (m, 1H), 2,28-2,24 (m, 1H), 1,68-1,63 (m, 2H). LCMS $R_T$ = 0,957 phút, *m/z* = 297,2 $[M+H]^+$.

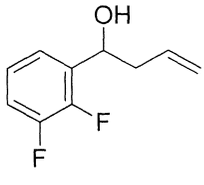
LCMS (axetonitril 10 đến 80% trong nước + amoni bicarbonat 0,03% trong 2,0 phút) thời gian lưu lại 0,957 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 297,2.

Phương pháp 85



Ví dụ 106

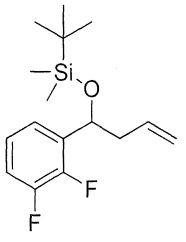
Xyclopropyl-[(5S,7S)-5-(2,3-diflophenyl)-7-flo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b] [1,2,4]triazol-2-yl]metanon



Bước 1: 1-(2,3-diflophenyl)but-3-en-1-ol

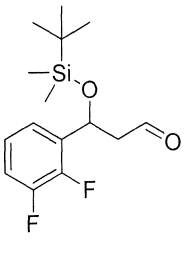
Dung dịch đã được làm lạnh (0°C) chứa 2,3-diflobenzaldehyt (10,0g, 70,4mmol) trong tetrahydrofuran (100mL) được bổ sung alylmagie clorua (2,0M trong tetrahydrofuran, 46,0mL, 92,0mmol) trong 30 phút. Sau khi bổ sung, hỗn hợp phản ứng được để ấm lên đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 2 giờ và sau đó được làm nguội bằng cách bổ sung amoni clorua chứa nước bão hòa (100mL). Hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat (3 x 200mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được làm khô trên natri sulfat và được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm thô 1-(2,3-diflophenyl)but-3-en-1-ol (12,9g, 99%) ở dạng dầu màu vàng nhạt. $^1$H NMR (400 MHz,

$CDCl_3$) δ 7,27-7,24 (m, 1H), 7,11-7,06 (m, 2H), 5,87-5,77 (m, 1H), 5,20-5,08 (m, 3H), 2,62-2,47 (m, 2H).




Bước 2: tert-butyl((1-(3,4-diflophenyl)but-3-en-1-yl)oxy)dimetylsilan

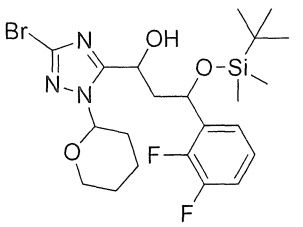
Dung dịch đã được khuấy chứa 1-(2,3-diflophenyl)but-3-en-1-ol (12,9g, 70,6mmol) trong diclometan (20mL) được bổ sung imidazol (9,6g, 141,2mmol) và tert-butyldimetylclosilan (12,8g, 84,7mmol). Sau khi bổ sung, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 16 giờ và được làm nguội bằng cách bổ sung nước (100mL). Hỗn hợp này được chiết bằng diclometan (2 x 200mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước muối (100mL), được làm khô trên natri sulfat và được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm thô tert-butyl-[1-(2,3-diflophenyl)but-3-enoxy]-dimetyl-silan (21,0g, 99%) ở dạng dầu không màu. $^1$H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7,25-7,22 (m, 1H), 7,08-7,03 (m, 2H), 5,82-5,75 (m, 1H), 5,10-4,99 (m, 3H), 2,49-2,42 (m, 2H), 0,89 (s, 9H), 0,67 (s, 3H), -0,08 (s, 3H).




Bước 3: 3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-3-(3,4-diflophenyl)propanal

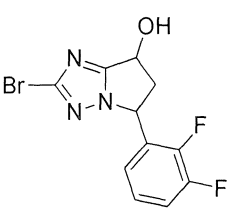
Dung dịch chứa tert-butyl-[1-(2,3-diflophenyl)but-3-enoxy]-dimetyl-silan (21,0g, 70,4mmol) trong tetrahydrofuran/nước (200mL, tỷ lệ 1:1) được bổ sung osmi tetraoxit (0,1g, 0,39mmol). Sau khi được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ 15°C, hỗn hợp này được bổ sung natri periodat (60,2g, 281,5mmol) với các phần nhỏ trong 2 giờ. Hỗn hợp thu được được khuấy trong 2 giờ nữa ở nhiệt độ 30°C và sau đó được làm nguội bằng cách bổ sung natri thiosulfat chứa nước bão hòa lạnh (300mL). Hỗn hợp này được khuấy trong 30 phút và sau đó được chiết bằng etyl axetat (3 x 200mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước (200mL), nước muối (200mL), được làm khô trên natri sulfat

và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (silica gel, mắt lưới 100-200, etyl axetat 0 đến 3% trong ete dầu mỏ) để thu được 3-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy-3-(2,3-diflophenyl)propanal (15,0g, 71%) ở dạng dầu màu vàng.



Bước 4: 1-(3-bromo-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-3-(3,4-diflophenyl)propan-1-ol

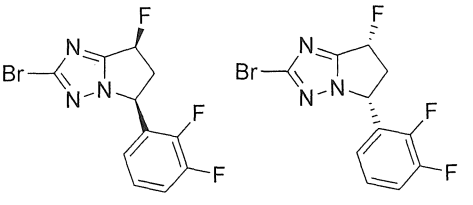
Dung dịch đã được làm lạnh (-78°C) chứa 3,5-dibromo-1-tetrahydropyran-2-yl-1,2,4-triazol (15,7g, 50,4mmol) trong tetrahydrofuran (150mL) được bổ sung từng giọt *n*-butyllithi (2,5M trong hexan, 22,0mL, 54,9mmol) trong môi trường khí nitơ. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong 30 phút, sau đó dung dịch chứa 3-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy-3-(2,3-diflophenyl)propanal (15,0g, 49,9mmol) trong tetrahydrofuran (20mL) được bổ sung từng giọt vào. Sau khi bổ sung, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong 1,5 giờ và sau đó được làm nguội bằng cách bổ sung amoni clorua chứa nước bão hòa (100mL). Hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat (3 x 100mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được làm khô trên natri sulfat và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (silica gel, mắt lưới 100-200, etyl axetat 0 đến 12% trong ete dầu mỏ) để thu được 1-(5-bromo-2-tetrahydropyran-2-yl-1,2,4-triazol-3-yl)-3-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy-3-(2,3-diflophenyl)propan-1-ol (12,0g, 45%) ở dạng dầu màu vàng.



Bước 5: 2-bromo-5-(2,3-diflophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-7-ol

Dung dịch chứa 1-(5-bromo-2-tetrahydropyran-2-yl-1,2,4-triazol-3-yl)-3-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy-3-(3,4-diflophenyl)propan-1-ol (56,0g, 105,2mmol) trong axit trifloaxetic (150mL) được gia nhiệt ở nhiệt độ 55°C trong 16 giờ và được cô trong điều

kiện áp suất giảm. Phần cặn được điều chỉnh đến độ pH = 9 bằng cách bổ sung natri bicarbonat chứa nước bão hòa và được chiết bằng diclometan (3 x 200mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước (100mL), nước muối (100mL), được làm khô trên natri sulfat và được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm thô 2-bromo-5-(2,3-diflophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-7-ol (22,0g, 66%) ở dạng chất rắn màu trắng.



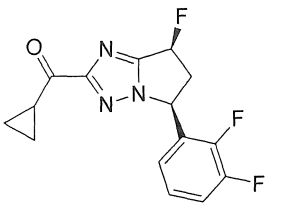
Bước 6: (5S,7S)-2-bromo-5-(2,3-diflophenyl)-7-flo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol và (5R,7R)-2-bromo-5-(2,3-diflophenyl)-7-flo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol

Dung dịch đã được khuấy chứa 2-bromo-5-(2,3-diflophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-7-ol (30,0g, 94,9mmol) trong toluen (200mL) được bổ sung từ từ dietylamino lưu huỳnh triflorua (45,9g, 284,7mmol) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 16 giờ và sau đó được bổ sung từ từ vào natri bicarbonat chứa nước bão hòa được khuấy (200mL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp này được chiết bằng diclometan (3 x 150mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước (100mL), nước muối (100mL), được làm khô trên natri sulfat và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (silica gel, mắt lưới 100-200, etyl axetat 0 đến 15% trong ete dầu mỏ) để thu được cis-2-bromo-5-(2,3-diflophenyl)-7-flo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol. Nguyên liệu cis này còn được tách bằng phương pháp SFC không đối xứng để thu được hợp chất phân bố tùy ý:

(5S,7S)-2-bromo-5-(2,3-diflophenyl)-7-flo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol (pic 1, thời gian lưu lại = 2,828 phút) (1,1g, 3,7%) ở dạng chất rắn màu trắng và (5R,7R)-2-bromo-5-(2,3-diflophenyl)-7-flo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol (pic 2, thời gian lưu lại = 2,935 phút) (1,1g, 3,7%) ở dạng chất rắn màu trắng.

Điều kiện SFC: Cột: Chiral Cel OJ-H đường kính trong 150×4,6mm, 5 µm Pha động: A: $CO_2$ B: etanol (DEA 0,05%) Gradien: từ 5% đến 40% của B trong 5,5 phút và

giữ 40% trong 3 phút, sau đó 5% của B trong 1,5 phút Tốc độ dòng chảy: 2,5mL/phút. Nhiệt độ cột: 40°C.

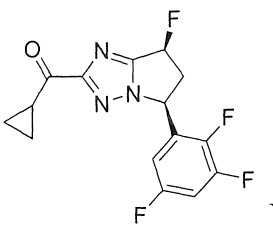


Bước 7: Xyclopropyl-[(5S,7S)-5-(2,3-diflophenyl)-7-flo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon

Dung dịch chứa (5S,7S)-2-bromo-5-(2,3-diflophenyl)-7-flo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol (150mg, 0,47mmol), N-metoxy-N-metyl-xyclopropancarboxamit (122mg, 0,94mmol) trong tetrahydrofuran (3mL) được bổ sung từng giọt isopropylmagie clorua (2,0M trong tetrahydrofuran, 0,47mL, 0,94mmol) ở nhiệt độ 0°C. Sau khi bổ sung, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 0,5 giờ và được làm nguội bằng cách bổ sung amoni clorua chứa nước bão hòa (10mL). Hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat (3 x 10mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước (20mL), nước muối (20mL), được làm khô trên natri sulfat và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp RP-HPLC (axetonitril 40–70%/axit formic 0,225% trong nước) để thu được hợp chất phân bố tùy ý xyclopropyl-[(5S,7S)-5-(2,3-diflophenyl)-7-flo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl] metanon (49,1mg, 34%) ở dạng chất rắn màu trắng. $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,22-7,16 (m, 1H), 7,14-7,08 (m, 1H), 6,75-6,72 (m, 1H), 6,13-6,10 (m, 0,5H), 5,99-5,96 (m, 0,5H), 5,88-5,84 (m, 1H), 3,74-3,67 (m, 1H), 3,09-3,04 (m, 1H), 2,99-2,92 (m, 1H), 1,36-1,31 (m, 2H), 1,14-1,09 (m, 2H). LC-MS $R_T$ = 0,666 phút, m/z = 308,1 $[M+H]^+$.

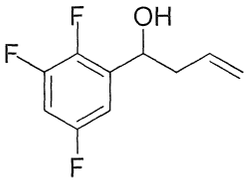
LCMS (axetonitril 5 đến 95% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 1,5 phút) thời gian lưu lại 0,666 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 308,1.

Phương pháp 86



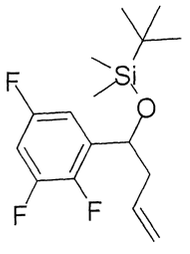
Ví dụ 107

Xyclopropyl-[(5S,7S)-7-flo-5-(2,3,5-triflophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4] triazol-2-yl]metanon



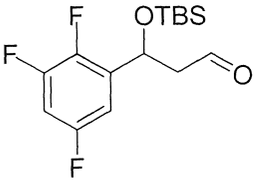

Bước 1: 1-(2,3,5-triflophenyl)but-3-en-1-ol

Dung dịch chứa 2,3,5-triflobenzaldehyt (20,0g, 124,93mmol) trong diclometan (120mL) và nước (120mL) được bổ sung tetrabutylamoni iodua (4,6g, 12,49mmol) và kali alyltrifloborat (40,7g, 137,42mmol) ở nhiệt độ 25°C. Hỗn hợp này được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ 25°C và được chiết bằng diclometan (2 x 100mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước muối (50mL) và được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm thô 1-(2,3,5-triflophenyl)but-3-en-1-ol (29,0g, 100%) ở dạng dầu màu vàng.



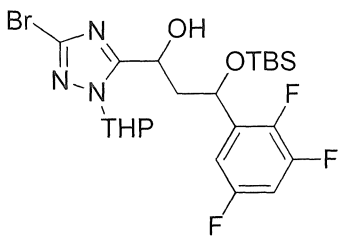

Bước 2: tert-butyldimetyl((1-(2,3,5-triflophenyl)but-3-en-1-yl)oxy)silan

Hỗn hợp của 1-(2,3,5-triflophenyl)but-3-en-1-ol (20,5g, 101,4mmol) và imidazol (13,8g, 202,7mmol) trong diclometan (120mL) được bổ sung tert-butyldimetylclosilan (19,9g, 131,9mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 35°C trong 16 giờ và được pha loãng với diclometan (50mL). Hỗn hợp này được rửa bằng nước (2 x 50mL), nước muối (50mL), được làm khô trên natri sulfat và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (silica gel, mắt lưới 100 - 200, etyl axetat 0 đến 10% trong ete dầu mỏ) để thu được tert-butyldimetyl((1-(2,3,5-triflophenyl)but-3-en-1-yl)oxy)silan (28,0g, 87%) ở dạng dầu không màu.



Bước 3: 3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-3-(2,3,5-triflophenyl)propanal

Hỗn hợp của tert-butyl-dimetyl-[1-(2,3,5-triflophenyl)but-3-enoxy]silan (5,0g, 15,8mmol) và osmi tetroxit (5,0g, 19,7mmol) trong tetrahydrofuran (20mL) và nước (20mL) được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 0,5 giờ và sau đó natri periodat (13,5g, 63,2mmol) được bổ sung với 3 phần trong 0,5 giờ. Sau khi bổ sung, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 3 giờ và được làm nguội bằng cách bổ sung natri thiosulfat chứa nước bão hòa (30mL). Chất rắn được loại bỏ bằng cách lọc. Dịch lọc được chiết bằng etyl axetat (3 x 20mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước muối và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (silica gel, mắt lưới 100-200, etyl axetat 0 đến 5% trong ete dầu mỏ) để thu được 3-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy-3-(2,3,5-triflophenyl)propanal (1,6g, 32%) ở dạng dầu màu nâu. $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,78 (t, $J$ = 2,2 Hz, 1H), 7,04-7,01 (m, 1H), 6,87-6,83 (m, 1H), 5,56-5,53 (m, 1H), 2,85-2,79 (m, 1H), 2,71-2,66 (m, 1H), 0,89 (s, 1H), 0,11 (s, 1H), -0,05 (s, 1H).

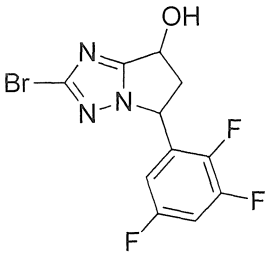



Bước 4: 1-(3-bromo-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-3-(2,3,5-triflophenyl)propan-1-ol

Hỗn hợp của 3,5-dibromo-1-tetrahydropyran-2-yl-1,2,4-triazol (1,6g, 5,2mmol) trong tetrahydrofuran (20mL) được bổ sung từng giọt n-butyllithi (2,5M trong hexan, 2,1mL, 5,2mmol) trong điều kiện nitơ ở nhiệt độ -78°C. Sau khi bổ sung, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong 0,5 giờ và dung dịch chứa 3-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy-3-(2,3,5-triflophenyl)propanal (1,5g, 4,71mmol) trong tetrahydrofuran (10mL) được bổ sung từng giọt vào. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong 4 giờ và được làm nguội bằng cách bổ sung amoni clorua chứa nước bão hòa (10mL). Hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat (2 x 20mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước muối và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (silica gel, mắt lưới 100-200, etyl axetat 0 đến 15% trong ete dầu mỏ) để thu được 1-(5-bromo-2-tetrahydropyran-2-yl-

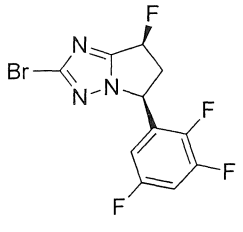
1,2,4-triazol-3-yl)-3-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy-3-(2,3,5-triflophenyl)propan-1-ol (1,78g, 69%) ở dạng gôm màu vàng. LCMS $R_T$ = 1,056 phút, m/z = 466,0 $[M+H]^+$.

LCMS (axetonitril 5 đến 95% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 1,5 phút) thời gian lưu lại 1,056 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 466,0.




Bước 5: 2-bromo-5-(2,3,5-triflophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-7-ol

Dung dịch chứa 1-(5-bromo-2-tetrahydropyran-2-yl-1,2,4-triazol-3-yl)-3-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy-3-(2,3,5-triflophenyl)propan-1-ol (1,8g, 3,2mmol) trong axit trifloaxetic (250mL, 32,3mmol) được khuấy ở nhiệt độ 50°C trong 1 giờ, và sau đó axit triflometansulfonic (1mL, 3,2mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ 50°C trong 3 giờ và sau đó được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được pha loãng với etyl axetat (50mL) và độ pH được điều chỉnh đến pH = 8 bằng cách bổ sung natri hydroxit chứa nước (20%). Lớp hữu cơ đã tách được rửa bằng nước (2 x 50mL), nước muối, được làm khô trên natri sulfat và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (silica gel, mắt lưới 100-200, etyl axetat 40 đến 60% trong ete dầu mỏ) để thu được sản phẩm thô. Sản phẩm thô này được rửa bằng metyl t-butyl ete (20mL) để thu được 2-bromo-5-(2,3,5-triflophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-7-ol (0,55g, 51%) ở dạng chất rắn màu nâu. $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,01-6,94 (m, 1H), 6,980-6,56 (m, 1H), 5,88-5,60 (m, 2H), 5,47-5,40 (m, 1H), 3,66 - 3,22 (m, 1H), 3,01-3,64 (m, 1H).



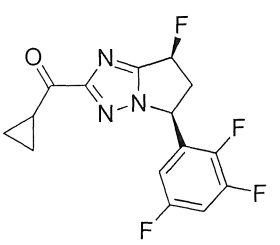

Bước 6: (5S,7S)-2-bromo-7-flo-5-(2,3,5-triflophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol

Hỗn hợp của 2-bromo-5-(2,3,5-triflophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b] [1,2,4]triazol-7-ol (550mg, 1,65mmol) trong toluen (10mL) được bổ sung từng giọt dietylamino lưu huỳnh triflorua (1,06g, 6,6mmol) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 16 giờ và sau đó được làm nguội bằng cách bổ sung natri bicarbonat chứa nước bão hòa (50mL). Hỗn hợp thu được được chiết bằng diclometan (3 x 30mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước (20mL), nước muối (20mL), được làm khô trên natri sulfat và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (silica gel, mắt lưới 100-200, etyl axetat 15 đến 20% trong ete dầu mỏ) để thu được rac-(5S,7S)-2-bromo-7-flo-5-(2,3,5-triflophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol (197mg, 36%) ở dạng chất rắn màu nâu. $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,00-6,95 (m, 1H), 6,52-6,48 (m, 1H), 6,08-5,92 (m, 1H), 5,81-5,77 (m, 1H), 3,71-3,57 (m, 1H), 2,90-2,80 (m, 1H).

Raxemat này còn được tách bằng phương pháp SFC không đối xứng để thu được hợp chất phân bố tùy ý:

(5S,7S)-2-bromo-7-flo-5-(2,3,5-triflophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b] [1,2,4]triazol (pic 2, thời gian lưu lại= 2,866 phút) (80mg, 41%) ở dạng chất rắn màu nâu (cùng với chất đồng phân 5R,7R (pic 1, thời gian lưu lại= 2,345 phút) (80mg, 41%)).

Điều kiện SFC: Cột: Chiralpak IC-3 đường kính trong 150×4,6mm, 3µm. Pha động: A: $CO_2$, B: iso-propanol (DEA 0,05%). Gradien: từ 5% đến 40% của B trong 5 phút và giữ 40% trong 2,5 phút, sau đó 5% của B trong 2,5 phút. Tốc độ dòng chảy: 2,5mL/phút. Nhiệt độ cột: 35°C.

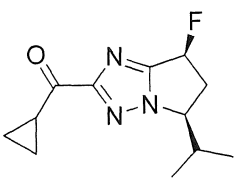


Bước 7: Xyclopropyl-((5S,7S)-7-flo-5-(2,3,5-triflophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl)metanon

Hỗn hợp của (5S,7S)-2-bromo-7-flo-5-(2,3,5-triflophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol (80mg, 0,24mmol), N-metoxy-N-metyl-xyclopropancarboxamit (62mg, 0,48mmol) trong tetrahydrofuran (3mL) được bổ sung từng giọt isopropylmagie clorua (2,0M trong tetrahydrofuran, 0,24mL, 0,48mmol) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 1 giờ và được làm nguội bằng cách bổ sung amoni clorua chứa nước bão hòa (10mL). Hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat (2 x 20mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước muối (15mL), được làm khô trên natri sulfat và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp RP-HPLC (axetonitril 40-70/amoniac hydroxit 0,05% trong nước) để thu được hợp chất phân bố tùy ý xyclopropyl-[(5S,7S)-7-flo-5-(2,3,5-triflophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon (11mg, 14%) ở dạng chất rắn màu trắng. $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 7,29-7,26 (m, 1H), 6,78-6,75 (m, 1H), 6,23-6,06 (m, 1H), 5,96-5,93 (m, 1H), 3,88-3,80 (m, 1H), 3,07-3,04 (m, 1H), 2,96-2,89 (m, 1H), 1,22-1,11 (m, 4H). LCMS $R_T$ = 1,029 phút, m/z = 326,2 $[M+H]^+$.

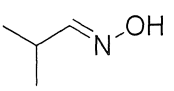
LCMS (axetonitril 5 đến 95% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 1,5 phút) thời gian lưu lại 1,029 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 326,2.

Phương pháp 87




Ví dụ 109

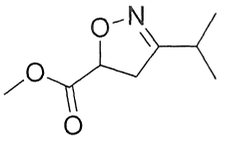
Xyclopropyl-[(5S,7S)-7-flo-5-isopropyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon




Bước 1: (1*E*)-2-metylpropanal oxim

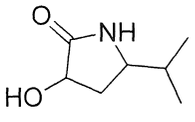
Dung dịch chứa isobutyraldehyt (200,0g, 2773,5mmol) trong nước (2,0 L) được bổ sung hydroxylamin hydroclorua (231,3g, 3328,3mmol) và natri carbonat (587,9g,

5547,1mmol). Sau khi bổ sung, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 4 giờ và được lọc. Dịch lọc được chiết bằng etyl axetat (3 x 1 L). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước muối (2 x 1 L), được làm khô trên natri sulfat và được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm thô (1E)-2-metylpropanal oxim (220g, 91%) ở dạng dầu không màu.



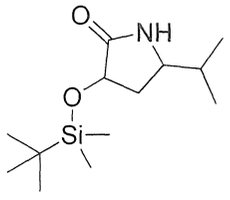
Bước 2: metyl 3-isopropyl-4,5-dihydroisoxazol-5-carboxylat

Dung dịch chứa *n*-closucxinimit (268,2g, 2008,7mmol) trong clorofom (1500mL) được bổ sung pyridin (9,73mL, 120,5mmol) và (1E)-2-metylpropanal oxim (175,0g, 2008,7mmol) ở nhiệt độ 25°C. Sau khi được khuấy trong 0,5 giờ ở nhiệt độ 25°C, dung dịch chứa metyl acrylat (227,2mL, 2506,9mmol) và trietylamin (292,4mL, 2109,2mmol) trong clorofom (100mL) được bổ sung từng giọt vào trong 30 phút ở nhiệt độ 25°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 16 giờ và được pha loãng với diclometan (1000mL). Lớp hữu cơ đã tách được rửa bằng nước (3 x 500mL), được làm khô trên natri sulfat và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (silica gel, mắt lưới 100-200, etyl axetat 0 đến 20% trong ete dầu mỏ) để thu được metyl 3-isopropyl-4,5-dihydroisoxazol-5-carboxylat (240g, 70%) ở dạng dầu không màu. $^1$H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 4,98-4,93 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,21-3,19 (m, 2H), 2,75-2,66 (m, 1H), 1,16 (d, $J$ = 6,8 Hz, 6H).



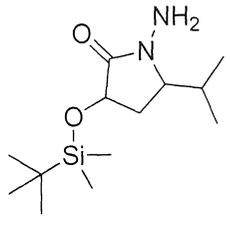
Bước 3: 3-hydroxy-5-isopropyl-pyrolidin-2-on

Hỗn hợp của metyl 3-isopropyl-4,5-dihydroisoxazol-5-carboxylat (240,0g, 1402mmol) và paladi (10% trên cacbon, 14,9g) trong etanol (2L) được hydro hóa (50psi - 3,4474 bar) ở nhiệt độ 45°C trong 16 giờ và được lọc. Dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm thô 3-hydroxy-5-isopropyl-pyrolidin-2-on (70g, 35%) ở dạng chất rắn màu trắng.



Bước 4: 3-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy-5-isopropyl-pyrolidin-2-on

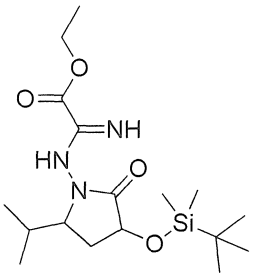
Hỗn hợp đã được làm lạnh (0°C) của 3-hydroxy-5-isopropyl-pyrolidin-2-on (49,0g, 342,2mmol) và imidazol (69,9g, 1026,7mmol) trong diclometan (1120mL) được bổ sung tert-butyldimetylclosilan (77,4g, 513,3mmol). Sau khi bổ sung, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 16 giờ và được rót vào nước (1000mL). Lớp hữu cơ đã tách được rửa bằng nước muối (500mL), được làm khô trên natri sulfat và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (silica gel, mắt lưới 100-200, etyl axetat 0 đến 10% trong ete dầu mỏ) để thu được 3-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy-5-isopropyl-pyrolidin-2-on (35,0g, 40%) ở dạng dầu không màu. $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,63 (s, 1H), 4,32-4,28 (m, 1H), 3,17-3,11 (m, 1H), 2,46-2,40 (m, 1H), 1,66-1,60 (m, 2H), 0,92-0,89 (m, 14H), 0,15 (d, $J$ = 10,4 Hz, 6H).



Bước 5: 1-amino-3-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy-5-isopropyl-pyrolidin-2-on

Dung dịch đã được làm lạnh (0°C) chứa 3-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy-5-isopropyl-pyrolidin-2-on (5,0g, 19,42mmol) trong N,N-dimetylformamit (200mL) được bổ sung natri hydrua (60%, 1,2g, 29,13mmol). Sau khi bổ sung, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 30 phút sau đó o-(diphenylphosphoryl)hydroxylamin (6,8g, 29,13mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 16 giờ và được lọc. Dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm thô (1-amino-3-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy-5-isopropyl-pyrolidin-2-on (5,3g, 100%) ở dạng dầu màu vàng. LCMS $R_T$ = 1,178 phút, $m/z$ = 273,3 $[M + H]^+$.

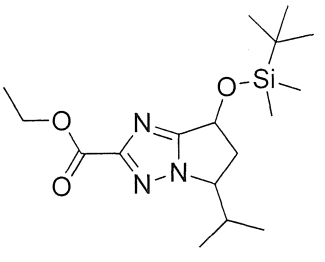
LCMS (axetonitril 10 đến 80% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 2 phút) thời gian lưu lại 1,178 phút, ESI+trên thực tế [M +H] = 273,3.



Bước 6: Etyl 2-[[3-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy-5-isopropyl-2-oxo-pyrolidin- 1-yl] amino]-2-imino-axetat

Dung dịch chứa 1-amino-3-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy-5-isopropyl-pyrolidin-2-on (5,28g, 19,38mmol) trong etanol (250mL) được bổ sung etyl 2-etoxy-2-imino-axetat (8,44g, 58,14mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 90°C trong 16 giờ và được lọc. Dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được etyl 2-[[3-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy-5-isopropyl-2-oxo-pyrolidin-1-yl]amino]-2-imino-axetat (7,10g, 98%) ở dạng dầu màu vàng. LCMS $R_T$ = 0,948 phút, *m/z* = 372,2 $[M + H]^+$.

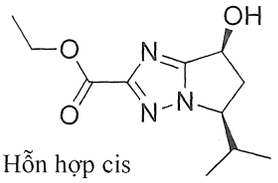
LCMS (axetonitril 5 đến 95% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 1,5 phút) thời gian lưu lại 0,948 phút, ESI+trên thực tế [M +H] = 372,2.



Bước 7: Etyl 7-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy-5-isopropyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo [1,2-b] [1,2,4]triazol-2-carboxylat

Dung dịch chứa etyl 2-[[3-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy-5-isopropyl-2-oxo-pyrolidin-1-yl]amino]-2-imino-axetat (7,1g, 19,11mmol) trong toluen (140mL) được bổ sung monohydrat của axit p-toluensulfonic (4,4g, 22,93mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 120°C trong 16 giờ và được lọc. Dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được etyl 7-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy-5-isopropyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxylat (6,6g, 98%) ở dạng dầu màu vàng. LCMS $R_T$ = 0,952 phút, *m/z* = 354,2 $[M + H]^+$.

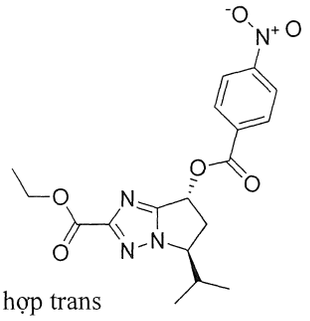
LCMS (axetonitril 5 đến 95% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 1,5 phút) thời gian lưu lại 0,952 phút, ESI+trên thực tế [M +H] = 354,2.



Hỗn hợp cis

Bước 7: Etyl cis-7-hydroxy-5-isopropyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b] [1,2,4]triazol-2-carboxylat

Dung dịch chứa etyl 7-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy-5-isopropyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxylat (6,6g, 18,67mmol) trong tetrahydrofuran (50mL) được bổ sung tetrabutylamoni florua (1,0M trong tetrahydrofuran, 18,67mL, 18,67mmol) ở nhiệt độ 25°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 40°C trong 16 giờ và được cô. Phần cặn được pha loãng với nước (100mL) và được chiết bằng etyl axetat (3 x 50mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (silica gel, mắt lưới 100-200, etyl axetat 0 đến 70% trong ete dầu mỏ) để thu được etyl cis-7-hydroxy-5-isopropyl-6,7-dihydro-5H- pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxylat (2,8g, 62,7%) ở dạng chất rắn màu vàng. $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5,34-5,31 (m, 1H), 4,47-4,43 (m, 2H), 4,26-4,24 (m, 1H), 3,14-3,09 (m, 1H), 2,48-2,42 (m, 2H), 1,43-1,39 (m, 3H), 1,07 (d, $J$ = 7,2 Hz, 3H), 0,92 (d, $J$ = 7,2 Hz, 3H).

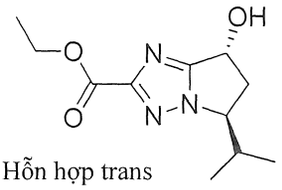


Hỗn hợp trans

Bước 8: Etyl trans-5-isopropyl-7-(4-nitrobenzoyl)oxy-6,7-dihydro-5H- pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxylat

Hỗn hợp của etyl cis-7-hydroxy-5-isopropyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo [1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxylat (2,0g, 8,36mmol), axit 4-nitrobenzoic (2,1g, 12,54mmol) và triphenylphosphin (6,6g, 25,08mmol) trong tetrahydrofuran (40mL) được bổ sung diisopropyl azodicarboxylat (5,0mL, 25,08mmol) ở nhiệt độ 0°C trong môi trường khí nitơ. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 16 giờ và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (silica gel, mắt lưới

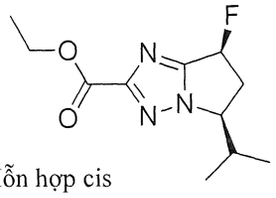
100-200, etyl axetat 0 đến 17% trong ete dầu mỏ) để thu được etyl trans-5-isopropyl-7-(4-nitrobenzoyl)oxy-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxylat (2,5g, 77%) ở dạng chất rắn màu vàng.



Hỗn hợp trans

Bước 9: Etyl trans-7-hydroxy-5-isopropyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b] [1,2,4]triazol-2-carboxylat

Hỗn hợp của kali carbonat (1,23g, 8,88mmol) và etyl trans-5-isopropyl-7-(4-nitrobenzoyl)oxy-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxylat (2,3g, 5,92mmol) trong etanol (10mL)/tetrahydrofuran (5mL)/nước (5mL) được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 1 giờ và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được pha loãng với nước (50mL) và được chiết bằng etyl axetat (2 x 30mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được làm khô trên natri sulfat và được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm thô etyl trans-7-hydroxy-5-isopropyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxylat (1,10g, 78%) ở dạng dầu không màu.

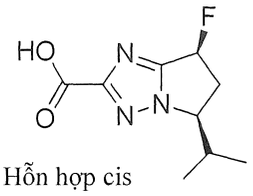


Hỗn hợp cis

Bước 10: Etyl cis-7-flo-5-isopropyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4] triazol-2-carboxylat

Hỗn hợp của etyl trans-7-hydroxy-5-isopropyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b] [1,2,4]triazol-2-carboxylat (1,0g, 4,18mmol) trong diclometan (20mL) được bổ sung dietylamino lưu huỳnh triflorua (2,23mL, 16,72mmol) ở nhiệt độ 0°C trong môi trường khí nitơ. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 1 giờ và được làm nguội bằng cách bổ sung natri bicarbonat chứa nước bão hòa (200mL). Dung dịch được chiết bằng diclometan (3 x 100mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước muối (2 x 100mL), được làm khô trên natri sulfat và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (silica gel, mắt lưới 100-200, etyl axetat

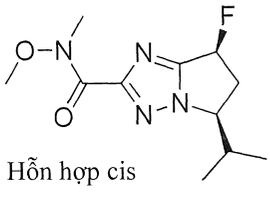
0 đến 7% trong ete dầu mỏ) để thu được etyl cis-7-flo-5-isopropyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxylat (550mg, 55%) ở dạng dầu không màu.



Hỗn hợp cis

Bước 11: Axit cis-7-flo-5-isopropyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4] triazol-2-carboxylic

Hỗn hợp của etyl cis-7-flo-5-isopropyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b] [1,2,4]triazol-2-carboxylat (550mg, 2,28mmol) và lithi hydroxit hydrat (191mg, 4,56mmol) trong metanol (10mL)/tetrahydrofuran (5mL)/nước (5mL) được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 1 giờ và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được pha loãng với nước (20mL) và được rửa bằng etyl axetat (20mL). Pha nước được điều chỉnh đến độ pH = 6 bằng cách bổ sung axit clohydric (1M) và sau đó được chiết bằng etyl axetat (2 x 20mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được làm khô trên natri sulfat và được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được axit cis-7-flo-5-isopropyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4] triazol-2-carboxylic thô (420mg, 86%) ở dạng dầu không màu.



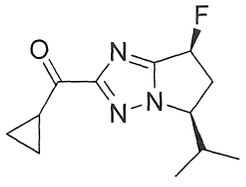
Hỗn hợp cis

Bước 12: cis-7-flo-5-isopropyl-N-metoxy-N-metyl-6,7-dihydro-5H- pyrolo[1,2-b] [1,2,4]triazol-2-carboxamit

Hỗn hợp của axit cis-7-flo-5-isopropyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b] [1,2,4] triazol-2-carboxylic (420mg, 1,97mmol), N,N-diisopropyletylamin (1,05mL, 5,91mmol), 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylcarbodiimithydroclorua (453mg, 2,36mmol), 1-hydroxybenzotriazol (160mg, 1,18mmol) và N,O-dimetylhydroxylamin hydroclorua (384mg, 3,94mmol) trong diclometan (10mL) được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 16 giờ và được làm nguội bằng cách bổ sung nước (20mL). Hỗn hợp này được chiết bằng diclometan (2 x 50mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước muối (2 x 50mL), được làm khô trên natri sulfat và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (silica gel, mắt lưới 100-200, 50

đến 60% để thu được cis-7-flo-5-isopropyl-N-metoxy-N-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxamit (200mg, 40%) ở dạng dầu màu vàng. LCMS $R_T$ = 0,692 phút, *m/z* = 257,1 $[M + H]^+$.

LCMS (axetonitril 5 đến 95% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 1,5 phút) thời gian lưu lại 0,692 phút, ESI+trên thực tế [M +H] = 257,1.




Bước 13: Xyclopropyl-[(5S,7S)-7-flo-5-isopropyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo [1,2-b] [1,2,4]triazol-2-yl]metanon

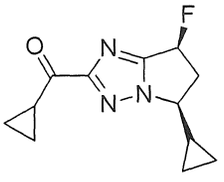
Dung dịch đã được làm lạnh (0°C) chứa cis-7-flo-5-isopropyl-N-metoxy- N-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxamit (200mg, 0,78mmol) trong tetrahydrofuran (5mL) được bổ sung xyclopropylmagie bromua (0,5M trong tetrahydrofuran, 1,0mL, 0,50mmol) trong môi trường khí nitơ. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 1 giờ và được làm nguội bằng cách bổ sung amoni clorua chứa nước bão hòa (20mL). Hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat (3 x 10mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước muối (2 x 10mL), được làm khô trên natri sulfat và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (silica gel, mắt lưới 100-200, etyl axetat 0 đến 40% trong ete dầu mỏ) để thu được xyclopropyl-[cis-7-flo-5-isopropyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4] triazol-2-yl] metanon (100mg, 52%) ở dạng chất rắn màu trắng. Hỗn hợp cis này còn được tách bằng phương pháp SFC không đối xứng để thu được hợp chất phân bố tùy ý:

xyclopropyl-[(5S,7S)-7-flo-5-isopropyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4] triazol-2-yl] metanon (pic 2, thời gian lưu lại = 5,136 phút) (24mg, 23%) ở dạng chất rắn màu trắng. $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5,99-5,83 (m, 1H), 4,39-4,34 (m, 1H), 3,22-3,18 (m, 1H), 3,12-3,08 (m, 1H), 2,72-2,62 (m, 1H), 2,42-2,38 (m, 1H), 1,34-1,33 (m, 2H), 1,13-1,10 (m, 2H), 1,08 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 0,94 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H). LCMS $R_T$ = 0,822 phút, *m/z* = 238,0 $[M + H]^+$.

LCMS (axetonitril 5 đến 95% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 1,5 phút) thời gian lưu lại 0,822 phút, ESI+trên thực tế [M +H] = 238,0.

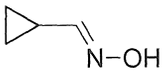
Điều kiện SFC: Cột: Lux 3u Xenluloza-2 150 x 4,6mm, Pha động: A: $CO_2$ B: metanol (DEA 0,05%) Gradien: từ 5% đến 40% của B trong 5 phút và giữ 40% trong 2,5 phút, sau đó 5% của B trong 2,5 phút Tốc độ dòng chảy: 2,5mL/phút Nhiệt độ cột 35°C.

Phương pháp 88



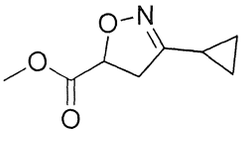
Ví dụ 110

Xyclopropyl-[(5S,7S)-5-xyclopropyl-7-flo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon



Bước 1: (E)-xyclopropancarbaldehyt oxim

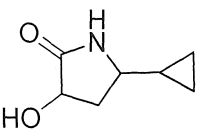
Dung dịch chứa xyclopropancarboxaldehyt (50,0g, 713,37mmol) trong etanol (500mL) được bổ sung natri carbonat (166,3g, 1569,4mmol) và hydroxylamin hydroclorua (59,5g, 856,04mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 3 giờ và được lọc. Dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được pha loãng với nước (1000mL) và được chiết bằng etyl axetat (3 x 600mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước muối (1000mL), được làm khô trên natri sulfat và được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm thô (E)-xyclopropancarbaldehyt oxim (40g, 66%) ở dạng dầu không màu.



Bước 2: metyl 3-xyclopropyl-4, 5-dihydroisoxazol-5-carboxylat

Hỗn hợp của pyridin (2,85mL, 35,25mmol), N-closucxinimit (78,5g, 587,54mmol) và (E)-xyclopropancarbaldehyt oxim (50g, 587,54mmol) trong clorofom (500mL) được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 2 giờ, sau đó dung dịch chứa metyl acrylat (66,45mL, 733,25mmol) và trietylamin (85,35mL, 615,75mmol) trong clorofom (100mL) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 12

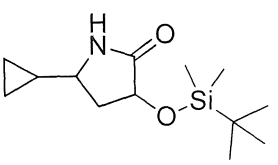
giờ và được làm nguội bằng cách bổ sung nước (200mL). Hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat (2 x 200mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được làm khô trên natri sulfat và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (silica gel, mắt lưới 100-200, etyl axetat 0 đến 50% trong ete dầu mỏ) để thu được metyl 3-xyclopropyl-4, 5-dihydroisoxazol-5-carboxylat (75,0g, 76%) ở dạng dầu không màu.



Bước 3: 5-xyclopropyl-3-hydroxy-pyrolidin-2-on

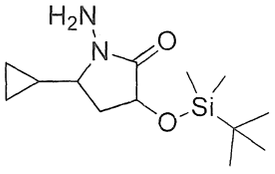
Hỗn hợp của metyl 3-xyclopropyl-4, 5-dihydroisoxazol-5-carboxylat (35,0g, 206,88mmol) và platin oxit (6,1g, 26,89mmol) trong etylen glycol (300mL) được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong môi trường khí hydro (30psi – 2,068 bar) trong 48 giờ và được lọc. Dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (silica gel, mắt lưới 100-200, etyl axetat 0 đến 100% trong ete dầu mỏ) để thu được 5-xyclopropyl-3-hydroxy-pyrolidin-2-on (15,5g, 53%) ở dạng dầu không màu. LCMS $R_T$ = 0,297 phút, *m/z* =142,1 $[M + H]^+$.

LCMS (axetonitril 10 đến 80% trong nước + amoniac 0,1% nước trong 3,0 phút) thời gian lưu lại 0,297 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] =142,1.



Bước 4: 3-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy-5-xyclopropyl-pyrolidin-2-on

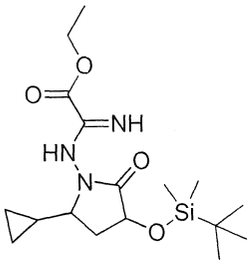
Hỗn hợp đã được làm lạnh (0°C) của 5-xyclopropyl-3-hydroxy-pyrolidin-2-on (13,0g, 92,09mmol) và imidazol (18,8g, 276,26mmol) trong diclometan (150mL) được bổ sung tert-butyldimetylclosilan (20,8g, 138,13mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 16 giờ, và sau đó được rửa bằng nước (2 x 50mL), nước muối (50mL), được làm khô trên natri sulfat và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (silica gel, mắt lưới 100-200, etyl axetat 0 đến 20% trong ete dầu mỏ) để thu được 3-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy-5-xyclopropyl-pyrolidin-2-on (10,2g, 43%) ở dạng dầu không màu.



Bước 5: 1-amino-3-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy-5-xyclopropyl-pyrolidin-2-on

Dung dịch đã được làm lạnh (0°C) chứa 3-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy-5-xyclopropyl-pyrolidin-2-on (10,2g, 39,93mmol) trong N,N-dimetylformamit (150mL) được bổ sung natri hydrua (60% trong dầu khoáng, 2,4g, 59,9mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 30 phút, và sau đó O-(diphenylphosphoryl) hydroxylamin (14,0g, 59,9mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ 10°C trong 16 giờ và được lọc. Dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm thô (1-amino-3-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy-5-xyclopropyl-pyrolidin-2-on (10,5g, 97%) ở dạng dầu màu vàng. LCMS $R_T$ = 0,810 phút, *m/z* =271,2 $[M + H]^+$.

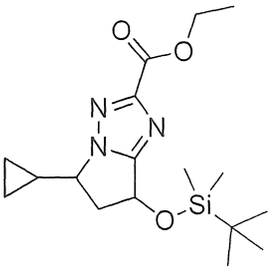
LCMS (axetonitril 5 đến 95% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 1,5 phút) thời gian lưu lại 0,810 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] =271,2.



Bước 6: Etyl 2-[[3-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy-5-xyclopropyl-2-oxo-pyrolidin-1-yl] amino]-2-imino-axetat

Hỗn hợp của 1-amino-3-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy-5-xyclopropyl-pyrolidin-2-on (10,5g, 38,83mmol) và etyl 2-etoxy-2-imino-axetat (14,1g, 97,06mmol) trong etanol (150mL) được khuấy ở nhiệt độ 90°C trong 12 giờ và được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm thô etyl 2-[[3-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy-5-xyclopropyl-2-oxo-pyrolidin-1-yl] amino]-2-imino-axetat (10,0g, 70%) ở dạng dầu màu vàng. LCMS $R_T$ = 0,804 phút, *m/z* =370,2 $[M + H]^+$.

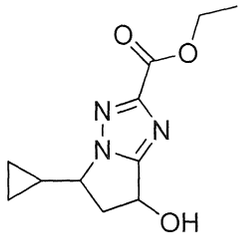
LCMS (axetonitril 5 đến 95% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 1,5 phút) thời gian lưu lại 0,804 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] =370,2.



Bước 7: Etyl 7-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy-5-xyclopropyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxylat

Dung dịch chứa etyl (2Z)-2-amino-2-[3-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy-5-xyclopropyl-2-oxo-pyrolidin-1-yl] imino-axetat (10,0g, 27,06mmol) trong toluen (120mL) được bổ sung axit p-toluensulfonic (5,6g, 32,47mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 120°C trong 16 giờ và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được pha loãng với nước (200mL) và được chiết bằng etyl axetat (3 x 200mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm thô etyl 7-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy-5-xyclopropyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxylat (9,5g, 99%) ở dạng dầu màu đỏ. LCMS $R_T$ = 0,928 phút, *m/z* = 352,2 $[M + H]^+$.

LCMS (axetonitril 5 đến 95% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 1,5 phút) thời gian lưu lại 0,928 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] =352,2.

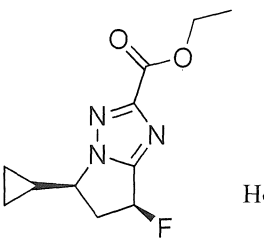


Bước 8: Etyl 5-xyclopropyl-7-hydroxy-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxylat

Dung dịch chứa etyl 7-[tert-butyl (dimetyl) silyl]oxy-5-xyclopropyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo [1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxylat (9,5g, 27,03mmol) trong tetrahydrofuran (100mL) được bổ sung tetrabutylamoni florua (1,0M trong tetrahydrofuran, 27,0mL, 27,0mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 40°C trong 12 giờ và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được pha loãng với nước (200mL) và được chiết bằng etyl axetat (3 x 200mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (silica gel, mắt lưới 100-

200, etyl axetat 0 đến 100% trong ete dầu mỏ) để thu được etyl 5-xyclopropyl-7-hydroxy-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxylat (2,2g, 34%) ở dạng dầu màu vàng. LCMS $R_T$ = 0,521 phút, *m/z* = 238,1 $[M + H]^+$.

LCMS (axetonitril 5 đến 95% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 1,5 phút) thời gian lưu lại 0,521 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] =238,1.

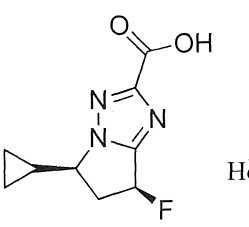


Hỗn hợp cis

Bước 9: Etyl cis-5-xyclopropyl-7-flo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4] triazol-2-carboxylat

Dung dịch đã được làm lạnh (0°C) chứa etyl 5-xyclopropyl-7-hydroxy-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxylat (2,0g, 8,43mmol) trong diclometan (20mL) được bổ sung dietylamino lưu huỳnh triflorua (3,26mL, 25,29mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 12 giờ ở nhiệt độ 0°C và được làm nguội bằng cách bổ sung nước (5,0mL). Hỗn hợp thu được được chiết bằng diclometan (3 x 50mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (50mL), được làm khô trên natri sulfat và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn thu được được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (silica gel, mắt lưới 100 - 200, etyl axetat 0 đến 50% trong ete dầu mỏ) để thu được etyl cis-5-xyclopropyl-7-flo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4] triazol-2-carboxylat (220mg, 11%) ở dạng dầu màu vàng. LCMS $R_T$ = 0,701 phút, *m/z* = 240,1 $[M + H]^+$.

LCMS (axetonitril 5 đến 95% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 1,5 phút) thời gian lưu lại 0,701 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] =240,1.

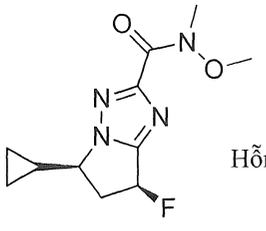


Hỗn hợp cis

Bước 10: Axit cis-5-xyclopropyl-7-flo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxylic

Hỗn hợp của lithi hydroxit monohydrat (105mg, 2,51mmol) và etyl cis-5-xyclopropyl-7-flo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxylat (200mg, 0,84mmol) trong etanol (0,50mL)/nước (0,50mL)/tetrahydrofuran (0,50mL) được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 2 giờ và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại chứa nước được điều chỉnh đến độ pH = 7 bằng cách bổ sung axit clohydric chứa nước (1M) và được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được axit cis-5-xyclopropyl-7-flo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxylic thô (175mg, 99%) ở dạng dầu màu vàng. LCMS $R_T$ = 0,452 phút, *m/z* = 212,1 $[M + H]^+$.

LCMS (axetonitril 5 đến 95% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 1,5 phút) thời gian lưu lại 0,452 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] =212,1.

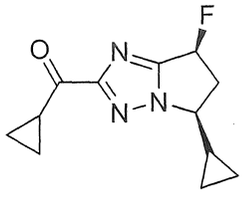



Hỗn hợp cis

Bước 11: cis-5-xyclopropyl-7-flo-N-metoxy-N-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxamit

Hỗn hợp của axit cis-5-xyclopropyl-7-flo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxylic (175mg, 0,83mmol), 1-hydroxybenzotriazol (56mg, 0,41mmol), N,O-dimetylhydroxylamin hydroclorua (121mg, 1,24mmol), N,N-diisopropyletylamin (0,34mL, 2,07mmol) và 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylcarbodiimithydroclorua (190,6mg, 0,99mmol) trong diclometan (5mL) được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 16 giờ và được làm nguội bằng cách bổ sung nước (10mL). Hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat (3 x 20mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước muối (10mL), được làm khô trên natri sulfat và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (silica gel, mắt lưới 100 - 200, etyl axetat 0 đến 60% trong ete dầu mỏ) để thu được cis-5-xyclopropyl-7-flo-N-metoxy-N-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxamit (75mg, 36%) ở dạng dầu không màu. LCMS $R_T$ = 0,604 phút, *m/z* = 255,1 $[M + H]^+$.

LCMS (axetonitril 5 đến 95% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 1,5 phút) thời gian lưu lại 0,604 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] =255,1.



Bước 12: Xyclopropyl-[(5S,7S)-5-xyclopropyl-7-flo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon

Dung dịch đã được làm lạnh (0°C) chứa cis-5-xyclopropyl-7-flo-N-metoxy-N-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxamit (65mg, 0,26mmol) trong tetrahydrofuran (5mL) được bổ sung xyclopropylmagie bromua (0,5M trong tetrahydrofuran, 1,24mL, 0,62mmol) trong môi trường khí nitơ. Sau khi bổ sung, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 1 giờ và được làm nguội bằng cách bổ sung amoni clorua chứa nước bão hòa (3mL). Hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat (3 x 5mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước muối (5mL), được làm khô trên natri sulfat và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp TLC điều chế (etyl axetat 50% trong ete dầu mỏ, $R_f$ = 0,4) để thu được xyclopropyl-[cis-5-xyclopropyl-7-flo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl] metanon (50mg, 83%) ở dạng dầu màu vàng. LCMS $R_T$ = 0,676 phút, *m/z* = 236,1 $[M + H]^+$.

LCMS (axetonitril 5 đến 95% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 1,5 phút) thời gian lưu lại 0,676 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] =236,1.

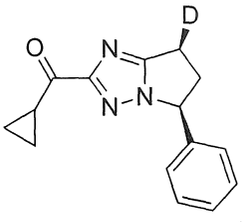
Hỗn hợp cis này còn được tách bằng phương pháp SFC không đối xứng để thu được hợp chất phân bố tùy ý:

xyclopropyl-[(5S,7S)-5-xyclopropyl-7-flo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b] [1,2,4] triazol-2-yl]metanon (Pic 1, Thời gian lưu lại = 2,841 phút) (3,1mg, 6%) ở dạng dầu không màu. $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 6,05-5,89 (m, 1H), 4,02-3,95 (m, 1H), 3,51-3,35 (m, 1H), 3,14-3,10 (m, 1H), 2,78-2,70 (m, 1H), 1,26-1,12 (m, 5H), 0,79-0,67 (m, 3H), 0,58-0,52 (m, 1H). LCMS $R_T$ = 0,677 phút, *m/z* = 236,1 $[M+H]^+$.

LCMS (axetonitril 5 đến 95% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 1,5 phút) thời gian lưu lại 0,677 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 236,1.

Điều kiện SFC: Cột: DAICEL CHIRALPAK IC (250mm*30mm, 5µm) Pha động: A: $CO_2$, B: 0,1% $NH_3H_2O$ IPA B bắt đầu 40% B kết thúc 40% Gradien Thời gian: Gradien: từ 40% đến 40% của B trong 5 phút và giữ 40% trong 2,5 phút, Tốc độ dòng chảy: 60mL/phút Nhiệt độ cột: 35°C.

Phương pháp 89



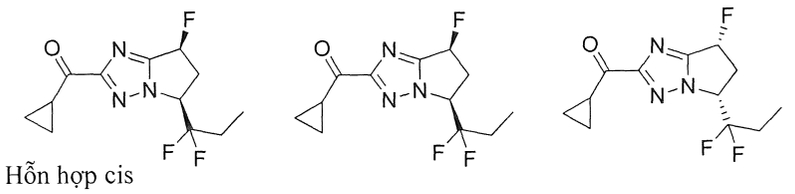
Ví dụ 111

Xyclopropyl-[(5S,7S)-7-deuterio-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon

Dung dịch chứa xyclopropyl-[(5S,7S)-7-clo-7-deuterio-5-phenyl-5,6-dihydropyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon (50mg, 0,17mmol) trong metanol (2,0mL) được bổ sung niken (10mg, 0,17mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong môi trường khí hydro (15psi – 1,034 bar) trong 2 giờ và được lọc. Dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp RP-HPLC (nước (amoniac hydroxit 0,05% thể tích/thể tích)- axetonitril: 33-63%) để thu được hợp chất phân bố tùy ý xyclopropyl-[(5S,7S)-7-deuterio-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon (14,8mg, 33%) ở dạng chất rắn màu trắng. $^1$H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7,41-7,36 (m, 3H), 7,14-7,11 (m, 2H), 5,52-5,48 (m, 1H), 3,28-3,21 (m, 1H), 3,06-3,00 (m, 2H), 2,70-2,65 (m, 1H), 1,30-1,27 (m, 2H), 1,06-1,03 (m, 2H). LCMS $R_T$ = 1,551 phút, *m/z* =255,1 $[M+H]^+$.

LCMS (axetonitril 10 đến 80% trong nước + amoniac 0,1% nước trong 3,0 phút) thời gian lưu lại 1,551 phút, $ESI^+$ trên thực tế [M+H] =255,1.

Phương pháp 90

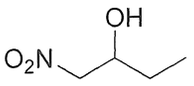


Hỗn hợp cis

Ví dụ 112

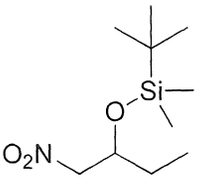
Xyclopropyl-[rac-(5S,7S)-5-(1,1-diflopropyl)-7-flo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon, xyclopropyl-[(5S,7S)-5-(1,1-diflopropyl)-7-flo-6,7-

dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon và xyclopropyl-[(5R,7R)-5-(1,1-diflopropyl)-7-flo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon



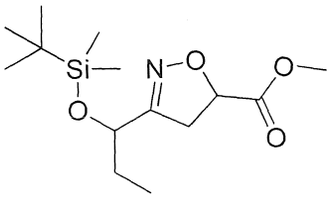
Bước 1: 1-nitrobutan-2-ol

Hỗn hợp của nitrometan (52,6g, 860,9mmol), hexadexyltrimetylamoni clorua (27,6g, 86,1mmol), natri hydroxit (34,4g, 860,9mmol) trong nước (2,5 L) được bổ sung propionaldehyt (50,0g, 860,9mmol) ở nhiệt độ 25°C. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 4 giờ, sau đó được bổ sung natri clorua (700g) và được chiết bằng etyl axetat (2 x 300mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được làm khô trên natri sulfat và được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm thô 1-nitrobutan-2-ol (80,0g, 78%) ở dạng dầu màu nâu nhạt. Sản phẩm thô được sử dụng trong bước tiếp theo trực tiếp mà không tinh chế thêm.



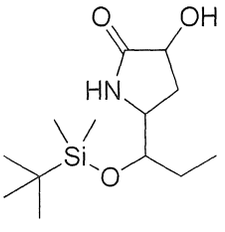
Bước 2: tert-butyldimetyl((1-nitrobutan-2-yl)oxy)silan

Dung dịch đã được khuấy chứa 1-nitrobutan-2-ol (40,0g, 335,8mmol) và imidazol (48,0g, 705,2mmol) trong N,N-dimetylformamit (300mL) được bổ sung tert-butyldimetylclosilan (53,2g, 352,6mmol) trong điều kiện nitơ ở nhiệt độ 25°C. Sau khi bổ sung, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 15 giờ. Sau đó hỗn hợp này được pha loãng với nước (400mL) và được chiết bằng etyl axetat (2 x 200mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước (200mL), nước muối (200mL), được làm khô trên natri sulfat và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (silica gel, mắt lưới 100-200, etyl axetat 0 đến 10% trong ete dầu mỏ) để thu được tert-butyl-dimetyl-[1-(nitrometyl)propoxy]silan (28,0g, 36%) ở dạng dầu màu nâu nhạt.



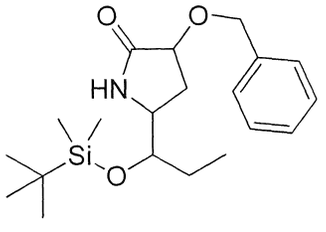
Bước 3: metyl 3-(1-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)propyl)-4,5-dihydroisoxazol-5-carboxylat

Hỗn hợp của metyl acrylat (54,4mL, 599,9mmol), di-tert-butyldicarbonat (39,3g, 179,9mmol) và 4-dimetylaminopyridin (1,5g, 12,0mmol) trong axetonitril (500mL) được bổ sung dung dịch chứa tert-butyl-dimetyl-[1-(nitrometyl)propoxy]silan (28,0g, 119,9mmol) trong axetonitril (10mL). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 5 giờ và sau đó được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (silica gel, mắt lưới 100-200, etyl axetat 0 đến 10% trong ete dầu mỏ) để thu được metyl 3-[1-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxypropyl]-4,5-dihydroisoxazol-5-carboxylat (17,0g, 47%) ở dạng dầu màu nâu.




Bước 4: 5-(1-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)propyl)-3-hydroxypyrolidin-2-on

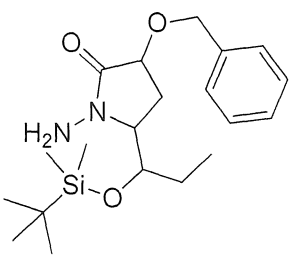
Hỗn hợp của etyl 3-[1-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxypropyl]-4,5-dihydroisoxazol-5-carboxylat (17,0g, 53,89mmol) và paladi (10% trên cacbon, 3,0g) trong etanol (500mL) được khuấy ở nhiệt độ 40°C trong môi trường khí hydro (50psi - 3,4474 bar) trong 48 giờ và được lọc. Dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm thô 5-[1-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxypropyl]-3-hydroxy-pyrolidin-2-on (12,0g, 82%) ở dạng chất rắn màu trắng.




Bước 5: 3-(benzyloxy)-5-(1-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)propyl)pyrolidin-2-on

Dung dịch chứa 5-[1-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxypropyl]-3-hydroxy-pyrolidin-2-on (8,8g, 32,2mmol) trong diclometan (440mL) được bổ sung tetrabutylamoni bromua (519mg, 1,6mmol), natri hydroxit chứa nước (30%, 60mL) và benzyl bromua (8,3g, 48,3mmol). Sau khi bổ sung, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 40°C trong 18 giờ.

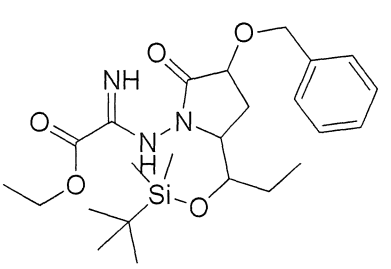
Sau đó hỗn hợp này được rót vào nước (200mL) và được chiết bằng diclometan (2 x 100mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được làm khô trên natri sulfat và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (silica gel, mắt lưới 100-200, etyl axetat 0 đến 80% trong ete dầu mỏ) để thu được 3-benzyloxy-5-[1-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxypropyl]pyrolidin-2-on (6,8g, 58%) ở dạng dầu không màu.



Bước 6: 1-amino-3-(benzyloxy)-5-(1-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)propyl)pyrolidin-2-on

Dung dịch chứa 3-benzyloxy-5-[1-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxypropyl]pyrolidin-2-on (6,80g, 18,7mmol) trong N,N-dimetylformamit (150mL) được bổ sung natri hydrua (60% trong dầu khoáng, 1,12g, 28,1mmol) ở nhiệt độ 0°C. Sau khi được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 20 phút, hỗn hợp này được bổ sung o-(diphenylphosphoryl) hydroxylamin (6,50g, 28,1mmol) và được khuấy trong 18 giờ nữa ở nhiệt độ 25°C. Hỗn hợp này được lọc và dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm thô 1-amino-3-benzyloxy-5-[1-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxypropyl]pyrolidin-2-on (7,10g, 100%) ở dạng chất rắn màu vàng nhạt. LC-MS $R_T$ = 0,876 phút, *m/z* = 379,3 $[M+H]^+$.

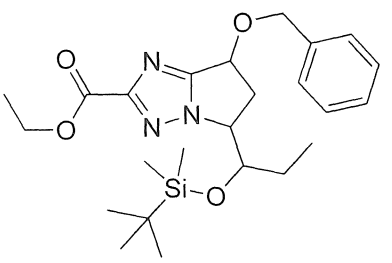
LCMS (axetonitril 5 đến 95% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 1,5 phút) thời gian lưu lại 0,876 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 379,3.



Bước 7: Etyl 2-((3-(benzyloxy)-5-(1-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)propyl)-2-oxopyrolidin-1-yl)amino)-2-iminoaxetat

Hỗn hợp của 1-amino-3-benzyloxy-5-[1-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxypropyl] pyrolidin-2-on (1,87g, 4,94mmol) và etyl 2-etoxy-2-imino-axetat (1,79g, 12,35mmol) trong etanol (25mL) được khuấy ở nhiệt độ 90°C trong 33 giờ và được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm thô etyl 2-((3-(benzyloxy)-5-(1-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)propyl)-2-oxopyrolidin-1-yl)amino)-2-iminoaxetat (2,36g, 99%) ở dạng dầu màu vàng. Sản phẩm thô được sử dụng trong bước tiếp theo mà không tinh chế thêm. LC-MS $R_T$ = 1,037&1,061 phút, *m/z* = 478,2 $[M+H]^+$.

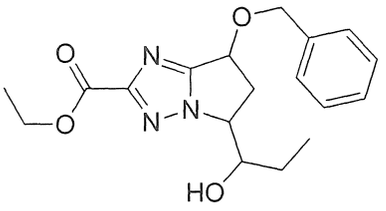
LCMS (axetonitril 5 đến 95% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 1,5 phút) thời gian lưu lại 1,037& 1,061 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 478,2.



Bước 8: Etyl 7-(benzyloxy)-5-(1-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)propyl)-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxylat

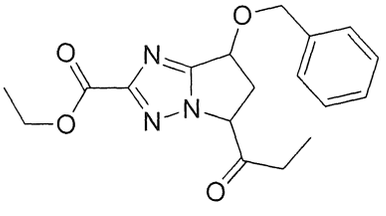
Dung dịch chứa etyl 2-[[3-benzyloxy-5-[1-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxypropyl]-2-oxo-pyrolidin-1-yl]amino]-2-imino-axetat (2,2g, 4,61mmol) trong toluen (50mL) được bổ sung monohydrat của axit p-toluensulfonic (1,1g, 5,53mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 120°C trong 16 giờ và được lọc. Dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (silica gel, mắt lưới 100-200, etyl axetat 0 đến 50% trong ete dầu mỏ) để thu được etyl 7-benzyloxy-5-[1-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxypropyl]-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxylat (0,9g, 43%) ở dạng dầu không màu. LC-MS $R_T$ = 0,935 phút, *m/z* = 460,3 $[M+H]^+$.

LCMS (axetonitril 5 đến 95% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 1,5 phút) thời gian lưu lại 0,935 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 460,3.



Bước 9: Etyl 7-(benzyloxy)-5-(1-hydroxypropyl)-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxylat

Dung dịch chứa etyl 7-benzyloxy-5-[1-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxypropyl]-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxylat (800mg, 1,74mmol) trong tetrahydrofuran (10mL) được bổ sung tetrabutylamoni florua (1,0M trong tetrahydrofuran, 5,22mL, 5,22mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 18 giờ và được pha loãng với nước (20mL). Hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat (2 x 50mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước muối (50mL), được làm khô trên natri sulfat và được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm thô etyl 7-benzyloxy-5-(1-hydroxypropyl)-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxylat (70mg, 93%) ở dạng dầu màu nâu. Sản phẩm thô này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không tinh chế thêm.

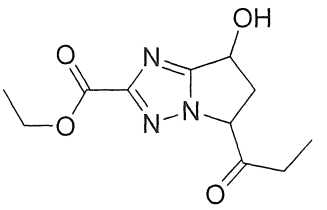


Bước 10: Etyl 7-(benzyloxy)-5-propionyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxylat

Hỗn hợp của etyl 7-benzyloxy-5-(1-hydroxypropyl)-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxylat (600mg, 1,74mmol) và natri bicarbonat (584mg, 6,95mmol) trong diclometan (20mL) được bổ sung Dess-Martin periodinan (1473mg, 3,47mmol) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 40 phút và sau đó được làm nguội bằng cách bổ sung natri sulfit chứa nước bão hòa (20mL). Lớp hữu cơ đã tách được rửa bằng nước muối (10mL), được làm khô trên natri sulfat và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp TLC điều chế (etyl axetat 50% trong ete dầu mỏ, $R_f$ = 0,3) để thu được etyl 7-benzyloxy-5-

propanoyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxylat (590mg, 99%) ở dạng dầu màu nâu nhạt. LC-MS $R_T$ = 0,834 phút, *m/z* = 344,1 $[M+H]^+$.

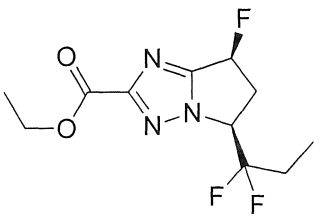
LCMS (axetonitril 5 đến 95% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 1,5 phút) thời gian lưu lại 0,834 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 344,1



Bước 11: Etyl 7-hydroxy-5-propionyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxylat

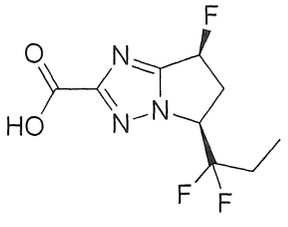
Hỗn hợp của etyl 7-benzyloxy-5-propanoyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxylat (450mg, 1,31mmol) trong axit 2,2,2-trifloaxetic (20mL) được gia nhiệt ở nhiệt độ 120°C trong 3 giờ và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được hòa tan lại trong diclometan (30mL), được rửa bằng natri bicarbonat chứa nước bão hòa (15mL) và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp TLC điều chế (etyl axetat 60% trong ete dầu mỏ, $R_f$ = 0,3) để thu được etyl 7-hydroxy-5-propanoyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxylat (220mg, 66%) ở dạng dầu màu nâu. $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5,43-5,39 (m, 1H), 5,25-5,21 (m, 1H), 4,50-4,43 (m, 2H), 3,05-3,01 (m, 2H), 2,75-2,55 (m, 2H), 1,44-1,40 (m, 3H), 1,13-1,08 (m, 3H). LC-MS $R_T$ = 0,530 & 0,564 phút, *m/z* = 254,1 $[M+H]^+$.

LCMS (axetonitril 5 đến 95% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 1,5 phút) thời gian lưu lại 0,530 & 0,564 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 254,1.



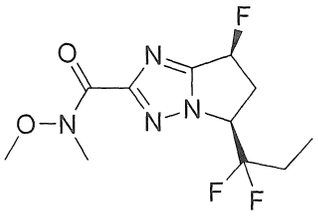
Bước 12: Etyl cis-5-(1,1-diflopropyl)-7-flo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxylat

Hỗn hợp của etyl 7-hydroxy-5-propanoyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4] triazol-2-carboxylat (220mg, 0,87mmol) và dietylamino lưu huỳnh triflorua (140mg, 0,87mmol) được khuấy ở nhiệt độ 10°C trong 2 giờ và sau đó được làm nguội bằng cách bổ sung natri bicarbonat chứa nước bão hòa (15mL). Hỗn hợp thu được được chiết bằng diclometan (2 x 10mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước muối (20mL), được làm khô trên natri sulfat và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp TLC điều chế (etyl axetat 50% trong ete dầu mỏ, $R_f$ = 0,4 đối với chất đồng phân *cis* và $R_f$ = 0,6 đối với chất đồng phân *trans*) để thu được etyl *trans*-5-(1,1-diflopropyl)-7-flo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxylat (60mg, 25%) và etyl *cis*-5-(1,1-diflopropyl)-7-flo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxylat (60mg, 25%), đều ở dạng dầu màu nâu.




Bước 13: Axit cis-5-(1,1-diflopropyl)-7-flo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol -2-carboxylic

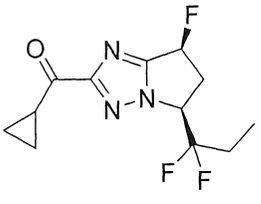
Dung dịch chứa etyl cis-5-(1,1-diflopropyl)-7-flo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxylat (55mg, 0,20mmol) trong tetrahydrofuran (2mL), etanol (2mL) và nước (0,5mL) được bổ sung lithi hydroxit monohydrat (83mg, 1,98mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 2 giờ và sau đó được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được pha loãng với nước đá (20mL) và độ pH được điều chỉnh đến pH = 3 bằng cách bổ sung axit clohydric chứa nước (4M). Hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat (2 x 5mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được làm khô trên natri sulfat và được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được axit cis-5-(1,1-diflopropyl)-7-flo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxylic thô (40mg, 81%) ở dạng chất rắn màu hồng nhạt.



Bước 14: cis-5-(1,1-diflopropyl)-7-flo-N-metoxy-N-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxamit

Hỗn hợp của axit cis-5-(1,1-diflopropyl)-7-flo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxylic (40mg, 0,16mmol), N,O-dimetylhydroxylamin hydroclorua (31mg, 0,32mmol), 1-[Bis(dimetylamino)metylen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]pyridini 3-oxid hexaflophosphat (64mg, 0,17mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,08mL, 0,48mmol) trong N,N-dimetylformamit (1mL) được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 2 giờ và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp TLC điều chế (etyl axetat 50% trong ete dầu mỏ, $R_f$= 0,3) để thu được cis-5-(1,1-diflopropyl)-7-flo-N-metoxy-N-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4] triazol-2-carboxamit (27mg, 58%) ở dạng dầu không màu. LC-MS $R_T$ = 0,7,14 phút, *m/z* = 293,1 $[M+H]^+$.

LCMS (axetonitril 5 đến 95% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 1,5 phút) thời gian lưu lại 0,714 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 293,1

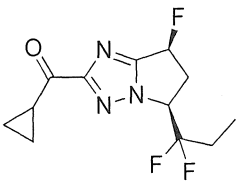
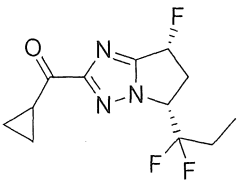


Bước 15: Xyclopropyl-[rac-(5S,7S)-5-(1,1-diflopropyl)-7-flo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon

Dung dịch chứa cis-5-(1,1-diflopropyl)-7-flo-N-metoxy-N-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxamit (27mg, 0,09mmol) trong tetrahydrofuran (0,5mL) được bổ sung xyclopropylmagie bromua (0,5M trong tetrahydrofuran, 0,92mL, 0,46mmol) trong môi trường khí nitơ. Sau khi bổ sung, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 1 giờ và được làm nguội bằng cách bổ sung metanol (10mL). Hỗn hợp thu được được cô trong điều kiện áp suất giảm và phần cặn được tinh chế bằng phương pháp TLC điều chế (etyl axetat 50% trong ete dầu mỏ, $R_f$ = 0,6) để thu được xyclopropyl-

[rac-(5S,7S)-5-(1,1-diflopropyl)-7-flo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon (hỗn hợp cis) (9,9mg, 35%) ở dạng chất rắn màu trắng. $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 5,97-5,80 (m, 1H), 4,90-4,78 (m, 1H), 3,45-3,25 (m, 1H), 3,05-2,95 (m, 1H), 2,95-2,75 (m, 1H), 2,28-2,00 (m, 2H), 1,20-1,11 (m, 2H), 1,07-0,98 (m, 5H). LC-MS $R_T$ = 0,766 phút, *m/z* = 274,1 $[M+H]^+$.

LCMS (axetonitril 5 đến 95% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 1,5 phút) thời gian lưu lại 0,766 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 274,1.

Bước 16: Xyclopropyl-[(5S,7S)-5-(1,1-diflopropyl)-7-flo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon và xyclopropyl-[(5R,7R)-5-(1,1-diflopropyl)-7-flo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon

Xyclopropyl-[rac-(5S,7S)-5-(1,1-diflopropyl)-7-flo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4] triazol-2-yl]metanon (58mg) được tách bằng phương pháp SFC không đối xứng để thu được hợp chất phân bố tùy ý:

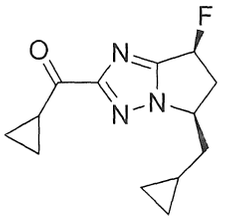
xyclopropyl-[(5S,7S)-5-(1,1-diflopropyl)-7-flo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b] [1,2,4] triazol-2-yl]metanon (Pic 2, thời gian lưu lại = 5,085 phút) (8,2mg, 14%) ở dạng chất rắn màu trắng. $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,02-5,84 (m, 1H), 4,71-4,66 (m, 1H), 3,33-3,23 (m, 1H), 3,19-3,07 (m, 2H), 2,34-2,26 (m, 1H), 2,18-2,01 (m, 1H), 1,35–1,25 (m, 2H), 1,18 (s, 1H), 1,17-1,15 (m, 2H), 1,14-1,11 (m, 2H). LC-MS $R_T$ = 0,818 phút, *m/z* = 273,9 $[M+H]^+$.

LCMS (axetonitril 5 đến 95% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 1,5 phút) thời gian lưu lại 0,818 phút, ESI+trên thực tế [M +H] = 273,9.

Xyclopropyl-[(5R,7R)-5-(1,1-diflopropyl)-7-flo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b] [1,2,4] triazol-2-yl]metanon (Pic 1, thời gian lưu lại = 3,815 phút) (13,9mg, 23%) ở dạng chất rắn màu trắng. $^1$H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 6,04-5,81 (m, 1H), 4,69-4,61 (m, 1H), 3,43-3,23 (m, 1H), 3,20-3,00 (m, 2H), 2,43-2,22 (m, 1H), 2,20-2,00 (m, 1H), 1,35-1,25 (m, 2H), 1,18 (s, 1H), 1,16-1,15 (m, 2H), 1,15-1,12 (m, 2H). LC-MS $R_T$ = 0,815 phút, *m/z* = 273,9 $[M+H]^+$.

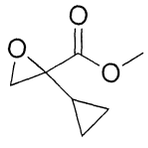
LCMS (axetonitril 5 đến 95% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 1,5 phút) thời gian lưu lại 0,815 phút, ESI+trên thực tế [M +H] = 273,9.

Phương pháp 91



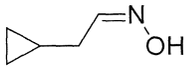
Ví dụ 113

Xyclopropyl-[(5R,7S)-5-(xyclopropylmetyl)-7-flo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b] [1,2,4]triazol-2-yl]metanon



Bước 1: metyl 2-xyclopropyloxiran-2-carboxylat

Hỗn hợp của natri metoxit (40,5g, 749,04mmol) trong metanol (250mL) được bổ sung xyclopropancarboxaldehyt (35,0g, 499,36mmol) ở nhiệt độ -10°C, sau đó metyl cloaxetat (81,3g, 749,04mmol) được bổ sung từng giọt vào trong 2 giờ. Sau khi bổ sung, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 16 giờ và được làm nguội bằng cách bổ sung axit axetic. Hỗn hợp thu được được pha loãng với nước (300mL) và được chiết bằng etyl axetat (3 x 300mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước muối (500mL), được làm khô trên natri sulfat và được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm thô metyl 2-xyclopropyloxiran-2-carboxylat ở dạng dầu màu nâu. Dầu này được chưng cất trong điều kiện áp suất giảm để thu được metyl 2-xyclopropyloxiran-2-carboxylat (38g, 53%) ở dạng dầu không màu.

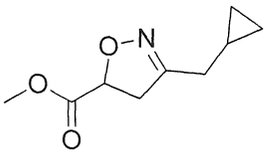


Bước 2: (Z)-2-xyclopropylaxetaldehyt oxim

Dung dịch chứa natri hydroxit (19,9g, 498,07mmol) trong nước (70mL) được bổ sung metyl 2-xyclopropyloxiran-2-carboxylat (59,0g, 415,05mmol) ở nhiệt độ 25°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 1 giờ và hydroxylamin sulfat (37,5g, 228,28mmol) được bổ sung vào trong 30 phút ở nhiệt độ 25°C. Hỗn hợp

này được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 2 giờ và được pha loãng với nước (300mL). Dung dịch được chiết bằng etyl axetat (3 x 300mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước muối (300mL), được làm khô trên natri sulfat và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (silica gel, mắt lưới 100-200, etyl axetat 50% trong ete dầu mỏ) để thu được (Z)-2-xyclopropylaxetaldehyt oxim (23,5g, 57%) ở dạng chất rắn màu trắng. LC-MS $R_T$ = 0,265 phút, m/z = 100,1 $[M+H]^+$.

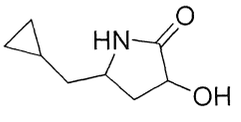
LCMS (axetonitril 5 đến 95% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 1,5 phút) thời gian lưu lại 0,265 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 100,1.




Bước 3: metyl 3-(xyclopropylmetyl)-4,5-dihydroisoxazol-5-carboxylat

Dung dịch chứa pyridin (0,85mL, 10,59mmol), N-closucxinimit (28,3g, 211,84mmol) và (Z)-2-xyclopropylaxetaldehyt oxim (21,0g, 211,84mmol) trong clorofom (200mL) được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 2 giờ và sau đó dung dịch chứa metyl acrylat (23,96mL, 264,38mmol) và trietylamin (30,77mL, 222,01mmol) trong clorofom (30mL) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 16 giờ và được pha loãng với nước (300mL). Hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat (3 x 100mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được làm khô trên natri sulfat và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (silica gel, mắt lưới 100-200, etyl axetat 0-50% trong ete dầu mỏ) để thu được metyl 3-(xyclopropylmetyl)-4,5-dihydroisoxazol-5-carboxylat (21,0g, 54%) ở dạng dầu không màu. LC-MS $R_T$ = 0,565 phút, m/z = 184,1 $[M+H]^+$.

LCMS (axetonitril 5 đến 95% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 1,5 phút) thời gian lưu lại 0,565 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 184,1.

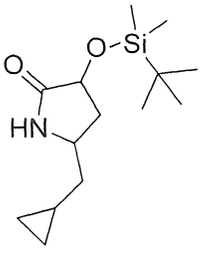



Bước 4: 5-(xyclopropylmetyl)-3-hydroxypyrolidin-2-on

Hỗn hợp của metyl 3-(xyclopropylmetyl)-4,5-dihydroisoxazol-5-carboxylat (18,0g, 98,25mmol) trong metanol và paladi (10% trên cacbon, 10,5g,) được khuấy ở

nhiệt độ 25°C trong môi trường hydro (15psi – 1,034 bar) trong 16 giờ và được lọc. Dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm và phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (silica gel, mắt lưới 100-200, etyl axetat 0 - 100% trong ete dầu mỏ) để thu được 5-(xyclopropylmetyl)-3-hydroxy-pyrolidin-2-on (6,2g, 41%) ở dạng dầu không màu. LC-MS $R_T$ = 0,272 phút, m/z = 165,2 $[M+H]^+$.

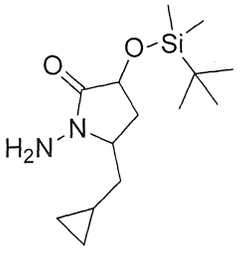
LCMS (axetonitril 5 đến 95% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 1,5 phút) thời gian lưu lại 0,272 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 165,2.




Bước 5: 3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-5-(xyclopropylmetyl)pyrolidin-2-on

Dung dịch chứa 5-(xyclopropylmetyl)-3-hydroxy-pyrolidin-2-on (5,7g, 36,73mmol) và imidazol (5,5g, 80,80mmol) trong diclometan (50mL) được bổ sung tert-butyldimetylclosilan (11,1g, 73,46mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 16 giờ và được lọc. Dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (silica gel, mắt lưới 100-200, etyl axetat 0-50% trong ete dầu mỏ) để thu được 3-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy-5-(xyclopropylmetyl) pyrolidin-2-on (7,7g, 78%) ở dạng chất rắn màu trắng. LC-MS $R_T$ = 0,872 phút, m/z = 270,2 $[M+H]^+$.

LCMS (axetonitril 5 đến 95% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 1,5 phút) thời gian lưu lại 0,872 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 270,2.

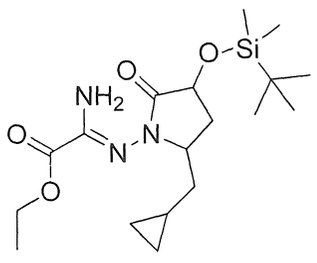



Bước 6: 1-amino-3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-5-(xyclopropylmetyl)pyrolidin-2-on

Dung dịch chứa 3-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy-5-(xyclopropylmetyl)pyrolidin-2-on (7,2g, 26,72mmol) trong N,N-dimetylformamit (10mL) được bổ sung natri hydrua

(60%, 1,6g, 40,08mmol) ở nhiệt độ 0°C. Sau khi được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 30 phút, O-(diphenylphosphoryl)hydroxylamin (9,3g, 40,08mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 10°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc và dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm thô 1-amino-3-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy-5-(xyclopropylmetyl)pyrolidin-2-on (7,5g, 99%) ở dạng dầu màu vàng. LC-MS $R_T$ = 0,772 phút, m/z = 285,2 $[M+H]^+$.

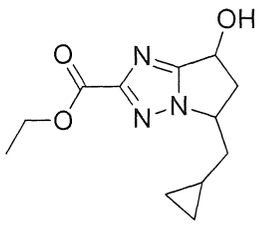
LCMS (axetonitril 5 đến 95% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 1,5 phút) thời gian lưu lại 0,772 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 285,2.



Bước 7: (Z)-etyl 2-amino-2-((3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-5-(xyclopropylmetyl)-2-oxopyrolidin-1-yl)imino)axetat

Hỗn hợp của 1-amino-3-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy-5-(xyclopropylmetyl) pyrolidin-2-on (7,1g, 24,96mmol) và etyl 2-etoxy-2-imino-axetat (9,1g, 62,4mmol) trong etanol (150mL) được khuấy ở nhiệt độ 90°C trong 12 giờ và được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm thô (Z)-etyl 2-amino-2-((3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-5-(xyclopropylmetyl)-2-oxopyrolidin-1-yl)imino) axetat (9,2g, 96%) ở dạng dầu màu vàng. LC-MS $R_T$ = 0,783 phút, m/z = 384,3 $[M+H]^+$.

LCMS (axetonitril 5 đến 95% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 1,5 phút) thời gian lưu lại 0,783 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 384,3.

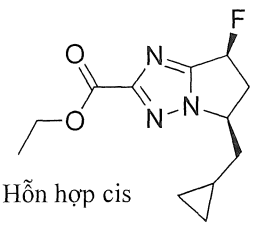


Bước 8: Etyl 5-(xyclopropylmetyl)-7-hydroxy-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4] triazol-2-carboxylat

Hỗn hợp của (Z)-etyl 2-amino-2-[3-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy-5-(xyclopropylmetyl)-2-oxo-pyrolidin-1-yl]imino-axetat (9,2g, 23,99mmol) và axit *p*-

toluensulfonic (5,0g, 28,78mmol) trong toluen (100mL) được khuấy ở nhiệt độ 120°C trong 16 giờ và được pha loãng với nước (200mL). Hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat (3 x 200mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm thô etyl 5-(xyclopropylmetyl)-7-hydroxy-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxylat (4,9g, 82%) ở dạng dầu màu đỏ. LC-MS $R_T$ = 0,540 phút, m/z = 252,2 $[M+H]^+$.

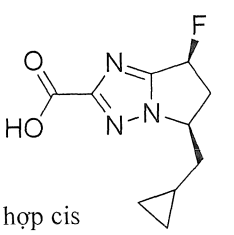
LCMS (axetonitril 5 đến 95% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 1,5 phút) thời gian lưu lại 0,540 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 252,2.



Hỗn hợp cis

Bước 9: Etyl cis-5-(xyclopropylmetyl)-7-flo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4] triazol-2-carboxylat

Dung dịch chứa etyl 5-(xyclopropylmetyl)-7-hydroxy-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxylat (3,0g, 11,98mmol) trong diclometan (150mL) được bổ sung dietylamino lưu huỳnh triflorua (5,8g, 35,94mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 16 giờ và được làm nguội bằng cách bổ sung natri bicarbonat chứa nước bão hòa (200mL). Hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat (3 x 100mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được làm khô trên natri sulfat và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (silica gel, mắt lưới 100-200, etyl axetat 0-30% trong ete dầu mỏ) để thu được etyl trans-5-(xyclopropylmetyl)-7-flo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxylat (650mg, 21%) và etyl cis-5-(xyclopropylmetyl)-7-flo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxylat (850mg, 28%), cả hai đều ở dạng dầu màu vàng. (TLC: Etyl axetat 33% trong ete dầu mỏ, $R_f$ = 0,35 đối với chất đồng phân cis và $R_f$ = 0,85 đối với chất đồng phân trans).

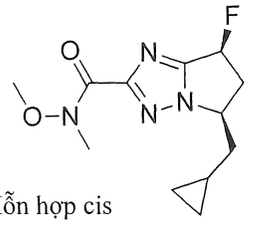


Hỗn hợp cis

Bước 10: Axit cis-5-(xyclopropylmetyl)-7-flo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4] triazol-2-carboxylic

Hỗn hợp của etyl cis-5-(xyclopropylmetyl)-7-flo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxylat (750mg, 2,96mmol) và lithi hydroxit monohydrat (1,2g, 29,61mmol) trong etanol (3mL) và nước (1mL) được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 16 giờ và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được pha loãng với nước đá (2mL) và độ pH được điều chỉnh đến pH = 3 bằng cách bổ sung axit clohydric (2M). Hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat (3 x 20mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được làm khô trên natri sulfat và được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được axit cis-5-(xyclopropylmetyl)-7-flo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxylic thô (660mg, 99%) ở dạng dầu trong. LC-MS $R_T$ = 0,491 phút, m/z = 226,2 $[M+H]^+$.

LCMS (axetonitril 5 đến 95% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 1,5 phút) thời gian lưu lại 0,491 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 226,2.

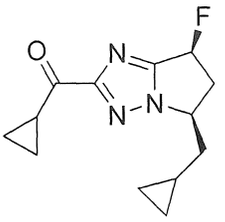



Hỗn hợp cis

Bước 11: cis-5-(xyclopropylmetyl)-7-flo-N-metoxy-N-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo [1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxamit

Hỗn hợp của axit cis-5-(xyclopropylmetyl)-7-flo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxylic (660mg, 3,11mmol), N,N-diisopropyletylamin (3,32mL, 18,65mmol), N,O-dimetylhydroxylamin hydroclorua (606mg, 6,22mmol) và 1-[Bis(dimetylamino) metylen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]pyridini 3-oxid hexaflophosphat (1536mg, 4,04mmol) trong N,N-dimetylformamit (10mL) được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 3 giờ và được pha loãng với nước (50mL). Hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat (3 x 50mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước muối (2 x 50mL), được làm khô trên natri sulfat và được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm thô cis-5-(xyclopropylmetyl)-7-flo-N-metoxy-N-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo [1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxamit (670mg, 80%) ở dạng chất rắn màu nâu. LC-MS $R_T$ = 0,706 phút, m/z = 269,2 $[M+H]^+$.

LCMS (axetonitril 5 đến 95% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 1,5 phút) thời gian lưu lại 0,706 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 269,2.




Bước 12: Xyclopropyl-[(5R,7S)-5-(xyclopropylmetyl)-7-flo-6,7-dihydro-5H-pyrolo [1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon

Dung dịch chứa cis-5-(xyclopropylmetyl)-7-flo-N-metoxy-N-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxamit (150mg, 0,56mmol) trong tetrahydrofuran (1mL) được bổ sung xyclopropylmagie bromua (0,5M trong tetrahydrofuran, 3,35mL, 1,68mmol) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 5 giờ và được làm nguội bằng cách bổ sung nước (5mL). Hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat (3 x 5mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được làm khô trên natri sulfat và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp RP-HPLC (axetonitril 30–60%/axit formic 0,225% trong nước) và được tinh chế thêm bằng phương pháp SFC không đối xứng để thu được hợp chất phân bố tùy ý:

xyclopropyl-[(5R,7S)-5-(xyclopropylmetyl)-7-flo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4] triazol-2-yl]metanon (pic 2, thời gian lưu lại = 3,498 phút) (13,6mg, 9,5%) ở dạng dầu không màu. $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 6,02-6,00 (m, 0,5H), 5,88-5,86 (m, 0,5H), 4,60-4,55 (m, 1H), 3,37-3,23 (m, 1H), 3,05-3,01 (m, 1H), 2,75-2,60 (m, 1H), 2,00-1,95 (m, 1H), 1,68-1,65 (m, 1H), 1,16-1,06 (m, 4H), 0,90-0,77 (m, 1H), 0,49-0,47 (m, 2H), 0,10-0,02 (m, 2H). LC-MS $R_T$ = 0,635 phút, m/z = 250,2 $[M+H]^+$.

LCMS (axetonitril 5 đến 95% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 1,5 phút) thời gian lưu lại 0,635 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 250,2.

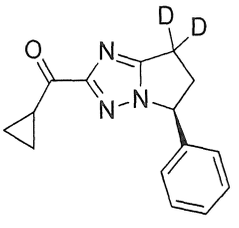
Chất đồng phân 5S,7R (pic 1, thời gian lưu lại = 3,041 phút) (13,5mg, 9%) cũng thu được ở dạng dầu không màu.

Điều kiện SFC: Cột: ChiralPak AD-3 đường kính trong 150×4,6mm, 3µm Pha động: A: $CO_2$ B: Etanol (DEA 0,05%) Gradien: từ 5% đến 40% của B trong 5,5 phút và

giữ 40% trong 3 phút, sau đó 5% của B trong 1,5 phút Tốc độ dòng chảy: 25 mL/phút Nhiệt độ cột: 40°C.

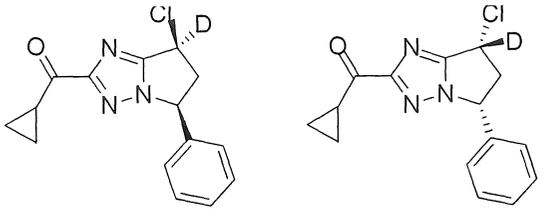
Điều kiện SFC: Cột: Lux Xenluloza-2 đường kính trong 150×4,6mm, 3μm, Pha động: A: CO2 B: etanol (DEA 0,05%), Gradien: từ 5% đến 40% của B trong 5,5 phút và giữ 40% trong 3 phút, sau đó 5% của B trong 1,5 phút, Tốc độ dòng chảy: 2,5mL/phút Nhiệt độ cột: 40°C.

Phương pháp 92



Ví dụ 114

Xyclopropyl-[(5S)-7,7-dideuterio-5-phenyl-5,6-dihydropyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon

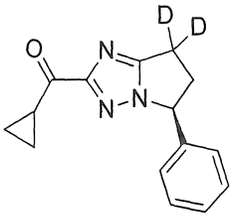


Bước 1: Xyclopropyl-[(5S,7S)-7-clo-7-deuterio-5-phenyl-5,6-dihydropyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon và xyclopropyl-[(5R,7R)-7-clo-7-deuterio-5-phenyl-5,6-dihydropyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon

Xyclopropyl-[rac-(5S,7S)-7-clo-7-deuterio-5-phenyl-5,6-dihydropyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon (350mg, từ một mẻ quy mô lớn khác) được tách bằng phương pháp SFC không đối xứng thành hợp chất phân bố tùy ý:

xyclopropyl-[(5R,7R)-7-clo-7-deuterio-5-phenyl-5,6-dihydropyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon (pic 1: thời gian lưu lại = 3,132 phút, 100mg, 10%) và xyclopropyl-[(5S,7S)-7-clo-7-deuterio-5-phenyl-5,6-dihydropyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon (pic 2: thời gian lưu lại = 4,124 phút, 100mg, 10%), đều ở dạng chất rắn màu trắng.

Điều kiện SFC: Cột: OJ-H (250mm*30mm, 10μm); Điều kiện: 0,1% $NH_3H_2O$ EtOH; B bắt đầu 30% B kết thúc 30%; Tốc độ dòng chảy (80 mL/phút), Nhiệt độ cột 40°C.

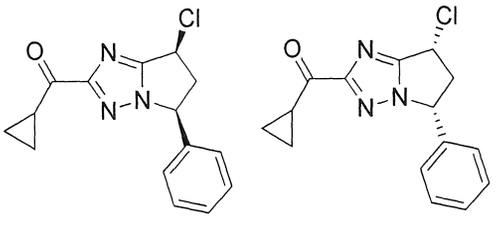


Bước 2: Xyclopropyl-[(5S)-7,7-dideuterio-5-phenyl-5,6-dihydropyrolo[1,2-b][1,2,4] triazol-2-yl]metanon

Dung dịch chứa xyclopropyl-[(5S,7S)-7-clo-7-deuterio-5-phenyl-5,6-dihydropyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon (40mg, 0,14mmol) và kẽm (40mg, 0,61mmol) trong axit formic-$D_2$ (2,0mL, 0,14mmol) được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 48 giờ. Hỗn hợp này được pha loãng với etyl axetat (20mL), được rửa bằng nước (2 x 10mL) và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp RP-HPLC (amoniac hydroxit 0,05% thể tích/thể tích- axetonitril 36-66%) để thu được hợp chất phân bố tùy ý xyclopropyl-[(5S)-7,7-dideuterio-5-phenyl-5,6-dihydropyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon (13,2mg, 36%) ở dạng chất rắn màu trắng. $^1$H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7,41-7,36 (m, 3H), 7,14-7,11 (m, 2H), 5,52-5,48 (m, 1H), 3,28-3,21 (m, 1H), 3,04-3,00 (m, 1H), 2,70-2,65 (m, 1H), 1,30-1,27 (m, 2H), 1,06-1,03 (m, 2H). LCMS $R_T$ = 1,549 phút, *m/z* =256,2 $[M+H]^+$.

LCMS (axetonitril 10 đến 80% trong nước + amoniac 0,1% nước trong 3,0 phút) thời gian lưu lại 1,549 phút, $ESI^+$ trên thực tế [M+H] =256,2.

Phương pháp 93



Ví dụ 115

Xyclopropyl-[(5S,7S)-7-clo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon và xyclopropyl-[(5R,7R)-7-clo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon

Hỗn hợp của thionyl clorua (441mg, 3,71mmol) và xyclopropyl-[trans-7-hydroxy-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon (400mg, 1,49mmol) được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 0,5 giờ và được làm nguội bằng cách bổ sung nước (100mL). Hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat (2 x 200mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được làm khô trên natri sulfat và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (silica gel, mắt lưới 100-200, etyl axetat 0 đến 20% trong ete dầu mỏ) để thu được xyclopropyl-[cis-7-clo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon (220mg, 52%) ở dạng chất rắn màu vàng. LC-MS RT = 0,692 phút, m/z = 288,1 [M+H] +.

LCMS (axetonitril 5 đến 95% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 1,5 phút) thời gian lưu lại 0,692 phút, [M +H] = 288,1.

Hỗn hợp cis này còn được tách bằng phương pháp SFC không đối xứng để thu được hợp chất phân bố tùy ý:

Xyclopropyl-[(5S,7S)-7-clo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4] triazol-2-yl] metanon (pic 1, thời gian lưu lại = 3,711 phút) (72,9mg, 33%) ở dạng chất rắn màu trắng. $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,43-7,39 (m, 2H), 7,33-7,28 (m, 3H), 5,56-5,51 (m, 1H), 5,40-5,35 (m, 1H), 3,95-3,88 (m, 1H), 3,07-2,99 (m, 2H), 1,34-1,31 (m, 2H), 1,11-1,07 (m, 2H). LCMS $R_T$ = 1,034 phút, m/z = 288,2 $[M+H]^+$.

LCMS (axetonitril 10 đến 80% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 2,0 phút) thời gian lưu lại 1,034 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 288,2.

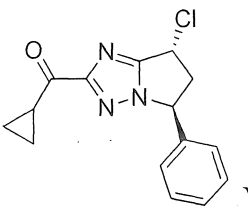
Xyclopropyl-[(5R,7R)-7-clo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4] triazol-2-yl] metanon (pic 2, thời gian lưu lại = 3,949 phút) (84,6mg, 38%) ở dạng chất rắn màu trắng. $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,43-7,39 (m, 2H), 7,33-7,28 (m, 3H), 5,56-5,51 (m, 1H), 5,40-5,35 (m, 1H), 3,96-3,86 (m, 1H), 3,10-2,99 (m, 2H), 1,35-1,28 (m, 2H), 1,10-1,06 (m, 2H). LCMS $R_T$ = 1,033 phút, m/z = 288,2 $[M+H]^+$.

LCMS (axetonitril 10 đến 80% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 2,0 phút) thời gian lưu lại 1,033 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 288,2.

Phương pháp SFC: cột: Chiralcel OJ-3 đường kính trong 150×4,6mm, 3µm Pha động: A: $CO_2$ B: etanol (DEA 0,05%) Gradien: từ 5% đến 40% của B trong 5 phút và

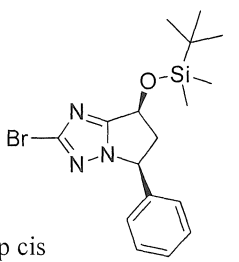
giữ 40% trong 2,5 phút, sau đó 5% của B trong 2,5 phút Tốc độ dòng chảy: 2,5mL/phút Nhiệt độ cột: 35°C

Phương pháp 94



Ví dụ 117

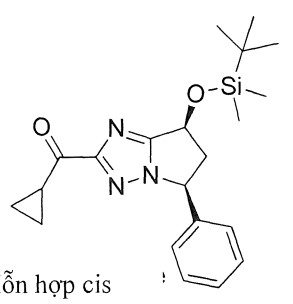
Xyclopropyl-[(5S,7R)-7-clo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon



Hỗn hợp cis

Bước 1: [rac-(5S,7S)-2-bromo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-7-yl]oxy-tert-butyl-dimetyl-silan

Hỗn hợp của rac-(5S,7S)-2-bromo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-7-ol (800mg, 2,86mmol), imidazol (389mg, 5,71mmol) và tert-butyldimetylclosilan (646mg, 4,28mmol) trong diclometan (20mL) được khuấy ở nhiệt độ 15°C trong 1,5 giờ và được lọc. Dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (silica gel, mắt lưới 100 - 200, etyl axetat 0 đến 10% trong ete dầu mỏ) để thu được [rac-(5S,7S)-2-bromo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-7-yl]oxy-tert-butyl-dimetyl-silan (900mg, 80%) ở dạng dầu không màu.

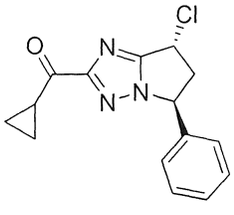


Hỗn hợp cis

Bước 2: Xyclopropyl-[(rac-5S,7S)-7-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon

Dung dịch chứa N-metoxy-N-metyl-xyclopropancarboxamit (589mg, 4,56mmol) và [rac-(5S,7S)-2-bromo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-7-yl]oxy-tert-butyl-dimetyl-silan (900mg, 2,28mmol) trong tetrahydrofuran (20mL) được bổ sung từng giọt isopropylmagie clorua (2,0M trong tetrahydrofuran, 3,42mL, 6,85mmol) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 1 giờ và được pha loãng với etyl axetat (100mL). Lớp hữu cơ đã tách được rửa bằng amoni clorua chứa nước bão hòa (50mL), được làm khô trên natri sulfat và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (silica gel, mắt lưới 100 - 200, etyl axetat 0 đến 20% trong ete dầu mỏ) để thu được xyclopropyl-[(rac-5S,7S)-7-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon (450mg, 51%) ở dạng dầu không màu. LCMS $R_T$ = 1,016 phút, m/z = 384,3 $[M + H]^+$.

LCMS (axetonitril 5 đến 95% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 1,5 phút) thời gian lưu lại 1,016 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 384,3.




Bước 3: Xyclopropyl-[(5S,7R)-7-clo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon

Dung dịch chứa xyclopropyl-[(rac-5S,7S)-7-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon (450mg, 1,17mmol) trong diclometan (10mL) được bổ sung thionylclorua (0,43mL, 5,87mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 40 giờ và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được pha loãng với nước (20mL) và được chiết bằng etyl axetat (3 x 20mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước muối (20mL), được làm khô trên natri sulfat và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (silica gel, mắt lưới 100 - 200, etyl axetat 0 đến 20% trong ete dầu mỏ) để thu được xyclopropyl-[rac-(5S,7R)-7-clo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-

b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon (200mg, 59%) ở dạng dầu không màu. LCMS RT = 0,803 phút, m/z = 288,2 $[M + H]^+$.

LCMS (axetonitril 5 đến 95% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 1,5 phút) thời gian lưu lại 0,803 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 288,2.

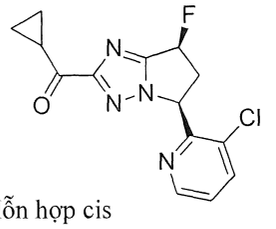
Raxemat này còn được tách bằng phương pháp SFC không đối xứng để thu được hợp chất phân bố tùy ý:

Xyclopropyl-[(5S,7R)-7-clo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4] triazol-2-yl]metanon (pic 2, thời gian lưu lại = 4,690 phút) (60mg, 40%) ở dạng chất rắn màu trắng. $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 7,45-7,38 (m, 3H), 7,34-7,32 (m, 2H), 5,85 (t, $J$ = 7,2 Hz, 1H), 5,69-5,67 (m, 1H), 3,40-3,31 (m, 2H), 3,03-3,00 (m, 1H), 1,19-1,16 (m, 2H), 1,11-1,08 (m, 2H). LCMS $R_T$ = 1,028 phút, m/z = 288,2 $[M + H]^+$.

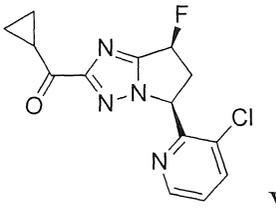
LCMS (axetonitril 10 đến 80% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 2,0 phút) thời gian lưu lại 1,028 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 288,2.

Điều kiện SFC: Cột: Chiralcel OJ-H đường kính trong 100×4,6mm, 3µm Pha động: A: $CO_2$ B:metanol (DEA 0,05%) Gradien: từ 30% đến 30% của B, nhiệt độ: 40°C.

Phương pháp 95

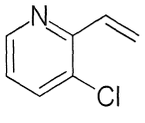



Hỗn hợp cis




Ví dụ 118

Xyclopropyl-[rac-(5S,7S)-5-(3-clo-2-pyridyl)-7-flo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b] [1,2,4]triazol-2-yl]metanon và xyclopropyl-[(5S,7S)-5-(3-clo-2-pyridyl)-7-flo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon

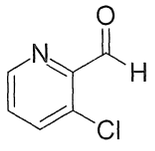



Bước 1: Etyl 3-clo-2-vinylpyridin

Hỗn hợp của 2-bromo-3-clopyridin (62,5g, 324,78mmol), kali vinyltrifloborat (47,9g, 357,25mmol), [1,1'-Bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) (13,2g, 16,24mmol) và natri bicarbonat (68,2g, 811,94mmol) trong 1,4-dioxan (600mL) và

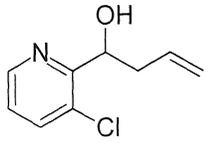
nước (150mL) được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong 24 giờ và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được pha loãng với ete dầu mỏ (500mL) và được lọc. Dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (silica gel, mắt lưới 100 - 200, etyl axetat 0 đến 10% trong ete dầu mỏ) để thu được 3-clo-2-vinyl-pyridin (40,0g, 88%) ở dạng dầu màu xanh. LCMS $R_T$ = 0,554 phút, *m/z* = 140,1/142,1 $[M + H]^+$.

LCMS (axetonitril 5 đến 95% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 1,5 phút) thời gian lưu lại 0,554 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 140,1 & 142,1.




Bước 2: 3-clopicolinaldehyt

Dung dịch chứa 3-clo-2-vinyl-pyridin (35,0g, 250,75mmol) trong nước (200mL) và tetrahydrofuran (200mL) được bổ sung osmi tetroxit (0,89g, 3,51mmol). Dung dịch màu đen được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ 25°C, và được bổ sung natri periodat (214,5g, 1003mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 2 giờ và được làm nguội bằng cách bổ sung natri sulfit chứa nước bão hòa (200mL). Dung dịch được chiết bằng etyl axetat (2 x 100mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được làm khô trên natri sulfat và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (silica gel, mắt lưới 100 - 200, etyl axetat 0 đến 10% trong ete dầu mỏ) để thu được 3-clopyridin-2-carbaldehyt (18,5g, 52%) ở dạng chất rắn màu vàng. $^1$H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 10,45-10,18 (m, 1H), 8,73-8,70 (m, 1H), 7,86-7,84 (m, 1H), 7,48-7,44 (m, 1H).

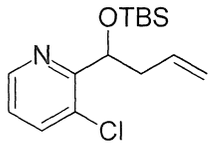



Bước 3: 1-(3-clopyridin-2-yl)but-3-en-1-ol

Dung dịch chứa 3-clopyridin-2-carboxaldehyt (18,5g, 130,7mmol) trong tetrahydrofuran (200mL) được bổ sung từng giọt alylmagie bromua (1,0M trong n-hexan, 162,2mL, 162,2mmol) trong 30 phút ở nhiệt độ 0°C. Sau khi bổ sung, hỗn hợp phản ứng được để ấm lên đến 20°C và được khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp này được làm

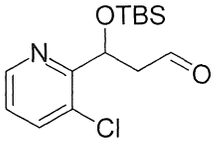
nguội bằng cách bổ sung amoni clorua chứa nước bão hòa (100mL) và được chiết bằng etyl axetat (2 x 100mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước muối (100mL), được làm khô trên natri sulfat và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (silica gel, mắt lưới 100 - 200, etyl axetat 0 đến 30% trong ete dầu mỏ) để thu được 1-(3-clo-2-pyridyl)but-3-en-1-ol (10,0g, 42%) ở dạng dầu không màu. LCMS $R_T$ = 0,524 phút, *m/z* = 184,1/186,1 $[M + H]^+$.

LCMS (axetonitril 5 đến 95% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 1,5 phút) thời gian lưu lại 0,524 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 184,1 & 186,1.




Bước 4: 2-(1-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)but-3-en-1-yl)-3-clopyridin

Dung dịch chứa 1-(3-clo-2-pyridyl)but-3-en-1-ol (10,0g, 54,46mmol) trong diclometan (100mL) được bổ sung imidazol (7,4g, 108,91mmol) và tert-butyldimetylclosilan (12,3g, 81,69mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 10°C trong 16 giờ và được pha loãng với nước (50mL). Lớp hữu cơ đã tách được rửa bằng nước muối (50mL), được làm khô trên natri sulfat và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (silica gel, mắt lưới 100 - 200, etyl axetat 0 đến 10% trong ete dầu mỏ) để thu được tert-butyl-[1-(3-clo-2-pyridyl)but-3-enoxy]-dimetyl-silan (10g, 62%) ở dạng dầu nhẹ.

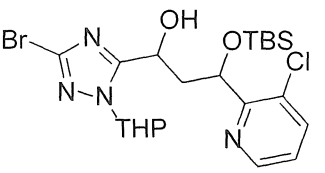



Bước 5: 3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-3-(3-clopyridin-2-yl)propanal

Dung dịch chứa tert-butyl-[1-(3-clo-2-pyridyl)but-3-enoxy]-dimetyl-silan (10,0g, 33,57mmol) trong nước (100mL) và tetrahydrofuran (100mL) được bổ sung osmi tetroxit (0,11g, 0,44mmol). Sau khi được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ 15°C, hỗn hợp được bổ sung natri periodat (28,7g, 134,27mmol) với các phần nhỏ trong 30 phút và được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 2 giờ nữa. Hỗn hợp này được làm nguội bằng cách bổ sung natri sulfit chứa nước bão hòa (1,50L) và được chiết bằng etyl axetat (3 x 300mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước muối (300mL), được làm khô

trên natri sulfat và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (silica gel, mắt lưới 100 - 200, etyl axetat 0 đến 20% trong ete dầu mỏ) để thu được 3-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy-3-(3-clo-2-pyridyl)propanal (6,5g, 65%) ở dạng dầu màu vàng. LCMS $R_T$ = 0,719 phút, *m/z* = 300,1/302,1 $[M + H]^+$.

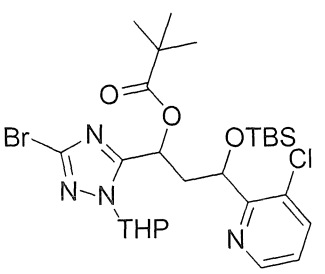
LCMS (axetonitril 5 đến 95% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 1,5 phút) thời gian lưu lại 0,719 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 300,1 & 302,1.




Bước 6: 1-(3-bromo-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-3-(3-clopyridin-2-yl)propan-1-ol

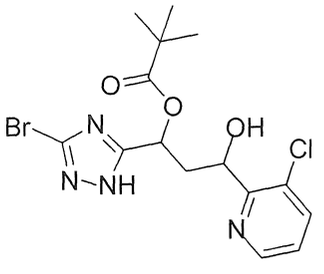
Dung dịch đã được làm lạnh (-78°C) chứa 3,5-dibromo-1-tetrahydropyran-2-yl-1,2,4-triazol (8,1g, 26,01mmol) trong tetrahydrofuran (50mL) được bổ sung từng giọt n-butyllithi (2,5M trong n-hexen, 9,97mL, 24,93mmol) trong môi trường khí nitơ. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong 30 phút và sau đó được bổ sung dung dịch chứa 3-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy-3-(3-clo-2-pyridyl)propanal (6,5g, 21,68mmol) trong tetrahydrofuran (15mL). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong 1,5 giờ và được làm nguội bằng cách bổ sung amoni clorua chứa nước bão hòa (50mL). Dung dịch được chiết bằng etyl axetat (2 x 50mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được làm khô trên natri sulfat và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (silica gel, mắt lưới 100 - 200, etyl axetat 0 đến 50% trong ete dầu mỏ) để thu được 1-(5-bromo-2-tetrahydropyran-2-yl-1,2,4-triazol-3-yl)-3-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy-3-(3-clo-2-pyridyl)propan-1-ol (10,0g, 87%) ở dạng dầu màu vàng. LCMS $R_T$ = 0,941 phút, *m/z* = 533,2 $[M + H]^+$.

LCMS (axetonitril 5 đến 95% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 1,5 phút) thời gian lưu lại 0,941 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 533,2.



Bước 7: [1-(3-bromo-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-3-(3-clopyridin-2-yl)propyl] 2,2-dimetylpropanoat

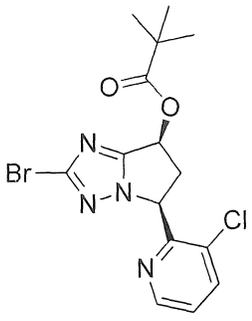
Hỗn hợp của 4-dimetylaminopyridin (321mg, 2,63mmol), 1-(5-bromo-2-tetrahydropyran-2-yl-1,2,4-triazol-3-yl)-3-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy-3-(3-clo-2-pyridyl)propan-1-ol (14,0g, 26,32mmol) và trietylamin (7,01mL, 52,64mmol) trong diclometan (100mL) được bổ sung pivaloyl clorua (4,8g, 39,48mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 2 giờ và được làm nguội bằng cách bổ sung nước (50mL). Dung dịch được chiết bằng diclometan (2 x 100mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được làm khô trên natri sulfat và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (silica gel, mắt lưới 100 - 200, etyl axetat 0 đến 20% trong ete dầu mỏ) để thu được [1-(5-bromo-2-tetrahydropyran-2-yl-1,2,4-triazol-3-yl)-3-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy-3-(3-clo-2-pyridyl)propyl] 2,2-dimetylpropanoat (12,5g, 77%) ở dạng dầu không màu.




Bước 8: 1-(3-bromo-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-3-(3-clopyridin-2-yl)-3-hydroxypropyl 2,2-dimetylpropanoat

Hỗn hợp của [1-(5-bromo-2-tetrahydropyran-2-yl-1,2,4-triazol-3-yl)-3-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy-3-(3-clo-2-pyridyl)propyl] 2,2-dimetylpropanoat (12,0g, 19,48mmol) và axit p-toluensulfonic (4,0g, 23,37mmol) trong metanol (100mL) được khuấy ở nhiệt độ 50°C trong 2 giờ và sau đó được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp RP-HPLC (axetonitril 17 - 47%/amoni hydroxit 0,05% trong nước) để thu được [1-(3-bromo-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-3-(3-clo-2-pyridyl)-3-hydroxy-propyl] 2,2-dimetylpropanoat (6,8g, 83%) ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS $R_T$ = 0,760 & 0,768 phút, *m/z* = 417,1/419,0 $[M + H]^+$.

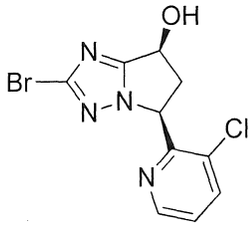
LCMS (axetonitril 5 đến 95% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 1,5 phút) thời gian lưu lại 0,760 & 0,768 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 417,1 & 419,0.



Bước 9: rac-[(5S,7S)-2-bromo-5-(3-clopyridin-2-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-7-yl] 2,2-dimetylpropanoat

Hỗn hợp của [1-(3-bromo-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-3-(3-clo-2-pyridyl)-3-hydroxy-propyl] 2,2-dimetylpropanoat (6,2g, 14,84mmol), triphenylphosphin (4,7g, 17,81mmol) trong tetrahydrofuran (50mL) được bổ sung dung dịch chứa diisopropyl azodicarboxylat (3,6g, 17,81mmol) trong tetrahydrofuran (50mL). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 12 giờ và sau đó được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (silica gel, mắt lưới 100 - 200, etyl axetat 0 đến 30% trong ete dầu mỏ) để thu được rac-[(5S,7S)-2-bromo-5-(3-clo-2-pyridyl)-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-7-yl] 2,2-dimetylpropanoat (2,3g, 39%) ở dạng dầu không màu. LCMS $R_T$ = 0,753 & 0,781 phút, *m/z* = 399,0/401,0 $[M + H]^+$.

LCMS (axetonitril 5 đến 95% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 1,5 phút) thời gian lưu lại 0,753 & 0,781 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 399,0 & 401,0.

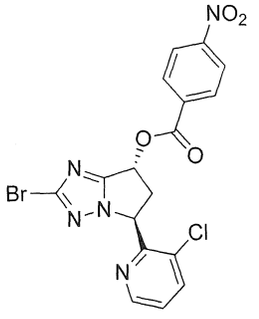


Bước 10: rac-(5S,7S)-2-bromo-5-(3-clopyridin-2-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-7-ol

Hỗn hợp của rac-[(5S,7S)-2-bromo-5-(3-clo-2-pyridyl)-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-7-yl] 2,2-dimetylpropanoat (2,3g, 5,75mmol), lithi hydroxit monohydrat (2,4g, 57,55mmol) trong tetrahydrofuran (10mL) và nước (10mL) được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 12 giờ và sau đó được chiết bằng etyl axetat (2 x 10mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được làm khô trên natri sulfat và được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được rac-(5S,7S)-2-bromo-5-(3-clo-2-pyridyl)-6,7-dihydro-5H-

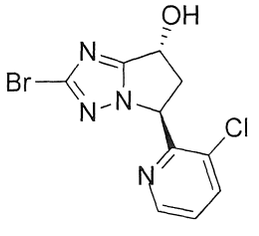
pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-7-ol (1,7g, 94%) ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS $R_T$ = 0,639 phút, *m/z* = 315,0/317,0 $[M + H]^+$.

LCMS (axetonitril 5 đến 95% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 1,5 phút) thời gian lưu lại 0,639 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 315,0 & 317,0.




Bước 11: rac-(5S,7R)-2-bromo-5-(3-clopyridin-2-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b] [1,2,4]triazol-7-yl 4-nitrobenzoat

Hỗn hợp của triphenylphosphin (1,25g, 4,75mmol), rac-(5S,7S)-2-bromo-5-(3-clo-2-pyridyl)-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-7-ol (1,2g, 3,80mmol) và axit 4-nitrobenzoic (790mg, 4,75mmol) trong tetrahydrofuran (5mL) được bổ sung từng giọt diisopropyl azodicarboxylat (0,77mL, 4,75mmol) ở nhiệt độ 0°C trong môi trường khí nitơ. Dung dịch được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 12 giờ và được lọc để thu được sản phẩm thô rac-[(5S,7R)-2-bromo-5-(3-clo-2-pyridyl)-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-7-yl] 4-nitrobenzoat (1,6g, 91%) ở dạng chất rắn màu trắng.

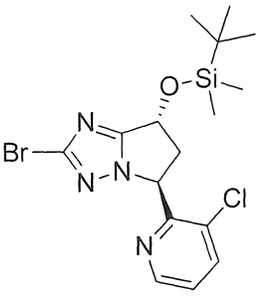



Bước 12: rac-(5S,7R)-2-bromo-5-(3-clopyridin-2-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b] [1,2,4]triazol-7-ol

Hỗn hợp của kali carbonat (713mg, 5,16mmol) và rac-[(5S,7R)-2-bromo-5-(3-clo-2-pyridyl)-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-7-yl] 4-nitrobenzoat (1,6g, 3,44mmol) trong metanol (5mL) và nước (5mL) được khuấy ở nhiệt độ 70°C trong 1 giờ và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được pha loãng với nước (10mL) và được lọc. Sản phẩm rắn được rửa bằng axetonitril (5mL) để thu được sản phẩm thô rac-(5S,7R)-2-bromo-5-(3-clo-2-pyridyl)-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-

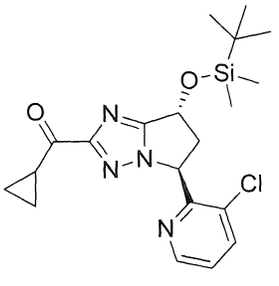
7-ol (800mg, 74%) ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS $R_T$ = 0,649 phút, *m/z* = 315,0/317,0 $[M + H]^+$.

LCMS (axetonitril 5 đến 95% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 1,5 phút) thời gian lưu lại 0,649 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 315,0 & 317,0.



Bước 13: rac-(5S,7R)-2-bromo-7-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-5-(3-clopyridin-2-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol

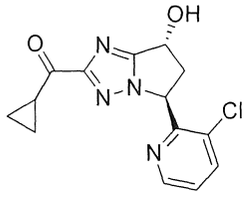
Hỗn hợp của rac-(5S,7R)-2-bromo-5-(3-clo-2-pyridyl)-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-7-ol (350mg, 1,11mmol), imidazol (151mg, 2,22mmol) trong diclometan (20mL) được bổ sung tert-butyldimetylclosilan (251mg, 1,66mmol) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 1 giờ và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (silica gel, mắt lưới 100 - 200, etyl axetat 0 đến 50% trong ete dầu mỏ) để thu được rac-(5S,7R)-2-bromo-7-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-5-(3-clopyridin-2-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrolo [1,2-b][1,2,4]triazol (450mg, 94%) ở dạng chất rắn màu trắng. $^1$H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8,43-8,41(m, 1H), 7,73 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,25-7,21 (m, 1H), 6,22-6,19 (m, 1H), 5,49-5,46 (m, 1H), 3,12-3,08 (m, 1H), 2,97-2,93 (m, 1H), 0,95 (s, 9H), 0,24-0,19 (m, 6H).



Bước 14: rac-((5S,7R)-7-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-5-(3-clopyridin-2-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl)(xyclopropyl)metanon

Dung dịch chứa rac-(5S,7R)-2-bromo-7-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-5-(3-clopyridin-2-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol (450mg, 1,05mmol) và N-metoxy-N-metyl-xyclopropancarboxamit (270mg, 2,09mmol) trong tetrahydrofuran (20mL) được bổ sung isopropylmagie clorua (2,0M trong tetrahydrofuran, 2,62mL, 5,23mmol) ở nhiệt độ 0°C. Sau khi bổ sung, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 1 giờ và được làm nguội bằng cách bổ sung nước (20mL). Hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat (3 x 30mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước muối (20mL), được làm khô trên natri sulfat và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (silica gel, mắt lưới 100 - 200, etyl axetat 0 đến 50% trong ete dầu mỏ) để thu được rac-((5S,7R)-7-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-5-(3-clopyridin-2-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4] triazol-2-yl)(xyclopropyl)metanon (125mg, 28%) ở dạng dầu không màu. $^1$H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8,41-8,40 (m, 1H), 7,75-7,73 (m, 1H), 7,24-7,22 (m, 1H), 6,28-6,25 (m, 1H), 5,53-5,50 (m, 1H), 3,15-3,12 (m, 1H), 3,10-3,06 (m, 1H), 3,04-3,02 (m, 1H), 1,06-1,04 (m, 2H), 0,96 (s, 9H), 0,91-0,86 (m, 2H), 0,25 (d, $J$ = 6,8 Hz, 6H). LCMS $R_T$ = 0,857 phút, $m/z$ = 419,1 $[M + H]^+$.

LCMS (axetonitril 5 đến 95% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 1,5 phút) thời gian lưu lại 0,857 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 419,1.

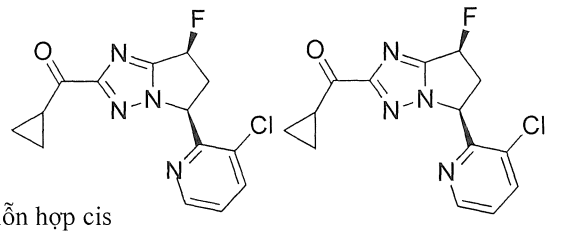



Bước 15: rac-((5S,7R)-5-(3-clopyridin-2-yl)-7-hydroxy-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl)(xyclopropyl)metanon

Hỗn hợp của rac-((5S,7R)-7-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-5-(3-clopyridin-2-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl)(xyclopropyl)metanon (120mg, 0,29mmol) và axit clohydric (4,0M trong metanol, 3,60mL, 14,40mmol) trong metanol (10mL) được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 1 giờ và sau đó được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được pha loãng với nước (10mL) và độ pH được điều chỉnh đến pH

= 7 bằng cách bổ sung natri bicarbonat chứa nước bão hòa. Hỗn hợp này được chiết bằng diclometan (2 x 20mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm thô rac-((5S,7R)-5-(3-clopyridin-2-yl)-7-hydroxy-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl)(xyclopropyl)metanon (52mg, 60%) ở dạng chất rắn màu vàng. LCMS $R_T$ = 0,567 phút, *m/z* = 305,0 $[M + H]^+$.

LCMS (axetonitril 5 đến 95% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 1,5 phút) thời gian lưu lại 0,567 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 305,0.



Hỗn hợp cis

Bước 16: Xyclopropyl-[rac-(5S,7S)-5-(3-clo-2-pyridyl)-7-flo-6,7-dihydro-5H-pyrolo [1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon và xyclopropyl-[(5S,7S)-5-(3-clo-2-pyridyl)-7-flo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon

Hỗn hợp của rac-((5S,7R)-5-(3-clopyridin-2-yl)-7-hydroxy-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl)(xyclopropyl)metanon (90mg, 0,28mmol) trong diclometan (2mL) được bổ sung dietylamino lưu huỳnh triflorua (40mg, 0,25mmol) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp này được khuấy trong 1 giờ và sau đó được làm nguội bằng cách bổ sung nước (5mL). Hỗn hợp thu được được chiết bằng diclometan (3 x 5mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (5mL), được làm khô trên natri sulfat và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp RP-HPLC (axetonitril 32 - 62 /amoniac hydroxit 0,05% trong nước) để thu được xyclopropyl-[rac-(5S,7S)-5-(3-clo-2-pyridyl)-7-flo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl] metanon (G03345456) (15,0mg, 28,7%) ở dạng chất rắn màu trắng. $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8,45 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 7,97-7,95 (m, 1H), 7,42-7,38 (m, 1H), 6,24-6,03 (m, 2H), 3,83-3,72 (m, 1H), 3,04-2,89 (m, 2H), 1,18-1,15 (m, 2H), 1,11-1,08 (m, 2H). LCMS $R_T$ = 0,780 phút, *m/z* = 306,9 $[M + H]^+$.

LCMS (axetonitril 5 đến 95% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 1,5 phút) thời gian lưu lại 0,780 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 306,9.

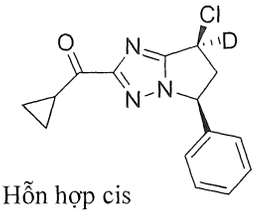
Hỗn hợp cis còn được tách bằng SFC để thu được hợp chất phân bố tùy ý:

xyclopropyl-[(5S,7S)-5-(3-clo-2-pyridyl)-7-flo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b] [1,2,4] triazol-2-yl]metanon (G03348054) (pic 1, thời gian lưu lại = 3,920 phút) (5,2mg, 34%) ở dạng chất rắn màu trắng. $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,47 (d, $J$ = 4,8 Hz, 1H), 7,79-7,76 (m, 1H), 7,29-7,27 (m, 1H), 6,14-6,12 (m, 1H), 6,11-6,10 (m, 0,5H), 5,99-5,98 (m, 0,5H), 3,71-3,64 (m, 1H), 3,13-3,02 (m, 2H), 1,34-1,32 (m, 2H), 1,11-1,08 (m, 2H). LCMS $R_T$ = 0,617 phút, $m/z$ = 307,0 $[M + H]^+$.

LCMS (axetonitril 5 đến 95% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 1,5 phút) thời gian lưu lại 0,617 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 307,0.

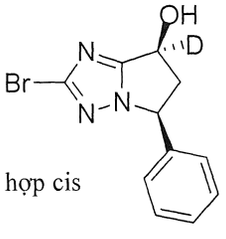
Điều kiện SFC: Cột: OJ-H (250mm*30mm, 5 μm); Điều kiện: 0,1% $NH_3H_2O$ EtOH; B bắt đầu 35% B kết thúc 35%; Tốc độ dòng chảy (50 mL/phút), Nhiệt độ cột 40°C.

Phương pháp 96




Hỗn hợp cis Ví dụ 119

Xyclopropyl-[rac-(5S,7S)-7-clo-7-deuterio-5-phenyl-5,6-dihydropyrolo[1,2-b][1,2,4] triazol-2-yl]metanon



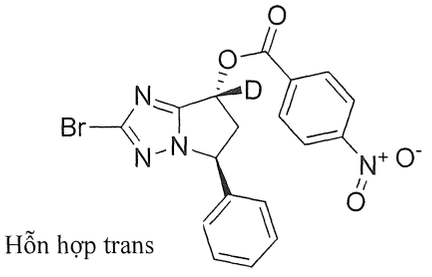

Hỗn hợp cis

Bước 1: cis-2-bromo-7-deuterio-5-phenyl-5,6-dihydropyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-7-ol

Dung dịch chứa 2-bromo-5-phenyl-5,6-dihydropyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-7-on (3,0g, 10,79mmol) trong metanol (100mL) được bổ sung natri borođoterua (1,4g, 32,36mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 1 giờ và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được pha loãng với nước (50mL), axit clohydric chứa nước (1,0M, 2mL) và được chiết bằng etyl axetat (3 x 30mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước muối (40mL), được làm khô trên natri sulfat và được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm thô cis-2-bromo-7-deuterio-5-phenyl-5,6-

dihydropyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-7-ol (3,0g, 99%) ở dạng chất rắn màu vàng. LCMS $R_T$ = 0,681 phút, m/z = 283,0 $[M + H]^+$.

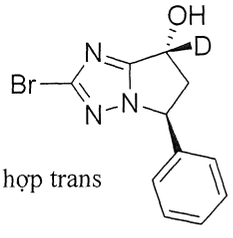
LCMS (axetonitril 5 đến 95% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 1,5 phút) thời gian lưu lại 0,681 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 283,0.




Hỗn hợp trans

Bước 2: [trans-2-bromo-7-deuterio-5-phenyl-5,6-dihydropyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-7-yl] 4-nitrobenzoat

Hỗn hợp của axit 4-nitrobenzoic (1,0g, 6,24mmol), triphenylphosphin (1,9g, 7,21mmol) và cis-2-bromo-7-deuterio-5-phenyl-5,6-dihydropyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-7-ol (1,4g, 4,8mmol) trong tetrahydrofuran (20mL) được bổ sung từng giọt diisopropyl azodicarboxylat (1,5g, 7,21mmol) trong điều kiện nitơ ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp này được khuấy trong 1,5 giờ và được lọc. Chất rắn được rửa bằng tetrahydrofuran (10mL) và metyl tert-butyl ete (10mL) để thu được [trans-2-bromo-7-deuterio-5-phenyl-5,6-dihydropyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-7-yl] 4-nitrobenzoat (800mg, 39%) ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS $R_T$ = 0,904 phút, m/z = 432,0 $[M + H]^+$. LCMS (axetonitril 5 đến 95% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 1,5 phút) thời gian lưu lại 0,904 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 432,0.

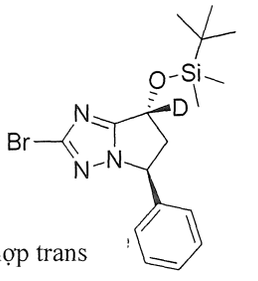



Hỗn hợp trans

Bước 3: trans-2-bromo-7-deuterio-5-phenyl-5,6-dihydropyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-7-ol

Hỗn hợp của kali carbonat (514mg, 3,72mmol) và [trans-2-bromo-7-deuterio-5-phenyl-5,6-dihydropyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-7-yl] 4-nitrobenzoat (800mg, 1,86mmol) trong metanol (10mL)/nước (5mL) được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 16 giờ và được

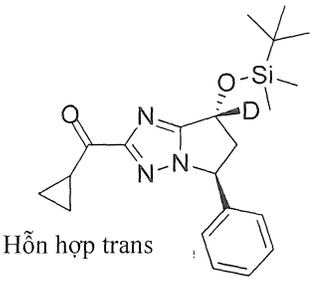
pha loãng với nước (20mL). Hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat (3 x 30mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước muối (2 x 20mL), được làm khô trên natri sulfat và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (silica gel, mắt lưới 100 - 200, etyl axetat 0 đến 35% trong ete dầu mỏ) để thu được trans-2-bromo-7-deuterio-5-phenyl-5,6-dihydropyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-7-ol (300mg, 57%) ở dạng chất rắn màu vàng nhạt. LCMS $R_T$ = 0,689 phút, m/z = 281,0 $[M + H]^+$. LCMS (axetonitril 5 đến 95% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 1,5 phút) thời gian lưu lại 0,689 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 281,0.




Hỗn hợp trans

Bước 4: [trans-2-bromo-7-deuterio-5-phenyl-5,6-dihydropyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-7-yl]oxy-tert-butyl-dimetyl-silan

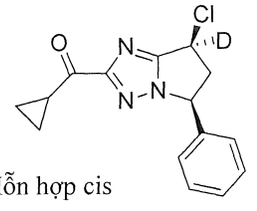
Dung dịch chứa trans-2-bromo-7-deuterio-5-phenyl-5,6-dihydropyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-7-ol (300mg, 1,07mmol) và imidazol (145mg, 2,13mmol) trong diclometan (20mL) được bổ sung tert-butyldimetylclosilan (241mg, 1,6mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 18 giờ và được pha loãng với nước (30mL). Dung dịch được chiết bằng diclometan (2 x 30mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước muối (20mL), được làm khô trên natri sulfat và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (silica gel, mắt lưới 100 - 200, etyl axetat 0 đến 10% trong ete dầu mỏ) để thu được [trans-2-bromo-7-deuterio-5-phenyl-5,6-dihydropyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-7-yl]oxy-tert-butyl-dimetyl-silan 350mg, 83%) ở dạng dầu màu vàng. LCMS $R_T$ = 0,931 phút, m/z = 397,1 $[M + H]^+$. LCMS (axetonitril 5 đến 95% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 1,5 phút) thời gian lưu lại 0,931 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 397,1.




Hỗn hợp trans

Bước 5: [trans-7-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy-7-deuterio-5-phenyl-5,6-dihydropyrolo [1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]-xyclopropyl-metanon

Dung dịch chứa N-metoxy-N-metyl-xyclopropancarboxamit (457mg, 3,54mmol) và [trans-2-bromo-7-deuterio-5-phenyl-5,6-dihydropyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-7-yl]oxy-tert-butyl-dimetyl-silan (350mg, 0,89mmol) trong tetrahydrofuran (20mL) được bổ sung isopropylmagie clorua (2,0M trong tetrahydrofuran, 1,33mL, 2,66mmol) ở nhiệt độ 0°C trong môi trường khí nitơ. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 1 giờ và được làm nguội bằng cách bổ sung amoni clorua chứa nước bão hòa (20mL). Hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat (3 x 30mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được làm khô trên natri sulfat và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (silica gel, mắt lưới 100 - 200, etyl axetat 0 đến 30% trong ete dầu mỏ) để thu được [trans-7-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy-7-deuterio-5-phenyl-5,6-dihydropyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]-xyclopropyl-metanon (200mg, 59%) ở dạng dầu màu vàng. LCMS $R_T$ = 0,935 phút, m/z = 385,3 $[M + H]^+$. LCMS (axetonitril 5 đến 95% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 1,5 phút) thời gian lưu lại 0,935 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 385,3.



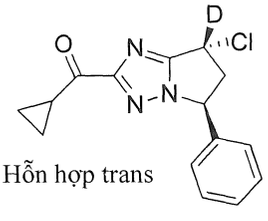

Hỗn hợp cis

Bước 6: Xyclopropyl-[rac-(5S,7S)-7-clo-7-deuterio-5-phenyl-5,6-dihydropyrolo[1,2-b][1,2,4] triazol-2-yl]metanon

Hỗn hợp của [trans-7-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy-7-deuterio-5-phenyl-5,6-dihydropyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]-xyclopropyl-metanon (200mg, 0,52mmol) trong diclometan (3mL) được bổ sung thionyl clorua (0,19mL, 2,6mmol) và 2 giọt dimetyl formamit. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 16 giờ và được cô

trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được pha loãng với nước (30mL) và được chiết bằng etyl axetat (3 x 30mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước muối (30mL), được làm khô trên natri sulfat và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn trước tiên được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (silica gel, mắt lưới 100 - 200, etyl axetat 0 đến 30% trong ete dầu mỏ), sau đó bằng phương pháp RP-HPLC (axetonitril 54 - 84/amoniac hydroxit 0,05% trong nước) để thu được xyclopropyl-[rac-(5S,7S)-7-clo-7-deuterio-5-phenyl-5,6-dihydropyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl] metanon (35,0mg, 23%) ở dạng chất rắn màu vàng. $^1$H NMR (400MHz, $CD_3OD$) δ 7,46-7,38 (m, 3H), 7,33-7,31 (m, 2H), 5,69-5,65 (m, 1H), 4,02-3,96 (m, 1H), 3,07-2,99 (m, 1H), 2,91-2,86 (m, 1H), 1,21-1,16 (m, 2H), 1,13-1,09 (m, 2H). LCMS $R_T$ = 1,033 phút, m/z = 289,1 $[M + H]^+$. LCMS (axetonitril 10 đến 80% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 2,0 phút) thời gian lưu lại 1,033 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 289,1.

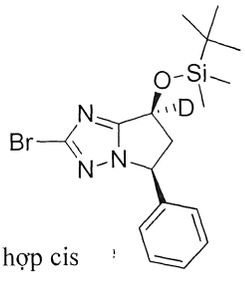
Phương pháp 97




Hỗn hợp trans

Ví dụ 120

Xyclopropyl-[rac-(5S,7R)-7-clo-7-deuterio-5-phenyl-5,6-dihydropyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon

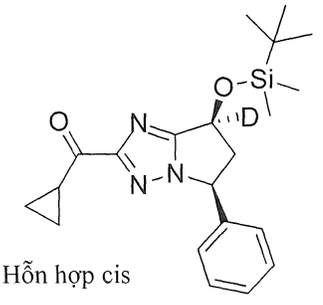



Hỗn hợp cis

Bước 1: [cis-2-bromo-7-deuterio-5-phenyl-5,6-dihydropyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-7-yl]oxy-tert-butyl-dimetyl-silan

Dung dịch chứa cis-2-bromo-7-deuterio-5-phenyl-5,6-dihydropyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-7-ol (1,5g, 5,34mmol) và imidazol (726mg, 10,67mmol) trong diclometan (50mL) được bổ sung tert-butyldimetylclosilan (1,2g, 8,00mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 15°C trong 16 giờ và được pha loãng với nước (20mL). Hỗn hợp thu được được chiết bằng diclometan (2 x 30mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được

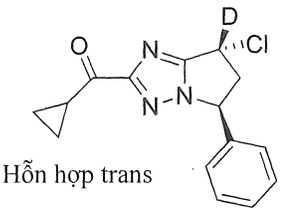
rửa bằng nước muối (20mL), được làm khô trên natri sulfat và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (silica gel, mắt lưới 100 - 200, etyl axetat 0 đến 10% trong ete dầu mỏ) để thu được [cis-2-bromo-7-deuterio-5-phenyl-5,6-dihydropyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-7-yl]oxy-tert-butyl-dimetyl-silan (1,8g, 85%) ở dạng dầu không màu. LCMS $R_T$ = 1,029 phút, m/z = 395,1 $[M + H]^+$. LCMS (axetonitril 5 đến 95% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 1,5 phút) thời gian lưu lại 1,029 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 395,1.




Hỗn hợp cis

Bước 2: [cis-7-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy-7-deuterio-5-phenyl-5,6-dihydropyrolo [1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]-xyclopropyl-metanon

Dung dịch chứa N-metoxy-N-metyl-xyclopropancarboxamit (1,2g, 9,10mmol) và [cis-2-bromo-7-deuterio-5-phenyl-5,6-dihydropyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-7-yl]oxy-tert-butyl-dimetyl-silan (1,8g, 4,55mmol) trong tetrahydrofuran (40mL) được bổ sung từng giọt isopropylmagie clorua (2,0M trong tetrahydrofuran, 6,83mL, 13,66mmol) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 1,5 giờ và được làm nguội bằng cách bổ sung amoni clorua chứa nước bão hòa (50mL). Hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat (3 x 50mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được làm khô trên natri sulfat và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (silica gel, mắt lưới 100 - 200, etyl axetat 0 đến 20% trong ete dầu mỏ) để thu được [cis-7-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy-7-deuterio-5-phenyl-5,6-dihydropyrolo[1,2-b][1,2,4] triazol-2-yl]-xyclopropyl-metanon (450mg, 26%) ở dạng dầu không màu. LCMS $R_T$ = 1,030 phút, m/z = 384,2 $[M + H]^+$. LCMS (axetonitril 5 đến 95% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 1,5 phút) thời gian lưu lại 1,030 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 384,2.

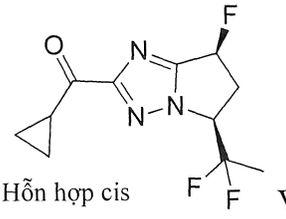



Hỗn hợp trans

Bước 3: Xyclopropyl-[rac-(5S,7R)-7-clo-7-deuterio-5-phenyl-5,6-dihydropyrolo[1,2-b][1,2,4] triazol-2-yl]metanon

Hỗn hợp của [cis-7-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy-7-deuterio-5-phenyl-5,6-dihydropyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]-xyclopropyl-metanon (450mg, 1,17mmol) trong diclometan (4mL) được bổ sung thionyl clorua (1,47mL, 20,23mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 25 giờ và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được pha loãng với nước (50mL) và được chiết bằng etyl axetat (3 x 30mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước muối (40mL), được làm khô trên natri sulfat và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế trước tiên bằng phương pháp sắc ký cột trên silica (gradien dung môi: Etyl axetat 0 - 30% trong ete dầu mỏ), sau đó bằng phương pháp RP-HPLC (axetonitril 40 - 70/amoniac hydroxit 0,05% trong nước) để thu được hợp chất phân bố tùy ý xyclopropyl-[rac-(5S,7R)-7-clo-7-deuterio-5-phenyl-5,6-dihydropyrolo[1,2-b][1,2,4] triazol-2-yl]metanon (110mg, hiệu suất 32,2%) ở dạng chất rắn màu trắng. $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 7,74-7,69 (m, 3H), 7,63-7,61 (m, 2H), 6,14 (t, $J$ = 6,8 Hz, 1H), 3,73-3,62 (m, 2H), 3,61-3,59 (m, 1H), 1,48-1,45 (m, 2H), 1,40-1,37 (m, 2H). LCMS $R_T$ = 1,033 phút, m/z = 289,2 $[M + H]^+$. LCMS (axetonitril 10 đến 80% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 2,0 phút) thời gian lưu lại 1,033 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 289,2.

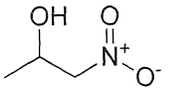
Phương pháp 98




Hỗn hợp cis

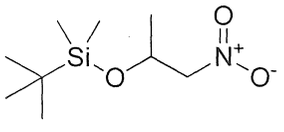
Ví dụ 122

Xyclopropyl-[rac-(5S,7S)-5-(1,1-difloetyl)-7-flo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon



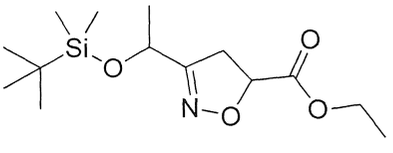
Bước 1: 1-nitropropan-2-ol

Dung dịch đã được làm lạnh (0°C) chứa axetaldehyt (45,9mL, 819,13mmol) và nitrometan (44,4mL, 819,13mmol) trong natri hydroxit (32,8g, 819,13mmol) trong nước (1000mL) được bổ sung hexadexyltrimetylamoni clorua (26,2g, 81,91mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 15°C trong 16 giờ và độ pH được điều chỉnh đến pH = 7 bằng cách bổ sung axit axetic. Hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat (2 x 500mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô trên natri sulfat và được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm thô 1-nitropropan-2-ol (61,0g, 71%) ở dạng dầu màu nâu nhạt.



Bước 2: tert-butyl-dimetyl-(1-metyl-2-nitro-etoxy)silan

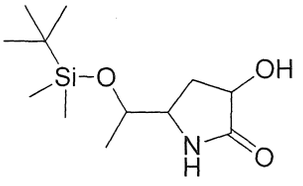
Hỗn hợp của imidazol (83,0g, 1219mmol) và 1-nitropropan-2-ol (61,0g, 580,45mmol) trong diclometan (1,00 L) được bổ sung tert-butyldimetylclosilan (104,9g, 696,55mmol) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 16 giờ và được pha loãng với nước (200mL). Dung dịch được chiết bằng diclometan (2 x 200mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước muối (200mL), được làm khô trên natri sulfat và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (silica gel, mắt lưới 100-200, etyl axetat 0 đến 10% trong ete dầu mỏ) để thu được tert-butyl-dimetyl-(1-metyl-2-nitro-etoxy)silan (115,0g, 90%) ở dạng dầu màu vàng nhạt. $^1$H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 4,53-4,68 (m, 1H), 4,24-4,53 (m, 2H), 1,25-1,32 (m, 3H), 0,87-0,90 (m, 9H), 0,07-0,12 (m, 6H).



Bước 3: Etyl 3-[1-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxyetyl]-4,5-dihydroisoxazol-5-carboxylat

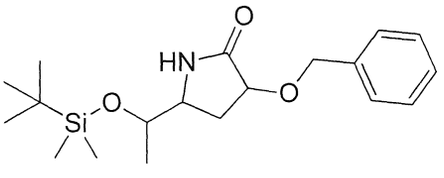
Hỗn hợp của etyl acrylat (242,6mL, 2279,5mmol), di-tert-butyldicarbonat (157,1mL, 683,84mmol) và 4-dimetylaminopyridin (5,6g, 45,59mmol) trong axetonitril (1L) được bổ sung tert-butyl-dimetyl-(1-metyl-2-nitro-etoxy)silan (100,0g, 455,89mmol) ở nhiệt độ 20°C. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 16 giờ

và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (silica gel, mắt lưới 100-200, etyl axetat 0 đến 10% trong ete dầu mỏ) để thu được etyl 3-[1-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxyetyl]-4,5-dihydroisoxazol-5-carboxylat (40,0g, 29%) ở dạng dầu màu nâu. $^1$H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 4,89-5,07 (m, 1H), 4,66-4,84 (m, 1H), 4,16-4,33 (m, 2H), 3,21-3,41 (m, 2H), 1,32-1,37 (m, 3H), 1,26-1,30 (m, 3H), 0,86-0,87 (m, 9H), 0,03-0,10 (m, 6H).




Bước 4: 5-[1-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxyetyl]-3-hydroxy-pyrolidin-2-on

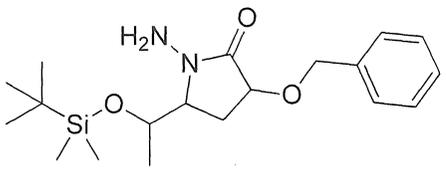
Hỗn hợp của etyl 3-[1-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxyetyl]-4,5-dihydroisoxazol -5-carboxylat (40,0g, 132,69mmol) và paladi (10% trên cacbon, 7,06g) trong etanol (1,0L) được hydro hóa (50psi - 3,4474 bar) ở nhiệt độ 40°C trong 48 giờ và được lọc. Dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm thô 5-[1-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxyetyl]-3-hydroxy-pyrolidin-2-on (37,0g, 92%) ở dạng chất rắn màu trắng.




Bước 5: 3-benzyloxy-5-[1-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxyetyl]pyrolidin-2-on

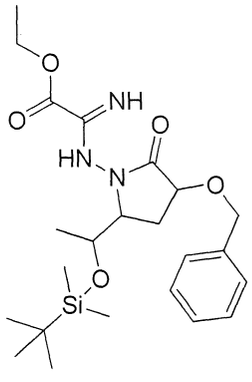
Dung dịch chứa 5-[1-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxyetyl]-3-hydroxy-pyrolidin-2-on (31,2g, 120,27mmol) trong diclometan (500mL) được bổ sung tetrabutylamoni bromua (1,94g, 6,01mmol), natri hydroxit (30% trong nước, 80,2g, 601,34mmol,) và benzyl bromua (30,9g, 180,4mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 40°C trong 18 giờ và được làm lạnh xuống 25°C. Lớp hữu cơ đã tách được làm khô trên natri sulfat và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (silica gel, mắt lưới 100-200, etyl axetat 0 đến 80% trong ete dầu mỏ) để thu được 3-benzyloxy-5-[1-[tert-butyl(dimetyl) silyl]oxyetyl]pyrolidin-2-on (22,0g, 52%) ở dạng dầu không màu. LC-MS $R_T$ = 0,957 phút, m/z = 350,2 $[M+H]^+$. LCMS (axetonitril 5

đến 95% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 1,5 phút) thời gian lưu lại 0,957 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 350,2.



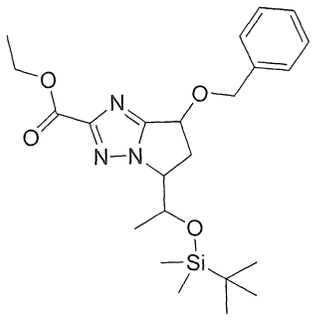
Bước 6: 1-amino-3-benzyloxy-5-[1-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxyetyl]pyrolidin-2-on

Dung dịch chứa 3-benzyloxy-5-[1-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxyetyl]pyrolidin-2-on (22,0g, 62,94mmol) trong N,N-dimetylformamit (400mL) được bổ sung natri hydrua (60% trong dầu khoáng, 3,78g, 94,41mmol) ở nhiệt độ 0°C. Sau khi được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 30 phút, t o-(diphenylphosphoryl)hydroxylamin (19,1g, 81,82mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 18 giờ và được lọc. Dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm thô 1-amino-3-benzyloxy-5-[1-[tert-butyl(dimetyl) silyl]oxyetyl]pyrolidin-2-on (22,9g, 99%) ở dạng dầu màu nâu.



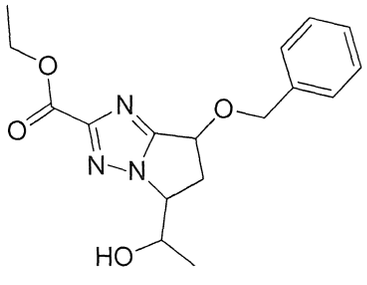
Bước 7: Etyl 2-((3-(benzyloxy)-5-(1-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)etyl)-2- oxopyrolidin-1-yl)amino)-2-iminoaxetat

Hỗn hợp của 1-amino-3-benzyloxy-5-[1-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxyetyl] pyrolidin-2-on (22,0g, 60,4mmol) và etyl 2-etoxy-2-imino-axetat (20,3mL, 150,9mmol) trong etanol (220mL) được khuấy ở nhiệt độ 90°C trong 33 giờ và được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm thô etyl 2-((3-(benzyloxy)-5-(1-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)etyl)-2-oxopyrolidin-1-yl)amino)-2-iminoaxetat (27,9g, 99%) ở dạng dầu màu vàng. LC-MS $R_T$ = 0,840 phút, *m/z* = 365,3 $[M+15]^+$. LCMS (axetonitril 5 đến 95% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 1,5 phút) thời gian lưu lại 0,840 phút, ESI+ trên thực tế [M+15] = 365,3.



Bước 8: Etyl 7-benzyloxy-5-[1-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxyetyl]-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxylat

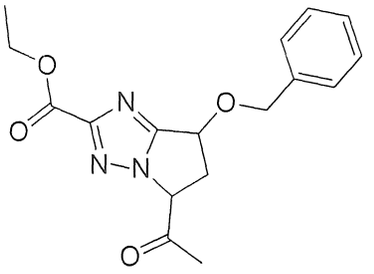
Dung dịch chứa etyl 2-[[3-benzyloxy-5-[1-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxyetyl]-2-oxo-pyrolidin-1-yl]amino]-2-imino-axetat (27,0g, 58,2mmol) trong toluen (500mL) được bổ sung monohydrat của axit p-toluensulfonic (13,3g, 69,9mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 130°C trong 16 giờ và được lọc. Dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (silica gel, mắt lưới 100-200, etyl axetat 0 đến 50% trong ete dầu mỏ) để thu được etyl 7-benzyloxy-5-[1-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxyetyl]-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxylat (11,2g, 43%) ở dạng dầu màu vàng. LC-MS $R_T$ = 1,029 phút, *m/z* = 446,3 $[M+H]^+$. LCMS (axetonitril 5 đến 95% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 1,5 phút) thời gian lưu lại 1,029 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 446,3.



Bước 9: Etyl 7-benzyloxy-5-(1-hydroxyetyl)-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4] triazol-2-carboxylat

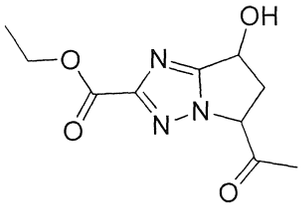
Dung dịch chứa etyl 7-benzyloxy-5-[1-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxyetyl]-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxylat (5,1g, 11,44mmol) trong tetrahydrofuran (100mL) được bổ sung tetrabutylamoni florua (1,0M trong tetrahydrofuran, 34,33mL, 34,33mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 18 giờ và được pha loãng với nước (50mL). Hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat (2 x 50mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng axit clohydric chứa nước (1 N, 15mL) và nước muối (50mL), được làm khô trên natri sulfat và được cô trong điều

kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm thô etyl 7-benzyloxy-5-(1-hydroxyetyl)-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxylat (3,8g, 100%) ở dạng dầu màu nâu.



Bước 10: Etyl 5-axetyl-7-benzyloxy-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxylat

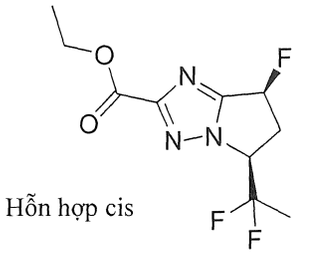
Dung dịch đã được làm lạnh (0°C) chứa etyl 7-benzyloxy-5-(1-hydroxyetyl)-6,7-dihydro-5H- pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxylat (3,8g, 11,44mmol) trong diclometan (25mL) được bổ sung natri bicarbonat (3,8g, 45,75mmol) và Dess-Martin periodinan (9,7g, 22,87mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 2 giờ và được lọc. Dịch lọc được pha loãng với nước (20mL) và được chiết bằng diclometan (3 x 20mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được làm khô trên natri sulfat và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp TLC điều chế (etyl axetat 50% trong ete dầu mỏ, $R_f$ = 0,5) để thu được etyl 5-axetyl-7-benzyloxy-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxylat (1,5g, 40%) ở dạng dầu màu nâu nhạt. LC-MS $R_T$ = 0,655 phút, *m/z* = 330,2 $[M+H]^+$. LCMS (axetonitril 5 đến 95% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 1,5 phút) thời gian lưu lại 0,655 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 330,2.



Bước 11: Etyl 5-axetyl-7-hydroxy-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxylat

Hỗn hợp của etyl 5-axetyl-7-benzyloxy-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4] triazol-2-carboxylat (1,5g, 4,6mmol) trong axit 2,2,2-trifloaxetic (3mL) được gia nhiệt ở nhiệt độ 120°C trong 3 giờ và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp TLC điều chế (metanol 5% và etyl axetat 45% trong ete dầu

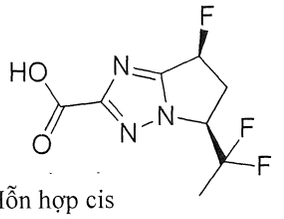
mỏ, $R_f$ = 0,2) để thu được etyl 5-axetyl-7-hydroxy-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxylat (350mg, 32%) ở dạng dầu màu nâu nhạt. LC-MS $R_T$ = 0,278 phút, *m/z* = 240,2 $[M+H]^+$. LCMS (axetonitril 5 đến 95% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 1,5 phút) thời gian lưu lại 0,278 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 240,2.




Hỗn hợp cis

Bước 12: Etyl cis-5-(1,1-difloetyl)-7-flo-6,7-dihydro-5H-pyrolo [1,2-b][1,2,4] triazol-2-carboxylat

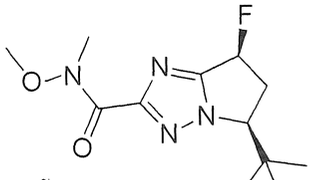
Hỗn hợp của etyl 5-axetyl-7-hydroxy-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4] triazol-2-carboxylat (350mg, 1,46mmol) và dietylamino lưu huỳnh triflorua (5,0mL, 1,46mmol) trong diclometan (10mL) được khuấy ở nhiệt độ 10°C trong 2 giờ và được làm nguội bằng cách bổ sung natri bicarbonat chứa nước bão hòa đã được làm lạnh bằng đá (20mL). Hỗn hợp này được chiết bằng diclometan (3 x 10mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước muối (20mL), được làm khô trên natri sulfat và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp TLC điều chế (etyl axetat 50% trong ete dầu mỏ, $R_f$ = 0,4) để thu được etyl cis-5-(1,1-difloetyl)-7-flo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxylat (37mg, 10%) ở dạng dầu không màu. LC-MS $R_T$ = 0,694 phút, *m/z* = 264,1 $[M+H]^+$. LCMS (axetonitril 5 đến 95% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 1,5 phút) thời gian lưu lại 0,694 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 264,1.




Hỗn hợp cis

Bước 13: Axit cis-5-(1,1-difloetyl)-7-flo-6,7-dihydro-5H-pyrolo [1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxylic

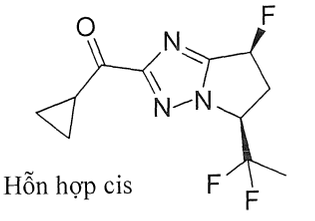
Hỗn hợp của etyl cis-5-(1,1-difloetyl)-7-flo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b] [1,2,4]triazol-2-carboxylat (27mg, 0,10mmol), lithi hydroxit monohydrat (22mg, 0,51mmol) trong metanol (0,7mL)/nước (0,7mL)/tetrahydrofuran (0,7mL) được khuấy ở nhiệt độ 10°C trong 2 giờ và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được pha loãng với nước đá (2mL) và độ pH được điều chỉnh đến pH = 4 bằng cách bổ sung axit clohydric chứa nước (1M). Hỗn hợp này được cô đến khô trong điều kiện áp suất giảm để thu được axit cis-5-(1,1-difloetyl)-7-flo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxylic thô với muối lithi clorua (28mg, 98%).




Hỗn hợp cis

Bước 14: cis-5-(1,1-difloetyl)-7-flo-N-metoxy-N-metyl-6,7-dihydro-5H- pyrolo [1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxamit

Hỗn hợp của axit cis-5-(1,1-difloetyl)-7-flo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b] [1,2,4]triazol-2-carboxylic (28mg, 0,12mmol), N,O-dimetylhydroxylamin hydroclorua (23mg, 0,24mmol), 1-[Bis(dimetylamino)metylen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]pyridini 3-oxid hexaflophosphat (48mg, 0,13mmol) và N,N-diisopropyletylamin (62mg, 0,48mmol) trong N,N-dimetylformamit (2mL) được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 3 giờ và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp TLC điều chế (etyl axetat 70% trong ete dầu mỏ, $R_f$ = 0,3) để thu được cis-5-(1,1-difloetyl)-7-flo-N-metoxy-N-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxamit (15mg, 45%) ở dạng chất rắn màu trắng. $^1$H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 6,05-5,73 (m, 1H), 4,62 (br s, 1H), 3,86-3,82 (m, 3H), 3,54-3,21 (m, 5H), 3,14-2,99 (m, 1H), 1,96-1,75 (m, 3H).

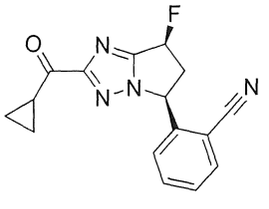



Hỗn hợp cis

Bước 15: Xyclopropyl-[rac-(5S,7S)-5-(1,1-difloetyl)-7-flo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon

Dung dịch đã được làm lạnh (0°C) chứa cis-5-(1,1-difloetyl)-7-flo-N-metoxy-N-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxamit (10mg, 0,04mmol) trong tetrahydrofuran (1mL) được bổ sung từng giọt xyclopropylmagie bromua (0,5M trong tetrahydrofuran, 0,5mL, 0,25mmol) trong môi trường khí nitơ. Sau khi được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 1 giờ, hỗn hợp này được làm nguội bằng cách bổ sung amoni clorua chứa nước bão hòa (0,5mL) và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được hòa tan lại trong diclometan (50mL), được lọc để loại bỏ chất rắn, dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp RP-HPLC (axetonitril 36-66%/amoniac hydroxit 0,05% trong nước) để thu được xyclopropyl-[rac-(5S,7S)-5-(1,1-difloetyl)-7-flo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl] metanon (2,2mg, 23%) ở dạng chất rắn màu trắng. $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,00-5,84 (m, 1H), 4,75-4,55 (m, 1H), 3,38-3,29 (m, 1H), 3,18-2,99 (m, 2H), 1,86 (t, $J$ = 19,2 Hz, 3H), 1,36-1,33 (m, 2H), 1,16-1,12 (m, 2H). LC-MS $R_T$ = 0,828 phút, $m/z$ = 259,9 $[M+H]^+$. LCMS (axetonitril 5 đến 95% trong nước + axit trifloaxetic 0,03% trong 1,5 phút) thời gian lưu lại 0,828 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 259,9.

Phương pháp 99




Ví dụ 124

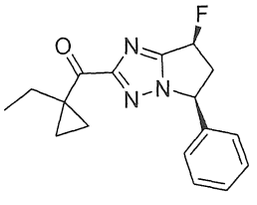
2-[(5S,7S)-2-(xyclopropancarbonyl)-7-flo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-5-yl]benzonitril

Hỗn hợp của [(5S,7S)-5-(2-clophenyl)-7-flo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]-xyclopropyl-metanon (40mg, 0,13mmol), kali hexaxyanoferat(II) trihydrat (28mg, 0,07mmol), kali axetat (2mg, 0,02mmol), t-BuXPhos Phos paladi(II) biphenyl-2-amin mesylat (10mg, 0,01mmol) và 2-di-tert-butylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl (6mg, 0,01mmol) trong nước (5mL) và 1,4-dioxan (5mL) được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong 6 giờ trong môi trường khí nitơ. Hỗn hợp phản ứng được lọc và dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng

phương pháp RP-HPLC (40-70/$NH_3H_2O$ 0,04% + $NH_4HCO_3$ 10mM trong nước) để thu được 2-[(5S,7S)-2-(xyclopropancarbonyl)-7-flo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4] triazol-5-yl]benzonitril (6,1mg, 16%) ở dạng chất rắn màu trắng. $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,79-7,76 (m, 1H), 7,64-7,60 (m, 1H), 7,53-7,50 (m, 1H), 7,01 (d, $J$ = 8,0 Hz, 1H), 6,15-6,12 (m, 0,5H), 6,00-5,98 (m, 1,5H), 3,90-3,74 (m, 1H), 3,10-3,06 (m, 1H), 2,99-2,85 (m, 1H), 1,39-1,33 (m, 2H), 1,17-1,09 (m, 2H). LC-MS $R_T$ = 0,915 phút, m/z = 397,2 $[M+H]^+$.

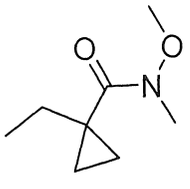
LCMS (axetonitril 10 đến 80% trong nước + amoni bicarbonat 0,03% trong 3,0 phút) thời gian lưu lại 0,915 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 397,2.

Phương pháp 100



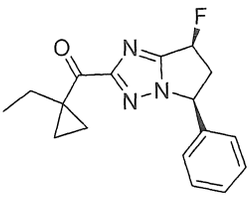

Ví dụ 125

(1-etylxyclopropyl)((5*S*,7*S*)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrolo[1,2-*b*][1,2,4]triazol-2-yl)metanon




Bước 1: 1-etyl-*N*-metoxy-*N*-metylxyclopropan-1-carboxamit

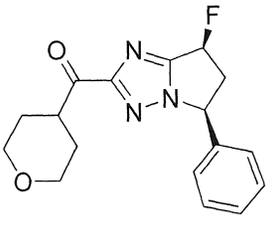
Được điều chế từ axit 1-etylxyclopropancarboxylic bằng cách sử dụng Phương pháp 5. Hỗn hợp phản ứng thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh (silica gel, isopropyl axetat 0-100%/heptan) để thu được 1-etyl-*N*-metoxy-*N*-metylxyclopropan-1-carboxamit (435mg, hiệu suất 63%). $^1$H NMR (400 MHz, Clorofom-d) δ 3,71 (s, 3H), 3,24 (s, 3H), 1,60 (q, J = 7,4 Hz, 2H), 0,97 (d, J = 2,0 Hz, 2H), 0,96 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 0,59-0,52 (m, 2H). LCMS $R_T$ = 0,92 phút, *m/z* = 157,9 $[M+H]^+$. LCMS (axetonitril 5 đến 100% trong nước + axit formic 0,1% trong 1,6 phút) thời gian lưu lại 0,92 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 157,9.



Bước 2: (1-etylxyclopropyl)((5*S*,7*S*)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrolo[1,2-*b*][1,2,4]triazol-2-yl)metanon

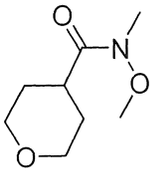
Được điều chế từ 1-etyl-*N*-metoxy-*N*-metylxyclopropan-1-carboxamit bằng cách sử dụng Phương pháp 2. Hỗn hợp phản ứng thô được tinh chế bằng phương pháp RP-HPLC (axetonitril 30-70%/axit formic 0,1% trong nước, 10 phút) để thu được (1-etylxyclopropyl)((5*S*,7*S*)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrolo[1,2-*b*][1,2,4]triazol-2-yl)metanon (134mg, hiệu suất 72%). $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7,46-7,34 (m, 3H), 7,25-7,19 (m, 2H), 6,20 (ddd, $J$ = 56,5, 7,1, 1,9 Hz, 1H), 5,69 (ddd, $J$ = 8,5, 6,6, 3,0 Hz, 1H), 3,72 (dddd, $J$ = 26,1, 15,4, 8,5, 7,1 Hz, 1H), 2,68 (dddd, $J$ = 26,6, 15,3, 3,1, 1,9 Hz, 1H), 1,73 (qd, $J$ = 7,2, 1,7 Hz, 2H), 1,58 (dq, $J$ = 4,4, 1,7, 1,2 Hz, 2H), 0,93 (q, $J$ = 3,2, 2,6 Hz, 2H), 0,86 (t, $J$ = 7,3 Hz, 3H). LCMS $R_T$ = 5,29 phút, $m/z$ = 300,1 $[M+H]^+$. LCMS (axetonitril 2 đến 98% trong nước + axit formic 0,1% trong 7 phút) thời gian lưu lại 5,29 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 300,1.

Phương pháp 101



Ví dụ 126

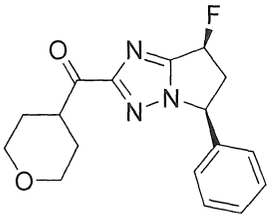
((5*S*,7*S*)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrolo[1,2-*b*][1,2,4]triazol-2-yl)(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)metanon



Bước 1: *N*-metoxy-*N*-metyltetrahydro-2*H*-pyran-4-carboxamit

Được điều chế từ axit tetrahydropyran-4-carboxylic bằng cách sử dụng Phương pháp 5. Hỗn hợp phản ứng thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh (silica

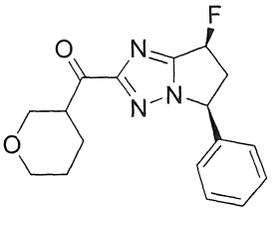
gel, isopropyl axetat 0-100%/heptan) để thu được *N*-metoxy-*N*-metyltetrahydro-2*H*-pyran-4-carboxamit (721mg, hiệu suất định lượng). $^1$H NMR (400 MHz, Clorofom-d) δ 4,08-3,95 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,46 (td, J = 11,8, 2,3 Hz, 2H), 3,18 (s, 3H), 2,91 (tt, J = 11,4, 3,8 Hz, 1H), 1,94-1,78 (m, 2H), 1,73-1,59 (m, 2H). LCMS $R_T$ = 0,70 phút, *m/z* = 173,9 $[M+H]^+$. LCMS (axetonitril 5 đến 100% trong nước + axit formic 0,1% trong 1,6 phút) thời gian lưu lại 0,70 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 173,9.




Bước 2: ((5*S*,7*S*)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrolo[1,2-*b*][1,2,4]triazol-2-yl)(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)metanon

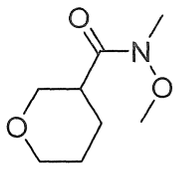
Được điều chế từ *N*-metoxy-*N*-metyltetrahydro-2*H*-pyran-4-carboxamit bằng cách sử dụng Phương pháp 2. Hỗn hợp phản ứng thô được tinh chế bằng phương pháp RP-HPLC (axetonitril 20-60%/$NH_4OH$ 0,1% trong nước, 10 phút) để thu được ((5*S*,7*S*)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrolo[1,2-*b*][1,2,4]triazol-2-yl)(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)metanon (167mg, hiệu suất 85%). $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7,47-7,35 (m, 3H), 7,28-7,21 (m, 2H), 6,23 (ddd, *J* = 56,4, 7,2, 1,9 Hz, 1H), 5,73 (ddd, *J* = 8,9, 6,5, 3,0 Hz, 1H), 3,88 (ddt, *J* = 11,0, 4,6, 2,4 Hz, 2H), 3,74 (dddd, *J* = 26,1, 15,5, 8,6, 7,2 Hz, 1H), 3,60 (tt, *J* = 11,5, 3,8 Hz, 1H), 3,42 (tdd, *J* = 11,4, 3,6, 2,2 Hz, 2H), 2,70 (dddd, *J* = 26,7, 15,2, 3,1, 1,9 Hz, 1H), 1,76 (tdt, *J* = 10,8, 4,5, 2,2 Hz, 2H), 1,58 (dtdd, *J* = 13,3, 11,7, 8,8, 4,5 Hz, 2H). LCMS $R_T$ = 4,22 phút, *m/z* = 316,1 $[M+H]^+$. LCMS (axetonitril 2 đến 98% trong nước + axit formic 0,1% trong 7 phút) thời gian lưu lại 4,22 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 316,1.

Phương pháp 102



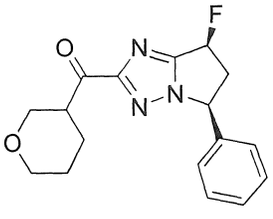

Ví dụ 127

((5*S*,7*S*)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrolo[1,2-*b*][1,2,4]triazol-2-yl)(tetrahydro-2*H*-pyran-3-yl)metanon



Bước 1: *N*-metoxy-*N*-metyltetrahydro-2*H*-pyran-3-carboxamit

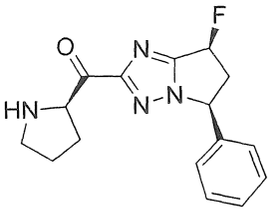
Được điều chế từ axit tetrahydropyran-3-carboxylic bằng cách sử dụng Phương pháp 5. Hỗn hợp phản ứng thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh (silica gel, isopropyl axetat 0-100%/heptan) để thu được *N*-metoxy-*N*-metyltetrahydro-2*H*-pyran-3-carboxamit (697mg, hiệu suất định lượng). $^1$H NMR (400 MHz, Clorofom-d) δ 4,03-3,96 (m, 1H), 3,96-3,89 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,49 (t, J = 10,9 Hz, 1H), 3,45-3,37 (m, 1H), 3,16 (s, 3H), 3,07-2,94 (m, 1H), 1,94 (dtd, J = 11,1, 3,7, 1,9 Hz, 1H), 1,86-1,61 (m, 3H). LCMS $R_T$ = 0,73 phút, *m/z* = 173,9 $[M+H]^+$. LCMS (axetonitril 5 đến 100% trong nước + axit formic 0,1% trong 1,6 phút) thời gian lưu lại 0,73 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 173,9.



Bước 2: ((5*S*,7*S*)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrolo[1,2-*b*][1,2,4]triazol-2-yl)(tetrahydro-2*H*-pyran-3-yl)metanon

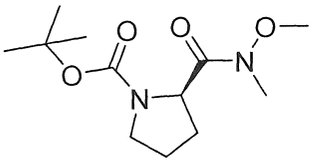
Được điều chế từ *N*-metoxy-*N*-metyltetrahydro-2*H*-pyran-3-carboxamit bằng cách sử dụng Phương pháp 2. Hỗn hợp phản ứng thô được tinh chế bằng phương pháp RP-HPLC (axetonitril 20-60%/$NH_4OH$ 0,1% trong nước, 10 phút) để thu được ((5*S*,7*S*)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrolo[1,2-*b*][1,2,4]triazol-2-yl)(tetrahydro-2*H*-pyran-3-yl)metanon (169mg, hiệu suất 86%). $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7,49-7,34 (m, 3H), 7,25 (dt, *J* = 7,8, 1,4 Hz, 2H), 6,23 (dddd, *J* = 56,4, 7,2, 2,0, 0,9 Hz, 1H), 5,73 (ddd, *J* = 8,8, 6,4, 3,0 Hz, 1H), 4,01 (tdd, *J* = 10,5, 3,9, 1,8 Hz, 1H), 3,84-3,65 (m, 2H), 3,57 (tdd, *J* = 9,8, 3,8, 1,9 Hz, 1H), 3,45 (ddd, *J* = 10,9, 9,5, 2,6 Hz, 1H), 3,41-3,33 (m, 1H), 2,79-2,62 (m, 1H), 2,05-1,89 (m, 1H), 1,78-1,47 (m, 3H). LCMS $R_T$ = 4,42 phút, *m/z* = 316,1 $[M+H]^+$. LCMS (axetonitril 2 đến 98% trong nước + axit formic 0,1% trong 7 phút) thời gian lưu lại 4,42 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 316,1.

Phương pháp 103



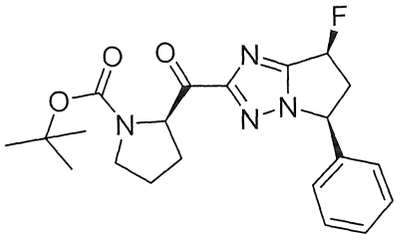
Ví dụ 128

(5*S*,7*S*)-2-(*D*-prolyl)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrolo[1,2-*b*][1,2,4]triazol



Bước 1: *tert*-butyl (*R*)-2-(metoxy(metyl)carbamoyl)pyrolidin-1-carboxylat

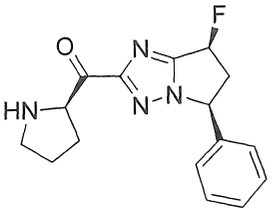
Được điều chế từ *N*-Boc-D-prolin bằng cách sử dụng Phương pháp 1 (1,23g, hiệu suất định lượng). Sản phẩm này được sử dụng mà không tinh chế. $^1$H NMR (400 MHz, Clorofom-d) δ 4,65 (ddd, J = 42,4, 8,5, 3,5 Hz, 1H), 3,74 (d, J = 25,4 Hz, 3H), 3,57 (dddd, J = 15,0, 10,5, 7,8, 5,0 Hz, 1H), 3,44 (ddt, J = 28,9, 10,3, 6,9 Hz, 1H), 3,19 (s, 3H), 2,27-2,08 (m, 1H), 2,08-1,74 (m, 3H), 1,43 (d, J = 17,9 Hz, 9H). LCMS $R_T$ = 1,03 phút, *m/z* = 158,9 $[(M-Boc)+H]^+$. LCMS (axetonitril 5 đến 100% trong nước + axit formic 0,1% trong 1,6 phút) thời gian lưu lại 1,03 phút, ESI+ trên thực tế [(M−Boc)+H] = 158,9.



Bước 2: *tert*-butyl (*R*)-2-((5*S*,7*S*)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrolo[1,2-*b*][1,2,4] triazol-2-carbonyl)pyrolidin-1-carboxylat

Được điều chế từ *tert*-butyl (*R*)-2-(metoxy(metyl)carbamoyl)pyrolidin-1-carboxylat bằng cách sử dụng Phương pháp 3. Sản phẩm này được sử dụng mà không tinh chế. LCMS $R_T$ = 1,30 phút, *m/z* = 300,9 $[(M-Boc)+H]^+$.

LCMS (axetonitril 5 đến 100% trong nước + axit formic 0,1% trong 1,6 phút) thời gian lưu lại 1,30 phút, ESI+ trên thực tế [(M−Boc)+H] = 300,9.

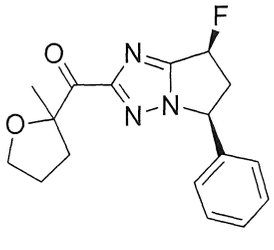


Bước 3: (5*S*,7*S*)-2-(*D*-prolyl)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrolo[1,2-*b*][1,2,4] triazol

*tert*-butyl (*R*)-2-((5*S*,7*S*)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrolo[1,2-*b*][1,2,4] triazol-2-carbonyl)pyrolidin-1-carboxylat được hòa tan trong diclometan (2mL) và được làm lạnh xuống 0°C. Axit trifloaxetic (2mL) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được cô và được tinh chế bằng SFC (metanol 5-60%/cacbon dioxit, cột pyridyl amit, 12 phút) để thu được (5*S*,7*S*)-2-(*D*-prolyl)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrolo[1,2-*b*][1,2,4]triazol (3,7mg, hiệu suất 3%). $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7,48-7,29 (m, 3H), 7,23 (ddt, $J$ = 11,8, 6,1, 1,6 Hz, 2H), 6,35-5,99 (m, 1H), 5,82-5,52 (m, 1H), 4,37-3,89 (m, 1H), 3,88-3,45 (m, 1H), 3,12-2,51 (m, 3H), 2,40-0,29 (m, 4H). LCMS $R_T$ = 0,88 phút, $m/z$ = 300,9 $[M+H]^+$.

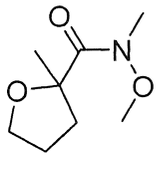
LCMS (axetonitril 5 đến 100% trong nước + axit formic 0,1% trong 1,6 phút) thời gian lưu lại 0,88 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 300,9.

Phương pháp 104



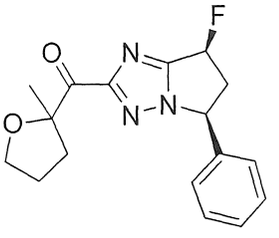
Ví dụ 129

((5*S*,7*S*)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrolo[1,2-*b*][1,2,4]triazol-2-yl)(2-metyltetrahydrofuran-2-yl)metanon



Bước 1: *N*-metoxy-*N*,2-dimetyltetrahydrofuran-2-carboxamit

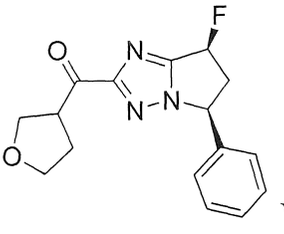
Được điều chế từ axit 2-metyltetrahydrofuran-2-carboxylic bằng cách sử dụng Phương pháp 2 (76mg, hiệu suất 38%). Sản phẩm này được sử dụng mà không tinh chế. LCMS $R_T$ = 0,82 phút, *m/z* = 174,0 $[M+H]^+$. LCMS (axetonitril 5 đến 100% trong nước + axit formic 0,1% trong 1,6 phút) thời gian lưu lại 0,82 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 174,0.



Bước 2: ((5*S*,7*S*)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrolo[1,2-*b*][1,2,4]triazol-2-yl)(2-metyltetrahydrofuran-2-yl)metanon

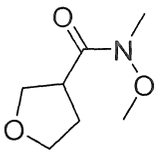
Được điều chế từ *N*-metoxy-*N*,2-dimetyltetrahydrofuran-2-carboxamit bằng cách sử dụng Phương pháp 3. Hỗn hợp phản ứng thô được tinh chế bằng phương pháp RP-HPLC (axetonitril 20-60%/axit formic 0,1% trong nước, 10 phút) để thu được ((5*S*,7*S*)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrolo[1,2-*b*][1,2,4]triazol-2-yl)(2-metyltetrahydrofuran-2-yl)metanon (24mg, hiệu suất 17%). $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7,48-7,35 (m, 3H), 7,28-7,19 (m, 2H), 6,23 (ddt, *J* = 56,5, 7,2, 2,0 Hz, 1H), 5,72 (ddt, *J* = 8,9, 6,3, 2,8 Hz, 1H), 3,93-3,82 (m, 1H), 3,82-3,65 (m, 2H), 2,71 (dddd, *J* = 26,6, 15,2, 3,1, 1,9 Hz, 1H), 2,52 (m, 1H), 1,99-1,85 (m, 2H), 1,85-1,72 (m, 1H), 1,53 (d, *J* = 3,6 Hz, 3H). LCMS $R_T$ = 4,66 phút, *m/z* = 316,1 $[M+H]^+$. LCMS (axetonitril 2 đến 98% trong nước + axit formic 0,1% trong 7 phút) thời gian lưu lại 4,66 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 316,1.

Phương pháp 105



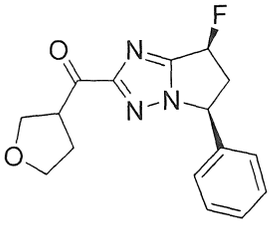
Ví dụ 130

((5*S*,7*S*)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrolo[1,2-*b*][1,2,4]triazol-2-yl)(tetrahydrofuran-3-yl)metanon



Bước 1: *N*-metoxy-*N*-metyltetrahydrofuran-3-carboxamit

Được điều chế từ axit tetrahydrofuran-3-carboxylic bằng cách sử dụng Phương pháp 3 (97mg, hiệu suất 47%). Sản phẩm này được sử dụng mà không tinh chế. LCMS $R_T$ = 0,80 phút, *m/z* = 160,0 $[M+H]^+$. LCMS (axetonitril 5 đến 100% trong nước + axit formic 0,1% trong 1,6 phút) thời gian lưu lại 0,80 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 160,0.

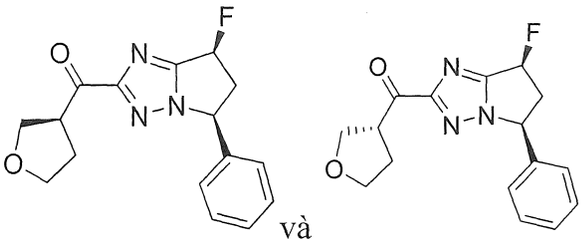


Bước 2: ((5*S*,7*S*)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrolo[1,2-*b*][1,2,4]triazol-2-yl)(tetrahydrofuran-3-yl)metanon

Được điều chế từ *N*-metoxy-*N*-metyltetrahydrofuran-3-carboxamit bằng cách sử dụng Phương pháp 3. Hỗn hợp phản ứng thô được tinh chế bằng phương pháp RP-HPLC (axetonitril 20-60%/axit formic 0,1% trong nước, 10 phút) để thu được hỗn hợp đồng phân không đối quang của ((5*S*,7*S*)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrolo[1,2-*b*][1,2,4]triazol-2-yl)(tetrahydrofuran-3-yl)metanon (49mg, hiệu suất 37%). $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7,49-7,35 (m, 3H), 7,30-7,21 (m, 2H), 6,24 (ddd, *J* = 56,2, 7,1, 1,9 Hz, 1H), 5,74 (ddd, *J* = 9,2, 6,6, 3,1 Hz, 1H), 4,14-4,05 (m, 1H), 3,93 (dt, *J* = 11,3, 8,4 Hz, 1H), 3,87-3,65 (m, 4H), 2,72 (dddd, *J* = 26,7, 15,3, 3,1, 1,9 Hz, 1H), 2,19-2,00 (m, 2H). LCMS $R_T$ = 4,33 phút, *m/z* = 302,2 $[M+H]^+$. LCMS (axetonitril 2 đến 98% trong nước + axit formic 0,1% trong 7 phút) thời gian lưu lại 4,33 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 302,2.

Phương pháp 106

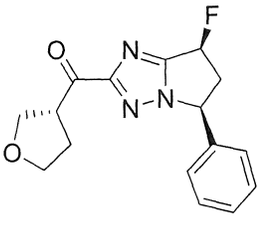
Ví dụ 131 và 132



và

((5*S*,7*S*)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrolo[1,2-*b*][1,2,4]triazol-2-yl)((*S*)-tetrahydrofuran-3-yl)metanon

Hỗn hợp đồng phân không đối quang của ((5*S*,7*S*)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrolo[1,2-*b*][1,2,4]triazol-2-yl)(tetrahydrofuran-3-yl)metanon được tinh chế bằng phương pháp SFC không đối xứng (thời gian lưu lại = 1,241 phút) để thu được hợp chất phân bố tùy ý ((5*S*,7*S*)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrolo[1,2-*b*][1,2,4]triazol-2-yl)((*S*)-tetrahydrofuran-3-yl)metanon (15mg, hiệu suất 11%). $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7,49-7,35 (m, 3H), 7,30-7,21 (m, 2H), 6,24 (ddd, $J$ = 56,2, 7,1, 1,9 Hz, 1H), 5,74 (ddd, $J$ = 9,2, 6,6, 3,1 Hz, 1H), 4,14-4,05 (m, 1H), 3,93 (dt, $J$ = 11,3, 8,4 Hz, 1H), 3,87-3,65 (m, 4H), 2,72 (dddd, $J$ = 26,7, 15,3, 3,1, 1,9 Hz, 1H), 2,19-2,00 (m, 2H). LCMS $R_T$ = 4,33 phút, *m/z* = 302,2 $[M+H]^+$. LCMS (axetonitril 2 đến 98% trong nước + axit formic 0,1% trong 7 phút) thời gian lưu lại 4,33 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 302,2.



((5*S*,7*S*)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrolo[1,2-*b*][1,2,4]triazol-2-yl)((*R*)-tetrahydrofuran-3-yl)metanon

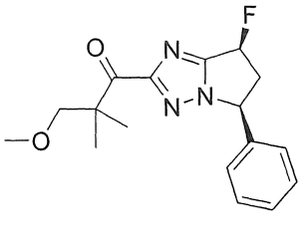
Hỗn hợp đồng phân không đối quang của ((5*S*,7*S*)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrolo[1,2-*b*][1,2,4]triazol-2-yl)(tetrahydrofuran-3-yl)metanon được tinh chế bằng phương pháp SFC không đối xứng (thời gian lưu lại = 1,627 phút) để thu được hợp chất phân bố tùy ý ((5*S*,7*S*)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrolo[1,2-*b*][1,2,4]triazol-2-yl)((*R*)-tetrahydrofuran-3-yl)metanon (23mg, hiệu suất 17%). $^1$H NMR (400 MHz,

DMSO-$d_6$) δ 7,49-7,35 (m, 3H), 7,30-7,21 (m, 2H), 6,24 (ddd, $J$ = 56,2, 7,1, 1,9 Hz, 1H), 5,74 (ddd, $J$ = 9,2, 6,6, 3,1 Hz, 1H), 4,14-4,05 (m, 1H), 3,93 (dt, $J$ = 11,3, 8,4 Hz, 1H), 3,87-3,65 (m, 4H), 2,72 (dddd, $J$ = 26,7, 15,3, 3,1, 1,9 Hz, 1H), 2,19-2,00 (m, 2H). LCMS $R_T$ = 4,33 phút, $m/z$ = 302,2 $[M+H]^+$. LCMS (axetonitril 2 đến 98% trong nước + axit formic 0,1% trong 7 phút) thời gian lưu lại 4,33 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 302,2.

Điều kiện SFC: Cột: Chiralpak IA (150 mm*21,2 mm, 5 µm); Điều kiện: 0,1% $NH_4OH$ MeOH; B bắt đầu 10% B kết thúc 10%; Tốc độ dòng chảy (70 mL/phút); Nhiệt độ cột 40°C.

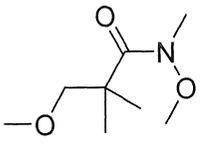
Điều kiện SFC: Cột: Chiralpak IA (150 mm*21,2 mm, 5 µm); Điều kiện: 0,1% $NH_4OH$ MeOH; B bắt đầu 10% B kết thúc 10%; Tốc độ dòng chảy (70 mL/phút); Nhiệt độ cột 40°C.

Phương pháp 107



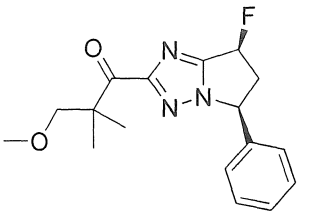
Ví dụ 133

1-((5*S*,7*S*)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrolo[1,2-*b*][1,2,4]triazol-2-yl)-3-metoxy-2,2-dimetylpropan-1-on



Bước 1: *N*,3-dimetoxy-*N*,2,2-trimetylpropanamit

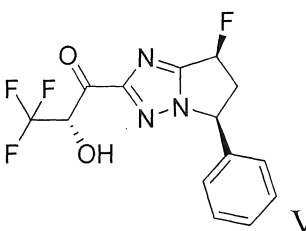
Được điều chế từ axit 3-metoxy-2,2-dimetylpropanoic bằng cách sử dụng Phương pháp 2 (184mg, hiệu suất 46%). Sản phẩm này được sử dụng mà không tinh chế. LCMS $R_T$ = 0,93 phút, $m/z$ = 176,0 $[M+H]^+$. LCMS (axetonitril 5 đến 100% trong nước + axit formic 0,1% trong 1,6 phút) thời gian lưu lại 0,93 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 176,0.



Bước 2: 1-((5*S*,7*S*)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrolo[1,2-*b*][1,2,4]triazol-2-yl)-3-metoxy-2,2-dimetylpropan-1-on

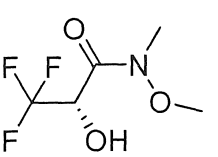
Được điều chế từ *N*,3-dimetoxy-*N*,2,2-trimetylpropanamit bằng cách sử dụng Phương pháp 3. Hỗn hợp phản ứng thô được tinh chế bằng phương pháp RP-HPLC (axetonitril 20-60%/axit formic 0,1% trong nước, 10 phút) để thu được 1-((5*S*,7*S*)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrolo[1,2-*b*][1,2,4]triazol-2-yl)-3-metoxy-2,2-dimetylpropan-1-on (16mg, hiệu suất 18%). $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7,48-7,34 (m, 3H), 7,25-7,18 (m, 2H), 6,23 (ddd, $J$ = 56,5, 7,1, 1,9 Hz, 1H), 5,74 (ddd, $J$ = 8,9, 6,5, 2,9 Hz, 1H), 3,84-3,71 (m, 2H), 3,79-3,66 (m, 1H), 3,07 (s, 3H), 2,71 (dddd, $J$ = 26,6, 15,2, 3,1, 1,9 Hz, 1H), 1,25 (d, $J$ = 6,0 Hz, 6H). LCMS $R_T$ = 5,44 phút, $m/z$ = 318,2 $[M+H]^+$. LCMS (axetonitril 2 đến 98% trong nước + axit formic 0,1% trong 7 phút) thời gian lưu lại 5,44 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 318,2.

Phương pháp 108



Ví dụ 134

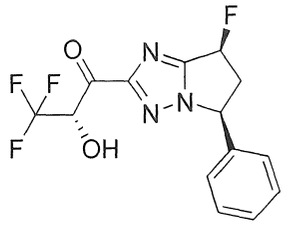
(*S*)-3,3,3-triflo-1-((5*S*,7*S*)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrolo[1,2-*b*][1,2,4]triazol-2-yl)-2-hydroxypropan-1-on



Bước 1: (*S*)-3,3,3-triflo-2-hydroxy-*N*-metoxy-*N*-metylpropanamit

Được điều chế từ axit (*S*)-3,3,3-triflo-2-hydroxypropanoic bằng cách sử dụng Phương pháp 2 (52mg, hiệu suất 13%). Sản phẩm này được sử dụng mà không tinh chế. LCMS $R_T$ = 0,72 phút, $m/z$ = 187,9 $[M+H]^+$. LCMS (axetonitril 5 đến 100% trong nước

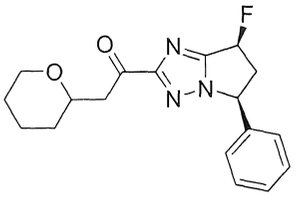
+ axit formic 0,1% trong 1,6 phút) thời gian lưu lại 0,72 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 187,9.



Bước 2: (*S*)-3,3,3-triflo-1-((5*S*,7*S*)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrolo[1,2-*b*][1,2,4]triazol-2-yl)-2-hydroxypropan-1-on

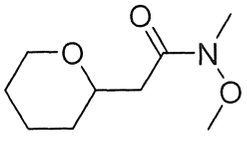
Được điều chế từ (*S*)-3,3,3-triflo-2-hydroxy-*N*-metoxy-*N*-metylpropanamit bằng cách sử dụng Phương pháp 3. Hỗn hợp phản ứng thô được tinh chế bằng phương pháp RP-HPLC (axetonitril 20-60%/axit formic 0,1% trong nước, 10 phút) để thu được hợp chất phân bố tùy ý (*S*)-3,3,3-triflo-1-((5*S*,7*S*)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrolo[1,2-*b*][1,2,4]triazol-2-yl)-2-hydroxypropan-1-on (7,5mg, hiệu suất 9%). $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7,42 (dddd, $J$ = 9,2, 7,4, 6,3, 3,3 Hz, 3H), 7,26 (td, $J$ = 8,3, 7,8, 1,6 Hz, 2H), 6,27 (dddd, $J$ = 56,3, 7,3, 3,5, 2,0 Hz, 1H), 5,77 (ddd, $J$ = 9,0, 6,3, 3,1 Hz, 1H), 5,62 (dd, $J$ = 10,2, 4,0 Hz, 1H), 3,77 (dddd, $J$ = 25,7, 15,5, 8,5, 7,2 Hz, 1H), 2,80-2,65 (m, 1H). LCMS $R_T$ = 4,82 phút, $m/z$ = 330,1 $[M+H]^+$. LCMS (axetonitril 2 đến 98% trong nước + axit formic 0,1% trong 7 phút) thời gian lưu lại 4,82 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 330,1.

Phương pháp 109



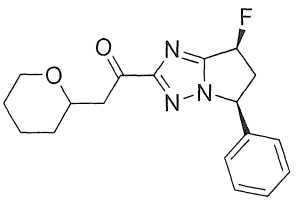
Ví dụ 135

1-((5*S*,7*S*)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrolo[1,2-*b*][1,2,4]triazol-2-yl)-2-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)etan-1-on



Bước 1: *N*-metoxy-*N*-metyl-2-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)axetamit

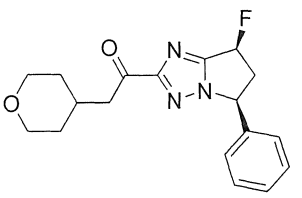
Được điều chế từ axit 2-tetrahydropyran-2-ylaxetic bằng cách sử dụng Phương pháp 2 (200mg, hiệu suất 77%). Sản phẩm này được sử dụng mà không tinh chế. LCMS $R_T$ = 0,84 phút, *m/z* = 188,0 $[M+H]^+$. LCMS (axetonitril 5 đến 100% trong nước + axit formic 0,1% trong 1,6 phút) thời gian lưu lại 0,84 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 188,0.



Bước 2: 1-((5*S*,7*S*)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrolo[1,2-*b*][1,2,4]triazol-2-yl)-2-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)etan-1-on

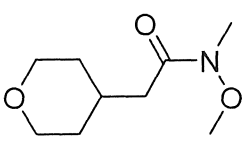
Được điều chế từ *N*-metoxy-*N*-metyl-2-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)axetamit sử dụng Phương pháp 3. Hỗn hợp phản ứng thô được tinh chế bằng phương pháp RP-HPLC (axetonitril 5-85%/axit formic 0,1% trong nước, 10 phút) để thu được 1-((5*S*,7*S*)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrolo[1,2-*b*][1,2,4]triazol-2-yl)-2-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)etan-1-on (2,5mg, hiệu suất 3%). LCMS $R_T$ = 4,94 phút, *m/z* = 330,2 $[M+H]^+$. LCMS (axetonitril 2 đến 98% trong nước + axit formic 0,1% trong 7 phút) thời gian lưu lại 4,94 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 330,2.

Phương pháp 110



Ví dụ 136

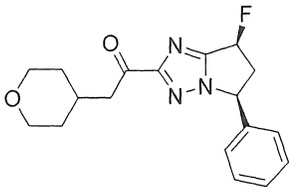
1-((5*S*,7*S*)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrolo[1,2-*b*][1,2,4]triazol-2-yl)-2-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)etan-1-on



Bước 1: *N*-metoxy-*N*-metyl-2-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)axetamit

Được điều chế từ axit 2-tetrahydropyran-4-ylaxetic bằng cách sử dụng Phương pháp 2 (154mg, hiệu suất 59%). Sản phẩm này được sử dụng mà không tinh chế. LCMS

$R_T$ = 0,78 phút, *m/z* = 188,0 $[M+H]^+$. LCMS (axetonitril 5 đến 100% trong nước + axit formic 0,1% trong 1,6 phút) thời gian lưu lại 0,78 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 188,0.



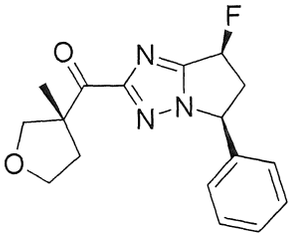
Bước 2: 1-((5*S*,7*S*)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrolo[1,2-*b*][1,2,4]triazol-2-yl)-2-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)etan-1-on

Được điều chế từ *N*-metoxy-*N*-metyl-2-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)axetamit bằng cách sử dụng Phương pháp 3. Hỗn hợp phản ứng thô được tinh chế bằng phương pháp RP-HPLC (axetonitril 20-60%/axit formic 0,1% trong nước, 10 phút) để thu được 1-((5*S*,7*S*)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrolo[1,2-*b*][1,2,4]triazol-2-yl)-2-(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)etan-1-on (46mg, hiệu suất 52%). $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7,46-7,34 (m, 3H), 7,28-7,22 (m, 2H), 6,22 (ddd, *J* = 56,4, 7,2, 1,9 Hz, 1H), 5,71 (ddd, *J* = 8,5, 6,5, 3,1 Hz, 1H), 3,84-3,63 (m, 3H), 3,28-3,21 (m, 1H), 2,94 (dd, *J* = 6,8, 2,1 Hz, 2H), 2,71 (dddd, *J* = 26,7, 15,2, 3,2, 2,0 Hz, 1H), 2,10 (ttt, *J* = 11,0, 7,1, 3,9 Hz, 1H), 1,55 (ddd, *J* = 12,9, 4,2, 2,0 Hz, 2H), 1,23 (qd, *J* = 12,4, 4,4 Hz, 2H), 0,87-0,65 (m, 1H). LCMS $R_T$ = 2,51 phút, *m/z* = 330,2 $[M+H]^+$.

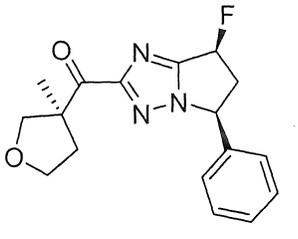
LCMS (axetonitril 2 đến 98% trong nước + axit formic 0,1% trong 7 phút) thời gian lưu lại 2,51 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 330,2.

Phương pháp 111

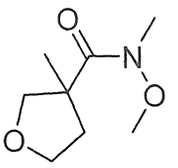
Ví dụ 137 và 138



và

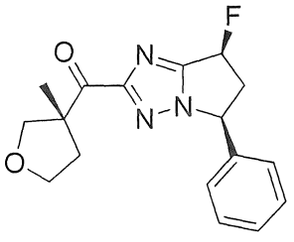


((5*S*,7*S*)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrolo[1,2-*b*][1,2,4]triazol-2-yl)((*R*)-3-metyltetrahydrofuran-3-yl)metanon và ((5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl)((S)-3-metyltetrahydrofuran-3-yl)metanon



Bước 1: *N*-metoxy-*N*,3-dimetyltetrahydrofuran-3-carboxamit

Được điều chế từ axit 3-metyltetrahydrofuran-3-carboxylic bằng cách sử dụng Phương pháp 2 (386mg, hiệu suất 58%). Sản phẩm này được sử dụng mà không tinh chế. LCMS $R_T$ = 0,89 phút, *m/z* = 173,9 $[M+H]^+$. LCMS (axetonitril 5 đến 100% trong nước + axit formic 0,1% trong 1,6 phút) thời gian lưu lại 0,89 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 173,9.



((5*S*,7*S*)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrolo[1,2-*b*][1,2,4]triazol-2-yl)((*R*)-3-metyltetrahydrofuran-3-yl)metanon

Được điều chế từ *N*-metoxy-*N*,3-dimetyltetrahydrofuran-3-carboxamit bằng cách sử dụng Phương pháp 3. Hỗn hợp phản ứng thô được tinh chế bằng phương pháp RP-HPLC (axetonitril 20-60%/axit formic 0,1% trong nước, 10 phút) để thu được hỗn hợp đồng phân không đối quang của ((5*S*,7*S*)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrolo[1,2-*b*][1,2,4]triazol-2-yl)(3-metyltetrahydrofuran-3-yl)metanon (31mg, hiệu suất 28%). Hỗn hợp đồng phân không đối quang của ((5*S*,7*S*)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrolo[1,2-*b*][1,2,4]triazol-2-yl)(3-metyltetrahydrofuran-3-yl)metanon được tinh chế bằng phương pháp SFC không đối xứng (thời gian lưu lại = 0,785 phút) để thu được hợp chất phân bố tùy ý ((5*S*,7*S*)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrolo[1,2-*b*][1,2,4]triazol-2-yl)((*R*)-3-metyltetrahydrofuran-3-yl)metanon (11mg, 10%). $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7,46-7,35 (m, 3H), 7,28-7,21 (m, 2H), 6,24 (ddd, *J* = 56,4, 7,1, 2,0 Hz, 1H), 5,73 (ddd, *J* = 8,9, 6,4, 3,1 Hz, 1H), 4,18 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 3,84-3,66 (m, 3H), 3,64 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 2,71 (dddd, *J* = 26,6, 15,2, 3,1, 2,0 Hz, 1H), 2,56 (ddd, *J* = 12,6, 8,2, 6,8 Hz, 1H), 1,85 (ddd, *J* = 13,0, 7,6, 5,6 Hz, 1H), 1,48 (s, 3H). LCMS $R_T$ = 4,68 phút,

*m/z* = 316,2 $[M+H]^+$. LCMS (axetonitril 2 đến 98% trong nước + axit formic 0,1% trong 7 phút) thời gian lưu lại 4,68 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 316,2.

Điều kiện SFC: Cột: Chiralpak IG (150 mm*21,2 mm, 5 µm); Điều kiện: 0,1% $NH_4OH$ MeOH; B bắt đầu 20% B kết thúc 20%; Tốc độ dòng chảy (70 mL/phút); Nhiệt độ cột 40°C.

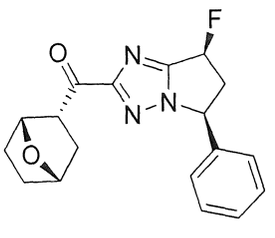
((5*S*,7*S*)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrolo[1,2-*b*][1,2,4]triazol-2-yl)((*S*)-3-metyltetrahydrofuran-3-yl)metanon

Hỗn hợp đồng phân không đối quang của ((5*S*,7*S*)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrolo[1,2-*b*][1,2,4]triazol-2-yl)(3-metyltetrahydrofuran-3-yl)metanon được tinh chế bằng phương pháp SFC không đối xứng (thời gian lưu lại = 0,966 phút) để thu được hợp chất phân bố tùy ý ((5*S*,7*S*)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrolo[1,2-*b*][1,2,4]triazol-2-yl)((*S*)-3-metyltetrahydrofuran-3-yl)metanon (12mg, hiệu suất 11%). $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7,47-7,34 (m, 3H), 7,28-7,21 (m, 2H), 6,24 (ddd, *J* = 56,3, 7,1, 1,9 Hz, 1H), 5,73 (ddd, *J* = 8,9, 6,5, 3,1 Hz, 1H), 4,21 (d, *J* = 89 Hz, 1H), 3,83-3,64 (m, 3H), 3,67 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 2,71 (dddd, *J* = 26,6, 15,2, 3,1, 2,0 Hz, 1H), 2,59-2,52 (m, 1H), 1,82 (ddd, *J* = 12,6, 7,6, 5,7 Hz, 1H), 1,47 (s, 3H). LCMS $R_T$ = 4,68 phút, *m/z* = 316,2 $[M+H]^+$. LCMS (axetonitril 2 đến 98% trong nước + axit formic 0,1% trong 7 phút) thời gian lưu lại 4,68 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 316,2.

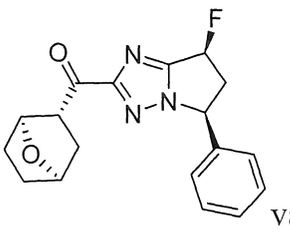
Điều kiện SFC: Cột: Chiralpak IG (150 mm*21,2 mm, 5 µm); Điều kiện: 0,1% $NH_4OH$ MeOH; B bắt đầu 25% B kết thúc 25%; Tốc độ dòng chảy (70 mL/phút); Nhiệt độ cột 40°C.

Phương pháp 112

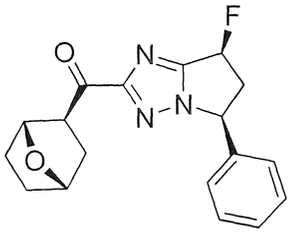
Ví dụ 139, 140 và 141




và

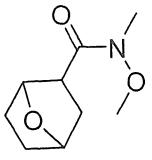



và



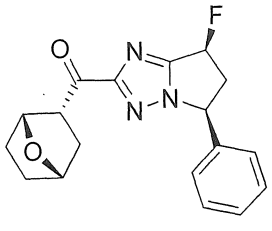

((1*R*,2*R*,4*S*)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)((5*S*,7*S*)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrolo[1,2-*b*][1,2,4]triazol-2-yl)metanon và ((1S,2R,4R)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)((5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl)metanon

và ((1R,2S,4S)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)((5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl)metanon



Bước 1: *N*-metoxy-*N*-metyl-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit

Được điều chế từ axit 7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxylic bằng cách sử dụng Phương pháp 2 (184mg, hiệu suất 70%). Sản phẩm này được sử dụng mà không tinh chế. LCMS $R_T$ = 0,76 phút, *m/z* = 185,8 $[M+H]^+$. LCMS (axetonitril 5 đến 100% trong nước + axit formic 0,1% trong 1,6 phút) thời gian lưu lại 0,76 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 185,8.

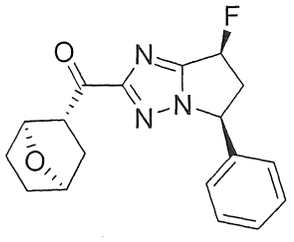


Bước 2: ((1*R*,2*R*,4*S*)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)((5*S*,7*S*)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrolo[1,2-*b*][1,2,4]triazol-2-yl)metanon

Được điều chế từ *N*-metoxy-*N*-metyl-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-carboxamit bằng cách sử dụng Phương pháp 3. Hỗn hợp phản ứng thô được tinh chế bằng phương pháp RP-HPLC (axetonitril 20-60%/axit formic 0,1% trong nước, 10 phút) để thu được hỗn hợp đồng phân không đối quang của (7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)((5*S*,7*S*)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrolo[1,2-*b*][1,2,4]triazol-2-yl)metanon (41mg, hiệu suất 31%). Hỗn hợp đồng phân không đối quang của (7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)((5*S*,7*S*)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrolo[1,2-*b*][1,2,4]triazol-2-yl)metanon được tinh chế bằng phương pháp SFC không đối xứng (thời gian lưu lại = 0,442 phút) để thu được hợp chất phân bố tùy ý ((1*R*,2*R*,4*S*)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)((5*S*,7*S*)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrolo[1,2-*b*][1,2,4]triazol-2-yl)metanon (3mg, hiệu suất 2%). $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7,47-7,35 (m, 3H), 7,29-7,22 (m, 2H), 6,25 (ddd, *J* = 56,4, 7,2, 2,0 Hz, 1H), 5,74 (ddd, *J* = 9,1, 6,4, 3,1 Hz, 1H), 4,91 (t, *J* = 4,9 Hz, 1H), 4,59 (t, *J* = 5,2 Hz, 1H), 3,96-3,87 (m, 1H), 3,75 (dddd, *J* = 25,8, 15,5, 8,5, 7,2 Hz, 1H), 2,72 (dddd, *J* = 26,7, 15,1, 3,1, 2,0 Hz, 1H), 2,00 (dd, *J* = 11,9,

4,6 Hz, 1H), 1,75 (dddd, *J* = 12,0, 10,9, 5,3, 2,8 Hz, 1H), 1,66-1,52 (m, 1H), 1,50-1,36 (m, 2H), 1,29-1,17 (m, 1H). LCMS $R_T$ = 4,61 phút, *m/z* = 328,2 $[M+H]^+$. LCMS (axetonitril 2 đến 98% trong nước + axit formic 0,1% trong 7 phút) thời gian lưu lại 4,61 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 328,2.

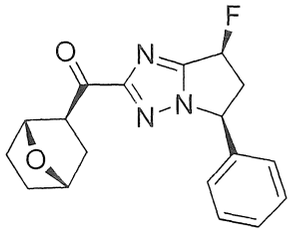
Điều kiện SFC: Cột: Chiralpak ID (250 mm*21,2 mm, 5 µm); Điều kiện: 0,1% $NH_4OH$ MeOH; B bắt đầu 25% B kết thúc 25%; Tốc độ dòng chảy (70 mL/phút); Nhiệt độ cột 40°C.




((1*S*,2*R*,4*R*)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)((5*S*,7*S*)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrolo[1,2-*b*][1,2,4]triazol-2-yl)metanon

Hỗn hợp đồng phân không đối quang của (7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)((5*S*,7*S*)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrolo[1,2-*b*][1,2,4]triazol-2-yl)metanon được tinh chế bằng phương pháp SFC không đối xứng (thời gian lưu lại = 0,523 phút) để thu được hợp chất phân bố tùy ý ((1*S*,2*R*,4*R*)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)((5*S*,7*S*)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrolo[1,2-*b*][1,2,4]triazol-2-yl)metanon (3mg, hiệu suất 2%). $^1H$ NMR (400 MHz, Clorofom-d) δ 7,43-7,34 (m, 3H), 7,25-7,19 (m, 2H), 6,03 (ddd, J = 55,8, 7,1, 1,7 Hz, 1H), 5,50 (ddd, J = 8,8, 6,2, 2,8 Hz, 1H), 4,83 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 4,70 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 3,77-3,51 (m, 2H), 2,95 (dddd, J = 25,0, 15,4, 2,8, 1,7 Hz, 1H), 2,32 (dtd, J = 12,2, 5,0, 2,1 Hz, 1H), 1,90-1,63 (m, 5H). LCMS $R_T$ = 4,54 phút, *m/z* = 328,2 $[M+H]^+$. LCMS (axetonitril 2 đến 98% trong nước + axit formic 0,1% trong 7 phút) thời gian lưu lại 4,54 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 328,2.

Điều kiện SFC: Cột: Chiralpak ID (250 mm*21,2 mm, 5 µm); Điều kiện: 0,1% $NH_4OH$ MeOH; B bắt đầu 25% B kết thúc 25%; Tốc độ dòng chảy (70 mL/phút); Nhiệt độ cột 40°C.



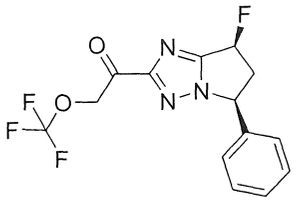
((1*R*,2*S*,4*S*)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)((5*S*,7*S*)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrolo[1,2-*b*][1,2,4]triazol-2-yl)metanon

Hỗn hợp đồng phân không đối quang của (7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)((5*S*,7*S*)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrolo[1,2-*b*][1,2,4]triazol-2-yl)metanon được tinh chế bằng phương pháp SFC không đối xứng (thời gian lưu lại = 1,220 phút) để thu được hợp chất phân bố tùy ý ((1*R*,2*S*,4*S*)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)((5*S*,7*S*)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrolo[1,2-*b*][1,2,4]triazol-2-yl)metanon (21mg, hiệu suất 16%). $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7,47-7,35 (m, 3H), 7,31-7,24 (m, 2H), 6,23 (ddd, *J* = 56,3, 7,2, 1,9 Hz, 1H), 5,74 (ddd, *J* = 8,9, 6,5, 3,1 Hz, 1H), 4,94 (t, *J* = 4,9 Hz, 1H), 4,59 (t, *J* = 5,2 Hz, 1H), 3,93-3,83 (m, 1H), 3,75 (dddd, *J* = 26,1, 15,5, 8,5, 7,2 Hz, 1H), 2,72 (dddd, *J* = 26,6, 15,2, 3,1, 1,9 Hz, 1H), 1,99 (dd, *J* = 12,0, 4,6 Hz, 1H), 1,73 (dddd, *J* = 11,9, 10,8, 5,3, 2,8 Hz, 1H), 1,59 (ddt, *J* = 12,8, 8,5, 4,8 Hz, 1H), 1,51-1,37 (m, 2H), 1,28-1,17 (m, 1H). LCMS $R_T$ = 4,61 phút, *m/z* = 328,2 $[M+H]^+$.

LCMS (axetonitril 2 đến 98% trong nước + axit formic 0,1% trong 7 phút) thời gian lưu lại 4,61 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 328,2.

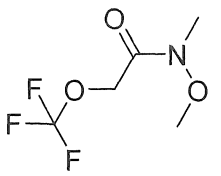
Điều kiện SFC: Cột: Chiralpak ID (250 mm*21,2 mm, 5 μm); Điều kiện: 0,1% $NH_4OH$ MeOH; B bắt đầu 25% B kết thúc 25%; Tốc độ dòng chảy (70 mL/phút); Nhiệt độ cột 40°C.

Phương pháp 113



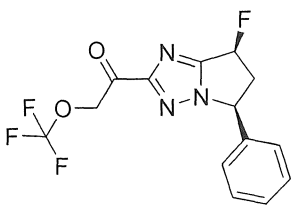
Ví dụ 142

1-((5*S*,7*S*)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrolo[1,2-*b*][1,2,4]triazol-2-yl)-2-(triflometoxy)etan-1-on



Bước 1: *N*-metoxy-*N*-metyl-2-(triflometoxy)axetamit

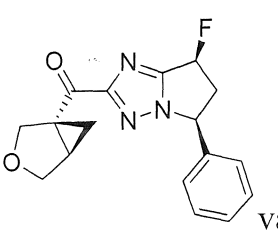
Được điều chế từ axit 2-(triflometoxy)axetic bằng cách sử dụng Phương pháp 2 (129mg, hiệu suất 20%). Sản phẩm này được sử dụng mà không tinh chế. LCMS $R_T$ = 0,88 phút, *m/z* = 187,8 $[M+H]^+$. LCMS (axetonitril 5 đến 100% trong nước + axit formic 0,1% trong 1,6 phút) thời gian lưu lại 0,88 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 187,8.



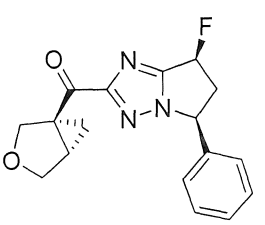
Bước 2: 1-((5*S*,7*S*)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrolo[1,2-*b*][1,2,4]triazol-2-yl)-2-(triflometoxy)etan-1-on

Được điều chế từ *N*-metoxy-*N*-metyl-2-(triflometoxy)axetamit bằng cách sử dụng Phương pháp 3. Hỗn hợp phản ứng thô được tinh chế bằng phương pháp RP-HPLC (axetonitril 20-60%/axit formic 0,1% trong nước, 10 phút) để thu được 1-((5*S*,7*S*)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrolo[1,2-*b*][1,2,4]triazol-2-yl)-2-(triflometoxy)etan-1-on (2mg, hiệu suất 2%). $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7,47-7,36 (m, 3H), 7,30-7,24 (m, 2H), 6,26 (ddd, *J* = 56,2, 7,2, 1,9 Hz, 1H), 5,75 (ddd, *J* = 8,8, 6,5, 3,1 Hz, 1H), 5,50 (d, *J* = 1,2 Hz, 2H), 3,84-3,63 (m, 1H), 2,74 (dddd, *J* = 26,8, 15,3, 3,2, 1,9 Hz, 1H). LCMS $R_T$ = 5,39 phút, *m/z* = 330,1 $[M+H]^+$. LCMS (axetonitril 2 đến 98% trong nước + axit formic 0,1% trong 7 phút) thời gian lưu lại 5,39 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 330,1.

Phương pháp 114

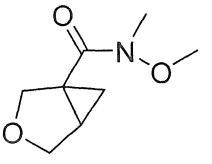


và



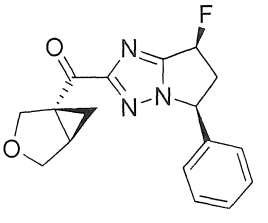
Ví dụ 143 và 144

((1*R*,5*R*)-3-oxabixyclo[3.1.0]hexan-1-yl)((5*S*,7*S*)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrolo[1,2-*b*][1,2,4]triazol-2-yl)metanon và ((1S,5S)-3-oxabixyclo[3.1.0]hexan-1-yl)((5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl)metanon



Bước 1: *N*-metoxy-*N*-metyl-3-oxabixyclo[3.1.0]hexan-1-carboxamit

Được điều chế từ axit 3-oxabixyclo[3.1.0]hexan-1-carboxylic bằng cách sử dụng Phương pháp 3 (150mg, hiệu suất 56%). Sản phẩm này được sử dụng mà không tinh chế. LCMS $R_T$ = 0,72 phút, *m/z* = 171,9 $[M+H]^+$. LCMS (axetonitril 5 đến 100% trong nước + axit formic 0,1% trong 1,6 phút) thời gian lưu lại 0,72 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 171,9.



Bước 2: ((1*R*,5*R*)-3-oxabixyclo[3.1.0]hexan-1-yl)((5*S*,7*S*)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrolo[1,2-*b*][1,2,4]triazol-2-yl)metanon

Được điều chế từ *N*-metoxy-*N*-metyl-3-oxabixyclo[3.1.0]hexan-1-carboxamit bằng cách sử dụng Phương pháp 3. Hỗn hợp phản ứng thô được tinh chế bằng phương pháp RP-HPLC (axetonitril 20-60%/axit formic 0,1% trong nước, 10 phút) để thu được hỗn hợp đồng phân không đối quang của (3-oxabixyclo[3.1.0]hexan-1-yl)((5*S*,7*S*)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrolo[1,2-*b*][1,2,4]triazol-2-yl)metanon (30mg, hiệu suất 27%). Hỗn hợp đồng phân không đối quang của (3-oxabixyclo[3.1.0]hexan-1-yl)((5*S*,7*S*)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrolo[1,2-*b*][1,2,4]triazol-2-yl)metanon được tinh chế bằng phương pháp SFC không đối xứng (thời gian lưu lại = 0,736 phút) để thu được hợp chất phân bố tùy ý ((1*R*,5*R*)-3-oxabixyclo[3.1.0]hexan-1-yl)((5*S*,7*S*)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrolo[1,2-*b*][1,2,4]triazol-2-yl)metanon (28mg, hiệu suất 25%). $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7,48-7,33 (m, 3H), 7,24 (dt, *J* = 7,8, 1,5 Hz, 2H), 6,22 (dddd, *J* = 56,4, 7,2, 3,5, 1,9 Hz, 1H), 5,76-5,65 (m, 1H), 4,11-4,04 (m, 1H), 4,00 (dd, *J* = 8,7, 1,7 Hz, 1H), 3,81-3,64 (m, 3H), 2,83-2,61 (m, 2H), 1,84 (td, *J* =

8,3, 3,9 Hz, 1H), 1,13 (dd, $J$ = 5,7, 4,0 Hz, 1H). LCMS $R_T$ = 4,58 phút, $m/z$ = 314,1 $[M+H]^+$.

LCMS (axetonitril 2 đến 98% trong nước + axit formic 0,1% trong 7 phút) thời gian lưu lại 4,58 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 314,1.

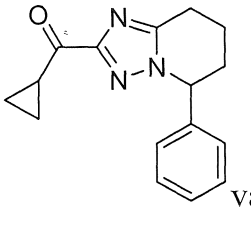
Điều kiện SFC: Cột: Chiralcel OX (50 mm*4,6 mm, 3 µm); Điều kiện: 0,1% $NH_4OH$ MeOH; B bắt đầu 25% B kết thúc 25%; Tốc độ dòng chảy (4 mL/phút); Nhiệt độ cột 40°C.

((1*S*,5*S*)-3-oxabixyclo[3.1.0]hexan-1-yl)((5*S*,7*S*)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrolo[1,2-*b*][1,2,4]triazol-2-yl)metanon

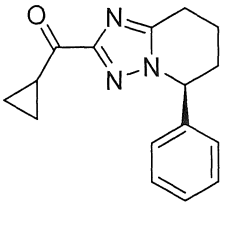
Hỗn hợp đồng phân không đối quang của (3-oxabixyclo[3.1.0]hexan-1-yl)((5*S*,7*S*)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrolo[1,2-*b*][1,2,4]triazol-2-yl)metanon được tinh chế bằng phương pháp SFC không đối xứng (thời gian lưu lại = 0,914 phút) để thu được hợp chất phân bố tùy ý ((1*S*,5*S*)-3-oxabixyclo[3.1.0]hexan-1-yl)((5*S*,7*S*)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrolo[1,2-*b*][1,2,4]triazol-2-yl)metanon (0,5mg, hiệu suất 0,05%). LCMS $R_T$ = 4,58 phút, $m/z$ = 314,2 $[M+H]^+$. LCMS (axetonitril 2 đến 98% trong nước + axit formic 0,1% trong 7 phút) thời gian lưu lại 4,58 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 314,2.

Điều kiện SFC: Cột: Chiralcel OX (50 mm*4,6 mm, 3 µm); Điều kiện: 0,1% $NH_4OH$ MeOH; B bắt đầu 25% B kết thúc 25%; Tốc độ dòng chảy (4 mL/phút); Nhiệt độ cột 40°C.

Phương pháp 115

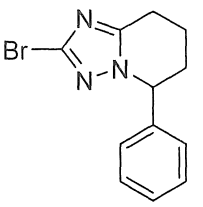



và




Ví dụ 145 và 146

Xyclopropyl-(5-phenyl-5,6,7,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)metanon và (S)-xyclopropyl(5-phenyl-5,6,7,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)metanon



Bước 1: 2-bromo-5-phenyl-5,6,7,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin

Hydro được sục qua dung dịch chứa 5-phenyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-amin (0,90g, 4,28mmol) và platin(IV) oxit (97,2mg, 0,428mmol) trong axit axetic (43mL). Sau 5 phút, kim được loại bỏ khỏi dung dịch và hỗn hợp phản ứng được cho khuấy trong môi trường khí hydro trong 48 giờ (chuyển hóa ~50%). Hỗn hợp phản ứng được lọc thông qua nút xelit bằng cách sử dụng metanol. Dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm và phần cặn thô được đưa vào bước tiếp theo mà không tinh chế thêm.

Dung dịch chứa đồng(II) bromua (1,72g, 7,61mmol) và tert-butyl nitrit (0,750mL, 5,71mmol) trong axetonitril (7,6mL) ở nhiệt độ 60°C được bổ sung sản phẩm thô 5-phenyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-amin (0,80g, 3,81mmol). Sau đó hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 75°C trong 1 giờ. Sau khi làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, HCl 1M được bổ sung vào. Lớp nước được chiết bằng isopropyl axetat. Các lớp hữu cơ đã kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được cô, và phần cặn thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh (silica, isopropyl axetat 0% đến 50% - heptan) để thu được 2-bromo-5-phenyl-5,6,7,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin (0,354g, 1,27mmol, hiệu suất 33%). LCMS $R_T$ = 1,15 phút, *m/z* = 277,8 $[M = H]^+$.

Bước 2: Xyclopropyl-(5-phenyl-5,6,7,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)metanon

(S)-xyclopropyl(5-phenyl-5,6,7,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)metanon

Isopropylmagie clorua (2,0M trong THF, 0,27mL, 0,540mmol) được bổ sung từng giọt vào dung dịch chứa 2-bromo-5-phenyl-5,6,7,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin (50mg, 0,180mmol) và N-metoxy-N-metylxyclopropancarboxamit (71mg, 0,54mmol) trong THF (1,8mL) ở nhiệt độ 0°C trong 15 phút. Sau 1 giờ, amoni clorua chứa nước bão hòa được bổ sung vào. Lớp nước được chiết bằng isopropyl axetat (2 x 20mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được cô và phần cặn thô được tinh chế bằng phương pháp TLC điều chế (isopropyl axetat 100%) để thu được

xyclopropyl-(5-phenyl-5,6,7,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)metanon (20,9mg, 0,078mmol, hiệu suất 44%). Nguyên liệu thô được tinh chế thêm bằng phương pháp SFC điều chế để thu được hợp chất phân bố tùy ý (S)-xyclopropyl(5-phenyl-5,6,7,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)metanon.

Xyclopropyl-(5-phenyl-5,6,7,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)metanon:

$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7,41-7,27 (m, 3H), 7,12-7,04 (m, 2H), 5,62 (t, $J$ = 5,9 Hz, 1H), 3,12-2,83 (m, 3H), 2,46-2,35 (m, 1H), 2,13-2,01 (m, 1H), 1,93 - 1,81 (m, 2H), 1,04-0,92 (m, 4H). LCMS $R_T$ = 4,37 phút, $m/z$ = 268,1 $[M + H]^+$.

(S)-xyclopropyl(5-phenyl-5,6,7,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)metanon:

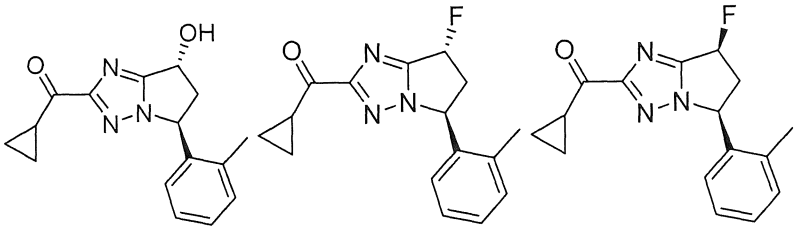
$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7,42-7,23 (m, 3H), 7,12-7,04 (m, 2H), 5,62 (t, $J$ = 6,0 Hz, 1H), 3,12-2,85 (m, 3H), 2,45-2,35 (m, 1H), 2,13-2,00 (m, 1H), 1,96-1,82 (m, 2H), 1,05-0,93 (m, 4H).LCMS $R_T$ = 4,39 phút, $m/z$ = 268,1 $[M + H]^+$.

Thông tin SFC điều chế: Cột: Chiralcel OJ 5 µm, (250 x 21,2 mm), Pha động: Cacbon Dioxit (A)/Amoni Hydroxit 0,1% trong metanol (B), Chương trình rửa giải đẳng dòng: 15% B

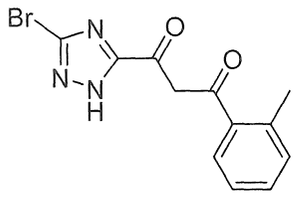
Tốc độ dòng chảy: 70 mL/phút, Nhiệt độ cột: 30°C, Bước sóng: 220 nm

Phương pháp 116

Ví dụ 147, 148 và 149

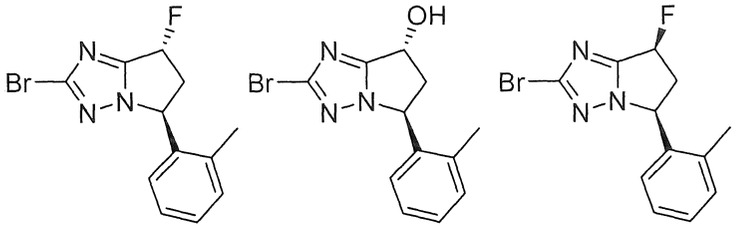



Xyclopropyl((5S,7R)-7-hydroxy-5-(o-tolyl)-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4] triazol-2-yl)metanon và xyclopropyl-[rac-(5S,7R)-7-flo-5-(o-tolyl)-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon và xyclopropyl-[rac-(5S,7S)-7-flo-5-(o-tolyl)-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon



Bước 1: 1-(3-bromo-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-3-(o-tolyl)propan-1,3-dion

Lithi bis(trimetylsilyl)amit (1,0M trong THF, 26mL, 26mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 1-(o-tolyl)etanon (1,9mL, 15mmol) và metyl 3-bromo-1H-1,2,4-triazol-5-carboxylat (2,0g, 9,7mmol) trong THF (32mL) ở nhiệt độ -78°C. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được để ấm lên đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với nước và isopropyl axetat. Dung dịch axit xitric 5% (100mL) được bổ sung vào và lớp nước được chiết bằng isopropyl axetat (3 x 100mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được làm khô bằng natri sulfat, được cô và phần cặn thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh (silica, isopropyl axetat 0% đến 80% - heptan) để thu được 1-(3-bromo-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-3-(o-tolyl)propan-1,3-dion (2,03g, 6,59mmol, hiệu suất 68%). LCMS $R_T$ = 1,28 phút, *m/z* = 307,8 $[M + H]^+$.



Bước 2: (5S,7R)-2-bromo-7-flo-5-(o-tolyl)-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol và (5S,7R)-2-bromo-5-(o-tolyl)-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-7-ol và (5S,7S)-2-bromo-7-flo-5-(o-tolyl)-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol

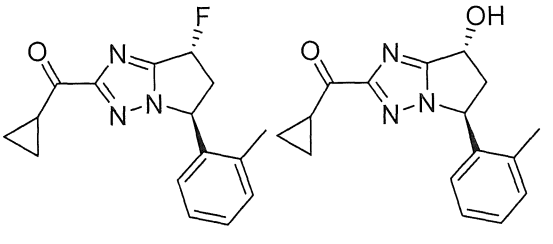
Natri bohydrua (3,84g, 97,4mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 1-(3-bromo-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-3-(o-tolyl)propan-1,3-dion (2,00g, 6,49mmol) trong etanol (130mL) ở nhiệt độ trong phòng. Sau 1 giờ, dung dịch chứa nước bão hòa chứa amoni clorua được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn thô được hòa tan trong isopropyl axetat và nước. Lớp nước được chiết bằng isopropyl axetat (6 x 50mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được cô và phần cặn thô được đưa vào bước tiếp theo mà không tinh chế thêm. LCMS $R_T$ = 0,96 phút, *m/z* = 311,8 $[M + H]^+$. Axit trifloaxetic (65mL) được bổ sung vào dung dịch chứa phần cặn thô trong diclometan (65mL) ở nhiệt độ trong phòng. Sau 30 phút,

hỗn hợp phản ứng được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn thô được hòa tan trong diclometan. Nước và natri bicarbonat chứa nước bão hòa được bổ sung vào. Lớp nước được chiết bằng diclometan (4 x 50mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được cô và phần cặn thô được đưa vào bước tiếp theo mà không tinh chế thêm. LCMS $R_T$ = 1,08 phút, *m/z* = 293,8 $[M + H]^+$ và LCMS $R_T$ = 0,98 phút, *m/z* = 293,8 $[M + H]^+$. Dietylamino lưu huỳnh triflorua (3,60mL, 26,0mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa phần cặn thô trong diclometan (65mL) ở nhiệt độ trong phòng. Sau 30 phút, natri bicarbonat chứa nước bão hòa được bổ sung vào một cách cẩn thận. Lớp nước được chiết bằng diclometan (4 x 50mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được cô và phần cặn thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh (silica, isopropyl axetat 10% đến 100% - heptan sau đó đến metanol 10% - diclometan) để thu được hỗn hợp tỷ lệ 2:1 của (5S,7R)-2-bromo-5-(o-tolyl)-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-7-ol và (5S,7R)-2-bromo-7-flo-5-(o-tolyl)-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol (0,470g) và (5S,7S)-2-bromo-7-flo-5-(o-tolyl)-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol (0,350g, 1,18mmol, hiệu suất 18%).

(5S,7R)-2-bromo-7-flo-5-(o-tolyl)-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol:

$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7,30-7,18 (m, 3H), 6,88 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,30 (ddd, *J* = 56,2, 6,8, 1,6 Hz, 1H), 6,11 (td, *J* = 6,8, 3,8 Hz, 1H), 3,44-3,27 (m, 1H), 2,92 (ddt, *J* = 27,9, 15,2, 6,5 Hz, 1H), 2,36 (s, 3H). LCMS $R_T$ = 1,26 phút, *m/z* = 295,8 $[M + H]^+$.

(5S,7S)-2-bromo-7-flo-5-(o-tolyl)-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol: $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7,38-7,09 (m, 3H), 6,78-6,69 (m, 1H), 6,20 (ddd, *J* = 56,4, 7,2, 1,9 Hz, 1H), 5,95-5,80 (m, 1H), 3,69 (dddd, *J* = 25,4, 15,4, 8,5, 7,2 Hz, 1H), 2,66-2,51 (m, 1H), 2,39 (s, 3H). LCMS $R_T$ = 1,25 phút, *m/z* = 295,7 $[M + H]^+$.



Bước 3: Xyclopropyl((5S,7R)-7-flo-5-(o-tolyl)-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4] triazol-2-yl)metanon và xyclopropyl((5S,7R)-7-hydroxy-5-(o-tolyl)-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl)metanon

Isopropylmagie clorua (2,0M trong THF, 2,4mL, 4,76mmol) được bổ sung từng giọt vào dung dịch chứa hỗn hợp tỷ lệ 2:1 của (5S,7R)-2-bromo-5-(o-tolyl)-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-7-ol và (5S,7R)-2-bromo-7-flo-5-(o-tolyl)-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol (0,470g) và N-metoxy-N-metylxyclopropancarboxamit (0,634g, 4,76mmol) trong THF (15,9mL) ở nhiệt độ 0°C trong 15 phút. Sau 1 giờ, amoni clorua chứa nước bão hòa được bổ sung vào. Lớp nước được chiết bằng isopropyl axetat (2 x 20mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được cô và phần cặn thô được tinh chế bằng phương pháp HPLC/SFC điều chế để thu được hợp chất phân bố tùy ý xyclopropyl((5S,7R)-7-flo-5-(o-tolyl)-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl)metanon (137mg, 0,480mmol) và xyclopropyl((5S,7R)-7-hydroxy-5-(o-tolyl)-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl)metanon (33,8mg, 0,119mmol).

Xyclopropyl((5S,7R)-7-flo-5-(o-tolyl)-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4] triazol-2-yl)metanon: $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7,33-7,14 (m, 3H), 6,89 (d, $J$ = 7,5 Hz, 1H), 6,35 (ddd, $J$ = 56,2, 6,8, 1,6 Hz, 1H), 6,19 (td, $J$ = 6,9, 3,2 Hz, 1H), 3,59-3,27 (m, 1H), 3,11-2,91 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 1,14-1,01 (m, 4H). LCMS $R_T$ = 4,81 phút, $m/z$ = 286,1 $[M + H]^+$.

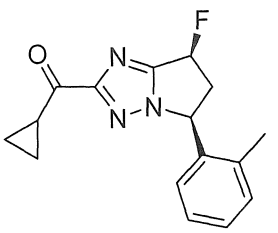
Thông tin SFC điều chế: Cột: Torus Diol 5µm, (150 x 30 mm), Pha động: Cacbon Dioxit (A)/Amoni Hydroxit 0,1% trong metanol (B), Chương trình rửa giải đẳng dòng: 5% B

Tốc độ dòng chảy: 150 mL/phút, Nhiệt độ cột: 25°C, Bước sóng: 220 nm

Xyclopropyl((5S,7R)-7-hydroxy-5-(o-tolyl)-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b] [1,2,4]triazol-2-yl)metanon: $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7,30-7,13 (m, 3H), 7,01-6,94 (m, 1H), 6,25 (bs, 1H), 5,75 (dd, $J$ = 8,1, 5,8 Hz, 1H), 5,23 (dd, $J$ = 7,9, 4,6 Hz, 1H), 3,63-3,52 (m, 1H), 3,03-2,92 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,31-2,14 (m, 1H), 1,09-0,96 (m, 4H). LCMS $R_T$ = 4,08 phút, $m/z$ = 284,1 $[M + H]^+$.

Thông tin HPLC điều chế: Cột: Gemini-NX C18, 5µm (50 x 30 mm), Pha động: Amoni Hydroxit 0,1% trong nước (A)/Axetonitril (B), Gradien chương trình rửa giải:

10% đến 60% B Tốc độ dòng chảy: 60 mL/phút, Nhiệt độ cột: 25°C, Bước sóng: 254 nm



Bước 4: Xyclopropyl((5S,7S)-7-flo-5-(o-tolyl)-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4] triazol-2-yl)metanon

Isopropylmagie clorua (2,0M trong THF, 1,80mL, 3,55mmol) được bổ sung từng giọt vào dung dịch chứa (5S,7S)-2-bromo-7-flo-5-(o-tolyl)-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol (0,350g, 1,18mmol) và N-metoxy-N-metylxyclopropancarboxamit (0,472g, 3,55mmol) trong THF (11,8mL) ở nhiệt độ 0°C trong 15 phút. Sau 1 giờ, amoni clorua chứa nước bão hòa được bổ sung vào. Lớp nước được chiết bằng isopropyl axetat (2 x 20mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được cô và phần cặn thô được tinh chế bằng phương pháp SFC điều chế để thu được hợp chất phân bố tùy ý xyclopropyl((5S,7S)-7-flo-5-(o-tolyl)-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4] triazol-2-yl)metanon (0,179g, 0,627mmol, hiệu suất 53%).

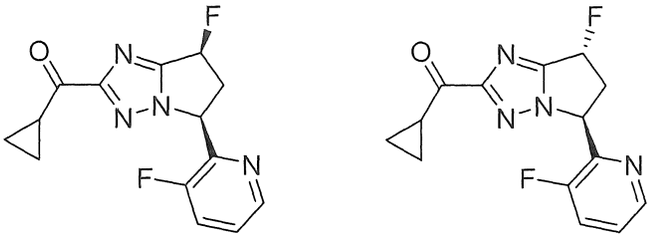
$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7,35-7,14 (m, 3H), 6,76-6,66 (m, 1H), 6,26 (ddd, $J$ = 56,3, 7,2, 1,9 Hz, 1H), 5,94 (ddd, $J$ = 8,5, 6,6, 3,2 Hz, 1H), 3,94-3,48 (m, 1H), 3,01 (ddt, $J$ = 7,6, 6,1, 5,2 Hz, 1H), 2,66 (dddd, $J$ = 26,8, 15,1, 3,2, 2,0 Hz, 1H), 2,42 (s, 3H), 1,18-0,99 (m, 4H). LCMS $R_T$ = 4,80 phút, $m/z$ = 286,1 $[M + H]^+$.

Thông tin SFC điều chế: Cột: Torus Diol 5µm, (150 x 30 mm), Pha động: Cacbon Dioxit (A)/Amoni Hydroxit 0,1% trong metanol (B), Chương trình rửa giải đẳng dòng: 5% B

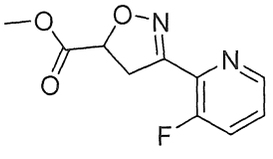
Tốc độ dòng chảy: 150 mL/phút, Nhiệt độ cột: 25°C, Bước sóng: 220 nm.

Phương pháp 117

Ví dụ 150 và 151



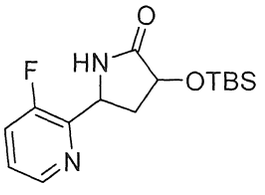
Xyclopropyl((5S,7S)-7-flo-5-(3-flopyridin-2-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4] triazol-2-yl)metanon và xyclopropyl((5S,7R)-7-flo-5-(3-flopyridin-2-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl)metanon



Bước 1: metyl 3-(3-flopyridin-2-yl)-4,5-dihydroisoxazol-5-carboxylat

Trietylamin (9,8mL, 70mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa (2Z)-3-flo-N-hydroxy-pyridin-2-carboximidoyl clorua (12,0g, 68,7mmol) và metyl acrylat (6,3mL, 70mmol) trong diclometan (460mL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được để ấm lên đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 4 giờ nữa. Nước được bổ sung vào và lớp nước được chiết bằng diclometan (3 x 200mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được làm khô bằng natri sulfat, được cô và phần cặn thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh (silica, isopropyl axetat 0% đến 100% - heptan) để thu được metyl 3-(3-flo-2-pyridyl)-4,5-dihydroisoxazol-5-carboxylat (10,6g, 47,3mmol, hiệu suất 68%).

Để điều chế (2Z)-3-flo-N-hydroxy-pyridin-2-carboximidoyl clorua xem: WO2006/114706, 2006, A1. LCMS $R_T$ = 0,89 phút, *m/z* = 224,8 $[M + H]^+$.

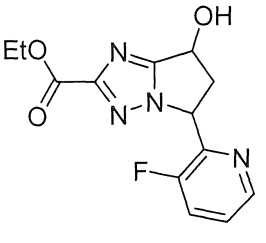


Bước 2: 3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-5-(3-flopyridin-2-yl)pyrolidin-2-on

Niken(II) clorua hexa hydrat (21,6g, 89,2mmol) và metyl 3-(3-flo-2-pyridyl)-4,5-dihydroisoxazol-5-carboxylat (10,0g, 44,6mmol) được hòa tan trong metanol (372mL)

và được làm lạnh xuống -30°C trong điều kiện nitơ. Natri bohydrua (8,79g, 223mmol) được bổ sung từng phần vào trong 10 phút. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được để ấm lên đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 1 giờ nữa. Amoniac hydroxit (100mL) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được cho khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Chất kết tủa được lọc ra. Dịch lọc được cô và phần cặn thô được đưa vào bước tiếp theo mà không tinh chế thêm. LCMS $R_T$ = 0,75 phút, *m/z* = 196,8 $[M = H]^+$. 4-Dimetylaminopyridin (0,545g, 4,46mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa chất nền thô và imidazol (9,11g, 134mmol) và tert-butyldimetylclosilan (13,9g, 89,2mmol) trong dimetyl sulfoxit (89mL) ở nhiệt độ 40°C. Sau 24 giờ, hỗn hợp phản ứng được pha loãng với nước và isopropyl axetat. Lớp nước được chiết bằng isopropyl axetat (4 x 200mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được làm khô bằng natri sulfat, được cô và phần cặn thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh (silica, isopropyl axetat 0% đến 100% - heptan) để thu được 3-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy-5-(3-flo-2-pyridyl)pyrolidin-2-on (9,6g, 31mmol, hiệu suất 69%).

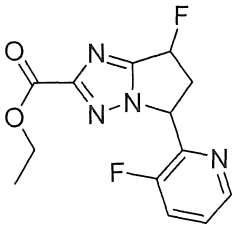
$^1$H NMR (400 MHz, Clorofom-*d*) hỗn hợp tỷ lệ 1:1 của các chất đồng phân không đối quang δ 8,41-8,36 (m, 1H), 7,45-7,35 (m, 1H), 7,31-7,22 (m, 1H), 6,21 (s, 0,5H), 5,87 (s, 0,5H), 5,18-5,10 (m, 0,5H), 4,90 (ddd, *J* = 9,5, 6,3, 1,3 Hz, 0,5H), 4,59-4,47 (m, 1H), 3,01-2,90 (m, 0,5H), 2,61 (ddd, *J* = 13,0, 7,5, 3,7 Hz, 0,5H), 2,48 (ddd, *J* = 13,2, 8,1, 6,5 Hz, 0,5H), 2,21 (dt, *J* = 12,3, 9,5 Hz, 0,5H), 0,93 (s, 4,5H), 0,91 (s, 4,5H), 0,22-0,13 (m, 6H). LCMS $R_T$ = 1,38 phút, *m/z* = 311,0 $[M + H]^+$.




Bước 3: Etyl 5-(3-flopyridin-2-yl)-7-hydroxy-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4] triazol-2-carboxylat

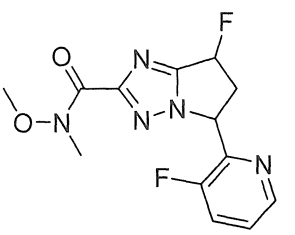
Natri hydrua (60% trong dầu, 0,390g, 9,7mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 3-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy-5-(3-flo-2-pyridyl)pyrolidin-2-on (2,0g, 6,4mmol) trong N,N-dimetylformamit (64mL) ở nhiệt độ 0°C. Sau 30 phút, O-diphenylphosphorylhydroxylamin (2,3g, 9,7mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được để ấm lên đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 16 giờ. Hỗn hợp

phản ứng được lọc và dịch lọc được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn thô được đưa vào phản ứng tiếp theo mà không tinh chế thêm. LCMS $R_T$ = 1,34 phút, *m/z* = 326,0 $[M + H]^+$ và LCMS $R_T$ = 1,30 phút, *m/z* = 326,0 $[M + H]^+$. Etyl 2-etoxy-2-iminoaxetat (2,50g, 16mmol) và phần cặn thô được hòa tan trong etanol (23mL) và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 90°C trong 16 giờ. Sau khi làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được lọc và dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn thô được đưa vào phản ứng tiếp theo mà không tinh chế thêm. LCMS $R_T$ = 1,38 phút, *m/z* = 425,0 $[M + H]^+$ và LCMS $R_T$ = 1,34 phút, *m/z* = 425,0 $[M + H]^+$. Monohydrat của axit p-toluensulfonic (1,5g, 7,7mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa phần cặn thô trong toluen (25mL). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 120°C trong 16 giờ. Sau khi làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được lọc và dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn thô được đưa vào phản ứng tiếp theo mà không tinh chế thêm. LCMS $R_T$ = 1,55 phút, *m/z* = 407,0 $[M + H]^+$ và LCMS $R_T$ = 1,50 phút, *m/z* = 407,1 $[M + H]^+$. Tetrabutylamoni florua (1,0M trong THF, 6,4mL, 6,4mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa phần cặn thô trong THF (21mL) và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 40°C trong 1 giờ. Sau khi làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, amoni clorua chứa nước bão hòa được bổ sung vào. Lớp nước được chiết bằng isopropyl axetat (4 x 50mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được cô và phần cặn thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh (silica 0% đến metanol 10%/diclometan) để thu được etyl 5-(3-flo-2-pyridyl)-7-hydroxy-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxylat (0,800g, 2,74mmol, hiệu suất 42%). $^1$H NMR (400 MHz, Clorofom-*d*) hỗn hợp tỷ lệ 1:1 của các chất đồng phân không đối quang δ 8,41-8,29 (m, 1H), 7,63-7,26 (m, 2H), 6,12 (dd, *J* = 8,1, 4,4 Hz, 0,5H), 6,07 (d, *J* = 8,2 Hz, 0,5H), 5,64 (dd, *J* = 7,6, 4,0 Hz, 0,5H), 5,21 (d, *J* = 6,5 Hz, 0,5H), 4,51-4,38 (m, 2H), 3,45 (ddd, *J* = 14,7, 8,3, 6,6 Hz, 0,5H), 3,29 (ddd, *J* = 13,8, 7,5, 4,3 Hz, 0,5H), 3,10 (ddd, *J* = 13,8, 8,1, 4,0 Hz, 0,5H), 2,74 (d, *J* = 14,4 Hz, 0,5H), 1,40 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). LCMS $R_T$ = 0,89 phút, *m/z* = 292,9 $[M + H]^+$.



Bước 4: Etyl 7-flo-5-(3-flopyridin-2-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxylat

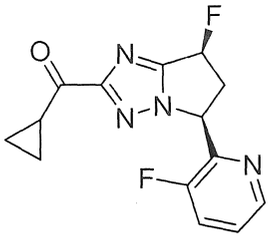
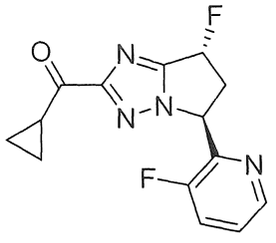
Dietylamino lưu huỳnh triflorua (1,53mL, 10,9mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa etyl 5-(3-flo-2-pyridyl)-7-hydroxy-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4] triazol-2-carboxylat (0,800g, 2,74mmol) trong diclometan (27,4mL) ở nhiệt độ trong phòng. Sau 20 phút, natri bicarbonat chứa nước bão hòa được bổ sung vào. Lớp nước được chiết bằng diclometan (4 x 30mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được làm khô bằng natri sulfat, được cô và phần cặn thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh (silica, 0% đến 10% DCM - metanol) để thu được etyl 7-flo-5-(3-flo-2-pyridyl)-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxylat (0,800g, 2,72mmol, hiệu suất 99%). LCMS $R_T$ = 1,01 phút, *m/z* = 294,8 $[M + H]^+$.



Bước 5: 7-flo-5-(3-flopyridin-2-yl)-N-metoxy-N-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxamit

Lithi hydroxit monohydrat (1,20g, 27mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa etyl 7-flo-5-(3-flo-2-pyridyl)-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxylat (0,80g, 2,7mmol) trong THF (9,1mL), nước (4,5mL), và metanol (9,1mL) ở nhiệt độ trong phòng. Sau 1 giờ, hỗn hợp phản ứng được trung hòa bằng HCl 1M (27mL). Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng isopropyl axetat (10 x 20mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được làm khô bằng natri sulfat, được cô và phần cặn thô được đưa vào phản ứng tiếp theo mà không tinh chế thêm. LCMS $R_T$ = 0,83 phút, *m/z* = 266,8 $[M + H]^+$. Trietylamin (1,5mL, 11mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylcarbodiimit hydroclorua (0,790g, 4,1mmol), 1-hydroxybenzotriazol (0,370g, 2,7mmol), N,O-dimetylhydroxylamin hydroclorua (0,540g, 5,4mmol) và phần cặn thô trong N,N-dimetylformamit (9,1mL) ở nhiệt độ trong phòng. Sau 2 giờ, hỗn hợp phản ứng được lọc và dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh (metanol 0% đến 10% - diclometan) để thu được 7-flo-5-(3-flo-2-pyridyl)-N-metoxy-N-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b]

[1,2,4]triazol-2-carboxamit (0,224g, 0,724mmol, hiệu suất 27%). LCMS $R_T$ = 0,85 phút, *m/z* = 309,9 $[M + H]^+$.

Bước 6: Xyclopropyl((5S,7S)-7-flo-5-(3-flopyridin-2-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl)metanon và xyclopropyl((5S,7R)-7-flo-5-(3-flopyridin-2-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl)metanon

Xyclopropylmagie bromua (0,5M trong THF, 5,7mL, 2,85mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 7-flo-5-(3-flo-2-pyridyl)-N-metoxy-N-metyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carboxamit (0,220g, 0,711mmol) trong THF (2,4mL) ở nhiệt độ -50°C. Sau 20 phút, hỗn hợp phản ứng được đặt trong bể có nhiệt độ phòng và được khuấy trong 3 phút. Nước được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được pha loãng với isopropyl axetat. Lớp nước được chiết bằng isopropyl axetat (4 x 20mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được làm khô bằng natri sulfat, được cô và phần cặn thô được tinh chế bằng phương pháp SFC điều chế để thu được hợp chất phân bố tùy ý xyclopropyl((5S,7S)-7-flo-5-(3-flopyridin-2-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4] triazol-2-yl)metanon (16,59mg, 0,057mmol, hiệu suất 8%) và xyclopropyl((5S,7R)-7-flo-5-(3-flopyridin-2-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl)metanon (23,7mg, 0,082mmol, hiệu suất 12%).

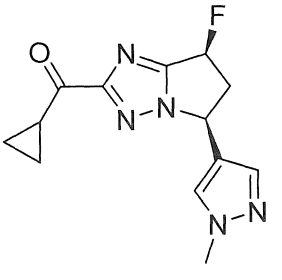
Xyclopropyl((5S,7S)-7-flo-5-(3-flopyridin-2-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b] [1,2,4]triazol-2-yl)metanon: $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8,45 (dt, *J* = 4,6, 1,5 Hz, 1H), 7,89 (ddd, *J* = 10,0, 8,4, 1,3 Hz, 1H), 7,57 (dt, *J* = 8,6, 4,4 Hz, 1H), 6,26 (ddd, *J* = 56,6, 7,7, 2,7 Hz, 1H), 6,10-5,99 (m, 1H), 3,74 (dddd, *J* = 19,7, 14,7, 8,5, 7,7 Hz, 1H), 3,16-2,84 (m, 2H), 1,18-0,93 (m, 4H). LCMS $R_T$ = 3,64 phút, *m/z* = 291,1 $[M + H]^+$.

Thông tin SFC điều chế: Cột: Chiralcel OJ 5µm, (250 x 21,2 mm), Pha động: Cacbon Dioxit (A)/Metanol (B), Chương trình rửa giải đẳng dòng: 15% B Tốc độ dòng chảy: 70 mL/phút, Nhiệt độ cột: 35°C, Bước sóng: 261 nm

Xyclopropyl((5S,7R)-7-flo-5-(3-flopyridin-2-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl)metanon: $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8,42 (dt, $J$ = 4,6, 1,5 Hz, 1H), 7,89 (ddd, $J$ = 10,0, 8,5, 1,3 Hz, 1H), 7,56 (dt, $J$ = 8,6, 4,4 Hz, 1H), 6,58-6,32 (m, 2H), 3,55-3,19 (m, 2H), 2,95 (tt, $J$ = 7,5, 4,9 Hz, 1H), 1,13-0,98 (m, 4H). LCMS $R_T$ = 3,82 phút, $m/z$ = 291,1 $[M + H]^+$.

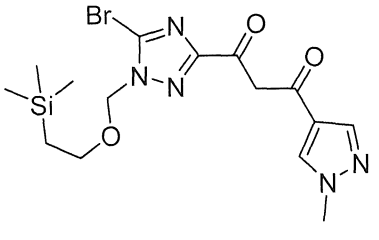
Thông tin SFC điều chế: Cột: Chiralcel OJ 5µm, (250 x 21,2 mm), Pha động: Cacbon Dioxit (A)/Metanol (B), Chương trình rửa giải đẳng dòng: 15% B Tốc độ dòng chảy: 70 mL/phút, Nhiệt độ cột: 35°C, Bước sóng: 261 nm.

Phương pháp 118



Ví dụ 152

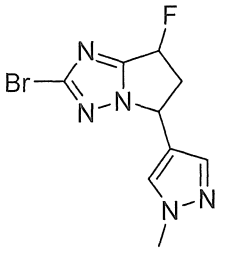
Xyclopropyl((5S,7S)-7-flo-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl)metanon



Bước 1: 1-(5-bromo-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)propan-1,3-dion

Lithi bis(trimetylsilyl)amit (1,0M trong THF, 9,5mL, 9,5mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa metyl 5-bromo-1-(2-trimetylsilyletoxymetyl)-1,2,4-triazol-3-carboxylat (2,0g, 5,9mmol) và 1-(1-metylpyrazol-4-yl)etanon (1,20g, 9,5mmol) trong THF (40mL) ở nhiệt độ 0°C. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được để ấm lên đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với nước và isopropyl axetat. Dung dịch axit xitric 5% được bổ sung vào và lớp nước được chiết bằng isopropyl axetat (4 x 100mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được làm khô bằng natri sulfat, được cô và phần cặn thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh (silica,

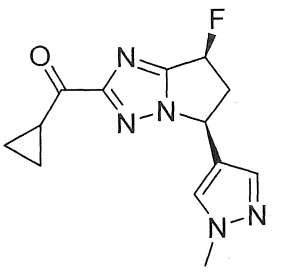
isopropyl axetat 0% đến 100% - heptan) để thu được1-[5-bromo-1-(2-trimetylsilyletoxymetyl)-1,2,4-triazol-3-yl]-3-(1-metylpyrazol-4-yl)propan-1,3-dion (2,40g, 5,60mmol, hiệu suất 94%). LCMS $R_T$ = 1,57 phút, *m/z* = 427,9 $[M + H]^+$.




Bước 2: 2-bromo-7-flo-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol

Natri bohydrua (3,30g, 84mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 1-[5-bromo-1-(2-trimetylsilyletoxymetyl)-1,2,4-triazol-3-yl]-3-(1-metylpyrazol-4-yl)propan-1,3-dion (2,4g, 5,6mmol) trong etanol (110mL) ở nhiệt độ trong phòng. Sau 30 phút, phản ứng được dừng bằng amoni clorua chứa nước bão hòa và các chất bay hơi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn thô được hòa tan trong isopropyl axetat và được pha loãng với nước. Lớp nước được chiết bằng isopropyl axetat (4 x 100mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được làm khô bằng natri sulfat, được cô, và phần cặn thô được đưa vào bước tiếp theo mà không tinh chế thêm. LCMS $R_T$ = 1,17 phút, *m/z* = 431,9 $[M + H]^+$. Axit trifloaxetic (56mL) và diclometan (56mL) được bổ sung vào phần cặn thô và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 50°C trong 16 giờ. Sau khi làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn thô được hòa tan trong diclometan và natri bicarbonat chứa nước bão hòa được bổ sung vào. Lớp nước được chiết bằng diclometan (4 x 100mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được làm khô bằng natri sulfat, được cô và phần cặn thô được đưa vào bước tiếp theo mà không tinh chế thêm. LCMS $R_T$ = 0,82 phút, *m/z* = 283,8 $[M + H]^+$. Dietylamino lưu huỳnh triflorua (3,1mL, 22mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa phần cặn thô trong diclometan (56mL) ở nhiệt độ trong phòng. Sau 20 phút, hỗn hợp phản ứng natri bicarbonat (5,0g) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với nước và isopropyl axetat. Nước muối được bổ sung vào và lớp nước được chiết bằng isopropyl axetat (4 x 100mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được làm khô bằng natri sulfat, được cô và phần cặn thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh (isopropyl axetat 50% đến 100% - heptan) để thu được 2-bromo-7-flo-5-(1-metylpyrazol-4-yl)-6,7-

dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol (0,379g, 1,32mmol, hiệu suất 24%). $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) hỗn hợp tỷ lệ 1:1 của các chất đồng phân không đối quang δ 7,84 (s, 0,5H), 7,78 (s, 0,5H), 7,52 (d, $J$ = 0,8 Hz, 0,5H), 7,45 (d, $J$ = 0,8 Hz, 0,5H), 6,33-6,03 (m, 1H), 5,88-5,74 (m, 0,5H), 5,63-5,51 (m, 0,5H), 3,83 (s, 1,5H), 3,82 (s, 1,5H), 3,65-3,47 (m, 0,5H), 3,25-3,00 (m, 1H), 2,81-2,64 (m, 0,5H). LCMS $R_T$ = 0,92 phút, $m/z$ = 285,8 $[M + H]^+$.



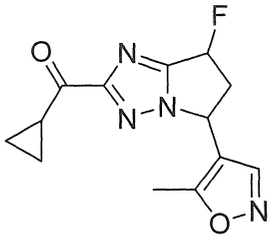

Bước 3: Xyclopropyl((5S,7S)-7-flo-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl)metanon

Isopropylmagie clorua (2,0M trong THF, 2,0mL, 3,97mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 2-bromo-7-flo-5-(1-metylpyrazol-4-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol (0,379g, 1,32mmol) và N-metoxy-N-metylxyclopropancarboxamit (0,529g, 3,97mmol) trong THF (13,2mL) ở nhiệt độ 0°C. Sau 5 phút, hỗn hợp phản ứng được để ấm lên đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 1 giờ nữa. Nước được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được pha loãng với isopropyl axetat. Nước muối được bổ sung vào và lớp nước được chiết bằng isopropyl axetat (4 x 50mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được làm khô bằng natri sulfat, được cô và phần cặn thô được tinh chế bằng phương pháp SFC điều chế để thu được hợp chất phân bố tùy ý xyclopropyl((5S,7S)-7-flo-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl)metanon (44,23mg, 0,161mmol, hiệu suất 12%). $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7,80 (d, $J$ = 0,8 Hz, 1H), 7,48 (d, $J$ = 0,8 Hz, 1H), 6,21 (ddd, $J$ = 56,4, 7,0, 2,4 Hz, 1H), 5,66 (ddd, $J$ = 8,2, 6,0, 3,6 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,73-3,55 (m, 1H), 2,99 (tt, $J$ = 7,5, 4,9 Hz, 1H), 2,80 (dddd, $J$ = 26,4, 14,9, 3,7, 2,4 Hz, 1H), 1,14-0,95 (m, 4H). LCMS $R_T$ = 3,10 phút, $m/z$ = 276,1 $[M + H]^+$.

Thông tin SFC điều chế: Cột: Whelko-01 5µm, (150 x 21,2 mm), Pha động: Cacbon Dioxit (A)/Amoni Hydroxit 0,1% trong metanol (B), Chương trình rửa giải đẳng dòng: 35% B

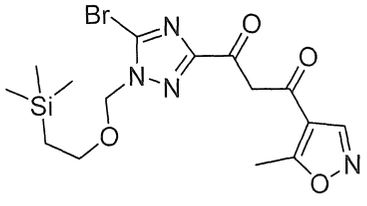
Tốc độ dòng chảy: 70 mL/phút, Nhiệt độ cột: 40°C, Bước sóng: 220 nm.

Phương pháp 119



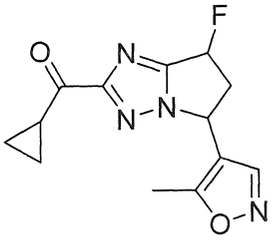
Ví dụ 153

Xyclopropyl(7-flo-5-(5-metylisoxazol-4-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4] triazol-2-yl)metanon



Bước 1: 1-(5-bromo-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(5-metylisoxazol-4-yl)propan-1,3-dion

Lithi bis(trimetylsilyl)amit (1,0M trong THF, 7,1mL, 7,1mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa metyl 5-bromo-1-(2-trimetylsilyletoxymetyl)-1,2,4-triazol-3-carboxylat (1,5g, 4,5mmol) và 1-(5-metylisoxazol-4-yl)etanon (0,890g, 7,1mmol) trong THF (30mL) ở nhiệt độ 0°C. Sau 5 phút, hỗn hợp phản ứng được để ấm lên đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 30 phút nữa. Nước được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được pha loãng với isopropyl axetat. Dung dịch axit xitric chứa nước 10% được bổ sung vào để điều chỉnh độ pH đến 2. Lớp nước được chiết bằng isopropyl axetat (2 x 200mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được làm khô bằng natri sulfat, được cô và phần cặn thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh (silica isopropyl axetat 0% đến 100% - heptan) để thu được 1-[5-bromo-1-(2-trimetylsilyletoxymetyl)-1,2,4-triazol-3-yl]-3-(5-metylisoxazol-4-yl)propan-1,3-dion (1,6g, 3,7mmol, hiệu suất 84%). LCMS $R_T$ = 1,35 phút, *m/z* = 428,9 $[M + H]^+$.



Bước 2: Xyclopropyl(7-flo-5-(5-metylisoxazol-4-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl)metanon

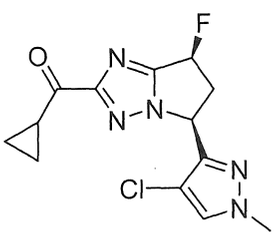
Natri bohydrua (3,30g, 84mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 1-[5-bromo-1-(2-trimetylsilyletoxymetyl)-1,2,4-triazol-3-yl]-3-(5-metylisoxazol-4-yl) propan-1,3-dion (2,4g, 5,6mmol) trong etanol (110mL) ở nhiệt độ trong phòng. Sau 30 phút, phản ứng được dừng bằng amoni clorua chứa nước bão hòa. Các chất bay hơi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn thô được hòa tan trong isopropyl axetat và được pha loãng với nước. Lớp nước được chiết bằng isopropyl axetat (4 x 100mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được làm khô bằng natri sulfat, được cô và phần cặn thô được đưa vào bước tiếp theo mà không tinh chế thêm. LCMS $R_T$ = 1,27 phút, *m/z* = 432,9 $[M + H]^+$. Axit sulfuric (10mL) được bổ sung vào phần cặn thô và phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 100°C trong 2 giờ. Sau khi làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng với nước. Natri hydroxit (3M trong nước) được bổ sung vào cho đến khi lớp nước có tính kiềm. Lớp nước được chiết bằng isopropyl axetat (3 x 100mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được làm khô bằng natri sulfat, được cô và phần cặn thô được đưa vào bước tiếp theo mà không tinh chế thêm. Dietylamino lưu huỳnh triflorua (0,470mL, 3,37mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa phần cặn thô trong diclometan (8,4mL) ở nhiệt độ trong phòng. Sau 20 phút, natri bicarbonat (2,0g) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với nước và isopropyl axetat. Nước muối được bổ sung vào và lớp nước được chiết bằng isopropyl axetat (4 x 20mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được làm khô bằng natri sulfat, được cô và phần cặn thô (0,110g, 0,383mmol) được đưa vào phản ứng tiếp theo mà không tinh chế thêm. LCMS $R_T$ = 1,02 phút, *m/z* = 286,8 $[M + H]^+$. Isopropylmagie clorua (2,0M trong THF, 0,38mL, 0,766mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa phần cặn thô và N-metoxy-N-metylxyclopropancarboxamit (0,153g, 1,15mmol) trong THF (3,8mL) ở nhiệt độ 0°C. Sau 5 phút, hỗn hợp phản ứng được để ấm lên đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 20 phút nữa. Nước được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được pha loãng với isopropyl axetat. Lớp nước được chiết bằng isopropyl axetat (4 x 20mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được làm khô bằng natri sulfat, được cô và phần cặn thô được tinh chế bằng phương pháp SFC điều chế để thu được hỗn hợp đồng phân không đối quang của xyclopropyl(7-flo-5-(5-metylisoxazol-4-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl)metanon (1,26mg, 0,0046mmol). LCMS $R_T$ = 3,63 phút, *m/z* =

277,1 $[M + H]^+$.

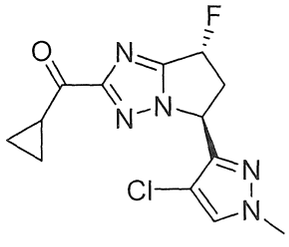
Thông tin SFC điều chế: Cột: Chiracel OX 5µm, (150 x 21,2 mm), Pha động: Cacbon Dioxit (A)/Metanol (B) Chương trình rửa giải đẳng dòng: 20% B Tốc độ dòng chảy: 70 mL/phút, Nhiệt độ cột: 40°C, Bước sóng: 220 nm

Phương pháp 120

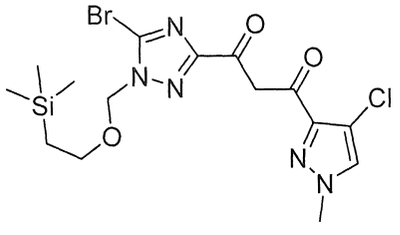
Ví dụ 154 và 155



và



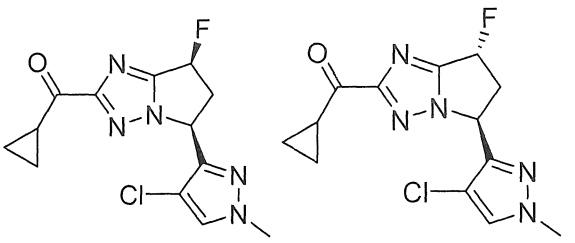
((5S,7S)-5-(4-clo-1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-7-flo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl)(xyclopropyl)metanon và ((5S,7R)-5-(4-clo-1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-7-flo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl)(xyclopropyl)metanon



Bước 1: 1-(5-bromo-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(4-clo-1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)propan-1,3-dion

Lithi bis(trimetylsilyl)amit (1,0M trong THF, 5,9mL, 5,9mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa metyl 5-bromo-1-(2-trimetylsilyletoxymetyl)-1,2,4-triazol-3-carboxylat (2,0g, 5,9mmol) và 1-(4-clo-1-metyl-pyrazol-3-yl)etanon (0,940g, 5,9mmol) trong THF (40mL) ở nhiệt độ 0°C. Sau 5 phút, hỗn hợp phản ứng được để ấm lên đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 30 phút nữa. Nước được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được pha loãng với isopropyl axetat. Dung dịch axit xitric chứa nước 10% được bổ sung để điều chỉnh độ pH đến 2. Lớp nước được chiết bằng isopropyl axetat (2 x 200mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được làm khô bằng natri sulfat, được cô và phần cặn thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh (silica isopropyl axetat 0% đến 100% - heptan) để thu được 1-[5-bromo-1-(2-trimetylsilyletoxymetyl)-1,2,4-triazol-3-yl]-3-(4-clo-1-metyl-pyrazol-3-yl)propan-1,3-dion (2,40g, 5,19mmol, hiệu suất 87%).

LCMS $R_T$ = 1,68 phút, *m/z* = 461,9 $[M + H]^+$.



Bước 2: ((5S,7S)-5-(4-clo-1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-7-flo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl)(xyclopropyl)metanon và ((5S,7R)-5-(4-clo-1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-7-flo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl)(xyclopropyl)metanon

Natri bohydrua (3,10g, 78mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 1-[5-bromo-1-(2-trimetylsilyletoxymetyl)-1,2,4-triazol-3-yl]-3-(4-clo-1-metyl-pyrazol-3-yl)propan-1,3-dion (2,4g, 5,2mmol) trong etanol (100mL) ở nhiệt độ trong phòng. Sau 30 phút, phản ứng được dừng bằng amoni clorua chứa nước bão hòa. Các chất bay hơi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Dung dịch được hòa tan trong isopropyl axetat và được pha loãng với nước. Lớp nước được chiết bằng isopropyl axetat (4 x 100mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được làm khô bằng natri sulfat, được cô và phần cặn thô được đưa vào bước tiếp theo mà không tinh chế thêm. Axit sulfuric (10mL) được bổ sung vào phần cặn thô và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 100°C trong 2 giờ. Sau khi làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng với nước. Natri hydroxit (3M trong nước) được bổ sung vào cho đến khi lớp nước có tính kiềm. Lớp nước được chiết bằng isopropyl axetat (3 x 100mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được làm khô bằng natri sulfat, được cô và phần cặn thô được đưa vào bước tiếp theo mà không tinh chế thêm.

Dietylamino lưu huỳnh triflorua (1,5mL, 10mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa phần cặn thô trong diclometan (26mL) ở nhiệt độ trong phòng. Sau 20 phút, natri bicarbonat (2,0g) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với nước và isopropyl axetat. Nước muối được bổ sung vào và lớp nước được chiết bằng isopropyl axetat (4 x 50mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được làm khô bằng natri sulfat, được cô và phần cặn thô (0,40g, 1,25mmol) được đưa vào phản ứng tiếp theo mà không tinh chế thêm. Isopropylmagie clorua (2,0M trong THF, 1,2mL, 2,50mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa phần cặn thô và N-metoxy-N-metylxyclopropancarboxamit (0,498g, 3,74mmol) trong THF (12,5mL) ở nhiệt độ 0°C. Sau 5 phút, hỗn hợp phản ứng được để

ấm lên đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 20 phút nữa. Nước được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được pha loãng với isopropyl axetat. Lớp nước được chiết bằng isopropyl axetat (4 x 20mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được làm khô bằng natri sulfat, được cô và phần cặn thô được tinh chế bằng phương pháp SFC điều chế để thu được hợp chất phân bố tùy ý ((5S,7S)-5-(4-clo-1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-7-flo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl)(xyclopropyl)metanon (8,4mg, 0,027mmol) và ((5S,7R)-5-(4-clo-1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-7-flo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl)(xyclopropyl)metanon (38,8mg, 0,125mmol).

((5S,7S)-5-(4-clo-1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-7-flo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl)(xyclopropyl)metanon. $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8,03 (s, 1H), 6,23 (ddd, $J$ = 56,8, 7,8, 3,3 Hz, 1H), 5,70 (ddd, $J$ = 8,4, 6,5, 5,0 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,72 (ddt, $J$ = 16,3, 14,6, 8,1 Hz, 1H), 3,02-2,82 (m, 2H), 1,14-0,99 (m, 4H). LCMS $R_T$ = 3,86 phút, $m/z$ = 310,0 $[M + H]^+$.

Thông tin SFC điều chế: Cột: Chiralpak IB-N 5µm, (150 x 21,2 mm), Pha động: Cacbon Dioxit (A)/Amoni Hydroxit 0,1% trong metanol (B), Chương trình rửa giải đẳng dòng: 20% B

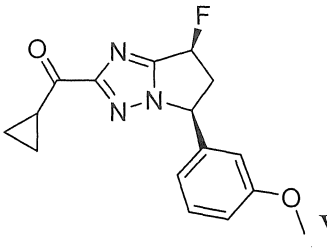
Tốc độ dòng chảy: 70 mL/phút, Nhiệt độ cột: 40°C, Bước sóng: 225 nm

((5S,7R)-5-(4-clo-1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-7-flo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl)(xyclopropyl)metanon. $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8,03 (s, 1H), 6,58-6,22 (m, 1H), 6,04 (ddd, $J$ = 7,4, 6,1, 3,1 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,46-3,21 (m, 2H), 2,97 (tt, $J$ = 7,6, 4,8 Hz, 1H), 1,14-1,00 (m, 4H). LCMS $R_T$ = 4,01 phút, $m/z$ = 310,0 $[M + H]^+$.

Thông tin SFC điều chế: Cột: Chiralpak IB-N 5µm, (150 x 21,2 mm), Pha động: Cacbon Dioxit (A)/Amoni Hydroxit 0,1% trong metanol (B), Chương trình rửa giải đẳng dòng: 20% B

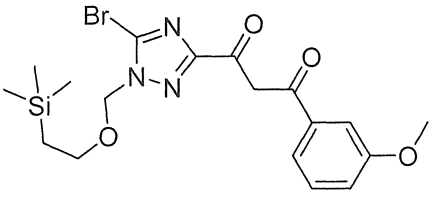
Tốc độ dòng chảy: 70 mL/phút, Nhiệt độ cột: 40°C, Bước sóng: 225 nm.

Phương pháp 121



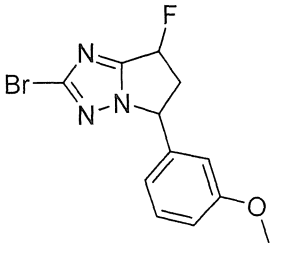
Ví dụ 156

Xyclopropyl((5S,7S)-7-flo-5-(3-metoxyphenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4] triazol-2-yl)metanon



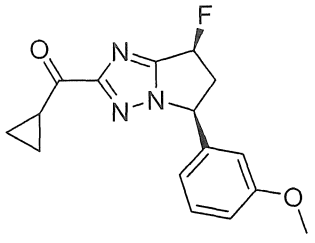
Bước 1: 1-(5-bromo-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-1,2,4-triazol-3-yl)-3-(3-metoxyphenyl)propan-1,3-dion

Lithi bis(trimetylsilyl)amit (1,0M trong THF, 14mL, 14mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa metyl 5-bromo-1-(2-trimetylsilyletoxymetyl)-1,2,4-triazol-3-carboxylat (3,00g, 8,9mmol) và 1-(3-metoxyphenyl)etanon (2,0mL, 14mmol) trong THF (59mL) ở nhiệt độ 0°C. Sau 5 phút, hỗn hợp phản ứng được để ấm lên đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 30 phút nữa. Nước được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được pha loãng với isopropyl axetat. Dung dịch axit xitric chứa nước 10% được bổ sung vào để điều chỉnh độ pH đến 2. Lớp nước được chiết bằng isopropyl axetat (2 x 200mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được làm khô bằng natri sulfat, được cô và phần cặn thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh (silica isopropyl axetat 0% đến 100% - heptan) 1-[5-bromo-1-(2-trimetylsilyletoxymetyl)-1,2,4-triazol-3-yl]-3-(3-metoxyphenyl)propan-1,3-dion (4,10g, 9,02mmol, hiệu suất 100% - Sản phẩm được làm nhiễm tạp 1-(3-metoxyphenyl)etenon). LCMS $R_T$ = 1,80 phút, *m/z* = 453,9 $[M + H]^+$.



Bước 2: 2-bromo-7-flo-5-(3-metoxyphenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4] triazol

Natri bohydrua (5,30g, 140mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 1-[5-bromo-1-(2-trimetylsilyletoxymetyl)-1,2,4-triazol-3-yl]-3-(3-metoxyphenyl)propan-1,3-dion (4,1g, 9,0mmol) trong etanol (180mL) ở nhiệt độ trong phòng. Sau 30 phút, amoni clorua chứa nước bão hòa được bổ sung vào. Các chất bay hơi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn thô được hòa tan trong isopropyl axetat và được pha loãng với nước. Lớp nước được chiết bằng isopropyl axetat (4 x 100mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được làm khô bằng natri sulfat, được cô và phần cặn thô được đưa vào bước tiếp theo mà không tinh chế thêm. LCMS $R_T$ = 1,40 phút, *m/z* = 357,9 $[M + H]^+$. Axit sulfuric (10mL) được bổ sung vào dung dịch chứa phần cặn thô và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 100°C trong 2 giờ. Sau khi làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng với nước. Natri hydroxit (3M trong nước) được bổ sung cho đến khi lớp nước có tính kiềm. Lớp nước được chiết bằng isopropyl axetat (3 x 100mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được làm khô bằng natri sulfat, được cô và phần cặn thô được đưa vào bước tiếp theo mà không tinh chế thêm. LCMS $R_T$ = 1,02 phút, *m/z* = 309,8 $[M + H]^+$. Dietylamino lưu huỳnh triflorua (2,50mL, 17,9mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa phần cặn thô trong diclometan (89mL) ở nhiệt độ trong phòng. Sau 20 phút, natri bicarbonat (5,0g) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với nước và isopropyl axetat. Nước muối được bổ sung vào và lớp nước được chiết bằng isopropyl axetat (4 x 100mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được làm khô bằng natri sulfat, được cô và phần cặn thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh (silica, isopropyl axetat 0% đến 100% - heptan) để thu được 2-bromo-7-flo-5-(3-metoxyphenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol (50mg, 0,160mmol, hiệu suất 1,79%). $^1$H NMR (400 MHz, Clorofom-*d*) δ 7,35-7,26 (m, 1H), 6,90 (ddd, *J* = 8,3, 2,5, 0,9 Hz, 1H), 6,83 (dd, *J* = 7,6, 1,6 Hz, 1H), 6,76 (t, *J* = 2,1 Hz, 1H), 5,97 (ddd, *J* = 56,0, 7,1, 1,8 Hz, 1H), 5,39 (t, *J* = 9,1 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,64-3,46 (m, 1H), 2,96-2,80 (m, 1H). LCMS $R_T$ = 1,16 phút, *m/z* = 311,8 $[M + H]^+$.

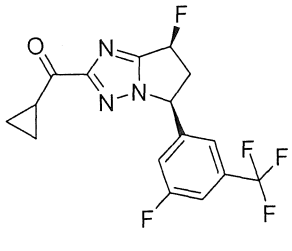


Bước 3: Xyclopropyl((5S,7S)-7-flo-5-(3-metoxyphenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl)metanon

Isopropylmagie clorua (2,0M trong THF, 0,24mL, 0,481mmol) được bổ sung từng giọt vào dung dịch chứa (5S,7S)-2-bromo-7-flo-5-(3-metoxyphenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol (50mg, 0,160mmol) và N-metoxy-N-metylxyclopropancarboxamit (64mg, 0,481mmol) trong THF (1,6mL) ở nhiệt độ 0°C trong 15 phút. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được cho khuấy ở nhiệt độ này trong 1 giờ. Amoni clorua chứa nước bão hòa được bổ sung vào. Lớp nước được chiết bằng isopropyl axetat (2 x 20mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được cô và phần cặn thô được tinh chế bằng phương pháp SFC điều chế để thu được hợp chất phân bố tùy ý xyclopropyl-[(5S,7S)-7-flo-5-(3-metoxyphenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon (2,35mg, 0,0078mmol, hiệu suất 5%). LCMS $R_T$ = 4,92 phút, *m/z* = 302,1 $[M + H]^+$.

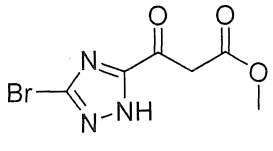
Thông tin SFC điều chế: Cột: Xenluloza-1 5µm, (150 x 21,2 mm), Pha động: Cacbon Dioxit (A)/Metanol (B), Chương trình rửa giải, đẳng dòng: 15% B Tốc độ dòng chảy: 70 mL/phút, Nhiệt độ cột: 40°C, Bước sóng: 220 nm

Phương pháp 122



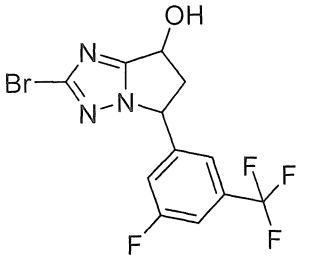
Ví dụ 157

Xyclopropyl((5S,7S)-7-flo-5-(3-flo-5-(triflometyl)phenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl)metanon



Bước 1: metyl 3-(3-bromo-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-3-oxo-propanoat

Lithi bis(trimetylsilyl)amit (1,0M trong THF, 194mL, 194mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa metyl 3-bromo-1H-1,2,4-triazol-5-carboxylat (20,0g, 97,1mmol) và metyl axetat (15,5mL, 194mmol) trong THF (324mL) ở nhiệt độ -20°C. Sau khi bổ sung, hỗn hợp phản ứng được để ấm lên đến nhiệt độ trong phòng và khuấy qua đêm. Độ pH của hỗn hợp phản ứng được điều chỉnh đến pH = 1 bằng cách bổ sung axit xitric chứa nước 10%. Lớp nước được chiết bằng isopropyl axetat (3 x 200mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được làm khô bằng natri sulfat, được cô và phần cặn thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh (silica, isopropyl axetat 0% đến 100% - heptan) để thu được metyl 3-(3-bromo-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-3-oxo-propanoat (15,4g, 62,1mmol, hiệu suất 64,0%). LCMS $R_T$ = 0,91 phút, *m/z* = 247,7 $[M + H]^+$.

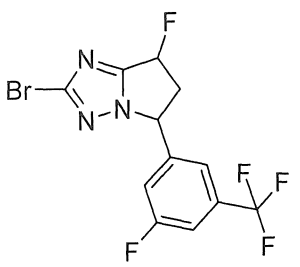



Bước 2: 2-bromo-5-(3-flo-5-(triflometyl)phenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4] triazol-7-ol

Piperidini axetat (0,250g, 1,6mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa metyl 3-(3-bromo-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-3-oxo-propanoat (2,00g, 8,1mmol) và 3-flo-5-(triflometyl)benzaldehyt (1,2mL 8,1mmol) trong benzen (8,1mL). Phản ứng được trang bị bẫy Dean-Stark và thiết bị ngưng hồi lưu và được gia nhiệt ở nhiệt độ hồi lưu trong 3 giờ. Sau khi làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng với nước và isopropyl axetat. Lớp nước được chiết bằng isopropyl axetat (3 x 50mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được làm khô bằng natri sulfat, được cô và phần cặn thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh (silica isopropyl axetat 0% đến 100% - heptan) để thu được metyl 2-bromo-5-[3-flo-5-(triflometyl)phenyl]-7-hydroxy-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-6-carboxylat (0,60g, 1,4mmol, hiệu suất 18%) mà được sử dụng ngay trong phản ứng tiếp theo. LCMS $R_T$ = 1,28 phút, *m/z* = 421,8 $[M + H]^+$.

Natri clorua (0,830g, 14mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa phần cặn thô trong dimetyl sulfoxit (4,7mL) và nước (0,47mL). Sau đó hỗn hợp phản ứng này được

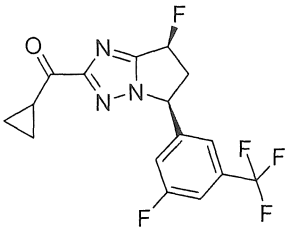
gia nhiệt ở nhiệt độ 120°C trong 15 phút, tại thời điểm đó hỗn hợp phản ứng được đặt trong bể nước có nhiệt độ phòng và natri bohydrua (0,270g, 7,1mmol) được bổ sung vào. Sau 10 phút, amoni clorua chứa nước bão hòa được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được pha loãng với nước và isopropyl axetat. Lớp nước được chiết bằng isopropyl axetat (3 x 20mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được làm khô bằng natri sulfat, được cô và phần cặn thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh (silica, isopropyl axetat 0% đến 100% - heptan) để thu được 2-bromo-5-[3-flo-5-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-7-ol (0,320g, 0,874mmol, hiệu suất 61%). $^1$H NMR (400 MHz, Clorofom-*d*) hỗn hợp tỷ lệ 3:1 của các chất đồng phân không đối quang δ 7,45 (s, 1H), 7,39-7,25 (m, 2H), 5,46-5,35 (m, 2H), 3,63-3,49 (m, 0,75H), 3,18 (ddd, *J* = 14,3, 7,5, 2,5 Hz, 0,25 H), 2,90 (ddd, *J* = 14,2, 7,1, 6,1 Hz, 0,25H), 2,66 (ddd, *J* = 14,5, 3,9, 3,0 Hz, 0,75H). LCMS $R_T$ = 1,19 phút, *m/z* = 365,8 $[M + H]^+$.




Bước 3: 2-bromo-7-flo-5-(3-flo-5-(triflometyl)phenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol

Dietylamino lưu huỳnh triflorua (0,230mL, 1,75mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 2-bromo-5-[3-flo-5-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-7-ol (0,320g, 0,874mmol) trong diclometan (17,5mL) ở nhiệt độ 40°C. Sau 10 phút, natri bicarbonat chứa nước bão hòa được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với nước và diclometan. Lớp nước được chiết bằng diclometan (3 x 20mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được làm khô bằng natri sulfat, được cô và phần cặn thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh (silica, isopropyl axetat 0% đến 100% - heptan) để thu được 2-bromo-7-flo-5-[3-flo-5-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol (0,250g, 0,679mmol, hiệu suất 78%). $^1$H NMR (400 MHz, Clorofom-*d*) hỗn hợp tỷ lệ 3:1 của các chất đồng phân không đối quang δ 7,42-7,33 (m, 1H), 7,27 (d, *J* = 12,2 Hz, 1H), 7,15-7,04 (m, 1H), 6,14-5,88 (m, 1H), 5,72 (td, *J* = 6,8, 3,6 Hz, 0,75H), 5,60-5,44 (m, 0,25H), 3,70-3,52 (m, 0,25H), 3,41 (dddd, *J* = 22,4, 15,3, 7,0, 1,3 Hz, 0,75H), 3,01-2,80 (m, 1H). LCMS $R_T$ = 1,35 phút, *m/z* = 367,7

$[M + H]^+$.

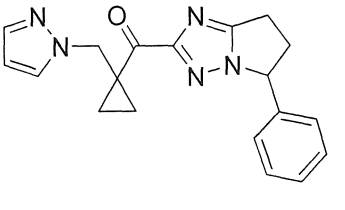


Bước 4: Xyclopropyl((5S,7S)-7-flo-5-(3-flo-5-(triflometyl)phenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl)metanon

Isopropylmagie clorua (2,0M trong THF, 1,0mL, 2,04mmol) được bổ sung từng giọt vào dung dịch chứa N-metoxy-N-metylxyclopropancarboxamit (0,271g, 2,04mmol) và 2-bromo-7-flo-5-[3-flo-5-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol (0,250g, 0,679mmol) trong THF (6,8mL) ở nhiệt độ 0°C trong 15 phút. Sau 1 giờ amoni clorua chứa nước bão hòa được bổ sung vào. Lớp nước được chiết bằng isopropyl axetat (2 x 20mL). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được cô và phần cặn thô được tinh chế bằng phương pháp SFC điều chế để thu được hợp chất phân bố tùy ý xyclopropyl-[7-flo-5-[3-flo-5-(triflometyl)phenyl]-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon (3,47mg, 0,0097mmol, hiệu suất 1,4%). $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7,76 (dt, $J$ = 8,8, 2,1 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,47 (dt, $J$ = 9,4, 1,9 Hz, 1H), 6,26 (ddd, $J$ = 56,2, 7,0, 2,1 Hz, 1H), 5,89 (ddd, $J$ = 8,9, 6,2, 3,4 Hz, 1H), 3,86-3,66 (dddd, $J$ = 25,2, 15,4, 8,5, 7,1 Hz, 1H), 3,09-2,93 (m, 1H), 2,83 (dddd, $J$ = 26,1, 15,2, 3,4, 2,2 Hz, 1H), 1,16-0,99 (m, 4H). LCMS $R_T$ = 5,51 phút, $m/z$ = 358,1 $[M + H]^+$.

Thông tin SFC điều chế: Cột: Whelko-01 5µm, (150 x 21,2 mm), Pha động: Cacbon Dioxit (A)/Metanol (B), Chương trình rửa giải đẳng dòng: 20% B Tốc độ dòng chảy: 70 mL/phút, Nhiệt độ cột: 40°C, Bước sóng: 220 nm.

Phương pháp 123



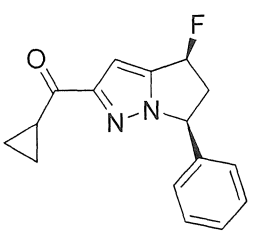
Ví dụ 158

(1-((1H-pyrazol-1-yl)metyl)xyclopropyl)(5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl)metanon

(1-((1H-pyrazol-1-yl)metyl)xyclopropyl)(5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl)metanon được điều chế từ axit (1R,2R)-2-(1-metylpyrazol-4-yl)xyclopropancarboxylic theo Phương pháp 2 và Phương pháp 3. Phần cặn thô được tinh chế thêm bằng phương pháp HPLC điều chế (Gemini-NX C18 50x30 mm, 5µm, 20-60% của axit formic 0,1% trong nước/Axetonitril) để thu được sản phẩm cuối cùng (20,2mg, 32%) ở dạng chất rắn màu trắng. $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7,57 (d, $J$ = 2,2 Hz, 1H), 7,44-7,30 (m, 4H), 7,26-7,18 (m, 2H), 6,16 (d, $J$ = 2,2 Hz, 1H), 5,60 (dd, $J$ = 8,3, 5,8 Hz, 1H), 4,63 (q, $J$ = 14,4 Hz, 2H), 3,22-2,81 (m, 2H), 2,61-2,28 (m, 1H), 1,70-1,53 (m, 2H), 1,35-1,13 (m, 3H). LCMS $R_T$ = 4,31 phút, m/z = 334,2 $(M+H)^+$. LCMS (axetonitril 5 đến 95% trong nước + axit formic 0,1% trong 10 phút) thời gian lưu lại 4,31 phút, ESI+ trên thực tế [M+H] = 334,2

Tinh chế SFC bổ sung và các điều kiện phân tích:

SFC 1

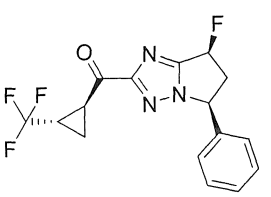



Ví dụ 159

Xyclopropyl((4S,6S)-4-flo-6-phenyl-5,6-dihydro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-2-yl)metanon

Hợp chất phân bố tùy ý xyclopropyl((4S,6S)-4-flo-6-phenyl-5,6-dihydro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-2-yl)metanon (7,9mg, hiệu suất 55%). 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,46-7,28 (m, 3H), 7,28-7,07 (m, 2H), 6,94 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,34-5,96 (m, 1H), 5,88-5,51 (m, 1H), 2,94-2,75 (m, 1H), 2,76-2,55 (m, 1H), 2,07 (s, 1H), 1,04-0,74 (m, 4H). LC-MS $R_T$ = 5,11 phút, *m/z* = 271,1 $(M+H)^+$.

SFC 2

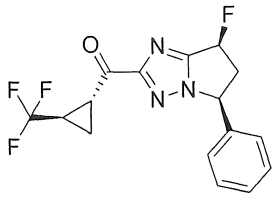



Ví dụ 160

[rac-(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]-[rac-(1S,2S)-2-(triflometyl)xyclopropyl]metanon

Hợp chất phân bố tùy ý [rac-(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]-[rac-(1S,2S)-2-(triflometyl)xyclopropyl]metanon (4,2mg, hiệu suất 31%). 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,59-7,08 (m, 5H), 6,50-6,06 (m, 1H), 5,93-5,55 (m, 1H), 3,76-3,25 (m, 1H), 2,58 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 1,88-1,15 (m, 2H). LC-MS $R_T$ = 5,36 phút, *m/z* = 340,1 $(M+H)^+$.

SFC 3

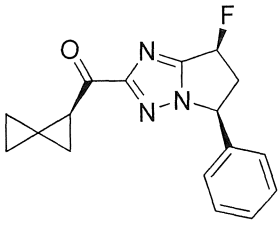


Ví dụ 161

[rac-(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]-[rac-(1R,2R)-2-(triflometyl)xyclopropyl]metanon

Hợp chất phân bố tùy ý [rac-(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]-[rac-(1R,2R)-2-(triflometyl)xyclopropyl]metanon (12,2mg, hiệu suất 89%). 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,50-7,13 (m, 5H), 6,51-6,05 (m, 1H), 5,93-5,49 (m, 1H), 3,90-3,54 (m, 1H), 2,84-2,59 (m, 1H), 2,62-2,53 (m, 1H), 2,07 (s, 1H), 1,64-1,26 (m, 2H). LC-MS $R_T$ = 5,40 phút, *m/z* = 340,1 $(M+H)^+$.

SFC 4

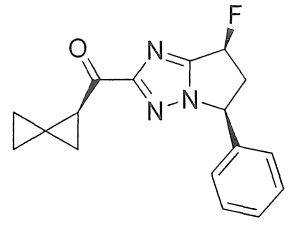


Ví dụ 162

[rac-(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]-[rac-(2S)-spiro[2.2]pentan-2-yl]metanon.

Hợp chất phân bố tùy ý [rac-(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]-[rac-(2S)-spiro[2.2]pentan-2-yl]metanon (3,2mg, hiệu suất 39%). LC-MS $R_T$ = 4,95 phút, *m/z* = 298,1 $(M+H)^+$.

SFC 5



Ví dụ 163

[rac-(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]-[rac-(2R)-spiro[2.2]pentan-2-yl]metanon

Hợp chất phân bố tùy ý [rac-(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]-[rac-(2R)-spiro[2.2]pentan-2-yl]metanon (x mg, hiệu suất x%). LC-MS $R_T$ = 4,94 phút, *m/z* = 298,1 (M+H).

| Phương pháp* | Công cụ | Dung môi A | Dung môi B | % B ban đầu | % B cuối cùng | λ/nM | cột | Kích thước cột | Tốc độ dòng chảy |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SFC 1 Phân tích Pic 1 R.T = 0,693 phút | Waters UPC | Cacbon Dioxit | MeOH w/ 0,1% $NH_4OH$ | 10 | 10 | 220 | Chiralpak IB-N | | |
| SFC 1 Điều chế Pic 1 | PIC 200 Chiral | Cacbon Dioxit | MeOH w/ 0,1% $NH_4OH$ | 15 | 15 | 236 | Chiralpak IB-N | 150 x 21,2 mm, 5µM | 70 |
| SFC 2 Phân tích Pic 2 0,900 phút | Waters UPC | Cacbon Dioxit | MeOH w/ 0,1% $NH_4OH$ | 25 | 25 | 220 | Whelk-O1 S,S | | |
| SFC 2 Điều chế Pic 2 | PIC 200 Chiral | Cacbon Dioxit | MeOH w/ 0,1% $NH_4OH$ | 30 | 30 | 220 | Whelk-O1 S,S | 150 x 21,2 mm, 5µM | 70 |
| SFC 3 Phân tích Pic 1 0,790 phút | Waters UPC | Cacbon Dioxit | MeOH w/ 0,1% $NH_4OH$ | 25 | 25 | 220 | Whelk-O1 S,S | | |
| SFC 3 Điều chế Pic 1 | PIC 200 Chiral | Cacbon Dioxit | MeOH w/ 0,1% $NH_4OH$ | 30 | 30 | 220 | Whelk-O1 S,S | 150 x 21,2 mm, 5µM | 70 |
| SFC 4 Điều chế Pic 1 | PIC 200 Chiral | Cacbon Dioxit | MeOH | 15 | 15 | 230 | Xenluloza-1 | 150 x 21,2 mm, 5µM | 70 |

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SFC 5 Điều chế Pic 2 | PIC 200 Chiral | Cacbon Dioxit | MeOH | 15 | 15 | 230 | Chiralpak AD | 150 x 21,2 mm, 5µM | 70 |

*Tất cả các nhiệt độ cột đều là 40°C ngoại trừ SFC 1 điều chế, nhiệt độ là 30°C.

Thử nghiệm ức chế RIP1 kinaza (thử nghiệm hóa sinh)

Hợp chất theo sáng chế được thử nghiệm về khả năng của chúng trong việc ức chế hoạt tính RIP1K như được mô tả dưới đây.

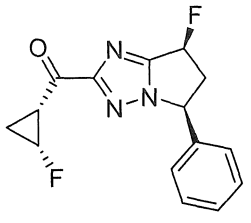
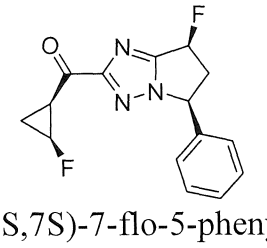
Thử nghiệm enzym: Khả năng của kinaza protein tương tác thụ thể (RIPK1) trong việc xúc tác quá trình thủy phân adenosin-5′-triphosphat (ATP) được theo dõi bằng cách sử dụng thử nghiệm Transcreener ADP (adenosin-5′-diphosphat) (BellBrook Labs). Miền kinaza RIP1 người đã được tinh chế (2-375) (50nM) thu được từ hệ biểu hiện tế bào côn trùng nhiễm baculovirut được ủ cùng với hợp chất thử nghiệm trong 2 giờ trong dung dịch đệm Hepes 50mM (độ pH = 7,5) chứa $MgCl_2$ 30mM, dithiothreitol 1mM, ATP 50µM, Brij-35 0,002%, và dimetyl sulfoxit (DMSO) 0,5%. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội bằng cách bổ sung 1X dung dịch đệm chặn Bell Brooks B (Hepes 20mM (độ pH = 7,5), axit etylendiamintetraaxetic 40mM và Brij-35 0,02%) chứa thêm EDTA 12mM và kháng thể ADP2 55ug/mL và chất đánh dấu ADP-AlexaFluor® 633 4nM. Chất đánh dấu liên kết với kháng thể này được di chuyển nhờ ADP được tạo ra trong suốt phản ứng RIP1K, gây giảm mức phân cực phát quang đo được bằng phương pháp kích thích laze ở bước sóng 633 nm với bộ đọc dạng vi đĩa FP M1000. Hoạt tính riêng phần được vẽ sơ đồ dựa vào nồng độ vật phẩm thử nghiệm. Sử dụng phần mềm Genedata Screener (Genedata; Basel, Thụy Sĩ), dữ liệu được khớp với hằng số ức chế biểu kiến liên kết chặt chẽ ($K_i^{app}$) của đẳng thức Morrison [Williams, J.W. and Morrison, J. F. (1979) The kinetics of reversible tight-binding inhibition. *Methods Enzymol* 63: 437-67]. Đẳng thức sau được sử dụng để tính hoạt tính riêng phần và $K_i^{app}$:

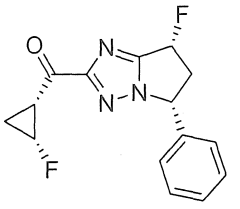
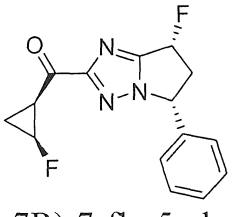
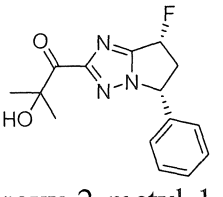
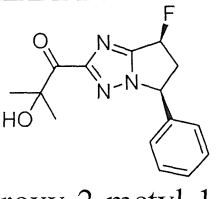
$$\text{Hoạt tính riêng phần} = \frac{v_i}{v_o} = 1 - \frac{([E]_T + [I]_T + K_i^{app}) - \sqrt{([E]_T + [I]_T + K_i^{app})^2 - 4[E]_T[I]_T}}{2[E]_T}$$

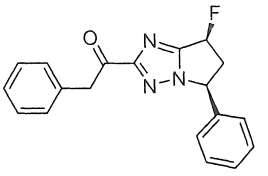
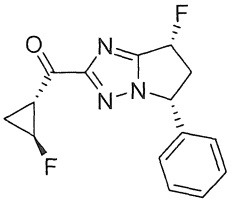
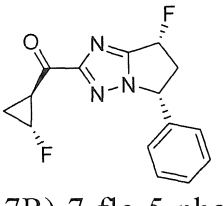
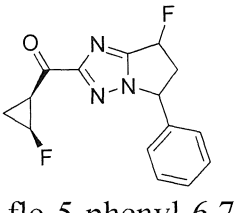
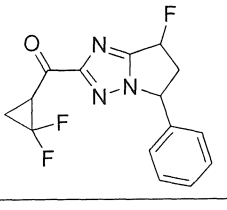
Trong đó $[E]_T$ và $[I]_T$ là tổng nồng độ của enzym hoạt tính và vật phẩm thử nghiệm, một cách tương ứng.

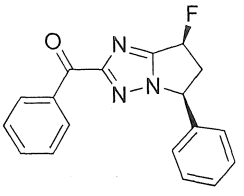
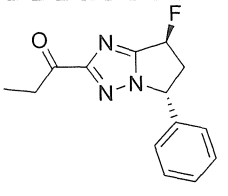
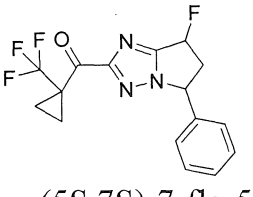
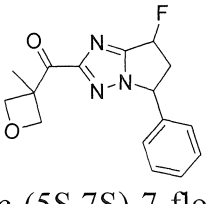
Các hợp chất lấy làm ví dụ theo sáng chế được nêu trong bảng 1 và bảng 2 cùng với đặc điểm lý hóa của chúng và dữ liệu hoạt tính ức chế kinaza *RIP1 in vitro*. "Phương pháp" trong cột thứ nhất của mỗi bảng dùng để chỉ (các) phương pháp tổng hợp được sử dụng để điều chế mỗi hợp chất như được thể hiện trong các Ví dụ ở trên. Trong một số ví dụ, thời gian lưu lại trong cột không đối xứng (phút) được nêu đối với một số chất đồng phân lập thể nhất định. Trừ khi có quy định khác, hóa học lập thể được thể hiện trong mỗi cấu trúc là cấu trúc tương đối của từng chất đồng phân lập thể đơn lẻ, và cấu trúc tuyệt đối (tức là, "R" và/hoặc "S") được phân bố tùy ý. Theo một số phương án, khi phương pháp này được mô tả là bao gồm bước tách các chất đồng phân lập thể, thì từng chất đồng phân lập thể đơn lẻ của hợp chất trong bảng 1 hoặc bảng 2 được cung cấp.

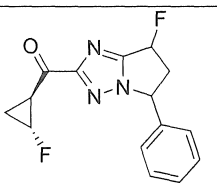
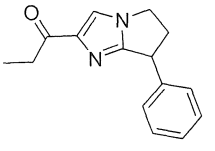
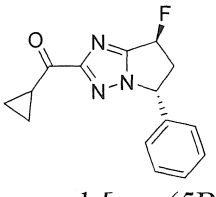
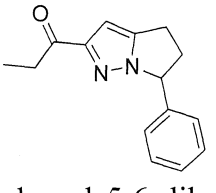
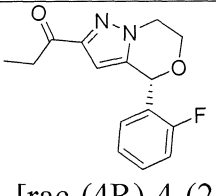
Bảng 1

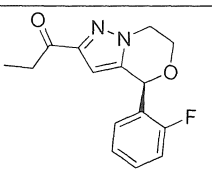
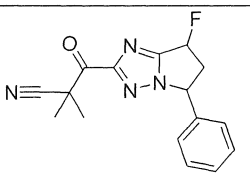
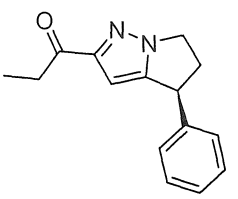
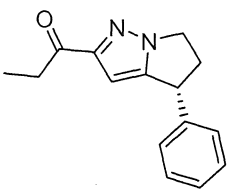
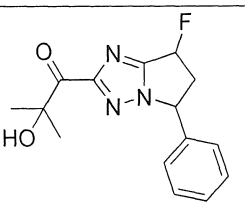
| $K_i$ (uM) Phương pháp | Ví dụ số | Cấu trúc | $^1$H NMR | MS (m/z) R.T. |
|---|---|---|---|---|
| 0,014<br><br>Phương pháp 1 | 1 |  <br>((5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl)((1R,2R)-2-floxyclopropyl)metanon | $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 7,44-7,39 (m, 3H), 7,30-7,28 (m, 2H), 6,20-6,18 (m, 0,5H), 6,06-6,04 (m, 0,5H), 5,65-5,64 (m, 1H), 5,04-5,02 (m, 0,5H), 4,90-4,87 (m, 0,5H), 3,80-3,74 (m, 1H), 3,25-3,21 (m, 1H), 2,88-2,81 (m, 1H), 2,03-1,96 (m, 1H), 1,34-1,28 (m, 1H). | 290,1<br>1,654<br>phút |
| 0,053<br><br>Phương pháp 1 | 2 |  <br>((5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl)((1S,2S)-2-floxyclopropyl)metanon | $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 7,44-7,38 (m, 3H), 7,30-7,28 (m, 2H), 6,21-6,18 (m, 0,5H), 6,06-6,05 (m, 0,5H), 5,66-5,65 (m, 1H), 5,05-5,04 (m, 0,5H), 4,90-4,87 (m, 0,5H), 3,82-3,74 (m, 1H), 3,23-3,20 (m, 1H), 2,88-2,82 (m, 1H), 2,02-1,96 (m, 1H), 1,34-1,30 | 290,1<br>1,662<br>phút, |

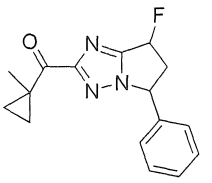
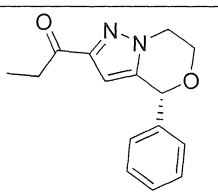
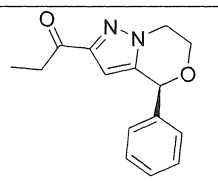
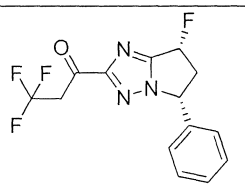
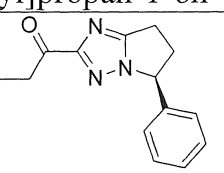
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| >10<br><br>Phương pháp 2 | 3 |  <br>((5R,7R)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl)((1R,2R)-2-floxyclopropyl)metanon | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,44-7,37 (m, 3H), 7,28-7,27 (m, 2H), 6,13-6,11 (m, 1H), 5,99-5,97 (m, 1H), 5,53-5,50 (m, 1H), 3,69-3,63 (m, 1H), 3,27-3,23 (m, 1H), 3,03-2,96 (m, 1H), 2,23-2,16 (m, 1H), 1,29-1,24 (m, 1H). | 289,9<br>0,849<br>phút |
| >10<br><br>Phương pháp 2 | 4 |  <br>((5R,7R)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl)((1S,2S)-2-floxyclopropyl)metanon | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,44-7,39 (m, 3H), 7,28-7,27 (m, 2H), 6,13-6,11 (m, 1H), 5,99-5,97 (m, 1H), 5,53-5,49 (m, 1H), 3,69-3,61 (m, 1H), 3,27-3,24 (m, 1H), 3,03-2,96 (m, 1H), 2,23-2,15 (m, 1H), 1,29-1,24 (m, 1H). | 289,9<br>0,846<br>phút, |
| 0,023<br><br>Phương pháp SP 5 | 5 |  <br>2-hydroxy-2-metyl-1-[rac-(5R,7R)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]propan-1-on<br>(hóa học lập thể tương đối, không phải tuyệt đối đã biết) | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7,50-7,33 (m, 2H), 7,29-7,14 (m, 2H), 6,40-6,05 (m, 1H), 5,81-5,63 (m, 1H), 5,23 (s, 1H), 2,98-2,56 (m, 1H), 1,51 (s, 3H), 1,48 (s, 3H). | 290,1<br>4,029<br>phút |
| 3,4<br><br>Phương pháp SP 6 | 6 |  <br>2-hydroxy-2-metyl-1-[rac-(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]propan-1-on<br>(hóa học lập thể tương đối, không phải tuyệt đối đã biết) | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7,47-7,31 (m, 3H), 7,30-7,12 (m, 2H), 6,37-6,01 (m, 1H), 5,82-5,53 (m, 1H), 5,23 (s, 1H), 2,85-2,59 (m, 1H), 1,52-1,47 (m, 6H). | 290,1<br>4,029<br>phút |

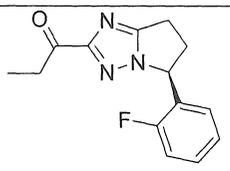
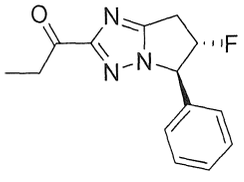
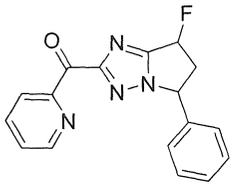
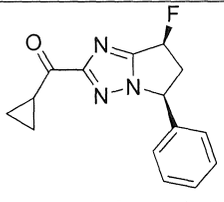
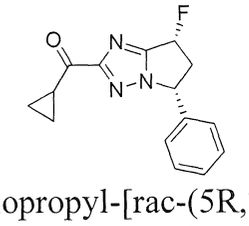
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 0,0122<br><br>Phương pháp 3 | 7 |  <br>2-phenyl-1-[rac-(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]etanon | 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,57-7,15 (m, 10H), 6,25 (ddd, J = 56,4, 7,2, 1,9 Hz, 1H), 5,75 (ddd, J = 9,1, 6,5, 3,0 Hz, 1H), 4,34 (s, 2H), 3,75 (dddd, J = 26,1, 15,5, 8,5, 7,1 Hz, 1H), 2,72 (dddd, J = 26,9, 15,4, 3,2, 1,9 Hz, 1H). | 322,1<br>5,24 phút |
| >10<br><br>Phương pháp 4 | 8 |  <br>((5R,7R)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl)((1R,2S)-2-floxyclopropyl)metanon | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,43-7,39 (m, 3H), 7,28-7,27 (m, 2H), 6,12-5,97 (m, 1H), 5,54-5,50 (m, 1H), 5,03-4,87 (m, 1H), 3,69-3,51 (m, 2H), 3,04-2,97 (m, 1H), 1,70-1,62 (m, 2H). | 289,9<br>0,865<br>phút |
| >10<br><br>Phương pháp 4 | 9 |  <br>((5R,7R)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl)((1S,2R)-2-floxyclopropyl)metanon | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,43-7,39 (m, 3H), 7,28-7,27 (m, 2H), 6,13-5,97 (m, 1H), 5,54-5,51 (m, 1H), 5,02-4,84 (m, 1H), 3,69 - 3,53 (m, 2H), 3,03-2,97 (m, 1H), 1,70-1,63 (m, 2H). | 289,9<br>0,866<br>phút, |
| 0,116<br><br>Phương pháp 5 | 10 |  <br>(7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl)-[rac-(1S,2S)-2-floxyclopropyl]metanon | $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 7,44-7,37 (m, 3H), 7,29-7,27 (m, 2H), 6,19-6,18 (m, 0,5H), 6,04-6,03 (m, 0,5H), 5,67-5,61 (m, 1H), 5,08-4,89 (m, 1H), 3,81-3,70 (m, 1H), 3,26-3,16 (m, 1H), 2,91-2,75 (m, 1H), 2,07-1,90 (m, 1H), 1,36-1,29 (m, 1H) | 290,1<br>1,038<br>phút |
| 0,078<br><br>Phương pháp 6 | 11 |  | $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 7,44-7,39 (m, 3H), 7,30-7,29 (m, 2H), 6,21-6,05 (m, 1H), 5,69-5,64 (m, 1H), | 307,9<br>0,875<br>phút |

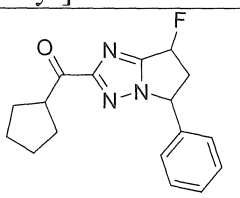
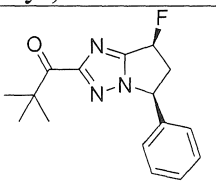
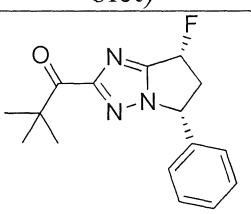
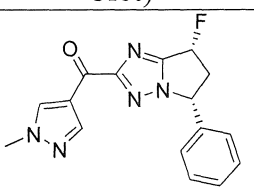
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | (2,2-difloxyclopropyl)-(7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl)metanon | 3,84-3,74 (m, 2H), 2,90-2,82 (m, 1H), 2,32-2,27 (m, 1H), 1,97-1,90 (m, 1H). | |
| 0,0212<br><br>Phương pháp 7 | 12 |  <br>phenyl-[rac-(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon | 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,20-8,12 (m, 2H), 7,74-7,65 (m, 1H), 7,61-7,52 (m, 2H), 7,48-7,33 (m, 3H), 7,32-7,24 (m, 2H), 6,28 (ddd, J = 56,4, 7,2, 1,9 Hz, 1H), 5,78 (ddd, J = 8,5, 6,5, 3,1 Hz, 1H), 3,78 (dddd, J = 25,8, 15,4, 8,5, 7,1 Hz, 1H), 2,74 (dddd, J = 26,7, 15,2, 3,2, 2,0 Hz, 1H). | 308,1<br>5,04 phút |
| 0,193<br><br>Phương pháp 8 | 13 |  <br>1-[rac-(5R,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]propan-1-on | $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 7,44-7,38 (m, 3H), 7,30-7,26 (m, 2H), 6,27-6,26 (m, 0,5H), 6,14-6,12 (m, 0,5H), 5,87-5,84 (m, 1H), 3,44-3,41 (m, 1H), 3,12 –3,02 (m, 3H), 1,16 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). | 260,1<br>0,840<br>phút |
| 0,0112<br><br>Phương pháp 9 | 14 |  <br>(rac-(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl)-[1-(triflometyl)xyclopropyl]metanon | $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 7,43-7,35 (m, 3H), 7,24-7,22 (m, 2H), 6,15-5,99 (m, 1H), 5,61-5,60 (m, 1H), 3,77-3,68 (m, 1H), 2,84-2,77 (m, 1H), 2,27-2,17 (m, 2H), 1,60-1,55 (m, 2H). | 339,9<br>0,933<br>phút, |
| 0,030<br><br>Phương pháp 10 | 15 |  <br>(rac-(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl)-(3-metyloxetan-3-yl)metanon | $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 7,43-7,37 (m, 3H), 7,26-7,23 (m, 2H), 6,17-6,01 (m, 1H), 5,65-5,63 (m, 1H), 5,08-5,03 (m, 2H), 4,52-4,48 (m, 2H), 3,78-3,70 (m, 1H), 2,86-2,76 (m, 1H), 1,75 (s, 3H). | 302,0<br>0,816<br>phút |

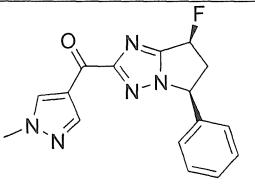
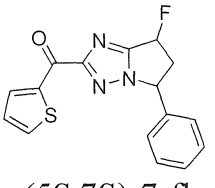
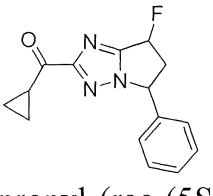
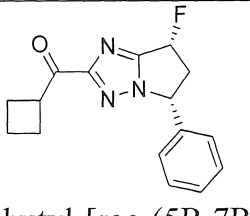
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 0,0236<br><br>Phương pháp 11 | 16 |  <br>(rac-(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl)-[rac-(1S,2R)-2-floxyclopropyl]metanon | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,42-7,37 (m, 3H), 7,28-7,27 (m, 2H), 6,13-5,97 (m, 1H), 5,54-5,52 (m, 1H), 5,03-4,85 (m, 1H), 3,71-3,51 (m, 2H), 3,04-2,94 (m, 1H), 1,70-1,62 (m, 2H). | 289,9<br>0,862<br>phút |
| 0,94<br><br>Phương pháp 12 | 17 |  <br>1-(7-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-a]imidazol-2-yl)propan-1-on | $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 7,86 (s, 1H), 7,35-7,31 (m, 2H), 7,30-7,21 (m, 3H), 4,42-4,38 (m, 1H), 4,25-4,23 (m, 1H), 4,20-4,11 (m, 1H), 3,12-3,10 (m, 1H), 2,89-2,83 (m, 2H), 2,58-2,50 (m, 1H), 1,14-1,10 (m, 3H) | 241,1<br>0,634<br>phút |
| 0,235<br><br>Phương pháp 13 | 18 |  <br>xyclopropyl-[rac-(5R,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon | $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 7,44-7,40 (m, 3H), 7,30-7,26 (m, 2H), 6,29-6,26 (m, 0,5H), 6,14-6,12 (m, 0,5H), 5,92-5,87 (m, 1H), 3,44-3,41 (m, 1H), 3,01-3,02 (m, 2H), 1,19-1,16 (m, 2H), 1,12-1,09 (m, 2H). | 272,0<br>0,849<br>phút |
| 0,0442<br><br>Phương pháp 14 | 19 |  <br>1-(6-phenyl-5,6-dihydro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-2-yl)propan-1-on | $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 7,39-7,30 (m, 3H), 7,11-7,09 (m, 2H), 6,60 (s, 1H), 5,54-5,50 (m, 1H), 3,11-3,01 (m, 3H), 2,95-2,89 (m, 2H), 2,52-2,48 (m, 1H), 1,11 (t, $J$ = 7,2 Hz, 3H) | 241,2<br>1,858<br>phút |
| >10<br><br>Phương pháp 15 | 20 |  <br>1-[rac-(4R)-4-(2-flophenyl)-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-yl]propan-1-on | $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 7,40-7,34 (m, 2H), 7,16-7,14 (m, 2H), 6,22 (s, 1H), 6,08 (s, 1H), 4,41-4,15 (m, 4H), 3,00-2,92 (m, 2H), 1,10 (t, $J$ = 7,2 Hz, 3H). | 275,2<br>1,755<br>phút |

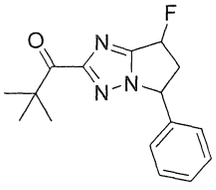
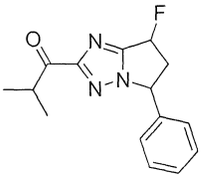
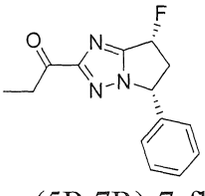
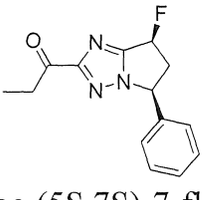
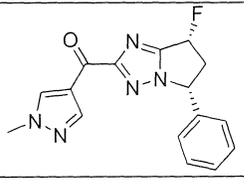
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 0,198<br><br>Phương pháp 15 | 21 |  <br>1-[rac-(4S)-4-(2-flophenyl)-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-yl]propan-1-on | $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 7,40-7,34 (m, 2H), 7,16-7,14 (m, 2H), 6,22 (s, 1H), 6,07 (s, 1H), 4,42-4,18 (m, 4H), 2,96-2,92 (m, 2H), 1,10 (t, $J$ = 7,2 Hz, 3H). | 275,2<br>1,761<br>phút |
| 0,0331<br><br>Phương pháp 16 | 22 |  <br>3-(rac-(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl)-2,2-dimetyl-3-oxo-propannitril | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,44-7,38 (m, 3H), 7,27-7,25 (m, 2H), 6,15-6,13 (m, 0,5H), 6,01-5,99 (m, 0,5H), 5,57-5,56 (m, 1H), 3,74-3,63 (m, 1H), 3,06-2,95 (m, 1H), 1,81 (s, 3H), 1,78 (s, 3H). | 299,2<br>1,734<br>phút |
| 2,18<br><br>Phương pháp 17 | 23 |  <br>(S)-1-(4-phenyl-5,6-dihydro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-2-yl)propan-1-on | $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 7,35-7,22 (m, 5H), 6,43 (s, 1H), 4,51-4,38 (m, 1H), 4,37-4,33 (m, 1H), 4,25-4,22 (m, 1H), 3,14-3,12 (m, 1H), 3,02-2,96 (m, 2H), 2,58-2,54 (m, 1H), 1,16 (t, $J$ = 7,2 Hz, 3H). | 241,0<br>0,838<br>phút |
| >10<br><br>Phương pháp 17 | 24 |  <br>(R)-1-(4-phenyl-5,6-dihydro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-2-yl)propan-1-on | $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 7,32-7,21 (m, 5H), 6,43 (s, 1H), 4,50-4,37 (m, 1H), 4,36-4,33 (m, 1H), 4,24-4,22 (m, 1H), 3,13-3,10 (m, 1H), 2,99-2,95 (m, 2H), 2,57-2,53 (m, 1H), 1,15 (t, $J$ = 7,2 Hz, 3H). | 240,9<br>0,843<br>phút |
| 0,0899<br><br>Phương pháp 18 | 25 |  <br>1-(rac-(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol- | $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 7,43-7,37 (m, 3H), 7,27-7,25 (m, 2H), 6,20-6,03 (m, 1H), 5,66-5,57 (m, 1H), 3,79-3,71 (m, 1H), 2,87-2,77 (m, 1H), 1,60 (s, 3H), 1,56 (s, 3H). | 290,1<br>0,771<br>phút |

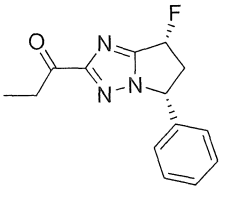
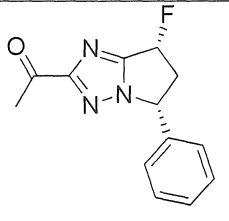
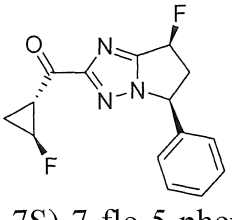
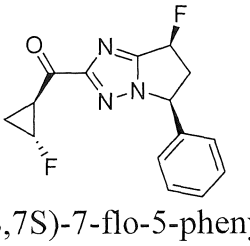
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | 2-yl)-2-hydroxy-2-metyl-propan-1-on | | |
| 0,038<br>Phương pháp 19 | 26 |  <br>(rac-(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl)-(1-metylxyclopropyl)metanon | $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 7,41-7,37 (m, 3H), 7,24-7,23 (m, 2H), 6,15-6,13 (m, 0,5H), 6,01-5,99 (m, 0,5H), 5,60-5,59 (m, 1H), 3,76-3,68 (m, 1H), 2,84-2,74 (m, 1H), 1,82-1,76 (m, 2H), 1,41 (s, 3H), 0,97-0,92 (m, 2H) | 286,1<br>1,068<br>phút |
| >10<br>Phương pháp 20 | 27 |  <br>1-[rac-(4R)-4-phenyl-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-yl]propan-1-on | $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 7,39-7,37 (m, 5H), 6,21 (s, 1H), 5,82 (s, 1H), 4,42-4,36 (m, 2H), 4,31-4,25 (m, 1H), 4,21-4,19 (m, 1H), 3,00-2,92 (m, 2H), 1,13 (t, $J$ = 7,2 Hz, 3H). | 257,1<br>1,023<br>phút |
| 0,237<br>Phương pháp 20 | 28 |  <br>1-[rac-(4S)-4-phenyl-6,7-dihydro-4H-pyrazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-yl]propan-1-on | $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 7,39-7,37 (m, 5H), 6,21 (s, 1H), 5,82 (s, 1H), 4,42-4,36 (m, 2H), 4,30-4,28 (m, 1H), 4,21-4,18 (m, 1H), 3,00-2,95 (m, 2H), 1,13 (t, $J$ = 7,2 Hz, 3H). | 257,1<br>1,026<br>phút |
| 0,134<br>Phương pháp 21 | 29 |  <br>3,3,3-triflo-1-[rac-(5R,7R)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]propan-1-on | $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 7,40-7,37 (m, 3H), 7,28-7,26 (m, 2H), 6,19-6,17 (m, 0,5H), 6,05-6,03 (m, 0,5H), 5,65-5,63 (m, 1H), 4,09-4,01 (m, 2H), 3,78-3,29 (m, 1H), 2,89-2,77 (m, 1H). | 314,1<br>1,072<br>phút |
| 0,0215<br>Phương pháp 22 | 30 |  <br>1-[rac-(5S)-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]propan-1-on | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,42-7,32 (m, 3H), 7,12-7,10 (m, 2H), 5,49 (dd, $J$ = 5,6, 8,4 Hz, 1H), 3,31-3,21 (m, 1H), 3,17-3,01 (m, 4H), 2,72-2,64 (m, 1H), 1,21 (t, $J$ = 7,2 Hz, 3H). | 242,2<br>1,523<br>phút |

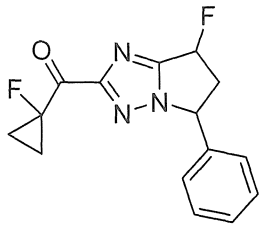
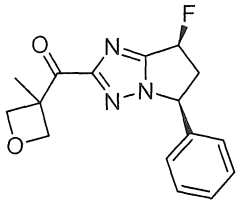
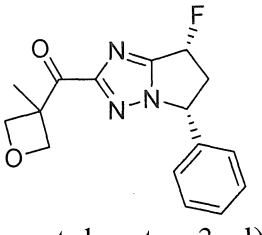
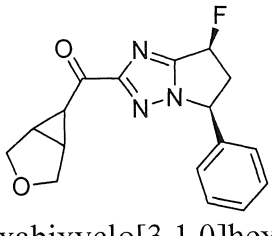
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 0,00739<br><br>Phương pháp 23 | 31 |  <br>1-[rac-(5S)-5-(2-flophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]propan-1-on | $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 7,45-7,35 (m, 1H), 7,20-7,12 (m, 3H), 5,80-5,75 (m, 1H), 3,30-3,28 (m, 1H), 3,15-3,05 (m, 2H), 3,01-2,97 (m, 2H), 2,72-2,66 (m, 1H), 1,12 (t, *J*=7,2 Hz, 3H). | 260,1<br>0,977<br>phút |
| 0,737<br><br>Phương pháp 24 | 32 |  <br>1-[rac-(5R,6S)-6-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]propan-1-on | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,34-7,31 (m, 3H), 6,90-6,87 (m, 2H), 5,63-5,61 (m, 0,5H), 5,59-5,57 (m, 1H), 5,46-5,44 (m, 0,5H), 3,42-3,28 (m, 1H), 3,26-3,21 (m, 1H), 3,03-3,01 (m, 2H), 1,16 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). | 260,1<br>0,977<br>phút |
| 2,36<br><br>Phương pháp 25 | 33 |  <br>(rac-(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl)-(2-pyridyl)metanon | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8,69-8,65 (m, 1H), 8,00-7,90 (m, 2H), 7,62-7,59 (m, 1H), 7,42-7,30 (m, 3H), 7,25-7,20 (m, 2H), 6,30-6,22 (m, 0,5H), 6,18-6,14 (m, 0,5H), 5,75-5,55 (m, 1H), 3,77-3,67 (m, 1H), 2,74-2,45 (m, 1H). | 309,1<br>1,510<br>phút |
| 0,0036<br><br>Phương pháp 26 | 34 |  <br>xyclopropyl-[rac-(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon | $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 7,44-7,27 (m, 5H), 6,20-6,17 (m, 0,5H), 6,06-6,03 (m, 0,5H), 5,66-5,64 (m, 1H), 3,79-3,71 (m, 1H), 3,05-3,02 (m, 1H), 3,01-2,81 (m, 1H), 1,19-1,09 (m, 4H). | 272,0<br>0,817<br>phút |
| >9,4<br><br>Phương pháp 26 | 35 |  <br>xyclopropyl-[rac-(5R,7R)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2- | $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 7,44-7,38 (m, 3H), 7,29-7,27 (m, 2H), 6,19 (d, *J* = 5,6 Hz, 0,5H), 6,05 (d, *J* = 5,2 Hz, 0,5H), 5,66-5,62 (m, 1H), 3,79-3,71 (m, 1H), 3,05-3,02 (m, | 271,9<br>0,816<br>phút |

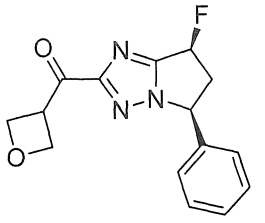
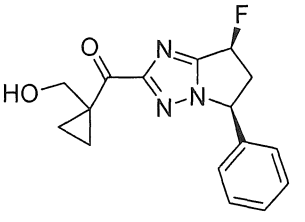
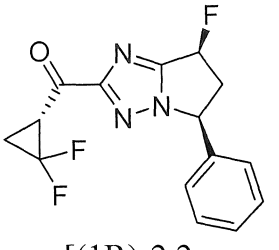
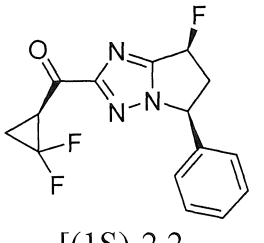
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon | 1H), 3,01-2,81 (m, 1H), 1,29-1,09 (m, 4H) | |
| 0,0188<br><br>Phương pháp 27 | 36 |  <br>xyclopentyl--(rac-(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl)metanon | $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 7,44-7,40 (m, 3H), 7,28-7,26 (m, 2H), 6,19-6,17 (m, 0,5H), 6,05-6,03 (m, 0,5H), 5,64-5,63 (m, 1H), 3,89-3,68 (m, 2H), 2,88-2,75 (m, 1H), 2,02-1,60 (m, 8H). | 300,2<br>2,070 phút |
| 2,83<br><br>Phương pháp SP 37 | 37 |  <br>2,2-dimetyl-1-[rac-(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]propan-1-on (hóa học lập thể tương đối, không phải tuyệt đối đã biết) | không tạo ra NMR | 288,1<br>5,26 phút |
| 0,00417<br><br>Phương pháp SP 38 | 38 |  <br>2,2-dimetyl-1-[rac-(5R,7R)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]propan-1-on (hóa học lập thể tương đối, không phải tuyệt đối đã biết) | không tạo ra NMR | 288,1<br>5,26 phút |
| 0,225<br><br>Phương pháp SP 39 | 39 |  <br>(1-metylpyrazol-4-yl)-[rac-(5R,7R)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8,69 (s, 1H), 8,18 (d, $J$ = 0,7 Hz, 1H), 7,48-7,34 (m, 3H), 7,30-7,22 (m, 2H), 6,43-6,09 (m, 1H), 5,88-5,62 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,87-3,58 (m, 1H). | 312,1<br>3,99 phút |

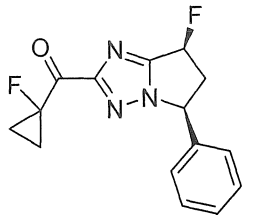
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | (hóa học lập thể tương đối, không phải tuyệt đối đã biết) | | |
| >10<br><br>Phương pháp SP 40 | 40 |  <br>(1-metylpyrazol-4-yl)-[rac-(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon<br>(hóa học lập thể tương đối, không phải tuyệt đối đã biết) | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8,68 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,48-7,33 (m, 3H), 7,32-7,06 (m, 2H), 6,43-6,08 (m, 1H), 5,92-5,62 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,96-2,57 (m, 1H). | 312,1<br>3,99 phút |
| 0,0267<br><br>Phương pháp 28 | 41 |  <br>(rac-(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl)-(2-thienyl)metanon | $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8,50-8,49 (m, 1H), 7,96-7,94 (m, 1H), 7,49-7,35 (m, 3H), 7,35-7,27 (m, 2H), 7,26-7,20 (m, 1H), 6,24-6,22 (m, 0,5H), 6,10-6,08 (m, 0,5H), 5,74-5,68 (m, 1H), 3,86-3,72 (m, 1H), 2,91-2,79 (m, 1H). | 314,1<br>0,891<br>phút |
| 0,0468<br><br>Phương pháp 26 | 42 |  <br>xyclopropyl-(rac-(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl)metanon | $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 7,45-7,35 (m, 3H), 7,27-7,25 (m, 2H), 6,18-6,15 (m, 0,5H), 6,05-6,00 (m, 0,5H), 5,65-5,60 (m, 1H), 3,77-3,65 (m, 1H), 3,05-2,95 (m, 1H), 2,90-2,70 (m, 1H), 1,17-1,13 (m, 2H), 1,10-1,05 (m, 2H) | 272,3<br>1,031<br>phút |
| 0,012<br><br>Phương pháp 29 | 43 |  <br>xyclobutyl-[rac-(5R,7R)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon | $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 7,40-7,30 (m, 3H), 7,25-7,21 (m, 2H), 6,15-6,10 (m, 0,5H), 6,01-5,95 (m, 0,5H), 5,60-5,55 (m, 1H), 4,15-4,07 (m, 1H), 3,74-3,65 (m, 1H), 2,80-2,70 (m, 1H), 2,35-2,20 (m, 3H), | 286,0<br>0,883<br>phút |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | | 2,20-2,15 (m, 1H), 2,12-2,00 (m, 1H), 1,90-1,85 (m, 1H). | |
| 0,0115<br><br>Phương pháp 30 | 44 |  <br>1-(7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl)-2,2-dimetyl-propan-1-on | $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 7,42-7,36 (m, 3H), 7,36-7,23 (m, 2H), 6,16-6,13 (m, 0,5H), 6,02-5,99 (m, 0,5H), 5,65-5,61 (m, 1H), 3,77-3,68 (m, 1H), 2,85-2,73 (m, 1H), 1,35 (s, 9H). | 288,0<br>0,907<br>phút |
| 0,0143<br><br>Phương pháp 31 | 45 |  <br>1-(7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl)-2-metyl-propan-1-on | $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 7,46-7,36 (m, 3H), 7,28-7,26 (m, 2H), 6,18-6,16 (m, 0,5H), 6,05-6,02 (m, 0,5H), 5,65-5,61 (m, 1H), 3,78-3,72 (m, 1H), 3,64-3,61 (m, 1H), 2,87-2,76 (m, 1H), 1,19 (d, $J$ = 7,2 Hz, 3H), 1,17 (d, $J$ = 6,8 Hz, 3H). | 274,2<br>1,971<br>phút, |
| 1,21<br><br>Phương pháp 32 | 46 |  <br>1-[rac-(5R,7R)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]propan-1-on | $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 7,42-7,32 (m, 3H), 7,27-7,23 (m, 2H), 6,17-6,14 (m, 0,5H), 6,03-6,00 (m, 0,5H), 5,62-5,58 (m, 1H), 3,80-3,70 (m, 1H), 3,06-3,00 (m, 2H), 2,82-2,78 (m, 1H), 1,13 (t, $J$ = 7,2 Hz, 3H). | 260,0<br>0,817<br>phút, |
| 0,00356<br><br>Phương pháp 32 | 47 |  <br>1-[rac-(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]propan-1-on | $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 7,43-7,32 (m, 3H), 7,27-7,23 (m, 2H), 6,17-6,14 (m, 0,5H), 6,02-6,00 (m, 0,5H), 5,65-5,58 (m, 1H), 3,84-3,64 (m, 1H), 3,06-3,00 (m, 2H), 2,88-2,69 (m, 1H), 1,13 (t, $J$ = 7,2 Hz, 3H) | 260,0<br>0,822<br>phút |
| 0,416<br><br>Phương pháp 33 | 48 |  | $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8,61 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,46-7,34 (m, 3H), 7,32-7,25 (m, | 311,9<br>0,791<br>phút, |

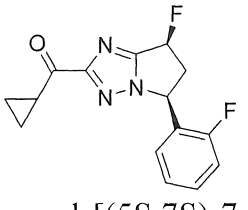
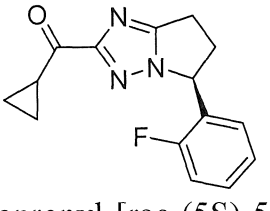
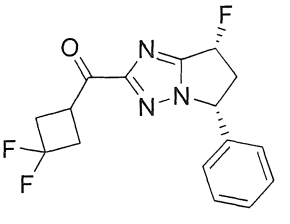
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | (1-metylpyrazol-4-yl)-[rac-(5R,7R)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon | 2H), 6,22-6,19 (m, 0,5H), 6,08-6,05 (m, 0,5H), 5,72-5,65 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,85-3,70 (m, 1H), 2,90-2,75 (m, 1H). | |
| 0,0236<br><br>Phương pháp 32 | 49 |  <br>1-[rac-(5R,7R)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]propan-1-on | $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 7,38-7,35 (m, 3H), 7,25-7,23 (m, 2H), 6,15-6,13 (m, 0,5H), 6,01-5,99 (m, 0,5H), 5,59-5,53 (m, 1H), 3,77-3,67 (m, 1H), 3,05-2,99 (m, 2H), 2,84-2,73 (m, 1H), 1,13 (t, $J$ = 7,2 Hz, 3H). | 260,2<br>1,038<br>phút, |
| 0,0767<br><br>Phương pháp 34 | 50 |  <br>1-[rac-(5R,7R)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]etanon | $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 7,41-7,35 (m, 3H), 7,26-7,24 (m, 2H), 6,16-6,14 (m, 0,5H), 6,01-6,00 (m, 0,5H), 5,62-5,58 (m, 1H), 3,77-3,68 (m, 1H), 2,85-2,74 (m, 1H), 2,55 (s, 3H). | 246,2<br>0,954<br>phút |
| 0,003<br><br>Phương pháp 35 | 51 |  <br>((5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl)((1R,2S)-2-floxyclopropyl)metanon | 1H NMR (400MHz, CD3OD) δ 7,51-7,33 (m, 3H), 7,32-7,20 (m, 2H), 6,21-6,04 (m, 1H), 5,70-5,62 (m, 1H), 5,00-4,82 (m, 1H), 3,83-3,70 (m, 1H), 3,47-3,42 (m, 1H), 2,90-2,77 (m, 1H), 1,74-1,63 (m, 1H), 1,60-1,52 (m, 1H). | 290,1<br>1,756<br>phút |
| 0,005<br><br>Phương pháp 35 | 52 |  <br>((5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl)((1S,2R)-2-floxyclopropyl)metanon | 1H NMR (400MHz, CD3OD) δ 7,51-7,33 (m, 3H), 7,30-7,28 (m, 2H), 6,21-6,03 (m, 1H), 5,68-5,64 (m, 1H), 5,02-4,94 (m, 1H), 4,84-4,80 (m, 1H), 3,84-3,70 (m, 1H), 3,47-3,44 (m, 1H), 2,90-2,78 (m, 1H), 1,73-1,62 (m, 1H), 1,60-1,52 (m, 1H). | 290,1<br>1,765min |

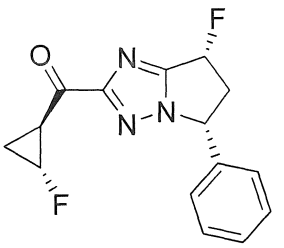
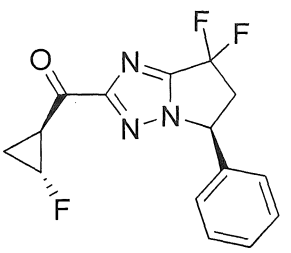
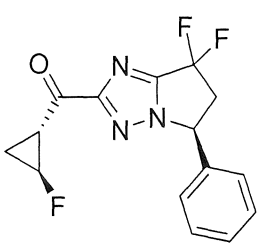
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 0,0224<br><br>Phương pháp 36 | 53 |  <br>(1-floxyclopropyl)-(rac-(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl)metanon | 1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7,41-7,37 (m, 3H), 7,23-7,21 (m, 2H), 6,09-6,07 (m, 0,5H), 5,96-5,93 (m, 0,5H), 5,51-5,50 (m, 1H), 3,67-3,58 (m, 1H), 3,00-2,90 (m, 1H), 1,92-1,88 (m, 2H), 1,62-1,58 (m, 2H). | 290,1<br>1,726<br>phút |
| 0,028<br><br>Phương pháp 37 | 54 |  <br>(3-metyloxetan-3-yl)-[(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon | 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 7,43-7,37 (m, 3H), 7,25-7,23 (m, 2H), 6,17-6,15 (m, 0,5H), 6,03-6,01 (m, 0,5H), 5,65-5,62 (m, 1H), 5,09-5,02 (m, 2H), 4,52-4,26 (m, 2H), 3,78-3,70 (m, 1H), 2,86-2,76 (m, 1H), 1,74 (s, 3H). | 302,1<br>0,675<br>phút |
| >10<br><br>Phương pháp 38 | 55 |  <br>(3-metyloxetan-3-yl)-[(5R,7R)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon | 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 7,43-7,37 (m, 3H), 7,25-7,23 (m, 2H), 6,17-6,15 (m, 0,5H), 6,03-6,01 (m, 0,5H), 5,65-5,62 (m, 1H), 5,09-5,02 (m, 2H), 4,52-4,26 (m, 2H), 3,78-3,70 (m, 1H), 2,86-2,76 (m, 1H), 1,74 (s, 3H). | 302,1<br>0,678<br>phút, |
| 0,221<br><br>Phương pháp 39 | 56 |  <br>3-oxabixyclo[3.1.0]hexan-6-yl-[rac-(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon | 1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7,43-7,39 (m, 3H), 7,27-7,26 (m, 2H), 6,12-5,96 (m, 1H), 5,53-5,49 (m, 1H), 4,02-3,99 (m, 2H), 3,82-3,80 (m, 2H), 3,70-3,61 (m, 1H), 3,07-3,05 (m, 1H), 3,02-2,95 (m, 1H), 2,45-2,43 (m, 2H). | 313,9<br>0,821<br>phút |

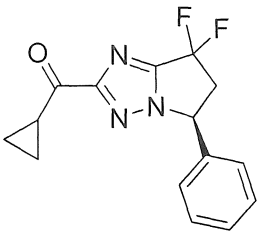
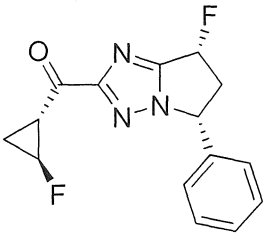
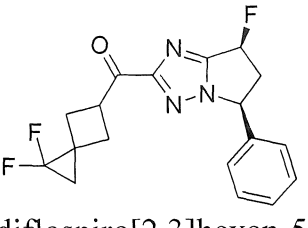
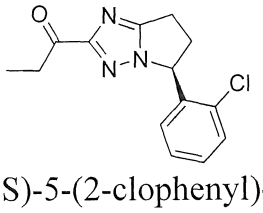
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 0,0423<br><br>Phương pháp 40 | 57 |  <br>oxetan-3-yl-[rac-(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon | 1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7,43-7,40 (m, 3H), 7,27-7,23 (m, 2H), 6,11-5,95 (m, 1H), 5,50-5,49 (m, 1H), 4,97-4,90 (m, 4H), 4,72-4,68 (m, 1H), 3,68-3,59 (m, 1H), 3,03-2,92 (m, 1H). | 287,9<br>0,782<br>phút, |
| 0,0287<br><br>Phương pháp 41 | 58 |  <br>[1-(hydroxymetyl)xyclopropyl]-[rac-(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon | 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 7,43-7,37 (m, 3H), 7,27-7,25 (m, 2H), 6,17-6,15 (m, 0,5H), 6,03-6,01 (m, 0,5H), 5,63-5,61 (m, 1H), 3,96-3,85 (m, 2H), 3,77-3,71 (m, 1H), 2,86-2,75 (m, 1H), 1,71-1,67 (m, 2H), 1,10-1,07 (m, 2H). | 302,1<br>0,648<br>phút |
| 0,0032<br><br>Phương pháp 42 | 59 |  <br>[(1R)-2,2-difloxyclopropyl]-[(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon | 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 7,45-7,41 (m, 3H), 7,30-7,28 (m, 2H), 6,21-6,19 (m, 0,5H), 6,07-6,05 (m, 0,5H), 5,66-5,65 (m, 1H), 3,87-3,74 (m, 2H), 2,89-2,79 (m, 1H), 2,33-2,28 (m, 1H), 1,98-1,97 (m, 1H). | 308,1<br>1,822<br>phút |
| 0,0183<br><br>Phương pháp 42 | 60 |  <br>[(1S)-2,2-difloxyclopropyl]-[(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon | 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 7,42-7,38 (m, 3H), 7,31-7,29 (m, 2H), 6,21-6,19 (m, 0,5H), 6,07-6,05 (m, 0,5H), 5,68-5,66 (m, 1H), 3,85-3,76 (m, 2H), 2,86-2,83 (m, 1H), 2,32-2,28 (m, 1H), 1,96-1,93 (m, 1H). | 308,1<br>1,834<br>phút |

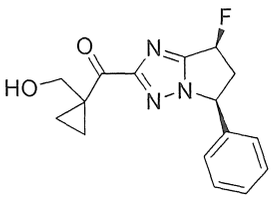
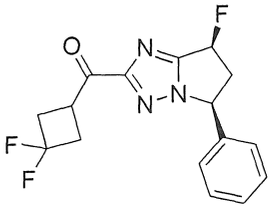
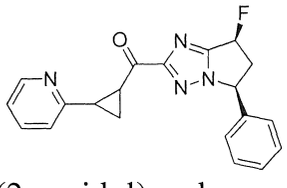
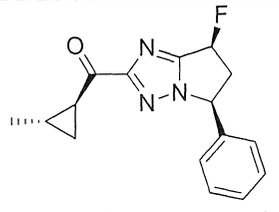
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 0,0003<br><br>Phương pháp 43 | 61 |  <br>(1-floxyclopropyl)-[(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon | 1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7,40-7,37 (m, 3H), 7,23-7,21 (m, 2H), 6,09-6,07 (m, 0,5H), 5,96-5,94 (m, 0,5H), 5,51-5,49 (m, 1H), 3,67-3,58 (m, 1H), 3,00-2,90 (m, 1H), 1,92-1,88 (m, 2H), 1,62-1,60 (m, 2H). | 290,1<br>1,736<br>phút |

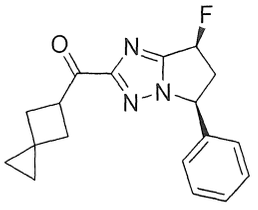
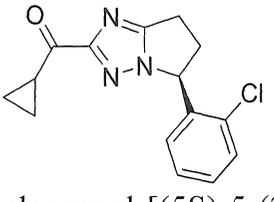
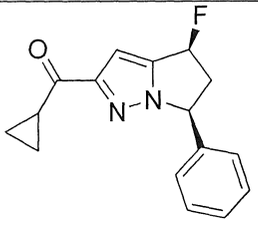
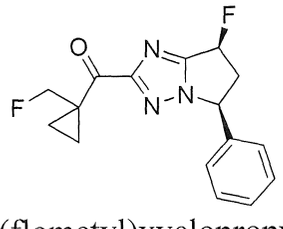
Bảng 2

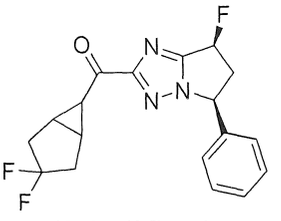
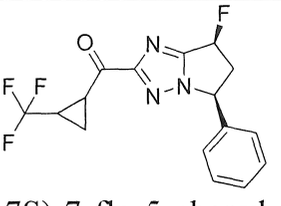
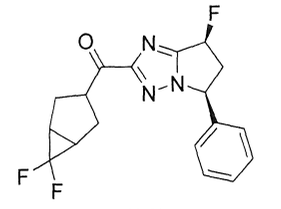
| $K_i$ (uM)<br>Phương pháp | Ví dụ số | Cấu trúc | $^1$H NMR | MS (m/z)<br>R.T. |
|---|---|---|---|---|
| 0,004<br>Phương pháp 44 | 62 |  <br>xyclopropyl-[(5S,7S)-7-flo-5-(2-flophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon | $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 7,47-7,41 (m, 1H), 7,25-7,18 (m, 2H), 7,16 –7,13 (m, 1H), 6,22-6,06 (m, 1H), 5,92-5,88 (m, 1H), 3,85-3,78 (m, 1H), 3,08-3,02 (m, 1H), 2,93-2,78 (m, 1H), 1,22-1,17 (m, 2H), 1,15-1,09 (m, 2H). | 290,2<br>1,043<br>phút |
| 0,01<br>Phương pháp 45 | 63 |  <br>xyclopropyl-[rac-(5S)-5-(2-flophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon | $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 7,44-7,35 (m, 1H), 7,23-7,16 (m, 3H), 5,81-5,77 (m, 1H), 3,37-3,29 (m, 1H), 3,21-3,03 (m, 2H), 2,99-2,93 (m, 1H), 2,77-2,65 (m, 1H), 1,16-1,09 (m, 2H), 1,09-1,00 (m, 2H). | 272,1<br>0,699<br>phút |
| 0,78<br>Phương pháp 46 | 64 |  | $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 7,43-7,38 (m, 3H), 7,29-7,27 (m, 2H), 6,19-6,17 (m, 0,5H), 6,05-6,03 | 322,1<br>1,904<br>phút |

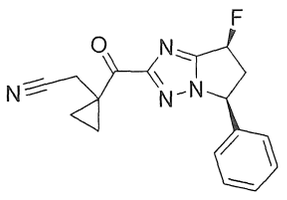
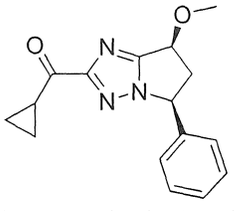
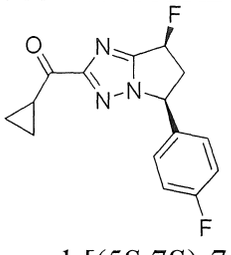
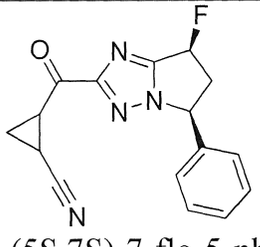
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | (3,3-difloxyclobutyl)-[(5R,7R)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon | (m, 0,5H), 5,64-5,63 (m, 1H), 3,94-3,93 (m, 1H), 3,79-3,75 (m, 1H), 2,90-2,82 (m, 5H). | |
| 0,68 Phương pháp 35 | 65 |  [(1S,2R)-2-floxyclopropyl]-[(5R,7R)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon | $^1$H NMR (400MHz, $CD_3OD$) δ 7,51-7,33 (m, 3H), 7,30-7,28 (m, 2H), 6,21-6,03 (m, 1H), 5,68-5,64 (m, 1H), 5,02-4,94 (m, 1H), 4,84-4,80 (m, 1H), 3,84-3,70 (m, 1H), 3,47-3,44 (m, 1H), 2,90-2,78 (m, 1H), 1,73-1,62 (m, 1H), 1,60-1,52 (m, 1H). | 290,1 1,765 phút |
| 0,0033 Phương pháp 47 | 66 |  [(5S)-7,7-diflo-5-phenyl-5,6-dihydropyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]-[(1S,2R)-2-floxyclopropyl]metanon | $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 7,49-7,44 (m, 3H), 7,33-7,30 (m, 2H), 5,99-5,92 (m, 1H), 5,02-5,00 (m, 0,5H), 4,86-4,82 (m, 0,5H), 3,89-3,86 (m, 1H), 3,51-3,47 (m, 1H), 3,34-3,33 (m, 0,5H), 3,32-3,22 (m, 0,5H), 1,78-1,70 (m, 1H), 1,63-1,57 (m, 1H). | 308,0 0,822 phút |
| 0,027 Phương pháp 47 | 67 |  [(5S)-7,7-diflo-5-phenyl-5,6-dihydropyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]-[(1R,2S)-2-floxyclopropyl]metanon | $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 7,47-7,43 (m, 3H), 7,31-7,29 (m, 2H), 5,98-5,94 (m, 1H), 5,05-4,99 (m, 0,5H), 4,86-4,83 (m, 0,5H), 3,91-3,86 (m, 1H), 3,47-3,45 (m, 1H), 3,34-3,26 (m, 1H), 1,74-1,68 (m, 1H), 1,62-1,56 (m, 1H). | 308,1 0,818 phút, |

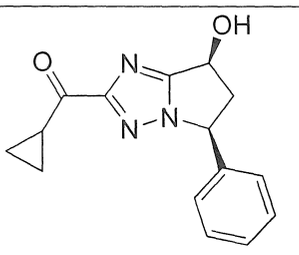
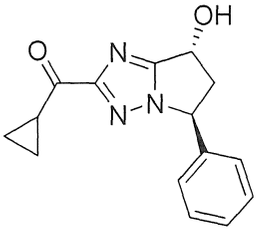
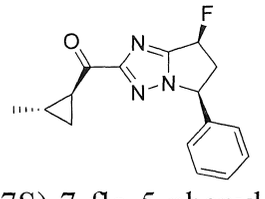
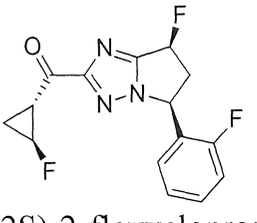
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 0,013 Phương pháp 48 | 68 |  xyclopropyl-[(5S)-7,7-diflo-5-phenyl-5,6-dihydropyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,45-7,41 (m, 3H), 7,23-7,21 (m, 2H), 5,73-5,68 (m, 1H), 3,75-3,70 (m, 1H), 3,31-3,19 (m, 1H), 3,09-3,04 (m, 1H), 1,37-1,32 (m, 2H), 1,14-1,09 (m, 2H). | 290,2 1,238 phút |
| 0,790 Phương pháp 35 | 69 |  [(1R,2S)-2-floxyclopropyl]-[(5R,7R)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon | $^1$H NMR (400MHz, $CD_3OD$) δ 7,51-7,33 (m, 3H), 7,32-7,20 (m, 2H), 6,21-6,04 (m, 1H), 5,70-5,62 (m, 1H), 5,00-4,82 (m, 1H), 3,83-3,70 (m, 1H), 3,47-3,42 (m, 1H), 2,90-2,77 (m, 1H), 1,74-1,63 (m, 1H), 1,60-1,52 (m, 1H). | 290,1 1,756 phút |
| 0,017 Phương pháp 49 | 70 |  (2,2-diflospiro[2.3]hexan-5-yl)-[(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon (hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang) | $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 7,43-7,38 (m, 3H), 7,28-7,26 (m, 2H), 6,18-6,02 (m, 1H), 5,64-5,62 (m, 1H), 4,24-4,08 (m, 1H), 3,87-3,64 (m, 1H), 2,91-2,74 (m, 1H), 2,68-2,28 (m, 4H), 1,32-1,23 (m, 2H). | 348,1 1,281&1,298 phút, |
| 0,014 Phương pháp 50 | 71 |  1-[(5S)-5-(2-clophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]propan-1-on | $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 7,52-7,50 (m, 1H), 7,38-7,33 (m, 2H), 6,96-6,94 (m, 1H), 5,99-5,96 (m, 1H), 3,40-3,33 (m, 1H), 3,14-3,11 (m, 2H), 3,07-3,03 (m, 2H), 2,68-2,65 (m, 1H), 1,18 (d, $J$ = 7,2 Hz, 3H). | 276,1 1,185 phút |

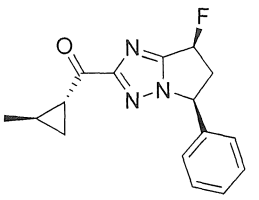
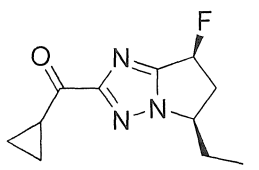
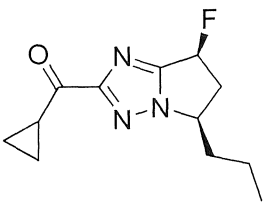
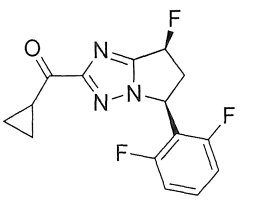
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 0,0049 Phương pháp 51 | 72 |  [1-(hydroxymetyl)xyclopropyl]-[(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon | $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 7,44-7,38 (m, 3H), 7,30-7,26 (m, 2H), 6,19-6,16 (m, 0,5H), 6,05-6,02 (m, 0,5H), 5,65-5,61 (m, 1H), 3,97-3,85 (m, 2H), 3,84-3,68 (m, 1H), 2,87-2,80 (m, 1H), 1,72-1,67 (m, 2H), 1,11-1,08 (m, 2H). | 0,695 phút, 302,1 |
| 0,0034 Phương pháp 52 | 73 |  (3,3-difloxyclobutyl)-[(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon | $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 7,44-7,39 (m, 3H), 7,30-7,28 (m, 2H), 6,20-6,17 (m, 0,5H), 6,06-6,03 (m, 0,5H), 5,66-5,64 (m, 1H), 3,97-3,80 (m, 1H), 3,78-3,74 (m, 1H), 2,91-2,83 (m, 5H). | 322,2 1,241 phút |
| 0,018 Phương pháp 53 | 74 |  [2-(2-pyridyl)xyclopropyl]-[(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon | $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8,39-8,37 (m, 1H), 7,69-7,65 (m, 1H), 7,42-7,31 (m, 4H), 7,27-7,17 (m, 3H), 6,18-6,02 (m, 1H), 5,65-5,61 (m, 1H), 3,83-3,67 (m, 1H), 3,56-3,51 (m, 1H), 2,88-2,73 (m, 2H), 1,86-1,79 (m, 2H). | 348,9 0,745 phút |
| 0,0037 Phương pháp 54 | 75 |  [(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]-[rac-(1S,2S)-2-metylxyclopropyl]metanon (hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang) | $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 7,42-7,37 (m, 3H), 7,28-7,26 (m, 2H), 6,20-6,16 (m, 0,5H), 6,05-6,02 (m, 0,5H), 5,65-5,63 (m, 1H), 3,78-3,68 (m, 1H), 2,83-2,75 (m, 2H), 1,59-1,52 (m, 1H), 1,45-1,37 (m, 1H), 1,19- | 286,1 0,793 phút |

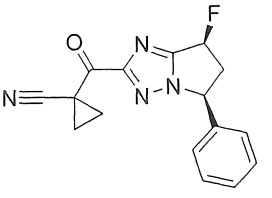
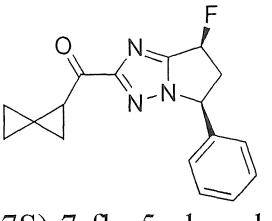
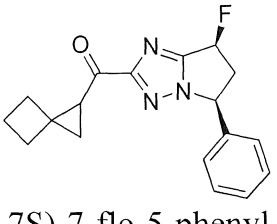
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | | 1,14 (m, 3H), 1,01-0,91 (m, 1H). | |
| 0,0035 Phương pháp 55 | 76 |  [(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]-spiro[2.3]hexan-5-yl-metanon | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,42-7,37 (m, 3H), 7,27-7,23 (m, 2H), 6,10-5,94 (m, 1H), 5,50-5,47 (m, 1H), 4,32-4,26 (m, 1H), 3,67-3,60 (m,1H), 3,01-2,70 (m, 1H), 2,65-2,57 (m, 2H), 2,31-2,26 (m, 2H), 0,51-0,47 (m, 2H), 0,43-0,40 (m, 2H). | 312,0 0,904 phút |
| 0,014 Phương pháp 56 | 77 |  xyclopropyl-[(5S)-5-(2-clophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon | $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 7,51 (d, $J$ = 1,6 Hz, 1H), 7,49-7,33 (m, 2H), 6,96 (d, $J$ = 7,6 Hz, 1H), 6,00-5,96 (m, 1H), 3,45-3,36 (m, 1H), 3,15-3,10 (m, 2H), 3,05-2,98 (m, 1H), 2,70-2,60 (m, 1H), 1,20-1,15 (m, 2H), 1,11-1,07 (m, 2H). | 288,1 1,187 phút |
| 0,020 Phương pháp 57 | 78 |  xyclopropyl-[rac-(4S,6S)-4-flo-6-phenyl-5,6-dihydro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-2-yl]metanon (hỗn hợp của các chất đồng phân đối ảnh) | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,41-7,36 (m, 3H), 7,27-6,90 (m, 2H), 6,93 (s, 1H), 6,09-5,92 (m, 1H), 5,53-5,49 (m, 1H), 3,58-3,47 (m, 1H), 2,97-2,79 (m, 2H), 1,22-1,19 (m, 2H), 0,99-0,96 (m, 2H). | 270,9 0,870 phút |
| 0,0034 Phương pháp 58 | 79 |  [1-(flometyl)xyclopropyl]-[(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7- | $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 7,43-7,33 (m, 3H), 7,26-7,23 (m, 2H), 6,17-6,12 (m, 0,5H), 6,01-5,98 (m, 0,5H), 5,62-5,60 (m, 1H), 4,83- | 304,2 1,188 phút |

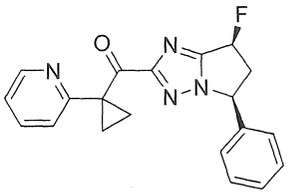
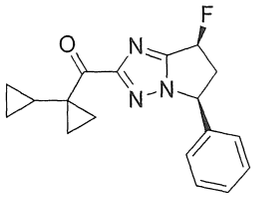
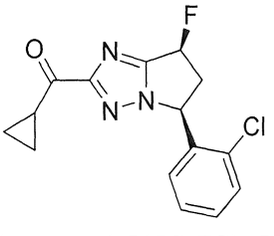
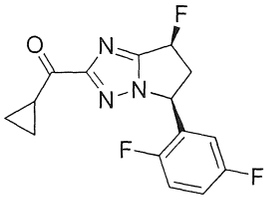
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon | 4,76 (m, 1H), 4,73-4,63 (m, 1H), 3,76-3,65 (m, 1H), 2,85-2,77 (m, 1H), 1,86-1,79 (m, 2H), 1,23-1,16 (m, 2H). | |
| 0,033 Phương pháp 59 | 80 |  (3,3-diflo-6-bixyclo[3.1.0]hexanyl)-[(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon (hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang) | $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 7,44-7,40 (m, 3H), 7,29-7,27 (m, 2H), 6,19-6,16 (m, 0,5H), 6,05-6,02 (m, 0,5H), 5,65-5,64 (m, 1H), 3,79-3,73 (m, 1H), 3,03-3,02 (m, 1H), 2,90-2,80 (m, 1H), 2,54-2,30 (m, 2H), 2,30-2,25 (m, 2H), 2,20-2,18 (m, 2H). | 348,2 1,255 phút |
| 0,028 Phương pháp 60 | 81 |  [(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]-[2-(triflometyl)xyclopropyl]metanon (hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang) | $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 7,45-7,39 (m, 3H), 7,32-7,29 (m, 2H), 6,22-6,05 (m, 1H), 5,70-5,65 (m, 1H), 3,84-3,71 (m, 1H), 3,41-3,37 (m, 1H), 2,90-2,79 (m, 1H), 2,45-2,40 (m, 1H), 1,53-1,46 (m, 2H). | 339,9 0,904 phút |
| 0,010 Phương pháp 61 | 82 |  (6,6-diflo-3-bixyclo[3.1.0]hexanyl)-[(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon (hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang) | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,42-7,39 (m, 3H), 7,26-7,23 (m, 2H), 6,12-5,94 (m, 1H), 5,52-5,48 (m, 1H), 4,19-4,15 (m, 0,5H), 3,88-3,85 (m, 0,5H), 3,68-3,59 (m, 1H), 3,02-2,91 (m, 1H), 2,39-2,30 (m, 4H), 2,08-2,04 (m, 2H). | 347,9 0,896 phút |

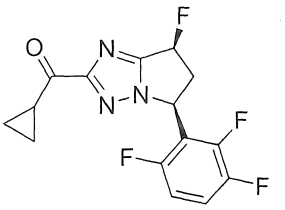
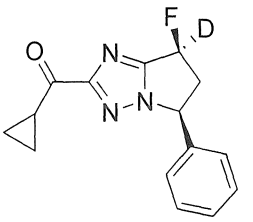
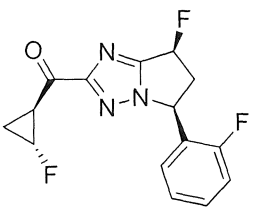
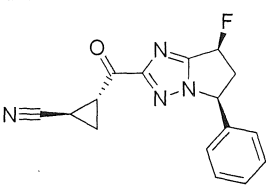
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 0,0037 Phương pháp 62 | 83 |  2-[1-[(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carbonyl]xyclopropyl]axetonitril | $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 7,43-7,35 (m, 3H), 7,26-7,23 (m, 2H), 6,17-6,14 (m, 0,5H), 6,03-6,00 (m, 0,5H), 5,65-5,59 (m, 1H), 3,81-3,67 (m, 1H), 2,92 (s, 2H), 2,87-2,72 (m, 1H), 2,14-1,99 (m, 2H), 1,27-1,21 (m, 2H). | 311,1 0,717 phút |
| 0,15 Phương pháp 63 | 84 |  xyclopropyl-[(5S,7S)-7-metoxy-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon | $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 7,40-7,31 (m, 5H), 5,56-5,52 (m, 1H), 4,94-4,92 (m, 1H), 3,67-3,59 (m, 4H), 3,02-3,01 (m, 1H), 2,62-2,57 (m, 1H), 1,17-1,15 (m, 2H), 1,10-1,07 (m, 2H). | 284,1 0,709 phút |
| 0,009 Phương pháp 64 | 85 |  xyclopropyl-[(5S,7S)-7-flo-5-(4-flophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon | $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 7,36-7,32 (m, 2H), 7,19-7,14 (m, 2H), 6,20-6,04 (m, 1H), 5,65-5,65 (m, 1H), 3,83-3,69 (m, 1H), 3,10-2,97 (m, 1H), 2,89-2,77 (m, 1H), 1,20-1,09 (m, 4H). | 289,9 0,833 phút |
| 0,16 Phương pháp 65 | 86 |  2-[rac-(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carbonyl]-xyclopropancarbonitril (hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang) | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,46-7,42 (m, 3H), 7,31-7,27 (m, 2H), 6,15-5,99 (m, 1H), 5,56-5,53 (m, 1H), 3,72-3,67 (m, 2H), 3,07-3,03 (m, 1H), 2,21-2,08 (m, 1H), 1,75-1,70 (m, 1H), 1,68-1,57 (m, 1H). | 296,9 0,818 phút |

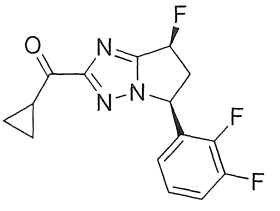
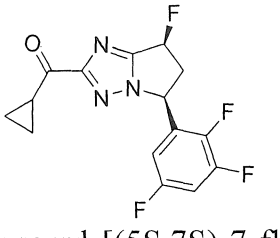
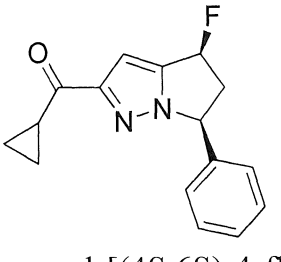
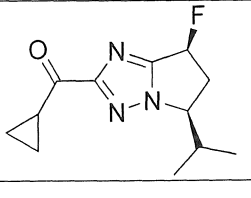
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 0,013 Phương pháp 66 | 87 |  xyclopropyl-[(5S,7S)-7-hydroxy-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,43-7,36 (m, 5H), 5,44-5,41 (m, 2H), 4,81 (s, 1H), 3,65-3,60 (m, 1H), 2,99-2,96 (m, 1H), 2,82-2,76 (m, 1H), 1,30-1,29 (m, 2H), 1,06-1,03 (m, 2H). | 270,2 2,061 phút |
| 0,180 Phương pháp 67 | 88 |  xyclopropyl-[(5S,7R)-7-hydroxy-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,44-7,38 (m, 3H), 7,20-7,18 (m, 2H), 5,76-5,73 (m, 1H), 5,70-5,62 (m, 1H), 5,52-5,49 (m, 1H), 3,29-3,25 (m, 1H), 3,01-2,96 (m, 2H), 1,32-1,26 (m, 2H), 1,06-1,04 (m, 2H). | 270,2 0,906 phút |
| 0,015 Phương pháp 68 | 89 |  [(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]-[(1S,2S)-2-metylxyclopropyl]metanon | $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 7,45-7,38 (m, 3H), 7,29-7,26 (m, 2H), 6,19-6,17 (m, 0,5H), 6,05-6,03 (m, 0,5H), 5,67-5,62 (m, 1H), 3,81-3,71 (m, 1H), 2,89-2,75 (m, 2H), 1,62-1,54 (m, 1H), 1,45-1,39 (m, 1H), 1,18 (d, $J$ = 6,4 Hz, 3H), 0,99-0,96 (m, 1H). | 286,1 0,756 phút |
| 0,0034 Phương pháp 69 | 90 |  [(1R,2S)-2-floxyclopropyl]-[(5S,7S)-7-flo-5-(2-flophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon | $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 7,48-7,42 (m, 1H), 7,25-7,13 (m, 3H), 6,22-6,06 (m, 1H), 5,93-5,89 (m, 1H), 5,01-4,87 (m, 0,5H), 4,85-4,82 (m, 0,5H), 3,88-3,75 (m, 1H), 3,51-3,42 (m, 1H), 2,93-2,81 (m, 1H), 1,75- | 308,0 0,852 phút |

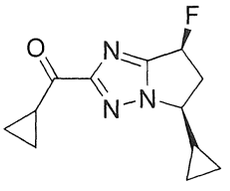
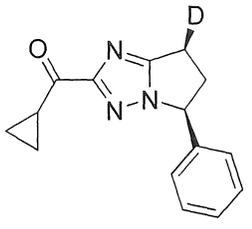
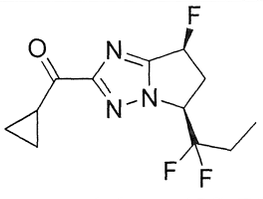
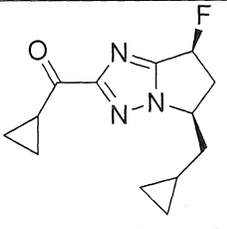
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | | 1,64 (m, 1H), 1,62-1,54 (m, 1H). | |
| 0,0034 Phương pháp 70 | 91 |  [(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]-[(1R,2R)-2-metylxyclopropyl]metanon | $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 7,44-7,40 (m, 3H), 7,29-7,27 (m, 2H), 6,20-6,16 (m, 0,5H), 6,06-6,02 (m, 0,5H), 5,67-5,61 (m, 1H), 3,79-3,73 (m, 1H), 2,89-2,74 (m, 2H), 1,64-1,60 (m, 1H), 1,44-1,39 (m, 1H), 1,17 (d, $J$ = 6,0 Hz, 3H), 1,00-0,95 (m, 1H). | 286,1 0,757 phút |
| 0,870 Phương pháp 71 | 92 |  xyclopropyl-[(5R,7S)-5-etyl-7-flo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon | $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 6,09-5,89 (m, 1H), 4,55-4,45 (m, 1H), 3,43-3,36 (m, 1H), 3,15-3,06 (m, 1H), 2,67-2,53 (m, 1H), 2,09-1,93 (m, 2H), 1,23-1,18 (m, 2H), 1,17-1,11 (m, 2H), 1,05 (t, $J$ = 7,2 Hz, 3H). | 224,0 0,770 phút |
| 0,041 Phương pháp 72 | 93 |  xyclopropyl-[(5R,7S)-7-flo-5-propyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon | $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 6,07-5,91 (m, 1H), 4,59-4,53 (m, 1H), 3,42-3,33 (m, 1H), 3,11-3,07 (m, 1H), 2,67-2,52 (m, 1H), 2,02-1,98 (m, 1H), 1,91-1,80 (m, 1H), 1,69-1,57 (m, 1H), 1,52-1,38 (m, 1H), 1,23-1,11 (m, 4H), 1,01 (t, $J$ = 7,2 Hz, 3H). | 238,2 0,972 phút |
| 0,0031 Phương pháp 73 | 94 |  | $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 7,54-7,48 (m, 1H), 7,10-7,06 (m, 2H), 6,24-6,21 (m, 0,5H), 6,10-6,07 | 308,1 0,740 phút |

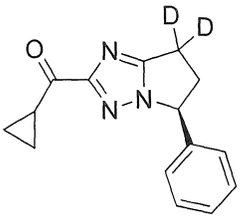
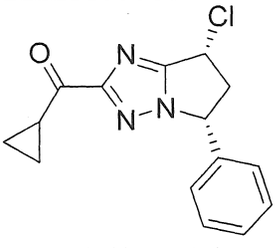
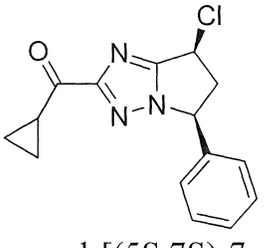
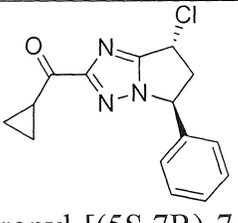
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | xyclopropyl-[(5S,7S)-5-(2,6-diflophenyl)-7-flo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon | (m, 0,5H), 5,98-5,94 (m, 1H), 3,89-3,81 (m, 1H), 3,03-2,91 (m, 2H), 1,18-1,16 (m, 2H), 1,11-1,08 (m, 2H). | |
| 0,0027 Phương pháp 74 | 95 |  <br>1-[(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carbonyl]xyclopropancarbonitril | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,43-7,40 (m, 3H), 7,78-7,27 (m, 2H), 6,15-5,99 (m, 1H), 5,57-5,55 (m, 1H), 3,69-3,61 (m, 1H), 3,06-2,96 (m, 1H), 2,10-2,03 (m, 2H), 1,84-1,81 (m, 2H). | 296,9 0,813 phút |
| 0,0036 Phương pháp 75 | 96 |  <br>[(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]-spiro[2.2]pentan-2-yl-metanon (hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang) | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,41-7,33 (m, 3H), 7,29-7,23 (m, 2H), 6,09-5,93 (m, 1H), 5,52-5,44 (m, 1H), 3,68-3,60 (m, 1H), 3,40-3,36 (m, 1H), 3,01-2,89 (m, 1H), 1,88-1,82 (m, 1H), 1,63-1,61 (m, 1H), 1,05-0,97 (m, 2H), 0,95-0,89 (m, 1H), 0,88-0,83 (m, 1H). | 298,1 0,786 phút |
| 0,0084 Phương pháp 76 | 97 |  <br>[(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]-spiro[2.3]hexan-2-yl-metanon (hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang) | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,42-7,38 (m, 3H), 7,29-7,26 (m, 2H), 6,11-5,95 (m, 1H), 5,51-5,48 (m, 1H), 3,69-3,60 (m, 1H), 3,10-3,03 (m, 1H), 3,02-2,90 (m, 1H), 2,38-2,13 (m, 4H), 2,08-1,99 (m, 1H), 1,98-1,89 (m, 1H), 1,56-1,52 (m, 1H), 1,29-1,24 (m, 1H). | 312,1 0,821 phút |

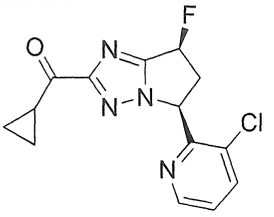
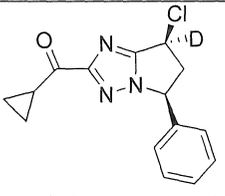
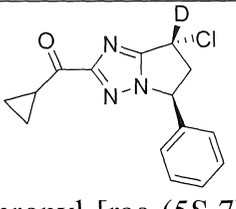
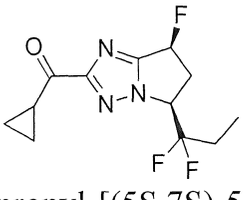
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 0,11 Phương pháp 77 | 98 |  [1-(2-pyridyl)xyclopropyl]-[(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,42-8,40 (m, 1H), 7,50-7,47 (m, 1H), 7,34-7,32 (m, 3H), 7,26-7,10 (m, 1H), 7,06-7,02 (m, 3H), 6,00-5,83 (m, 1H), 5,40-5,35 (m, 1H), 3,60-3,49 (m, 1H), 2,92-2,81 (m, 1H), 2,02-1,90 (m, 1H), 1,83-1,78 (m, 2H), 1,60-1,50 (m, 1H). | 349,2 1,678 phút |
| 0,0029 Phương pháp 78 | 99 |  (1-xyclopropylxyclopropyl)-[(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,40-7,36 (m, 3H), 7,24-7,22 (m, 2H), 6,09-5,91 (m, 1H), 5,52-5,45 (m, 1H), 3,69-3,54 (m, 1H), 2,99-2,86 (m, 1H), 1,88-1,83 (m, 1H), 1,54-1,50 (m, 2H), 0,78-0,76 (m, 2H), 0,43-0,39 (m, 2H), 0,07-0,03 (m, 2H). | 312,1 0,816 phút |
| 0,0035 Phương pháp 79 | 100 |  xyclopropyl-[(5S,7S)-5-(2-clophenyl)-7-flo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,45-7,43 (m, 1H), 7,34-7,28 (m, 1H), 7,26-7,24 (m, 1H), 6,76-6,72 (m, 1H), 6,10-6,06 (m, 0,5H), 6,01-5,95 (m, 1H), 5,95-5,93 (m, 0,5H), 3,78-3,62 (m, 1H), 3,12-3,04 (m, 1H), 2,93-2,80 (m, 1H), 1,37-1,32 (m, 2H), 1,14-1,09 (m, 2H). | 306,1 1,049 phút |
| 0,0036 Phương pháp 80 | 101 |  | $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 7,28-7,17 (m, 2H), 6,93-6,88 (m, 1H), 6,22-6,06 (m, 1H), 5,90-5,86 (m, 1H), | 308,1 1,007 phút |

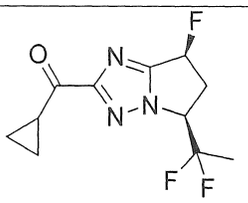
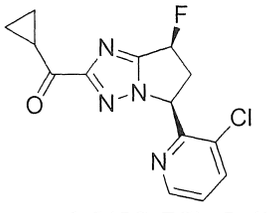
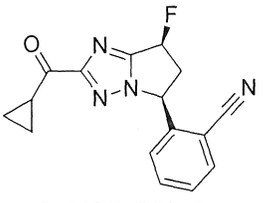
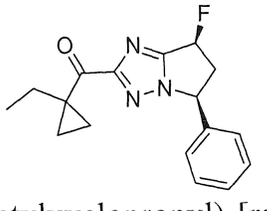
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | xyclopropyl-[(5S,7S)-5-(2,5-diflophenyl)-7-flo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon | 3,88-3,74 (m, 1H), 3,09-3,02 (m, 1H), 2,93-2,82 (m, 1H), 1,21-1,18 (m, 2H), 1,15-1,11 (m, 2H). | |
| 0,0036 Phương pháp 81 | 102 |  xyclopropyl-[(5S,7S)-7-flo-5-(2,3,6-triflophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,24-7,20 (m, 1H), 6,93-6,90 (m, 1H), 6,19-6,03 (m, 1H), 5,86-5,83 (m, 1H), 3,84-3,74 (m, 1H), 3,10-3,04 (m, 2H), 1,34-1,31 (m, 2H), 1,13-1,08 (m, 2H). | 325,9 0,864 phút |
| 0,0079 Phương pháp 82 | 103 |  xyclopropyl-[(5S,7S)-7-deuterio-7-flo-5-phenyl-5,6-dihydropyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon | $^1$HNMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 7,45-7,38 (m, 3H), 7,29-7,27 (m, 2H), 5,67-5,63 (m, 1H), 3,80-3,70 (m, 1H), 3,05-3,02 (m, 1H), 2,88-2,80 (m, 1H), 1,19-1,16 (m, 2H), 1,12-1,09 (m, 2H). | 273,1 0,738 phút |
| 0,0032 Phương pháp 83 | 104 |  [(1S,2R)-2-floxyclopropyl]-[(5S,7S)-7-flo-5-(2-flophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon | $^1$H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7,40-7,38 (m, 1H), 7,18-7,15 (m, 2H), 6,98-6,97 (m, 1H), 6,13-6,11 (m, 0,5H), 5,99-5,98 (m, 0,5H), 5,87-5,85 (m, 1H), 5,05-5,04 (m, 0,5H), 4,89-4,88 (m, 0,5H), 3,73-3,67 (m, 1H), 3,58-3,54 (m, 1H), 3,01-2,95 (m, 1H), 1,72-1,65 (m, 2H). | 308,1 1,763 phút |
| 0,013 Phương pháp 84 | 105 |  rac-(1R,2R)-2-[(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H- | $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 7,45-7,39 (m, 3H), 7,32-7,30 (m, 2H), 6,22-6,20 (m, 0,5H), 6,08-6,06 (m, 0,5H), 5,70- | 297,2 0,957 phút |

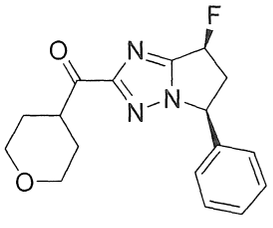
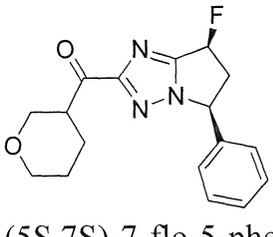
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carbonyl]xyclopropancarbonitril<br>(hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang) | 5,67 (m, 1H), 3,81-3,75 (m, 1H), 3,62-3,31(m, 1H), 2,90-2,75 (m, 1H), 2,28-2,24 (m, 1H), 1,68-1,63 (m, 2H). | |
| 0,0031<br>Phương pháp 85 | 106 |  <br>xyclopropyl-[(5S,7S)-5-(2,3-diflophenyl)-7-flo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,22-7,16 (m, 1H), 7,14-7,08 (m, 1H), 6,75-6,72 (m, 1H), 6,13-6,10 (m, 0,5H), 5,99-5,96 (m, 0,5H), 5,88-5,84 (m, 1H), 3,74-3,67 (m, 1H), 3,09-3,04 (m, 1H), 2,99-2,92 (m, 1H), 1,36-1,31 (m, 2H), 1,14-1,09 (m, 2H). | 308,1<br>0,666<br>phút |
| 0,0039<br>Phương pháp 86 | 107 |  <br>xyclopropyl-[(5S,7S)-7-flo-5-(2,3,5-triflophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon | $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 7,29-7,26 (m, 1H), 6,78-6,75 (m, 1H), 6,23-6,06 (m, 1H), 5,96-5,93 (m, 1H), 3,88-3,80 (m, 1H), 3,07-3,04 (m, 1H), 2,96-2,89 (m, 1H), 1,22-1,11 (m, 4H). | 326,2<br>1,029<br>phút |
| 0,0037<br>Phương pháp 57 | 108 |  <br>xyclopropyl-[(4S,6S)-4-flo-6-phenyl-5,6-dihydro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-2-yl]metanon | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,39-7,37 (m, 3H), 7,23-7,21 (m, 2H), 6,93 (d, *J*= 2,8Hz, 1H), 6,09-6,07 (m, 0,5H), 5,95-5,93 (m, 0,5H), 5,51-5,49 (m, 1H), 3,54-3,45 (m, 1H), 2,96-2,92 (m, 1H), 2,85-2,82 (m, 1H), 1,23-1,20 (m, 2H), 0,99-0,96 (m, 2H). | 271,0<br>0,883<br>phút |
| 0,150<br>Phương pháp 87 | 109 |  | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5,99-5,83 (m, 1H), 4,39-4,34 (m, 1H), | 238,0<br>0,822<br>phút |

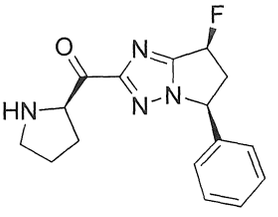
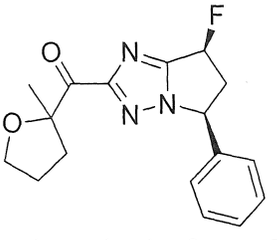
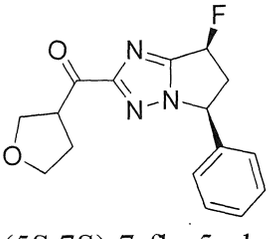
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | xyclopropyl-[(5S,7S)-7-flo-5-isopropyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon | 3,22-3,18 (m, 1H), 3,12-3,08 (m, 1H), 2,72-2,62 (m, 1H), 2,42-2,38 (m, 1H), 1,34-1,33 (m, 2H), 1,13-1,10 (m, 2H), 1,08 (d, $J$ = 6,8 Hz, 3H), 0,94 (d, $J$ = 6,8 Hz, 3H). | |
| 0,310 Phương pháp 88 | 110 |  xyclopropyl-[(5S,7S)-5-xyclopropyl-7-flo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon | $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 6,05-5,89 (m, 1H), 4,02-3,95 (m, 1H), 3,51-3,35 (m, 1H), 3,14-3,10 (m, 1H), 2,78-2,70 (m, 1H), 1,26-1,12 (m, 5H), 0,79-0,67 (m, 3H), 0,58-0,52 (m, 1H). | 236,1 0,677 phút |
| 0,0082 Phương pháp 89 | 111 |  xyclopropyl-[(5S,7S)-7-deuterio-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon | $^1$H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7,41-7,36 (m, 3H), 7,14-7,11 (m, 2H), 5,52-5,48 (m, 1H), 3,28-3,21 (m, 1H), 3,06-3,00 (m, 2H), 2,70-2,65 (m, 1H), 1,30-1,27 (m, 2H), 1,06-1,03 (m, 2H). | 255,1 1,551 phút |
| 0,071 Phương pháp 90 | 112 |  xyclopropyl-[rac-(5S,7S)-5-(1,1-diflopropyl)-7-flo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon (hỗn hợp của các chất đồng phân đối ảnh) | $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 5,97-5,80 (m, 1H), 4,90-4,78 (m, 1H), 3,45-3,25 (m, 1H), 3,05-2,95 (m, 1H), 2,95-2,75 (m, 1H), 2,28-2,00 (m, 2H), 1,20-1,11 (m, 2H), 1,07-0,98 (m, 5H). | 274,1 0,766 phút |
| 0,043 Phương pháp 91 | 113 |  xyclopropyl-[(5R,7S)-5-(xyclopropylmetyl)-7-flo-6,7- | $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 6,02-6,00 (m, 0,5H), 5,88-5,86 (m, 0,5H), 4,60-4,55 (m, 1H), 3,37-3,23 (m, 1H), 3,05- | 250,2 0,635 phút |

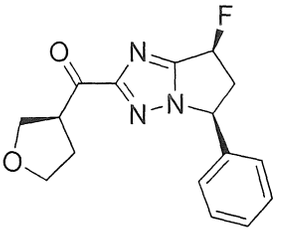
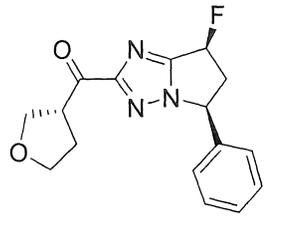
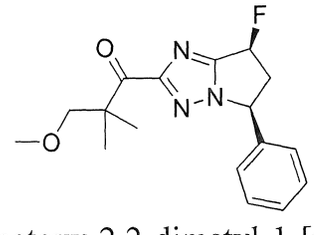
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon | 3,01 (m, 1H), 2,75-2,60 (m, 1H), 2,00-1,95 (m, 1H), 1,68-1,65 (m, 1H), 1,16-1,06 (m, 4H), 0,90-0,77 (m, 1H), 0,49-0,47 (m, 2H), 0,10-0,02 (m, 2H). | |
| 0,018 Phương pháp 92 | 114 |  xyclopropyl-[(5S)-7,7-dideuterio-5-phenyl-5,6-dihydropyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,41-7,36 (m, 3H), 7,14-7,11 (m, 2H), 5,52-5,48 (m, 1H), 3,28-3,21 (m, 1H), 3,04-3,00 (m, 1H), 2,70-2,65 (m, 1H), 1,30-1,27 (m, 2H), 1,06-1,03 (m, 2H). | 256,2 1,549 phút |
| 0,790 Phương pháp 93 | 115 |  xyclopropyl-[(5R,7R)-7-clo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,43-7,39 (m, 2H), 7,33-7,28 (m, 3H), 5,56-5,51 (m, 1H), 5,40-5,35 (m, 1H), 3,96-3,86 (m, 1H), 3,10-2,99 (m, 2H), 1,35-1,28 (m, 2H), 1,10-1,06 (m, 2H). | 288,2 1,033 phút |
| 0,004 Phương pháp 93 | 116 |  xyclopropyl-[(5S,7S)-7-clo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,43-7,39 (m, 2H), 7,33-7,28 (m, 3H), 5,56-5,51 (m, 1H), 5,40-5,35 (m, 1H), 3,95-3,88 (m, 1H), 3,07-2,99 (m, 2H), 1,34-1,31 (m, 2H), 1,11-1,07 (m, 2H). | 288,2 1,034 phút |
| 0,56 Phương pháp 94 | 117 |  xyclopropyl-[(5S,7R)-7-clo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon | $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 7,45-7,38 (m, 3H), 7,34-7,32 (m, 2H), 5,85 (t, $J$ = 7,2 Hz, 1H), 5,69-5,67 (m, 1H), 3,40-3,31 (m, 2H), 3,03-3,00 (m, 1H), 1,19-1,16 (m, | 288,2 1,028 phút |

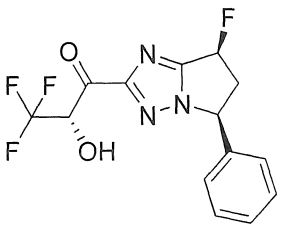
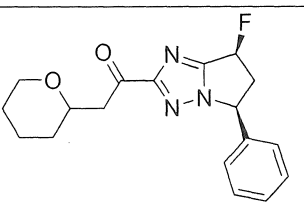
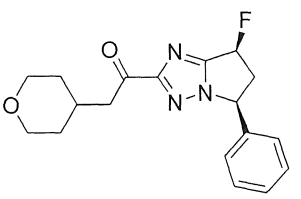
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | | 2H), 1,11-1,08 (m, 2H). | |
| 0,032 Phương pháp 95 | 118 |  xyclopropyl-[rac-(5S,7S)-5-(3-clo-2-pyridyl)-7-flo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon (hỗn hợp của các chất đồng phân đối ảnh) | $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 8,45 (d, $J$ = 4,8 Hz, 1H), 7,97-7,95 (m, 1H), 7,42-7,38 (m, 1H), 6,24-6,03 (m, 2H), 3,83-3,72 (m, 1H), 3,04-2,89 (m, 2H), 1,18-1,15 (m, 2H), 1,11-1,08 (m, 2H). | 306,9 0,780 phút |
| 0,036 Phương pháp 96 | 119 |  xyclopropyl-[rac-(5S,7S)-7-clo-7-deuterio-5-phenyl-5,6-dihydropyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon (hỗn hợp của các chất đồng phân đối ảnh) | $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 7,46-7,38 (m, 3H), 7,33-7,31 (m, 2H), 5,69-5,65 (m, 1H), 4,02-3,96 (m, 1H), 3,07-2,99 (m, 1H), 2,91-2,86 (m, 1H), 1,21-1,16 (m, 2H), 1,13-1,09 (m, 2H). | 289,1 1,033 phút |
| 0,910 Phương pháp 97 | 120 |  xyclopropyl-[rac-(5S,7R)-7-clo-7-deuterio-5-phenyl-5,6-dihydropyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon (hỗn hợp của các chất đồng phân đối ảnh) | $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ 7,74-7,69 (m, 3H), 7,63-7,61 (m, 2H), 6,14 (t, $J$ = 6,8 Hz, 1H), 3,73-3,62 (m, 2H), 3,61-3,59 (m, 1H), 1,48-1,45 (m, 2H), 1,40-1,37 (m, 2H). | 289,2 1,033 phút |
| <0,005 Phương pháp 90 | 121 |  xyclopropyl-[(5S,7S)-5-(1,1-diflopropyl)-7-flo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,02-5,84 (m, 1H), 4,71-4,66 (m, 1H), 3,33-3,23 (m, 1H), 3,19-3,07 (m, 2H), 2,34-2,26 (m, 1H), 2,18-2,01 (m, 1H), 1,35–1,25 (m, 2H), 1,18 (s, 1H), 1,17-1,15 (m, 2H), 1,14-1,11 (m, 2H). | 273,9 0,818 phút |

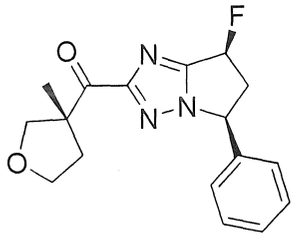
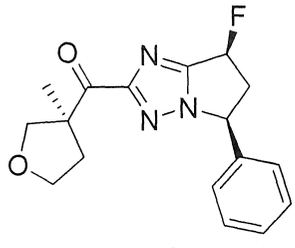
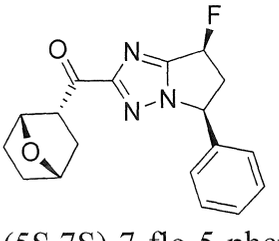
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 0,360 Phương pháp 98 | 122 |  xyclopropyl-[rac-(5S,7S)-5-(1,1-difloetyl)-7-flo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon (hỗn hợp của các chất đồng phân đối ảnh) | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,00-5,84 (m, 1H), 4,75-4,55 (m, 1H), 3,38-3,29 (m, 1H), 3,18-2,99 (m, 2H), 1,86 (t, $J$ = 19,2 Hz, 3H), 1,36-1,33 (m, 2H), 1,16-1,12 (m, 2H). | 259,9 0,828 phút |
| 0,010 Phương pháp 95 | 123 |  xyclopropyl-[(5S,7S)-5-(3-clo-2-pyridyl)-7-flo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,47 (d, $J$ = 4,8 Hz, 1H), 7,79-7,76 (m, 1H), 7,29-7,27 (m, 1H), 6,14-6,12 (m, 1H), 6,11-6,10 (m, 0,5H), 5,99-5,98 (m, 0,5H), 3,71-3,64 (m, 1H), 3,13-3,02 (m, 2H), 1,34-1,32 (m, 2H), 1,11-1,08 (m, 2H). | 307,0 0,617 phút |
| 0,061 Phương pháp 99 | 124 |  2-[(5S,7S)-2-(xyclopropancarbonyl)-7-flo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-5-yl]benzonitril | $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,79-7,76 (m, 1H), 7,64-7,60 (m, 1H), 7,53-7,50 (m, 1H), 7,01 (d, $J$ = 8,0 Hz, 1H), 6,15-6,12 (m, 0,5H), 6,00-5,98 (m, 1,5H), 3,90-3,74 (m, 1H), 3,10-3,06 (m, 1H), 2,99-2,85 (m, 1H), 1,39-1,33 (m, 2H), 1,17-1,09 (m, 2H). | 397,2 0,915 phút |
| 0,004 Phương pháp 100 | 125 |  (1-etylxyclopropyl)-[rac-(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon | 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,46-7,34 (m, 3H), 7,25-7,19 (m, 2H), 6,20 (ddd, J = 56,5, 7,1, 1,9 Hz, 1H), 5,69 (ddd, J = 8,5, 6,6, 3,0 Hz, 1H), 3,72 (dddd, J = 26,1, 15,4, 8,5, 7,1 | 300,1 5,29 phút |

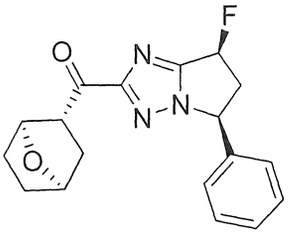
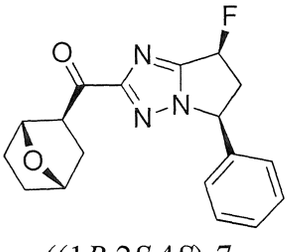
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | | Hz, 1H), 2,68 (dddd, J = 26,6, 15,3, 3,1, 1,9 Hz, 1H), 1,73 (qd, J = 7,2, 1,7 Hz, 2H), 1,58 (dq, J = 4,4, 1,7, 1,2 Hz, 2H), 0,93 (q, J = 3,2, 2,6 Hz, 2H), 0,86 (t, J = 7,3 Hz, 3H). | |
| 0,057 Phương pháp 101 | 126 |  <br>[rac-(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]-tetrahydropyran-4-yl-metanon | 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,47-7,35 (m, 3H), 7,28-7,21 (m, 2H), 6,23 (ddd, J = 56,4, 7,2, 1,9 Hz, 1H), 5,73 (ddd, J = 8,9, 6,5, 3,0 Hz, 1H), 3,88 (ddt, J = 11,0, 4,6, 2,4 Hz, 2H), 3,74 (dddd, J = 26,1, 15,5, 8,6, 7,2 Hz, 1H), 3,60 (tt, J = 11,5, 3,8 Hz, 1H), 3,42 (tdd, J = 11,4, 3,6, 2,2 Hz, 2H), 2,70 (dddd, J = 26,7, 15,2, 3,1, 1,9 Hz, 1H), 1,76 (tdt, J = 10,8, 4,5, 2,2 Hz, 2H), 1,58 (dtdd, J = 13,3, 11,7, 8,8, 4,5 Hz, 2H). | 316,1 4,22 phút |
| 0,016 Phương pháp 102 | 127 |  <br>[rac-(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]-tetrahydropyran-3-yl-metanon (hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang) | 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,49-7,34 (m, 3H), 7,25 (dt, J = 7,8, 1,4 Hz, 2H), 6,23 (dddd, J = 56,4, 7,2, 2,0, 0,9 Hz, 1H), 5,73 (ddd, J = 8,8, 6,4, 3,0 Hz, 1H), 4,01 (tdd, J = 10,5, 3,9, 1,8 Hz, 1H), 3,84-3,65 (m, 2H), 3,57 (tdd, J = 9,8, 3,8, 1,9 Hz, | 316,1 4,42 phút |

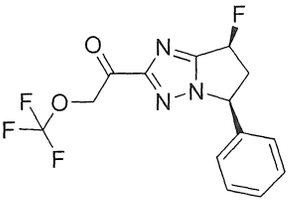
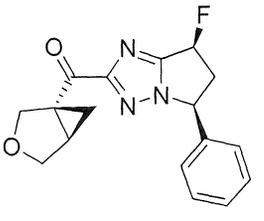
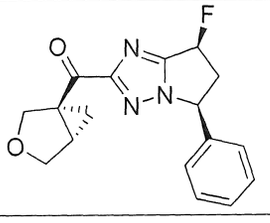
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | | 1H), 3,45 (ddd, J = 10,9, 9,5, 2,6 Hz, 1H), 3,41-3,33 (m, 1H), 2,79-2,62 (m, 1H), 2,05-1,89 (m, 1H), 1,78-1,47 (m, 3H). | |
| 0,65 Phương pháp 103 | 128 |  [rac-(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]-[rac-(2R)-pyrolidin-2-yl]metanon | 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,48-7,29 (m, 3H), 7,23 (ddt, J = 11,8, 6,1, 1,6 Hz, 2H), 6,35-5,99 (m, 1H), 5,82-5,52 (m, 1H), 4,37-3,89 (m, 1H), 3,88-3,45 (m, 1H), 3,12-2,51 (m, 3H), 2,40-0,29 (m, 4H). | 300,9 0,88 phút |
| 0,047 Phương pháp 104 | 129 |  (2-metyltetrahydrofuran-2-yl)-[rac-(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon (hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang) | 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,48-7,35 (m, 3H), 7,28-7,19 (m, 2H), 6,23 (ddt, J = 56,5, 7,2, 2,0 Hz, 1H), 5,72 (ddt, J = 8,9, 6,3, 2,8 Hz, 1H), 3,93-3,82 (m, 1H), 3,82-3,65 (m, 2H), 2,71 (dddd, J = 26,6, 15,2, 3,1, 1,9 Hz, 1H), 2,52 (m, 1H), 1,99-1,85 (m, 2H), 1,85-1,72 (m, 1H), 1,53 (d, J = 3,6 Hz, 3H). | 316,1 4,66 phút |
| 0,008 Phương pháp 105 | 130 |  [rac-(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]-tetrahydrofuran-3-yl-metanon (hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang) | 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,49-7,35 (m, 3H), 7,30-7,21 (m, 2H), 6,24 (ddd, J = 56,2, 7,1, 1,9 Hz, 1H), 5,74 (ddd, J = 9,2, 6,6, 3,1 Hz, 1H), 4,14-4,05 (m, 1H), 3,93 (dt, J = 11,3, 8,4 Hz, 1H), 3,87-3,65 (m, 4H), 2,72 (dddd, J = 26,7, | 302,2 4,33 phút |

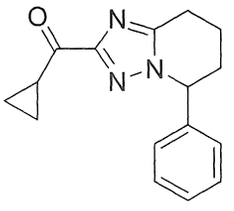
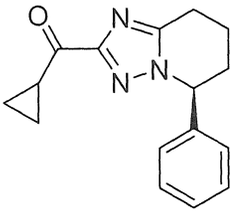
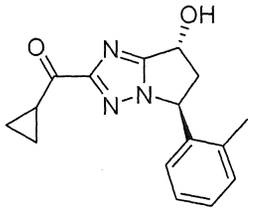
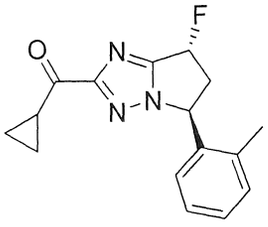
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | | 15,3, 3,1, 1,9 Hz, 1H), 2,19-2,00 (m, 2H). | |
| <0,005 Phương pháp 106 | 131 |  <br>[rac-(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]-[rac-(3S)-tetrahydrofuran-3-yl]metanon | 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,49-7,35 (m, 3H), 7,30-7,21 (m, 2H), 6,24 (ddd, J = 56,2, 7,1, 1,9 Hz, 1H), 5,74 (ddd, J = 9,2, 6,6, 3,1 Hz, 1H), 4,14-4,05 (m, 1H), 3,93 (dt, J = 11,3, 8,4 Hz, 1H), 3,87-3,65 (m, 4H), 2,72 (dddd, J = 26,7, 15,3, 3,1, 1,9 Hz, 1H), 2,19-2,00 (m, 2H). | 302,2 4,33 phút |
| <0,005 Phương pháp 106 | 132 |  <br>[rac-(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]-[rac-(3R)-tetrahydrofuran-3-yl]metanon | 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,49-7,35 (m, 3H), 7,30-7,21 (m, 2H), 6,24 (ddd, J = 56,2, 7,1, 1,9 Hz, 1H), 5,74 (ddd, J = 9,2, 6,6, 3,1 Hz, 1H), 4,14-4,05 (m, 1H), 3,93 (dt, J = 11,3, 8,4 Hz, 1H), 3,87-3,65 (m, 4H), 2,72 (dddd, J = 26,7, 15,3, 3,1, 1,9 Hz, 1H), 2,19-2,00 (m, 2H). | 302,2 4,33 phút |
| <0,005 Phương pháp 107 | 133 |  <br>3-metoxy-2,2-dimetyl-1-[rac-(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]propan-1-on | 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,48-7,34 (m, 3H), 7,25-7,18 (m, 2H), 6,23 (ddd, J = 56,5, 7,1, 1,9 Hz, 1H), 5,74 (ddd, J = 8,9, 6,5, 2,9 Hz, 1H), 3,84-3,71 (m, 2H), 3,79-3,66 (m, 1H), 3,07 (s, 3H), 2,71 (dddd, J = 26,6, 15,2, 3,1, 1,9 Hz, | 318,2 5,44 phút |

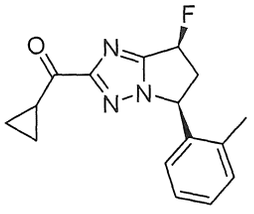
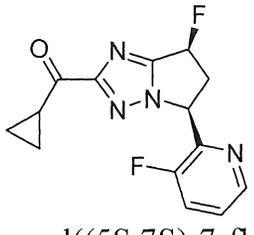
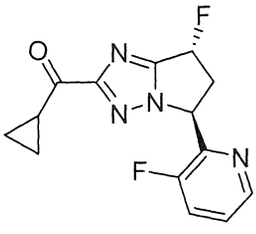
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | | 1H), 1,25 (d, J = 6,0 Hz, 6H). | |
| 0,220 Phương pháp 108 | 134 |  rac-(2S)-3,3,3-triflo-2-hydroxy-1-[rac-(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]propan-1-on | 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,42 (dddd, J = 9,2, 7,4, 6,3, 3,3 Hz, 3H), 7,26 (td, J = 8,3, 7,8, 1,6 Hz, 2H), 6,27 (dddd, J = 56,3, 7,3, 3,5, 2,0 Hz, 1H), 5,77 (ddd, J = 9,0, 6,3, 3,1 Hz, 1H), 5,62 (dd, J = 10,2, 4,0 Hz, 1H), 3,77 (dddd, J = 25,7, 15,5, 8,5, 7,2 Hz, 1H), 2,80-2,65 (m, 1H). | 330,1 4,82 phút |
| 0,180 Phương pháp 109 | 135 |  1-[rac-(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]-2-tetrahydropyran-2-yl-etanon (hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang) | không tạo ra NMR | 330,2 4,94 phút |
| 0,032 Phương pháp 110 | 136 |  1-[rac-(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]-2-tetrahydropyran-4-yl-etanon | 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,46-7,34 (m, 3H), 7,28-7,22 (m, 2H), 6,22 (ddd, J = 56,4, 7,2, 1,9 Hz, 1H), 5,71 (ddd, J = 8,5, 6,5, 3,1 Hz, 1H), 3,84-3,63 (m, 3H), 3,28-3,21 (m, 1H), 2,94 (dd, J = 6,8, 2,1 Hz, 2H), 2,71 (dddd, J = 26,7, 15,2, 3,2, 2,0 Hz, 1H), 2,10 (ttt, J = 11,0, 7,1, 3,9 Hz, 1H), 1,55 (ddd, J = 12,9, 4,2, 2,0 Hz, 2H), 1,23 (qd, J = | 330,2 2,51 phút |

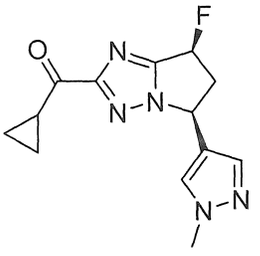
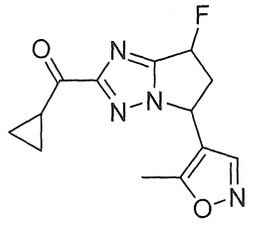
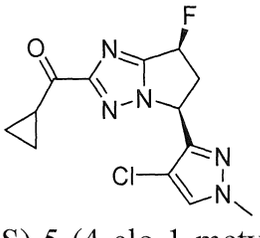
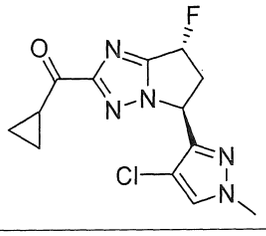
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | | 12,4, 4,4 Hz, 2H), 0,87-0,65 (m, 1H). | |
| <0,005 Phương pháp 111 | 137 |  [rac-(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]-[rac-(3R)-3-metyltetrahydrofuran-3-yl]metanon | 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,46-7,35 (m, 3H), 7,28-7,21 (m, 2H), 6,24 (ddd, J = 56,4, 7,1, 2,0 Hz, 1H), 5,73 (ddd, J = 8,9, 6,4, 3,1 Hz, 1H), 4,18 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 3,84-3,66 (m, 3H), 3,64 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 2,71 (dddd, J = 26,6, 15,2, 3,1, 2,0 Hz, 1H), 2,56 (ddd, J = 12,6, 8,2, 6,8 Hz, 1H), 1,85 (ddd, J = 13,0, 7,6, 5,6 Hz, 1H), 1,48 (s, 3H). | 316,2 4,68 phút |
| <0,005 Phương pháp 111 | 138 |  [rac-(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]-[rac-(3S)-3-metyltetrahydrofuran-3-yl]metanon | 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,47-7,34 (m, 3H), 7,28-7,21 (m, 2H), 6,24 (ddd, J = 56,3, 7,1, 1,9 Hz, 1H), 5,73 (ddd, J = 8,9, 6,5, 3,1 Hz, 1H), 4,21 (d, J = 89. Hz, 1H), 3,83-3,64 (m, 3H), 3,67 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 2,71 (dddd, J = 26,6, 15,2, 3,1, 2,0 Hz, 1H), 2,59-2,52 (m, 1H), 1,82 (ddd, J = 12,6, 7,6, 5,7 Hz, 1H), 1,47 (s, 3H). | 316,2 4,68 phút |
| 0,140 Phương pháp 112 | 139 |  [rac-(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]-[rac- | 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,47-7,35 (m, 3H), 7,29-7,22 (m, 2H), 6,25 (ddd, J = 56,4, 7,2, 2,0 Hz, 1H), 5,74 (ddd, J = 9,1, 6,4, 3,1 Hz, 1H), 4,91 (t, J = 4,9 Hz, | 328,2 4,61 phút |

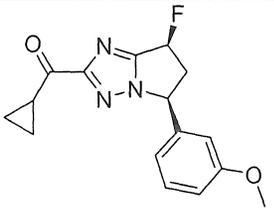
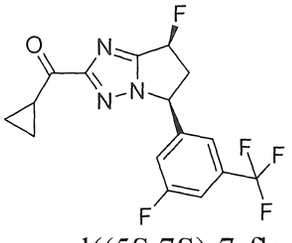
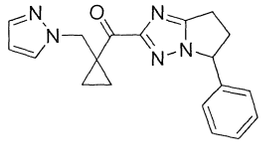
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | (1R,2R,4S)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl]metanon | 1H), 4,59 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 3,96-3,87 (m, 1H), 3,75 (dddd, J = 25,8, 15,5, 8,5, 7,2 Hz, 1H), 2,72 (dddd, J = 26,7, 15,1, 3,1, 2,0 Hz, 1H), 2,00 (dd, J = 11,9, 4,6 Hz, 1H), 1,75 (dddd, J = 12,0, 10,9, 5,3, 2,8 Hz, 1H), 1,66-1,52 (m, 1H), 1,50-1,36 (m, 2H), 1,29-1,17 (m, 1H). | |
| 0,150 Phương pháp 112 | 140 |  <br>((1S,2R,4R)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)((5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl)metanon | 1H NMR (400 MHz, Clorofom-d) δ 7,43-7,34 (m, 3H), 7,25-7,19 (m, 2H), 6,03 (ddd, J = 55,8, 7,1, 1,7 Hz, 1H), 5,50 (ddd, J = 8,8, 6,2, 2,8 Hz, 1H), 4,83 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 4,70 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 3,77-3,51 (m, 2H), 2,95 (dddd, J = 25,0, 15,4, 2,8, 1,7 Hz, 1H), 2,32 (dtd, J = 12,2, 5,0, 2,1 Hz, 1H), 1,90-1,63 (m, 5H). | 328,2 4,54 phút |
| 0,009 Phương pháp 112 | 141 |  <br>((1*R*,2*S*,4*S*)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)((5*S*,7*S*)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrolo[1,2-*b*][1,2,4]triazol-2-yl)metanon | 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,47-7,35 (m, 3H), 7,31-7,24 (m, 2H), 6,23 (ddd, J = 56,3, 7,2, 1,9 Hz, 1H), 5,74 (ddd, J = 8,9, 6,5, 3,1 Hz, 1H), 4,94 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 4,59 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 3,93-3,83 (m, 1H), 3,75 (dddd, J = 26,1, 15,5, 8,5, 7,2 Hz, | 328,2 4,61 phút |

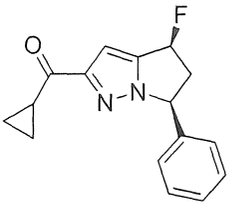
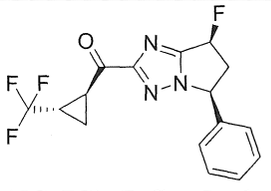
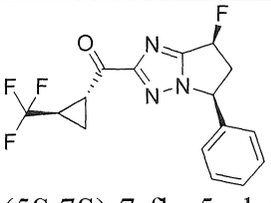
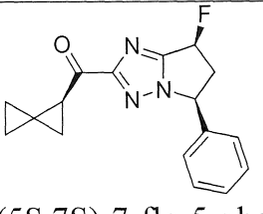
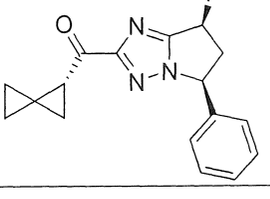
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | | 1H), 2,72 (dddd, J = 26,6, 15,2, 3,1, 1,9 Hz, 1H), 1,99 (dd, J = 12,0, 4,6 Hz, 1H), 1,73 (dddd, J = 11,9, 10,8, 5,3, 2,8 Hz, 1H), 1,59 (ddt, J = 12,8, 8,5, 4,8 Hz, 1H), 1,51-1,37 (m, 2H), 1,28-1,17 (m, 1H). | |
| 0,009 Phương pháp 113 | 142 |  <br>1-[rac-(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]-2-(triflometoxy)etanon | 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,47-7,36 (m, 3H), 7,30-7,24 (m, 2H), 6,26 (ddd, J = 56,2, 7,2, 1,9 Hz, 1H), 5,75 (ddd, J = 8,8, 6,5, 3,1 Hz, 1H), 5,50 (d, J = 1,2 Hz, 2H), 3,84-3,63 (m, 1H), 2,74 (dddd, J = 26,8, 15,3, 3,2, 1,9 Hz, 1H). | 330,1 5,39 phút |
| <0,005 Phương pháp 114 | 143 |  <br>[rac-(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]-[rac-(1R,5R)-3-oxabixyclo[3.1.0]hexan-1-yl]metanon | 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,48-7,33 (m, 3H), 7,24 (dt, J = 7,8, 1,5 Hz, 2H), 6,22 (dddd, J = 56,4, 7,2, 3,5, 1,9 Hz, 1H), 5,76-5,65 (m, 1H), 4,11-4,04 (m, 1H), 4,00 (dd, J = 8,7, 1,7 Hz, 1H), 3,81-3,64 (m, 3H), 2,83-2,61 (m, 2H), 1,84 (td, J = 8,3, 3,9 Hz, 1H), 1,13 (dd, J = 5,7, 4,0 Hz, 1H). | 314,1 4,58 phút |
| 0,230 Phương pháp 114 | 144 |  | không tạo ra NMR | 314,2 4,58 phút |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | [rac-(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]-[rac-(1S,5S)-3-oxabixyclo[3.1.0]hexan-1-yl]metanon | | |
| 0,26 Phương pháp 115 | 145 |  xyclopropyl-(5-phenyl-5,6,7,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)metanon (hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang) | 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,41-7,27 (m, 3H), 7,12-7,04 (m, 2H), 5,62 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 3,12-2,83 (m, 3H), 2,46-2,35 (m, 1H), 2,13-2,01 (m, 1H), 1,93 - 1,81 (m, 2H), 1,04-0,92 (m, 4H). | 268,1 4,37 phút |
| 0,07 Phương pháp 115 | 146 |  (S)-xyclopropyl(5-phenyl-5,6,7,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)metanon | 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,42-7,23 (m, 3H), 7,12-7,04 (m, 2H), 5,62 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 3,12-2,85 (m, 3H), 2,45-2,35 (m, 1H), 2,13-2,00 (m, 1H), 1,96-1,82 (m, 2H), 1,05-0,93 (m, 4H). | 268,1 4,39 phút |
| 0,45 Phương pháp 116 | 147 |  xyclopropyl((5S,7R)-7-hydroxy-5-(o-tolyl)-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl)metanon (hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang) | 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,30-7,13 (m, 3H), 7,01-6,94 (m, 1H), 6,25 (bs, 1H), 5,75 (dd, J = 8,1, 5,8 Hz, 1H), 5,23 (dd, J = 7,9, 4,6 Hz, 1H), 3,63-3,52 (m, 1H), 3,03-2,92 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,31-2,14 (m, 1H), 1,09-0,96 (m, 4H). | 284,1 4,08 phút |
| 0,73 Phương pháp 116 | 148 |  | 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,33-7,14 (m, 3H), 6,89 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,35 (ddd, J = 56,2, 6,8, 1,6 Hz, 1H), 6,19 (td, J = | 286,1 4,81 phút |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | xyclopropyl-[rac-(5S,7R)-7-flo-5-(o-tolyl)-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon (hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang) | 6,9, 3,2 Hz, 1H), 3,59-3,27 (m, 1H), 3,11-2,91 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 1,14-1,01 (m, 4H). | |
| 0,039 Phương pháp 116 | 149 |  xyclopropyl-[rac-(5S,7S)-7-flo-5-(o-tolyl)-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon (hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang) | 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,35-7,14 (m, 3H), 6,76-6,66 (m, 1H), 6,26 (ddd, J = 56,3, 7,2, 1,9 Hz, 1H), 5,94 (ddd, J = 8,5, 6,6, 3,2 Hz, 1H), 3,94-3,48 (m, 1H), 3,01 (ddt, J = 7,6, 6,1, 5,2 Hz, 1H), 2,66 (dddd, J = 26,8, 15,1, 3,2, 2,0 Hz, 1H), 2,42 (s, 3H), 1,18-0,99 (m, 4H). | 286,1 4,80 phút |
| 0,010 Phương pháp 117 | 150 |  xyclopropyl((5S,7S)-7-flo-5-(3-flopyridin-2-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl)metanon | 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,45 (dt, J = 4,6, 1,5 Hz, 1H), 7,89 (ddd, J = 10,0, 8,4, 1,3 Hz, 1H), 7,57 (dt, J = 8,6, 4,4 Hz, 1H), 6,26 (ddd, J = 56,6, 7,7, 2,7 Hz, 1H), 6,10-5,99 (m, 1H), 3,74 (dddd, J = 19,7, 14,7, 8,5, 7,7 Hz, 1H), 3,16-2,84 (m, 2H), 1,18-0,93 (m, 4H). | 291,1 3,64 phút |
| 0,230 Phương pháp 117 | 151 |  xyclopropyl((5S,7R)-7-flo-5-(3-flopyridin-2-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl)metanon | 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,42 (dt, J = 4,6, 1,5 Hz, 1H), 7,89 (ddd, J = 10,0, 8,5, 1,3 Hz, 1H), 7,56 (dt, J = 8,6, 4,4 Hz, 1H), 6,58-6,32 (m, 2H), 3,55-3,19 (m, 2H), 2,95 (tt, J = | 291,1 3,82 phút |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | | 7,5, 4,9 Hz, 1H), 1,13-0,98 (m, 4H). | |
| 0,030 Phương pháp 118 | 152 |  xyclopropyl((5S,7S)-7-flo-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl)metanon | 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,80 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 6,21 (ddd, J = 56,4, 7,0, 2,4 Hz, 1H), 5,66 (ddd, J = 8,2, 6,0, 3,6 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,73-3,55 (m, 1H), 2,99 (tt, J = 7,5, 4,9 Hz, 1H), 2,80 (dddd, J = 26,4, 14,9, 3,7, 2,4 Hz, 1H), 1,14-0,95 (m, 4H). | 276,1 3,10 phút |
| 0,380 Phương pháp 119 | 153 |  xyclopropyl(7-flo-5-(5-metylisoxazol-4-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl)metanon (hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang) | không tạo ra NMR | 277,1 3,63 phút |
| 0,032 Phương pháp 120 | 154 |  ((5S,7S)-5-(4-clo-1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-7-flo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl)(xyclopropyl)metanon | 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,03 (s, 1H), 6,23 (ddd, J = 56,8, 7,8, 3,3 Hz, 1H), 5,70 (ddd, J = 8,4, 6,5, 5,0 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,72 (ddt, J = 16,3, 14,6, 8,1 Hz, 1H), 3,02-2,82 (m, 2H), 1,14-0,99 (m, 4H). | 310,0 3,86 phút |
| 0,970 Phương pháp 120 | 155 |  | 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,03 (s, 1H), 6,58-6,22 (m, 1H), 6,04 (ddd, J = 7,4, 6,1, 3,1 Hz, 1H), 3,81 | 310,0 4,01 phút |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | ((5S,7R)-5-(4-clo-1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-7-flo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl)(xyclopropyl)metanon | (s, 3H), 3,46-3,21 (m, 2H), 2,97 (tt, J = 7,6, 4,8 Hz, 1H), 1,14-1,00 (m, 4H). | |
| 0,020 Phương pháp 121 | 156 |  xyclopropyl((5S,7S)-7-flo-5-(3-metoxyphenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl)metanon | không tạo ra NMR | 302,1 4,92 phút |
| 0,117 Phương pháp 122 | 157 |  xyclopropyl((5S,7S)-7-flo-5-(3-flo-5-(triflometyl)phenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl)metanon | 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,76 (dt, J = 8,8, 2,1 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,47 (dt, J = 9,4, 1,9 Hz, 1H), 6,26 (ddd, J = 56,2, 7,0, 2,1 Hz, 1H), 5,89 (ddd, J = 8,9, 6,2, 3,4 Hz, 1H), 3,86-3,66 (dddd, J = 25,2, 15,4, 8,5, 7,1 Hz, 1H), 3,09-2,93 (m, 1H), 2,83 (dddd, J = 26,1, 15,2, 3,4, 2,2 Hz, 1H), 1,16-0,99 (m, 4H). | 358,1 5,51 phút |
| 0,650 Phương pháp 123 | 158 |  (5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl)-[1-(pyrazol-1-ylmetyl)xyclopropyl]metanon (hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang) | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7,57 (d, $J$ = 2,2 Hz, 1H), 7,44-7,30 (m, 4H), 7,26-7,18 (m, 2H), 6,16 (d, $J$ = 2,2 Hz, 1H), 5,60 (dd, $J$ = 8,3, 5,8 Hz, 1H), 4,63 (q, $J$ = 14,4 Hz, 2H), 3,22-2,81 (m, 2H), 2,61-2,28 (m, 1H), 1,70-1,53 (m, 2H), 1,35-1,13 (m, 3H). | 334,2 4,31 phút |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 0,005<br>SFC 1 | 159 |  <br>xyclopropyl((4S,6S)-4-flo-6-phenyl-5,6-dihydro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-2-yl)metanon | 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,46-7,28 (m, 3H), 7,28-7,07 (m, 2H), 6,94 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,34-5,96 (m, 1H), 5,88-5,51 (m, 1H), 2,94-2,75 (m, 1H), 2,76-2,55 (m, 1H), 2,07 (s, 1H), 1,04-0,74 (m, 4H). | 271,1<br>5,11<br>phút |
| 0,003<br>SFC 2 | 160 |  <br>[rac-(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]-[rac-(1S,2S)-2-(triflometyl)xyclopropyl]metanon | 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,59-7,08 (m, 5H), 6,50-6,06 (m, 1H), 5,93-5,55 (m, 1H), 3,76-3,25 (m, 1H), 2,58 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 1,88-1,15 (m, 2H). | 340,1<br>5,36<br>phút |
| 0,050<br>SFC 3 | 161 |  <br>[rac-(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]-[rac-(1R,2R)-2-(triflometyl)xyclopropyl]metanon | 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,50-7,13 (m, 5H), 6,51-6,05 (m, 1H), 5,93-5,49 (m, 1H), 3,90-3,54 (m, 1H), 2,84-2,59 (m, 1H), 2,62-2,53 (m, 1H), 2,07 (s, 1H), 1,64-1,26 (m, 2H). | 340,1<br>5,40<br>phút |
| 0,016<br>SFC 4 | 162 |  <br>[rac-(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]-[rac-(2S)-spiro[2.2]pentan-2-yl]metanon | không tạo ra NMR | 298,1<br>4,95<br>phút |
| 0,004<br>SFC 5 | 163 |  | không tạo ra NMR | 298,1<br>4,94<br>phút |

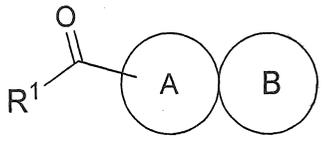
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | [rac-(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]-[rac-(2R)-spiro[2.2]pentan-2-yl]metanon | | |

Tất cả các patent Mỹ, công bố đơn yêu cầu cấp bằng độc quyền sáng chế Mỹ, đơn sáng chế Mỹ, các patent nước ngoài, đơn sáng chế nước ngoài và các công bố đơn không phải patent được đề cập đến theo sáng chế này được kết hợp toàn bộ ở đây bằng cách viện dẫn.

Mặc dù sáng chế nêu trên đã được mô tả chi tiết phần nào nhằm hỗ trợ hiểu rõ sáng chế hơn, nhưng rõ ràng là có thể thực hành một số thay đổi và cải biến nhất định trong phạm vi của các điểm yêu cầu bảo hộ đi kèm. Do đó, các phương án được mô tả nên được coi là nhằm minh họa và không mang tính giới hạn, và sáng chế không bị giới hạn ở các chi tiết cụ thể nêu trong bản mô tả này, mà có thể được biến đổi trong phạm vi của các điểm yêu cầu bảo hộ đi kèm và phạm vi tương đương.

## YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I):



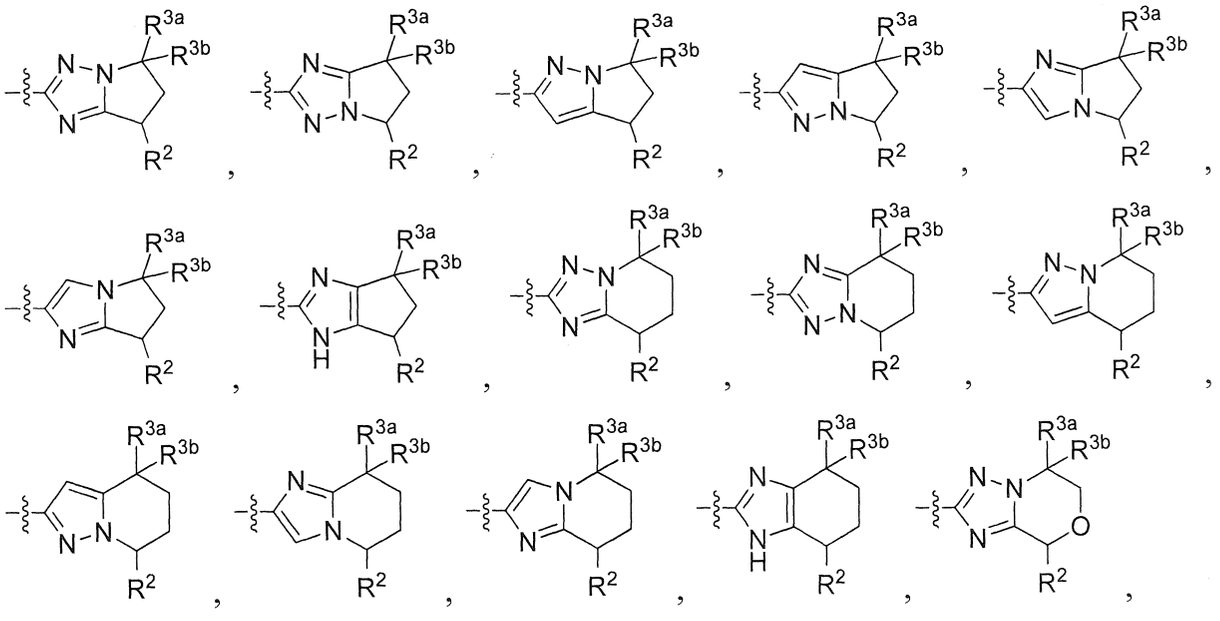

(I)

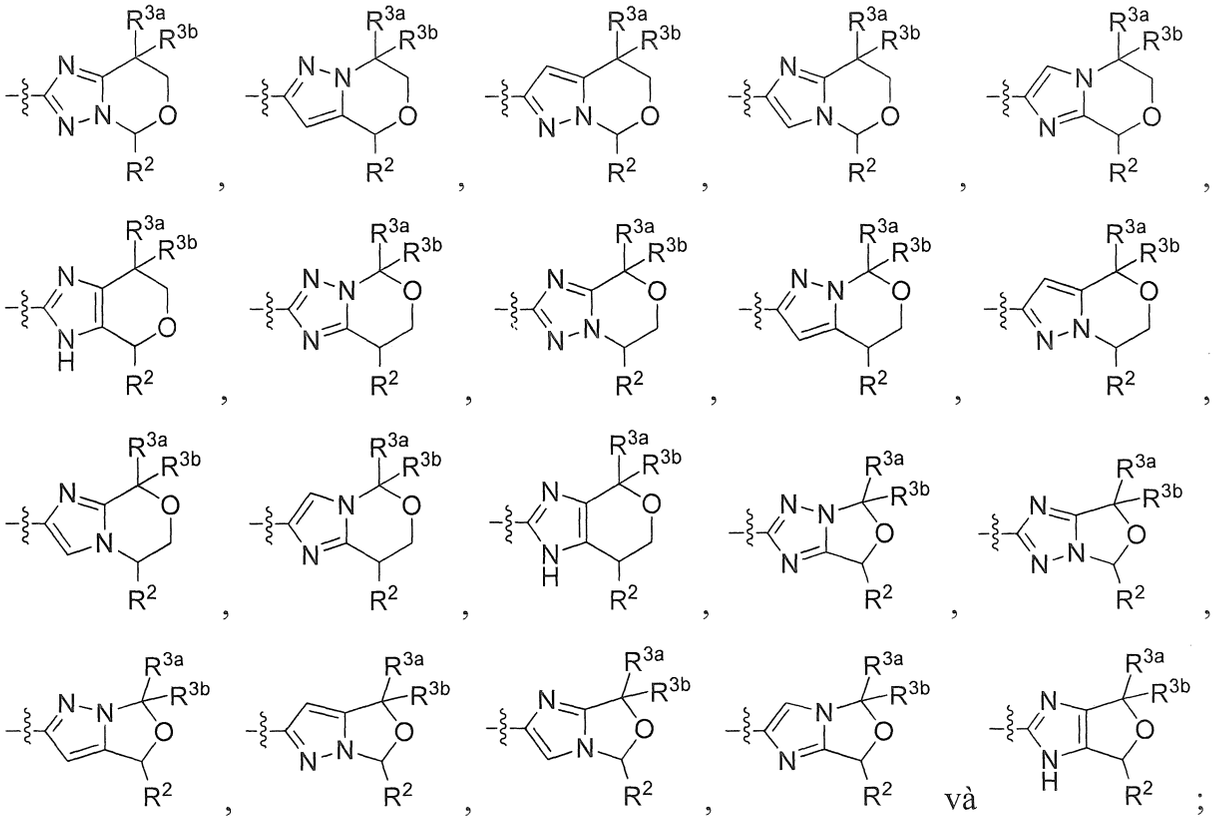
hoặc muối dược dụng của nó, trong đó:

$R^1$ được chọn từ nhóm bao gồm $C_1$-$C_6$ alkyl, $C_3$-$C_6$ xycloalkyl, $C_1$-$C_6$ alkoxy, $C_1$-$C_6$ haloalkyl, $C_1$-$C_6$ haloalkoxy, $C_1$-$C_6$ alkyl-$N(R^N)_2$, phenyl, benzyl, heteroxyclyl có 4 đến 8 cạnh và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh; trong đó $R^1$ được liên kết với carbonyl liền kề bằng nguyên tử cacbon, và trong đó $R^1$ tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm F, Cl, Br, $C_1$-$C_6$ alkyl, $C_3$-$C_6$ xycloalkyl, $C_1$-$C_6$ alkoxy, $C_1$-$C_6$ haloalkyl, $C_1$-$C_6$ haloalkoxy, $C_1$-$C_6$ alkyl-$N(R^N)_2$, hydroxyl, hydroxymetyl, xyano, xyanometyl, xyanoetyl, $C(O)C_1$-$C_6$ alkyl, phenyl, benzyl, $CH_2$-($C_3$-$C_6$ xycloalkyl), heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, và $CH_2$-(heteroaryl có 5 đến 6 cạnh);

mỗi $R^N$ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, $C_1$-$C_6$ alkyl, $C_3$-$C_6$ xycloalkyl, $C_1$-$C_6$ alkoxy, và $C_1$-$C_6$ haloalkyl; hoặc hai $R^N$ có thể cùng với N liền kề tạo thành vòng có 4-6 cạnh; và

vòng A và vòng B cùng nhau được chọn từ nhóm bao gồm:





trong đó:

$R^2$ được chọn từ nhóm bao gồm $C_1$-$C_6$ haloalkyl, $C_3$-$C_6$ xycloalkyl, $C_1$-$C_6$ alkoxy, $C_1$-$C_6$ haloalkoxy, $C_1$-$C_6$ thioalkyl, phenyl, benzyl, $CH_2$-($C_3$-$C_6$ xycloalkyl), $CH_2CH_2$-($C_3$-$C_6$ xycloalkyl), $CH_2$-(heteroxyclyl có từ 4 đến 6 cạnh), $CH_2CH_2$-(heteroxyclyl có từ 4 đến 6 cạnh), heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, và $CH_2$-(heteroaryl có 5 đến 6 cạnh); trong đó khi vòng phenyl có mặt thì nó có thể được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, $C_1$-$C_4$ alkyl, $C_1$-$C_4$ haloalkyl, $C_1$-$C_4$ alkoxy, $C_1$-$C_4$ haloalkoxy, và xyano; và

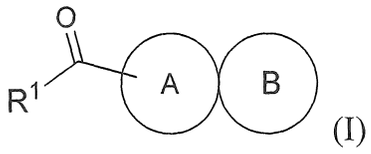
$R^{3a}$ và $R^{3b}$ được chọn như sau:

(i) một trong số $R^{3a}$ và $R^{3b}$ là H, và nhóm kia được chọn từ nhóm bao gồm D, F, Cl, OH, CN, $C_1$-$C_4$ alkyl, $C_1$-$C_4$ haloalkyl, xyclopropyl, $C_1$-$C_4$ alkoxy và $C_1$-$C_4$ haloalkoxy;

(ii) mỗi trong số $R^{3a}$ và $R^{3b}$ được chọn từ nhóm bao gồm D, F, Cl, OH, CN và metyl, với điều kiện là $R^{3a}$ và $R^{3b}$ không thể đều là OH hoặc CN; hoặc

(iii) $R^{3a}$ và $R^{3b}$ cùng nhau tạo thành xyclopropyl.

2. Hợp chất có công thức (I):



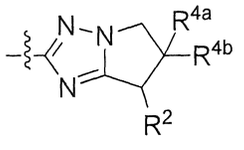
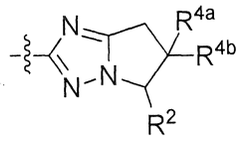
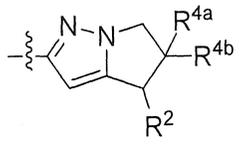
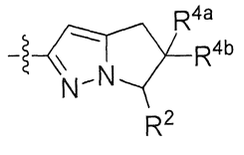
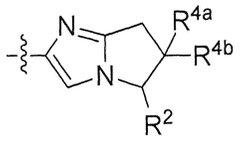
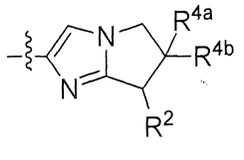
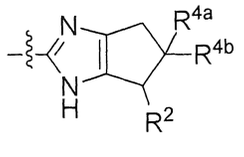
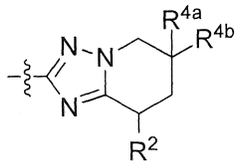
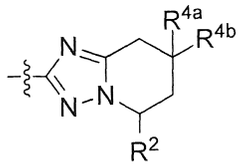
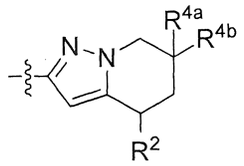
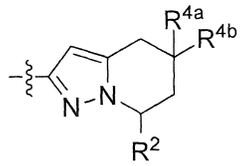
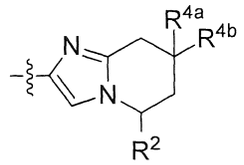
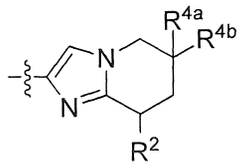
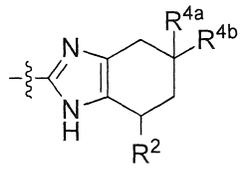
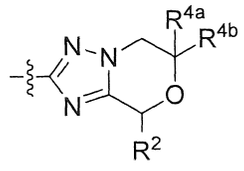
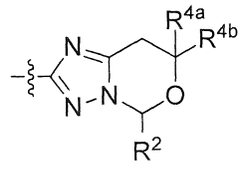
(I)

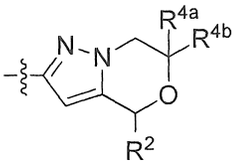
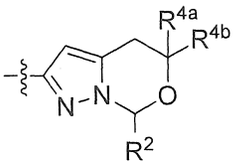
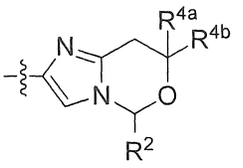
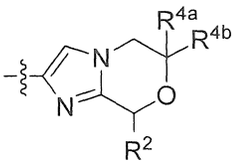
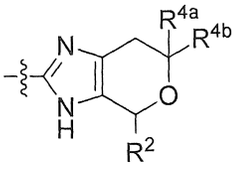
hoặc muối dược dụng của nó, trong đó:

$R^1$ được chọn từ nhóm bao gồm $C_1$-$C_6$ alkyl, $C_3$-$C_6$ xycloalkyl, $C_1$-$C_6$ alkoxy, $C_1$-$C_6$ haloalkyl, $C_1$-$C_6$ haloalkoxy, $C_1$-$C_6$ alkyl-$N(R^N)_2$, phenyl, benzyl, heteroxyclyl có 4 đến 8 cạnh và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh; trong đó $R^1$ được liên kết với carbonyl liền kề bằng nguyên tử cacbon, và trong đó $R^1$ tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm F, Cl, Br, $C_1$-$C_6$ alkyl, $C_3$-$C_6$ xycloalkyl, $C_1$-$C_6$ alkoxy, $C_1$-$C_6$ haloalkyl, $C_1$-$C_6$ haloalkoxy, $C_1$-$C_6$ alkyl-$N(R^N)_2$, hydroxyl, hydroxymetyl, xyano, xyanometyl, xyanoetyl, $C(O)C_1$-$C_6$ alkyl, phenyl, benzyl, $CH_2$-($C_3$-$C_6$ xycloalkyl), heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, và $CH_2$-(heteroaryl có 5 đến 6 cạnh);

mỗi $R^N$ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, $C_1$-$C_6$ alkyl, $C_3$-$C_6$ xycloalkyl, $C_1$-$C_6$ alkoxy, và $C_1$-$C_6$ haloalkyl; hoặc hai $R^N$ có thể cùng với N liền kề tạo thành vòng có 4-6 cạnh; và

vòng A và vòng B cùng nhau được chọn từ nhóm bao gồm:


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,





và

;

trong đó:

$R^2$ được chọn từ nhóm bao gồm $C_1$-$C_6$ haloalkyl, $C_3$-$C_6$ xycloalkyl, $C_1$-$C_6$ alkoxy, $C_1$-$C_6$ haloalkoxy, $C_1$-$C_6$ thioalkyl, phenyl, benzyl, $CH_2$-($C_3$-$C_6$ xycloalkyl), $CH_2CH_2$-($C_3$-$C_6$ xycloalkyl), $CH_2$-(heteroxyclyl có từ 4 đến 6 cạnh), $CH_2CH_2$-(heteroxyclyl có từ 4 đến 6 cạnh), heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, và $CH_2$-(heteroaryl có 5 đến 6 cạnh); trong đó khi vòng phenyl có mặt thì nó có thể được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, $C_1$-$C_4$ alkyl, $C_1$-$C_4$ haloalkyl, $C_1$-$C_4$ alkoxy, $C_1$-$C_4$ haloalkoxy, và xyano; và

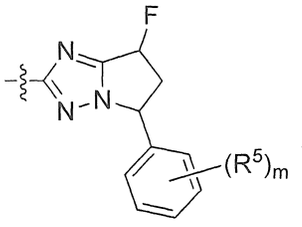
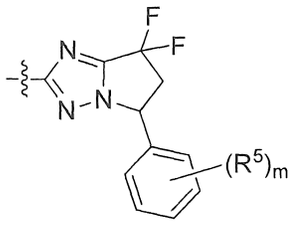
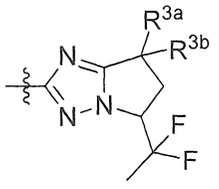
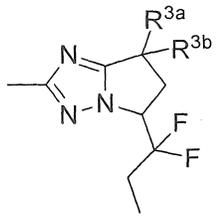
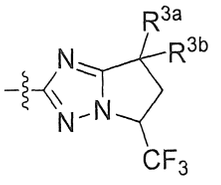
$R^{4a}$ và $R^{4b}$ được chọn như sau:

(i) một trong số $R^{4a}$ và $R^{4b}$ là H, và nhóm kia được chọn từ nhóm bao gồm D, F, Cl, OH, CN, $C_1$-$C_4$ alkyl, $C_1$-$C_4$ haloalkyl, xyclopropyl, $C_1$-$C_4$ alkoxy và $C_1$-$C_4$ haloalkoxy; hoặc

(ii) mỗi trong số $R^{4a}$ và $R^{4b}$ được chọn từ nhóm bao gồm D, F, Cl và metyl.

3. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó $R^2$ được chọn từ nhóm bao gồm phenyl, monoflophenyl, diflophenyl, monoclophenyl và diclophenyl.

4. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó vòng A và vòng B cùng nhau được chọn từ nhóm bao gồm:


,

,

,

và

;

trong đó:

$R^{3a}$ và $R^{3b}$ được chọn như sau:

(i) một trong số $R^{3a}$ và $R^{3b}$ là H, và nhóm kia được chọn từ nhóm bao gồm D, F, Cl, OH, CN, $C_1$-$C_4$ alkyl, $C_1$-$C_4$ haloalkyl, xyclopropyl, $C_1$-$C_4$ alkoxy và $C_1$-$C_4$ haloalkoxy;

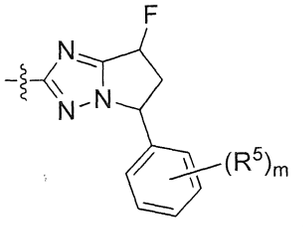
(ii) mỗi trong số $R^{3a}$ và $R^{3b}$ được chọn từ nhóm bao gồm D, F, Cl, OH, CN và metyl, với điều kiện là $R^{3a}$ và $R^{3b}$ không thể đều là OH hoặc CN; hoặc

(iii) $R^{3a}$ và $R^{3b}$ cùng nhau tạo thành xyclopropyl;

mỗi $R^5$ được chọn từ nhóm bao gồm H, F, Cl, $C_1$-$C_4$ alkyl, $C_1$-$C_4$ haloalkyl, $C_1$-$C_4$ alkoxy và $C_1$-$C_4$ haloalkoxy; và

m bằng 1, 2 hoặc 3.

5. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó vòng A và vòng B cùng nhau là:


;

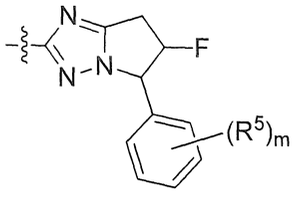
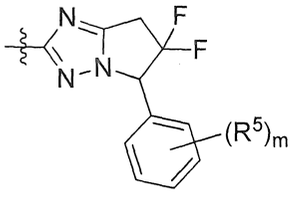
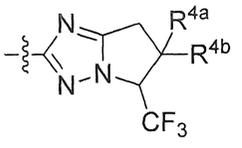
trong đó:

mỗi $R^5$ được chọn từ nhóm bao gồm H, F, Cl, $C_1$-$C_4$ alkyl, $C_1$-$C_4$ haloalkyl, $C_1$-$C_4$ alkoxy và $C_1$-$C_4$ haloalkoxy; và

m bằng 1, 2 hoặc 3.

6. Hợp chất theo điểm 2, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó $R^2$ được chọn từ nhóm bao gồm phenyl, monoflophenyl, diflophenyl, monoclophenyl và diclophenyl.

7. Hợp chất theo điểm 2, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó vòng A và vòng B cùng nhau được chọn từ nhóm bao gồm:


,

và

;

trong đó:

$R^{4a}$ và $R^{4b}$ được chọn như sau:

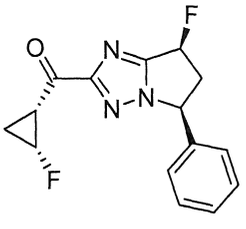
(i) một trong số $R^{4a}$ và $R^{4b}$ là H, và nhóm kia được chọn từ nhóm bao gồm F, Cl, OH, CN, $C_1$-$C_4$ alkyl, $C_1$-$C_4$ haloalkyl, xyclopropyl, $C_1$-$C_4$ alkoxy và $C_1$-$C_4$ haloalkoxy; hoặc

(ii) mỗi trong số $R^{4a}$ và $R^{4b}$ được chọn từ nhóm bao gồm F, Cl và metyl;

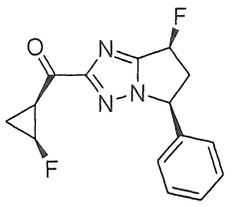
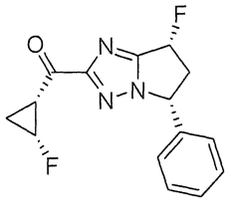
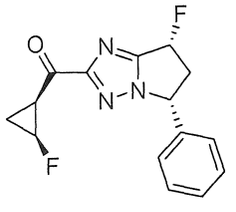
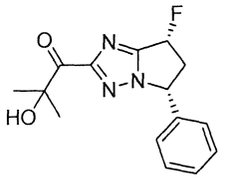
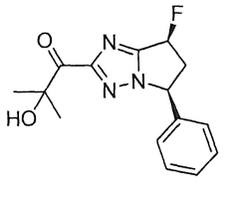
mỗi $R^5$ được chọn từ nhóm bao gồm H, F, Cl, $C_1$-$C_6$ alkyl, $C_1$-$C_4$ haloalkyl, $C_1$-$C_4$ alkoxy và $C_1$-$C_4$ haloalkoxy; và

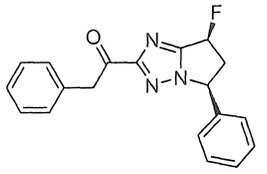
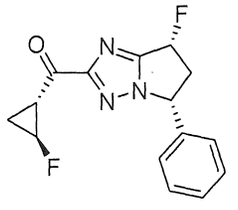
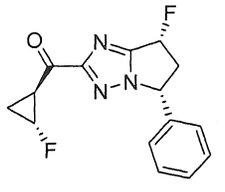
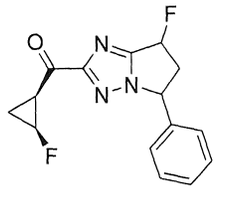
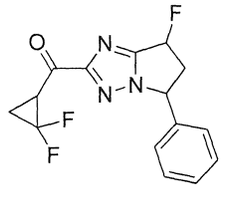
m bằng 1, 2 hoặc 3.

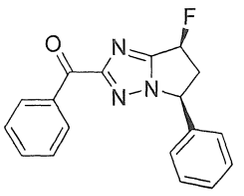
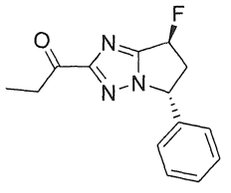
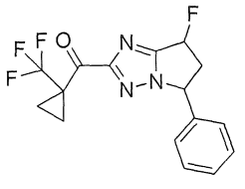
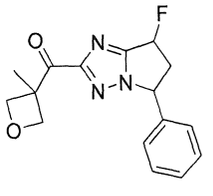
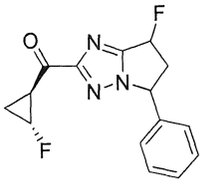
8. Hợp chất theo điểm 1 hoặc điểm 2, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm bao gồm:

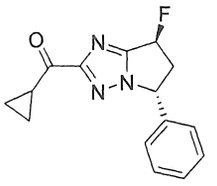
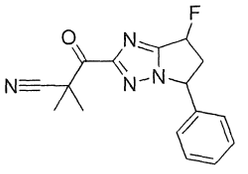
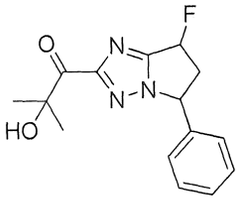
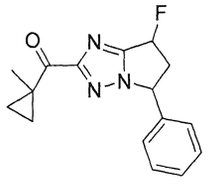
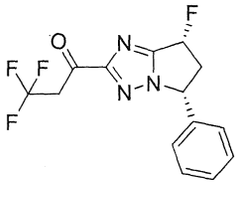


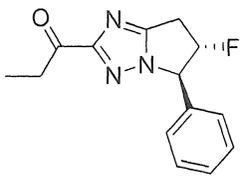
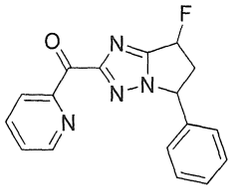
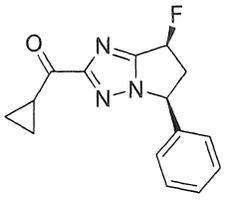
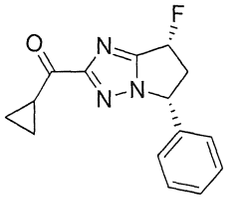
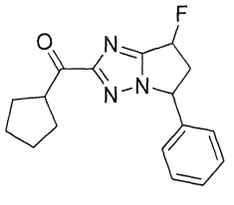
((5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl)((1R,2R)-2-floxyclopropyl)metanon;

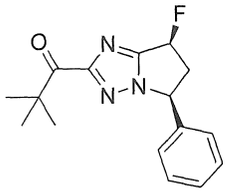
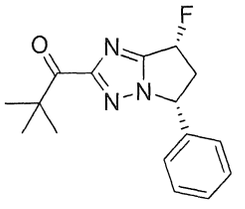
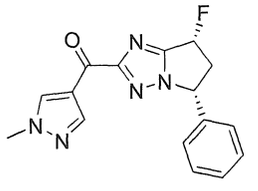
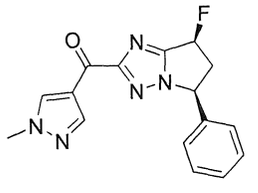
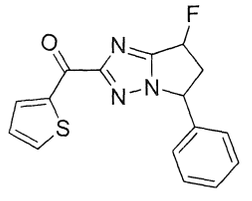
| |
|---|
|  <br>((5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl)((1S,2S)-2-floxyclopropyl)metanon; |
|  <br>((5R,7R)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl)((1R,2R)-2-floxyclopropyl)metanon; |
|  <br>((5R,7R)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl)((1S,2S)-2-floxyclopropyl)metanon; |
|  <br>2-hydroxy-2-metyl-1-[rac-(5R,7R)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]propan-1-on; |
|  <br>2-hydroxy-2-metyl-1-[rac-(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]propan-1-on; |

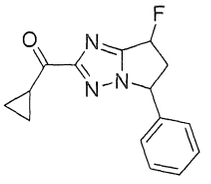
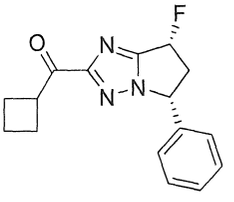
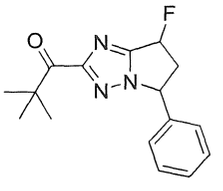
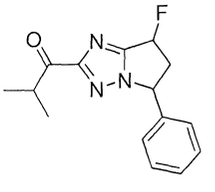
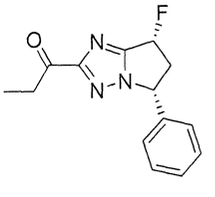
| |
|---|
|  <br>2-phenyl-1-[rac-(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]etanon; |
|  <br>((5R,7R)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl)((1R,2S)-2-floxyclopropyl)metanon; |
|  <br>((5R,7R)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl)((1S,2R)-2-floxyclopropyl)metanon; |
|  <br>(7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl)-[rac-(1S,2S)-2-floxyclopropyl] metanon; |
|  <br>(2,2-difloxyclopropyl)-(7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl)metanon; |

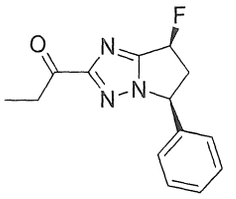
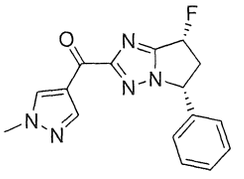
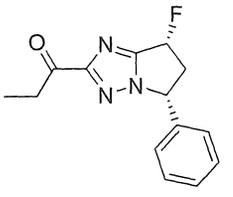
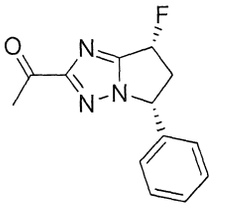
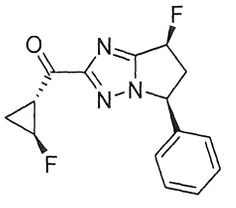
| |
|---|
|  <br>phenyl-[rac-(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon; |
|  <br>1-[rac-(5R,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]propan-1-on; |
|  <br>(rac-(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl)-[1-(triflometyl) xyclopropyl]metanon; |
|  <br>(rac-(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl)-(3-metyloxetan-3-yl)metanon; |
|  <br>(rac-(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl)-[rac-(1S,2R)-2-floxyclopropyl]metanon; |

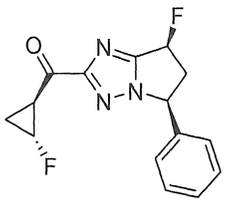
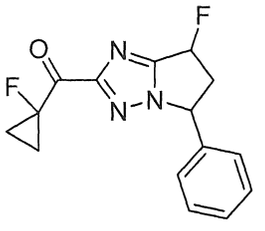
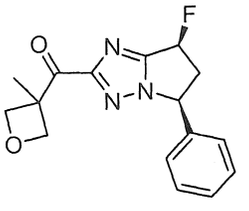
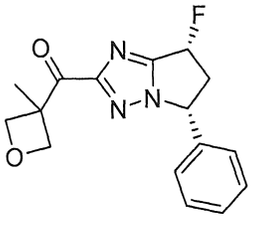
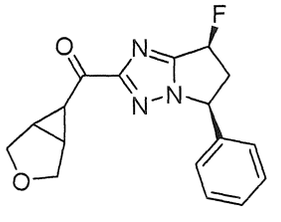
| |
|---|
|  <br>xyclopropyl-[rac-(5R,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon; |
|  <br>3-( rac-(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl)-2,2-dimetyl-3-oxo-propannitril; |
|  <br>1-( rac-(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl)-2-hydroxy-2-metyl-propan-1-on; |
|  <br>(rac-(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl)-(1-metylxyclopropyl)metanon; |
|  <br>3,3,3-triflo-1-[rac-(5R,7R)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]propan-1-on; |

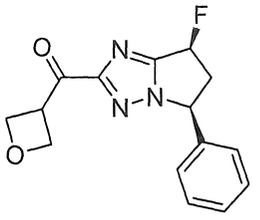
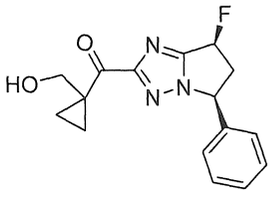
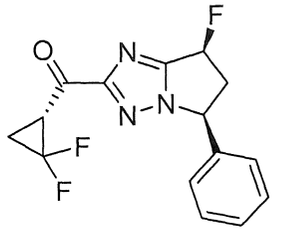
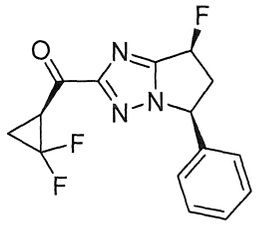
| |
|---|
|  <br>1-[rac-(5R,6S)-6-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]propan-1-on; |
|  <br>(rac-(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl)-(2-pyridyl)metanon; |
|  <br>xyclopropyl-[(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon; |
|  <br>xyclopropyl-[(5R,7R)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon; |
|  <br>xyclopentyl-(rac-(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl)metanon; |

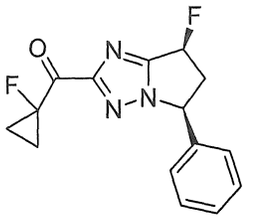
| |
|---|
|  <br>2,2-dimetyl-1-[rac-(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]propan-1-on; |
|  <br>2,2-dimetyl-1-[rac-(5R,7R)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]propan-1-on; |
|  <br>(1-metylpyrazol-4-yl)-[rac-(5R,7R)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon; |
|  <br>(1-metylpyrazol-4-yl)-[rac-(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon; |
|  <br>(rac-(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl)-(2-thienyl)metanon; |

| |
|---|
|  <br>xyclopropyl-(rac-(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl)metanon; |
|  <br>xyclobutyl-[rac-(5R,7R)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon; |
|  <br>1-(7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl)-2,2-dimetyl-propan-1-on; |
|  <br>1-(7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl)-2-metyl-propan-1-on; |
|  <br>1-[rac-(5R,7R)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]propan-1-on; |

| |
|---|
|  <br>1-[rac-(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]propan-1-on |
|  <br>(1-metylpyrazol-4-yl)-[rac-(5R,7R)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon; |
|  <br>1-[rac-(5R,7R)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]propan-1-on; |
|  <br>1-[rac-(5R,7R)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]etanon; |
|  <br>((5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl)((1R,2S)-2-floxyclopropyl)metanon; |

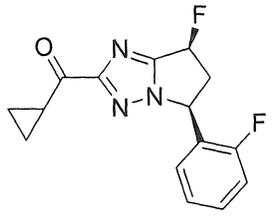
| |
|---|
|  <br>((5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl)((1S,2R)-2-floxyclopropyl)metanon; |
|  <br>(1-floxyclopropyl)-(rac-(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl)metanon; |
|  <br>(3-metyloxetan-3-yl)-[(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon; |
|  <br>(3-metyloxetan-3-yl)-[(5R,7R)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon; |
|  |

| |
|---|
| 3-oxabixyclo[3.1.0]hexan-6-yl-[rac-(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon; |
|  <br>oxetan-3-yl-[rac-(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon; |
|  <br>[1-(hydroxymetyl)xyclopropyl]-[rac-(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon; |
|  <br>[(1R)-2,2-difloxyclopropyl]-[(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon; |
|  <br>[(1S)-2,2-difloxyclopropyl]-[(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon; và |

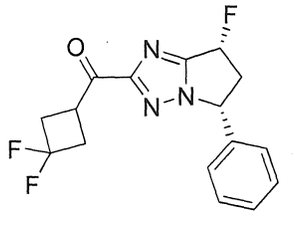


(1-floxyclopropyl)-[(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon;

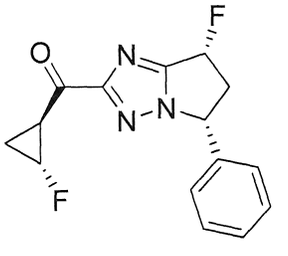
hoặc nhóm bao gồm:



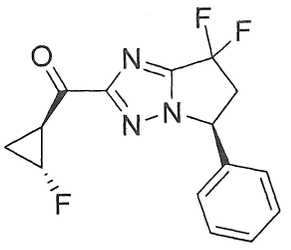
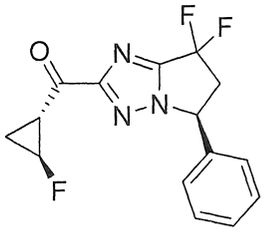
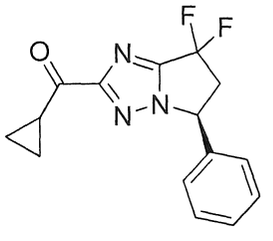
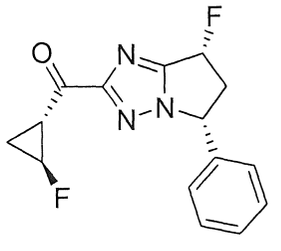
xyclopropyl-[(5S,7S)-7-flo-5-(2-flophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon;

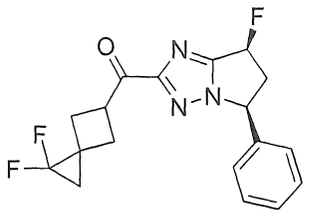
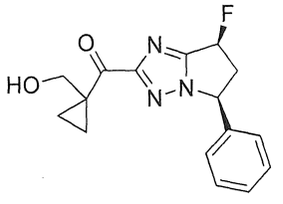
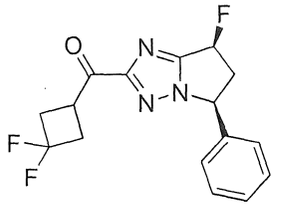
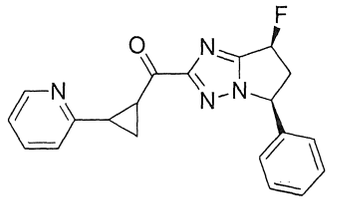
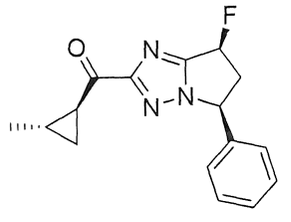


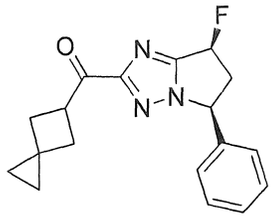
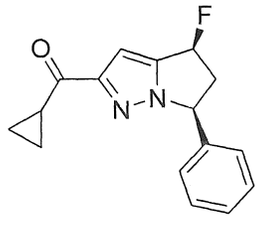
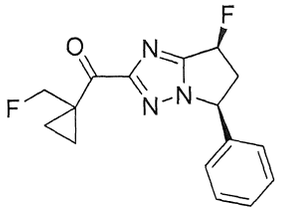
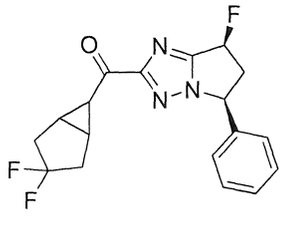
(3,3-difloxyclobutyl)-[(5R,7R)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon;

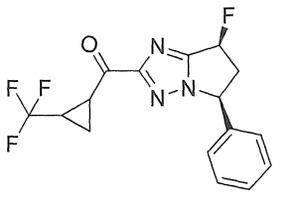
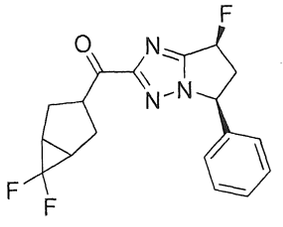
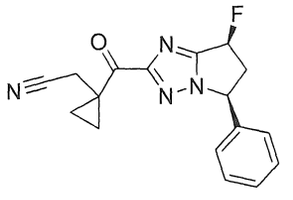
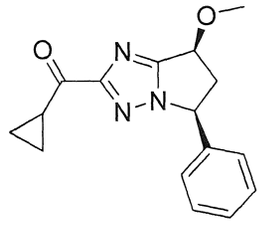
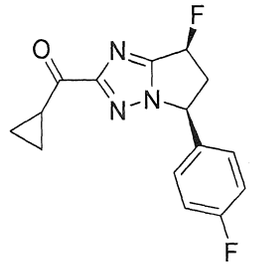


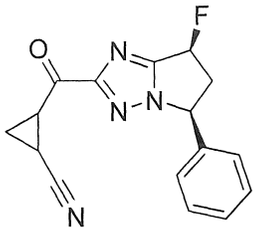
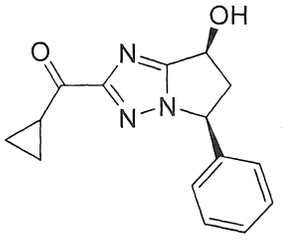
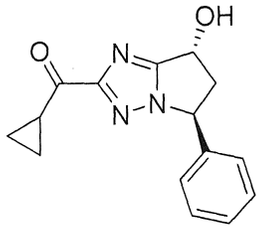
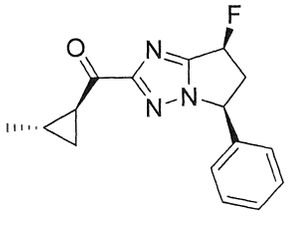
[(1S,2R)-2-floxyclopropyl]-[(5R,7R)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon;

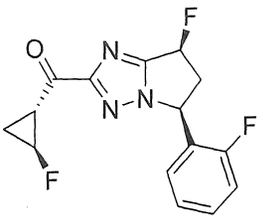
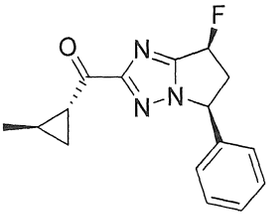
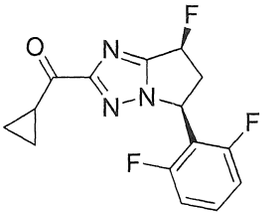
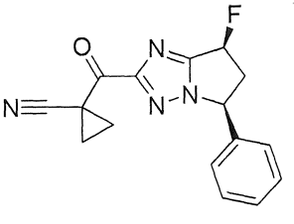
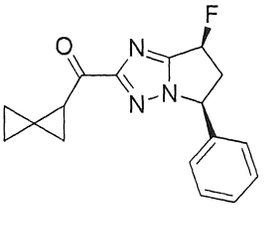
| |
|---|
|  <br>[(5S)-7,7-diflo-5-phenyl-5,6-dihydropyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]-[(1S,2R)-2-floxyclopropyl]metanon; |
|  <br>[(5S)-7,7-diflo-5-phenyl-5,6-dihydropyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]-[(1R,2S)-2-floxyclopropyl]metanon; |
|  <br>xyclopropyl-[(5S)-7,7-diflo-5-phenyl-5,6-dihydropyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon; |
|  <br>[(1R,2S)-2-floxyclopropyl]-[(5R,7R)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon; |

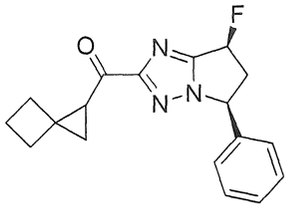
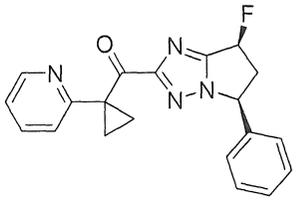
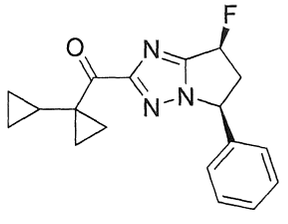
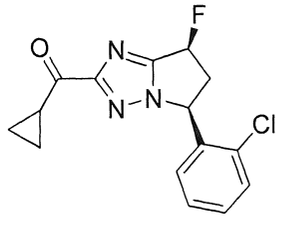
| |
|---|
|  <br>(2,2-diflospiro[2.3]hexan-5-yl)-[(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4] triazol-2-yl]metanon; |
|  <br>[1-(hydroxymetyl)xyclopropyl]-[(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4] triazol-2-yl]metanon; |
|  <br>(3,3-difloxyclobutyl)-[(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon; |
|  <br>[2-(2-pyridyl)xyclopropyl]-[(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon; |
|  |

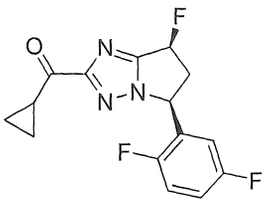
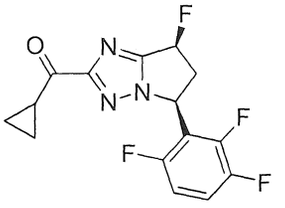
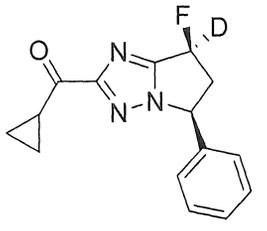
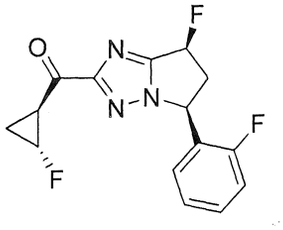
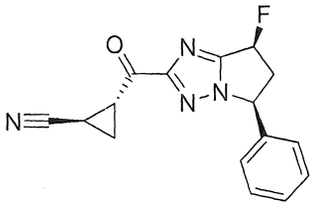
| |
|---|
| [(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]-[rac-(1S,2S)-2-metylxyclopropyl]metanon; |
|  <br>[(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]-spiro[2.3]hexan-5-yl-metanon; |
|  <br>xyclopropyl-[rac-(4S,6S)-4-flo-6-phenyl-5,6-dihydro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-2-yl]metanon; |
|  <br>[1-(flometyl)xyclopropyl]-[(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon; |
|  <br>(3,3-diflo-6-bixyclo[3.1.0]hexanyl)-[(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4] triazol-2-yl]metanon; |

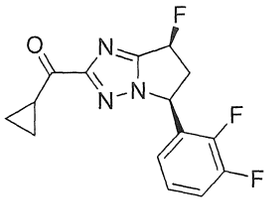
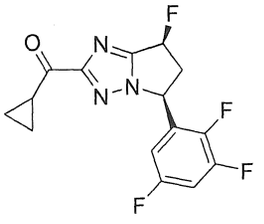
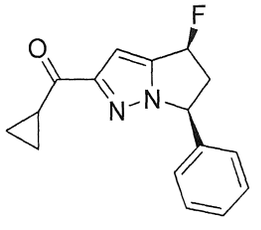
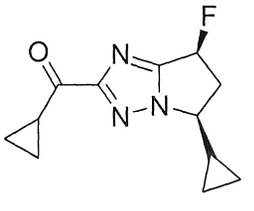
| |
|---|
|  <br>[(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]-[2-(triflometyl) xyclopropyl]metanon; |
|  <br>(6,6-diflo-3-bixyclo[3.1.0]hexanyl)-[(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4] triazol-2-yl]metanon; |
|  <br>2-[1-[(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carbonyl] xyclopropyl]axetonitril; |
|  <br>xyclopropyl-[(5S,7S)-7-metoxy-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon; |
|  |

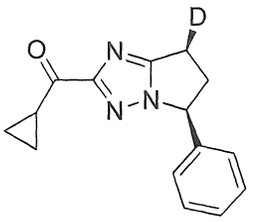
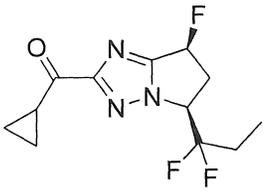
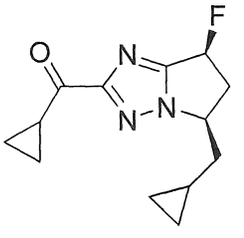
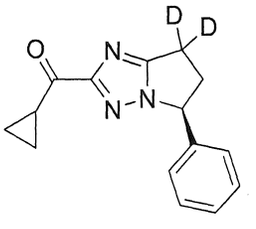
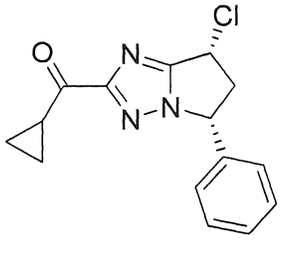
| |
|---|
| xyclopropyl-[(5S,7S)-7-flo-5-(4-flophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon; |
|  <br>2-[rac-(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carbonyl]-xyclopropancarbonitril; |
|  <br>xyclopropyl-[(5S,7S)-7-hydroxy-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon; |
|  <br>xyclopropyl-[(5S,7R)-7-hydroxy-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon; |
|  <br>[(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]-[(1S,2S)-2-metylxyclopropyl]metanon; |

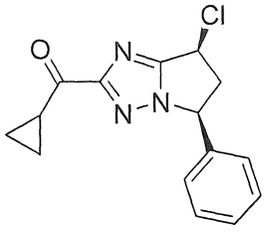
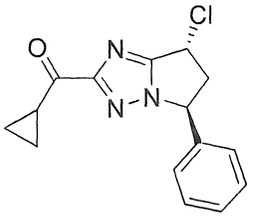
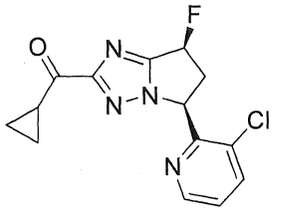
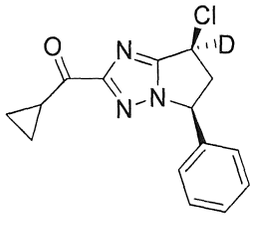
| |
|---|
|  <br>[(1R,2S)-2-floxyclopropyl]-[(5S,7S)-7-flo-5-(2-flophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b] [1,2,4]triazol-2-yl]metanon; |
|  <br>[(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]-[(1R,2R)-2-metylxyclopropyl]metanon; |
|  <br>xyclopropyl-[(5S,7S)-5-(2,6-diflophenyl)-7-flo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon; |
|  <br>1-[(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carbonyl] xyclopropancarbonitril; |
|  |

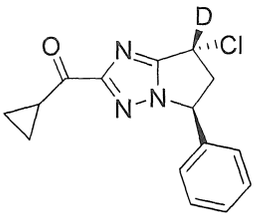
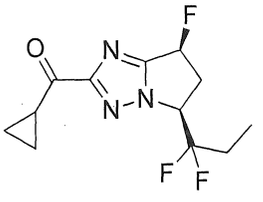
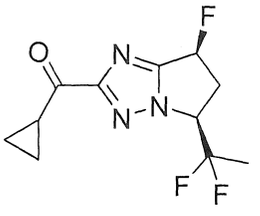
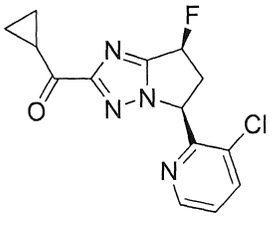
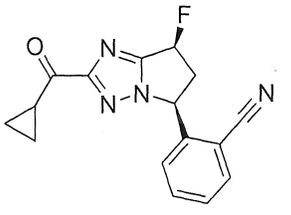
| |
|---|
| [(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]-spiro[2.2]pentan-2-yl-metanon; |
|  <br>[(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]-spiro[2.3]hexan-2-yl-metanon; |
|  <br>[1-(2-pyridyl)xyclopropyl]-[(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon; |
|  <br>(1-xyclopropylxyclopropyl)-[(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon; |
|  <br>xyclopropyl-[(5S,7S)-5-(2-clophenyl)-7-flo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon; |

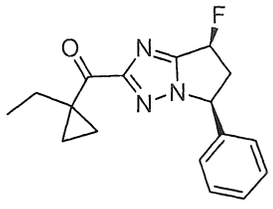
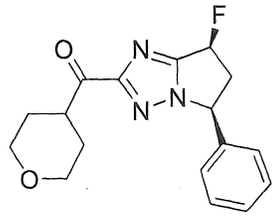
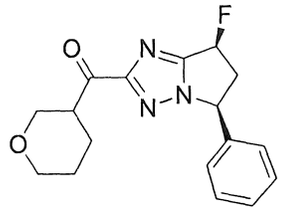
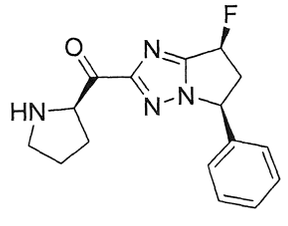
| |
|---|
|  <br>xyclopropyl-[(5S,7S)-5-(2,5-diflophenyl)-7-flo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon; |
|  <br>xyclopropyl-[(5S,7S)-7-flo-5-(2,3,6-triflophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl}metanon; |
|  <br>xyclopropyl-[(5S,7S)-7-deuterio-7-flo-5-phenyl-5,6-dihydropyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon; |
|  <br>[(1S,2R)-2-floxyclopropyl]-[(5S,7S)-7-flo-5-(2-flophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b] [1,2,4]triazol-2-yl]metanon; |
|  |

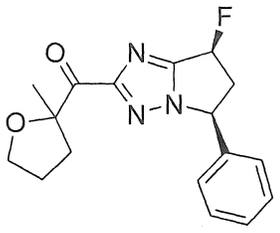
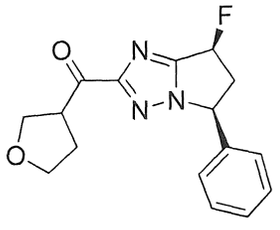
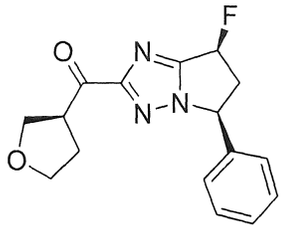
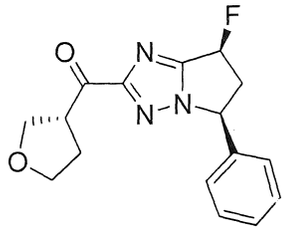
| |
|---|
| rac-(1R,2R)-2-[(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-carbonyl] xyclopropancarbonitril; |
|  <br>xyclopropyl-[(5S,7S)-5-(2,3-diflophenyl)-7-flo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon; |
|  <br>xyclopropyl-[(5S,7S)-7-flo-5-(2,3,5-triflophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon; |
|  <br>xyclopropyl-[(4S,6S)-4-flo-6-phenyl-5,6-dihydro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-2-yl]metanon; |
|  <br>xyclopropyl-[(5S,7S)-5-xyclopropyl-7-flo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon; |

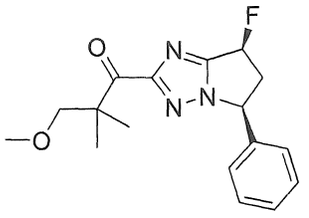
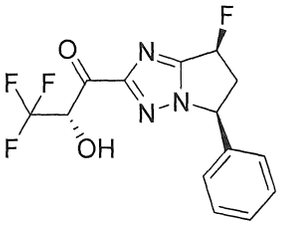
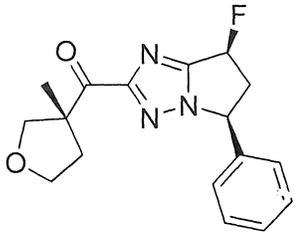
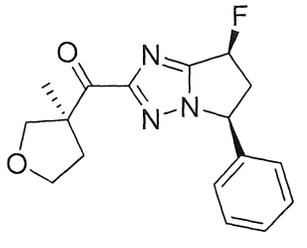
| |
|---|
|  <br>xyclopropyl-[(5S,7S)-7-deuterio-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon; |
|  <br>xyclopropyl-[rac-(5S,7S)-5-(1,1-diflopropyl)-7-flo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon; |
|  <br>xyclopropyl-[(5R,7S)-5-(xyclopropylmetyl)-7-flo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon; |
|  <br>xyclopropyl-[(5S)-7,7-dideuterio-5-phenyl-5,6-dihydropyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon; |
|  |

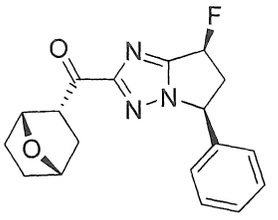
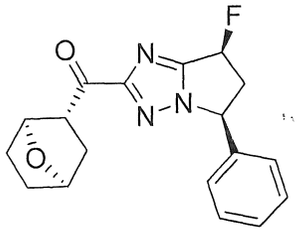
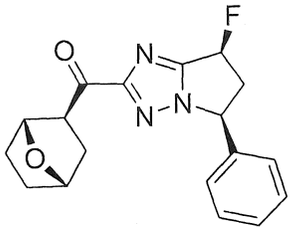
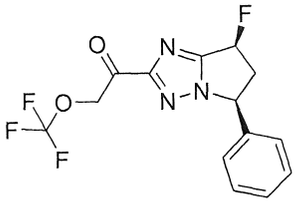
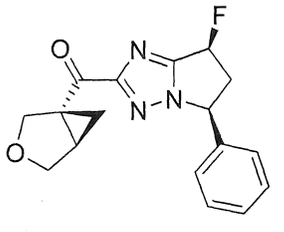
| |
|---|
| xyclopropyl-[(5R,7R)-7-clo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon; |
|  <br>xyclopropyl-[(5S,7S)-7-clo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon; |
|  <br>xyclopropyl-[(5S,7R)-7-clo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon; |
|  <br>xyclopropyl-[rac-(5S,7S)-5-(3-clo-2-pyridyl)-7-flo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon; |
|  <br>xyclopropyl-[rac-(5S,7S)-7-clo-7-deuterio-5-phenyl-5,6-dihydropyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon; |

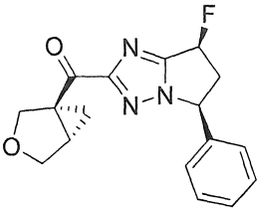
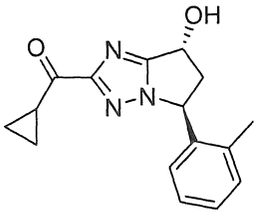
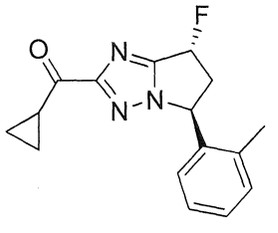
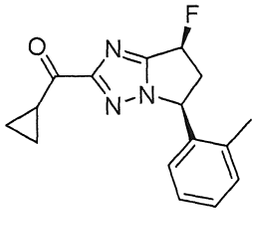
| |
|---|
|  <br>xyclopropyl-[rac-(5S,7R)-7-clo-7-deuterio-5-phenyl-5,6-dihydropyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon; |
|  <br>xyclopropyl-[(5S,7S)-5-(1,1-diflopropyl)-7-flo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon; |
|  <br>xyclopropyl-[rac-(5S,7S)-5-(1,1-difloetyl)-7-flo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon; |
|  <br>xyclopropyl-[(5S,7S)-5-(3-clo-2-pyridyl)-7-flo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon; |
|  |

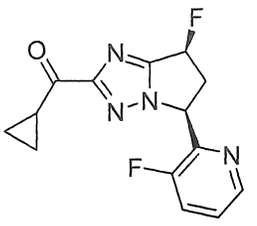
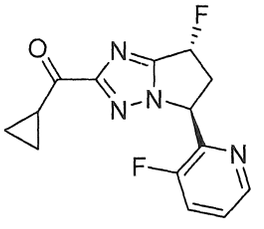
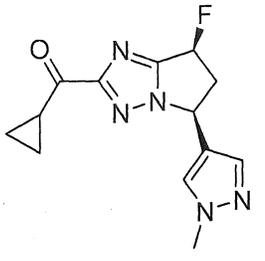
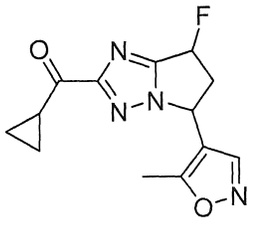
| |
|---|
| 2-[(5S,7S)-2-(xyclopropancarbonyl)-7-flo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-5-yl]benzonitril; |
|  <br>(1-etylxyclopropyl)-[rac-(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon; |
|  <br>[rac-(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]-tetrahydropyran-4-yl-metanon; |
|  <br>[rac-(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]-tetrahydropyran-3-yl-metanon; |
|  <br>[rac-(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]-[rac-(2R)-pyrrolidin-2-yl]metanon; |

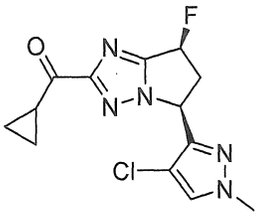
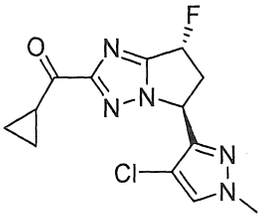
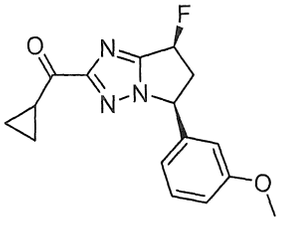
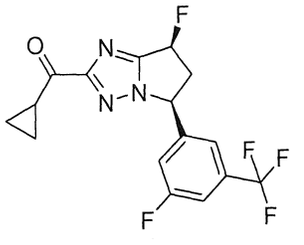
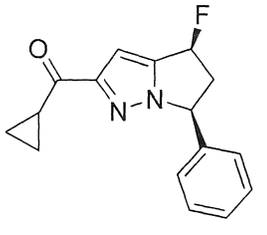
| |
|---|
|  <br>(2-metyltetrahydrofuran-2-yl)-[rac-(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b] [1,2,4]triazol-2-yl]metanon; |
|  <br>[rac-(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]-tetrahydrofuran-3-yl-metanon; |
|  <br>[rac-(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]-[rac-(3S)-tetrahydrofuran-3-yl]metanon; |
|  <br>[rac-(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]-[rac-(3R)-tetrahydrofuran-3-yl]metanon; |

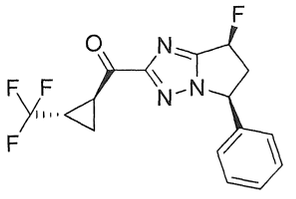
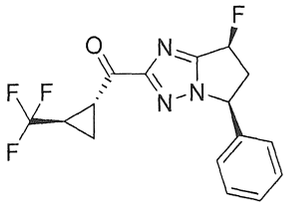
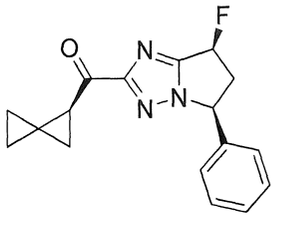
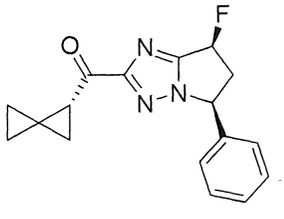
| |
|---|
|  <br>3-metoxy-2,2-dimetyl-1-[rac-(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]propan-1-on; |
|  <br>rac-(2S)-3,3,3-triflo-2-hydroxy-1-[rac-(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b] [1,2,4]triazol-2-yl]propan-1-on; |
|  <br>[rac-(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]-[rac-(3R)-3-metyltetrahydrofuran-3-yl]metanon; |
|  <br>[rac-(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]-[rac-(3S)-3-metyltetrahydrofuran-3-yl]metanon; |

| |
|---|
|  <br>[rac-(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]-[rac-(1R,2R,4S)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl]metanon; |
|  <br>((1S,2R,4R)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)((5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl)metanon; |
|  <br>((1*R*,2*S*,4*S*)-7-oxabixyclo[2.2.1]heptan-2-yl)((5*S*,7*S*)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5*H*-pyrolo[1,2-*b*][1,2,4]triazol-2-yl)metanon; |
|  <br>1-[rac-(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]-2-(triflometoxy) etanon; |
|  |

| |
|---|
| [rac-(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]-[rac-(1R,5R)-3-oxabixyclo[3.1.0]hexan-1-yl]metanon; |
|  <br>[rac-(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]-[rac-(1S,5S)-3-oxabixyclo[3.1.0]hexan-1-yl]metanon; |
|  <br>xyclopropyl((5S,7R)-7-hydroxy-5-(o-tolyl)-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl)metanon; |
|  <br>xyclopropyl-[rac-(5S,7R)-7-flo-5-(o-tolyl)-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon; |
|  <br>xyclopropyl-[rac-(5S,7S)-7-flo-5-(o-tolyl)-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon; |

| |
|---|
|  <br>xyclopropyl((5S,7S)-7-flo-5-(3-flopyridin-2-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl)metanon; |
|  <br>xyclopropyl((5S,7R)-7-flo-5-(3-flopyridin-2-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl)metanon; |
|  <br>xyclopropyl((5S,7S)-7-flo-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl)metanon; |
|  <br>xyclopropyl(7-flo-5-(5-metylisoxazol-4-yl)-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl)metanon; |

| |
|---|
|  <br>((5S,7S)-5-(4-clo-1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-7-flo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl)(xyclopropyl)metanon; |
|  <br>((5S,7R)-5-(4-clo-1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-7-flo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl)(xyclopropyl)metanon; |
|  <br>xyclopropyl((5S,7S)-7-flo-5-(3-metoxyphenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl)metanon; |
|  <br>xyclopropyl((5S,7S)-7-flo-5-(3-flo-5-(triflometyl)phenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl)metanon; |
|  |

| |
|---|
| xyclopropyl((4S,6S)-4-flo-6-phenyl-5,6-dihydro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazol-2-yl)metanon; |
|  <br>[rac-(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]-[rac-(1S,2S)-2-(triflometyl)xyclopropyl]metanon; |
|  <br>[rac-(5S,7S)-7-flo-5 phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]-[rac-(1R,2R)-2-(triflometyl)xyclopropyl]metanon; |
|  <br>[rac-(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]-[rac-(2S)-spiro[2.2]pentan-2-yl]metanon; và |
|  <br>[rac-(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]-[rac-(2R)-spiro[2.2]pentan-2-yl]metanon. |

9. Hợp chất theo điểm 8, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm bao gồm:

((5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl)((1R,2R)-2-floxyclopropyl)metanon;

phenyl-[rac-(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon;

(rac-(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl)-(1-metylxyclopropyl)metanon;

xyclopropyl((5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl)metanon;

[(1R,2S)-2-floxyclopropyl]-[(5S,7S)-7-flo-5-(2-flophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b] [1,2,4]triazol-2-yl]metanon;

xyclopropyl-[(5S,7S)-5-(2,6-diflophenyl)-7-flo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon;

xyclopropyl-[(5S,7S)-5-(2-clophenyl)-7-flo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon;

xyclopropyl-[(5S,7S)-7-clo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon; và

xyclopropyl((5S,7S)-7-flo-5-(3-metoxyphenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl)metanon.

10. Hợp chất theo điểm 9, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó hợp chất này là ((5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl)((1R,2R)-2-floxyclopropyl)metanon.

11. Hợp chất theo điểm 9, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó hợp chất này là phenyl-[rac-(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon.

12. Hợp chất theo điểm 9, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó hợp chất này là (rac-(5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl)-(1-metylxyclopropyl)metanon.

13. Hợp chất theo điểm 9, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó hợp chất này là xyclopropyl((5S,7S)-7-flo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl)metanon.

14. Hợp chất theo điểm 9, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó hợp chất này là [(1R,2S)-2-floxyclopropyl]-[(5S,7S)-7-flo-5-(2-flophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon.

15. Hợp chất theo điểm 9, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó hợp chất này là xyclopropyl-[(5S,7S)-5-(2,6-diflophenyl)-7-flo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon.

16. Hợp chất theo điểm 9, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó hợp chất này là xyclopropyl-[(5S,7S)-5-(2-clophenyl)-7-flo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon.

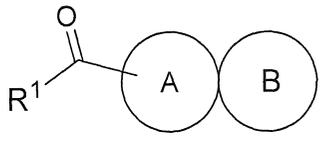
17. Hợp chất theo điểm 9, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó hợp chất này là xyclopropyl-[(5S,7S)-7-clo-5-phenyl-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl]metanon.

18. Hợp chất theo điểm 9, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó hợp chất này là xyclopropyl((5S,7S)-7-flo-5-(3-metoxyphenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazol-2-yl)metanon.

19. Hợp chất theo điểm 1 hoặc điểm 2, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó hợp chất này được chọn là hợp chất có hoạt tính ức chế RIP1 kinaza $K_i$ nhỏ hơn 100 nM.

20. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 19, hoặc muối dược dụng của nó, và chất mang không có tác dụng trị liệu.

21. Hợp chất có công thức (I):



(I)

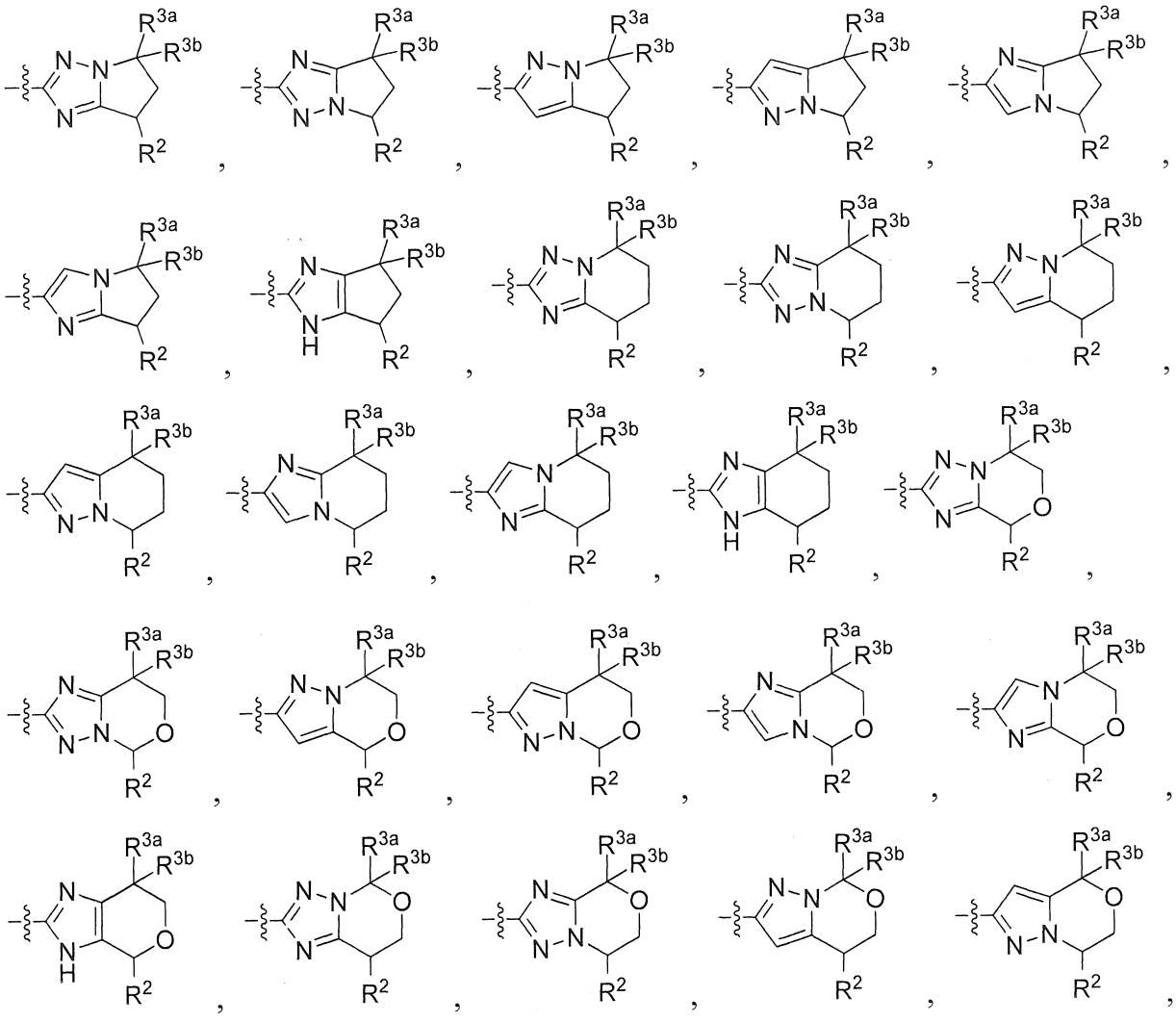
hoặc muối dược dụng của nó, trong đó:

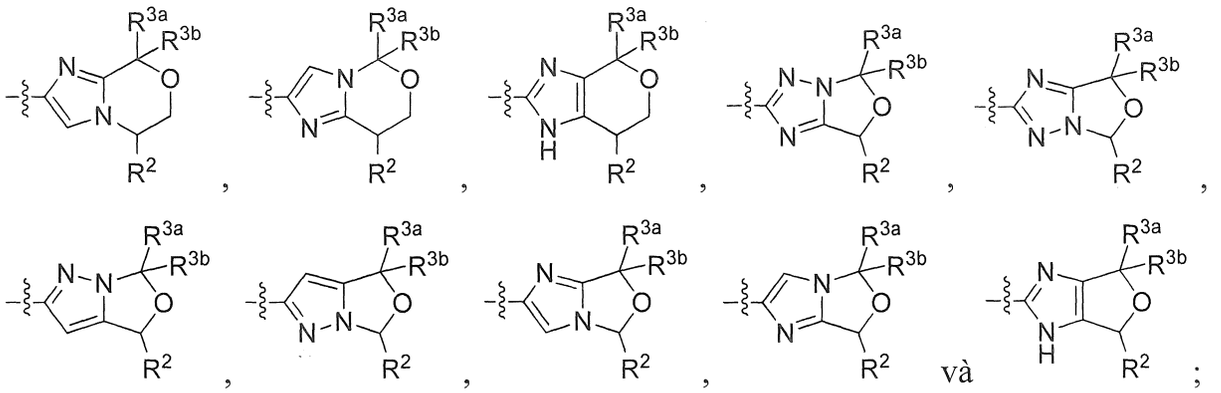
$R^1$ được chọn từ nhóm bao gồm $C_1$-$C_6$ alkyl, $C_3$-$C_6$ xycloalkyl, $C_1$-$C_6$ alkoxy, $C_1$-$C_6$ haloalkyl, $C_1$-$C_6$ haloalkoxy, $C_1$-$C_6$ alkyl-$N(R^N)_2$, phenyl, benzyl, heteroxyclyl có 4 đến 8 cạnh và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh; trong đó $R^1$ được liên kết với carbonyl liền kề

bằng nguyên tử cacbon, và trong đó $R^1$ tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm F, Cl, Br, $C_1$-$C_6$ alkyl, $C_3$-$C_6$ xycloalkyl, $C_1$-$C_6$ alkoxy, $C_1$-$C_6$ haloalkyl, $C_1$-$C_6$ haloalkoxy, $C_1$-$C_6$ alkyl-$N(R^N)_2$, hydroxyl, hydroxymetyl, xyano, xyanometyl, xyanoetyl, $C(O)C_1$-$C_6$ alkyl, phenyl, benzyl, $CH_2$-($C_3$-$C_6$ xycloalkyl), heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, và $CH_2$-(heteroaryl có 5 đến 6 cạnh);

mỗi $R^N$ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, $C_1$-$C_6$ alkyl, $C_3$-$C_6$ xycloalkyl, $C_1$-$C_6$ alkoxy, và $C_1$-$C_6$ haloalkyl; hoặc hai $R^N$ có thể cùng với N liền kề tạo thành vòng có 4-6 cạnh; và

vòng A và vòng B cùng nhau được chọn từ nhóm bao gồm:





trong đó:

$R^2$ được chọn từ nhóm bao gồm $C_1$-$C_6$ haloalkyl, $C_3$-$C_6$ xycloalkyl, $C_1$-$C_6$ alkoxy, $C_1$-$C_6$ haloalkoxy, $C_1$-$C_6$ thioalkyl, phenyl, benzyl, $CH_2$-($C_3$-$C_6$ xycloalkyl), $CH_2CH_2$-($C_3$-$C_6$ xycloalkyl), $CH_2$-(heteroxyclyl có từ 4 đến 6 cạnh), $CH_2CH_2$-(heteroxyclyl có từ 4 đến 6 cạnh), heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, và $CH_2$-(heteroaryl có 5 đến 6 cạnh); trong đó khi vòng phenyl có mặt thì nó có thể được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, $C_1$-$C_4$ alkyl, $C_1$-$C_4$ haloalkyl, $C_1$-$C_4$ alkoxy, $C_1$-$C_4$ haloalkoxy, và xyano; và

$R^{3a}$ và $R^{3b}$ được chọn như sau:

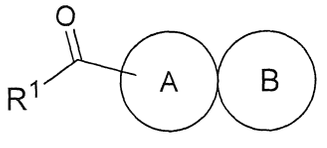
(i) một trong số $R^{3a}$ và $R^{3b}$ là H, và nhóm kia được chọn từ nhóm bao gồm D, F, Cl, OH, CN, $C_1$-$C_4$ alkyl, $C_1$-$C_4$ haloalkyl, xyclopropyl, $C_1$-$C_4$ alkoxy và $C_1$-$C_4$ haloalkoxy;

(ii) mỗi trong số $R^{3a}$ và $R^{3b}$ được chọn từ nhóm bao gồm D, F, Cl, OH, CN và metyl, với điều kiện là $R^{3a}$ và $R^{3b}$ không thể đều là OH hoặc CN; hoặc

(iii) $R^{3a}$ và $R^{3b}$ cùng nhau tạo thành xyclopropyl

hoặc muối dược dụng của nó, để dùng làm chất có hoạt tính trị liệu.

22. Hợp chất có công thức (I):



(I)

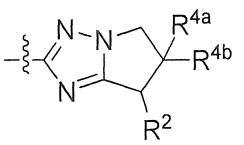
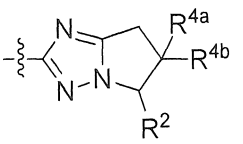
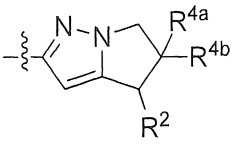
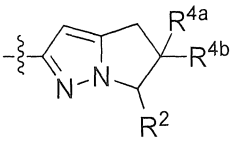
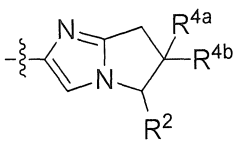
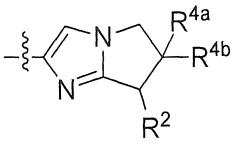
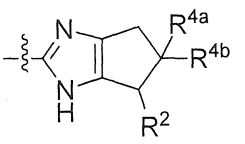
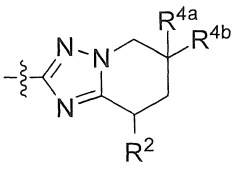
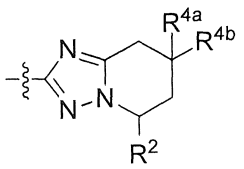
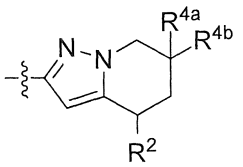
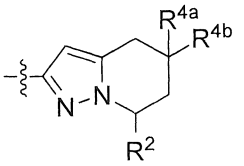
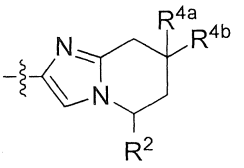
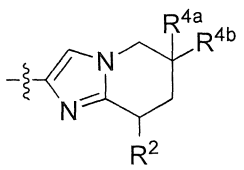
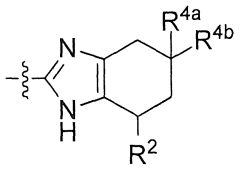
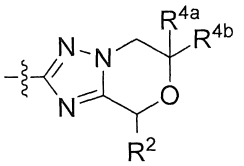
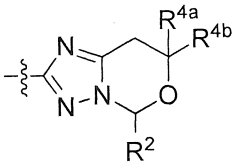
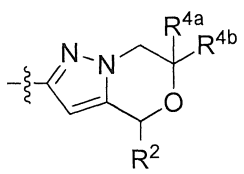
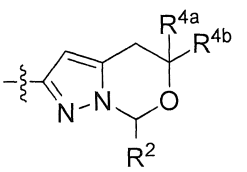
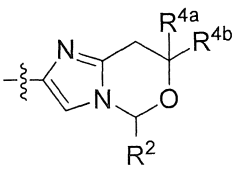
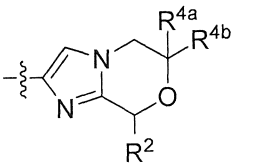
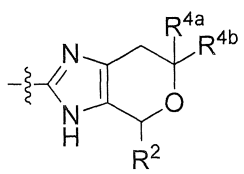
hoặc muối dược dụng của nó, trong đó:

$R^1$ được chọn từ nhóm bao gồm $C_1$-$C_6$ alkyl, $C_3$-$C_6$ xycloalkyl, $C_1$-$C_6$ alkoxy, $C_1$-$C_6$ haloalkyl, $C_1$-$C_6$ haloalkoxy, $C_1$-$C_6$ alkyl-$N(R^N)_2$, phenyl, benzyl, heteroxyclyl có 4 đến

8 cạnh và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh; trong đó $R^1$ được liên kết với carbonyl liền kề bằng nguyên tử cacbon, và trong đó $R^1$ tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm F, Cl, Br, $C_1$-$C_6$ alkyl, $C_3$-$C_6$ xycloalkyl, $C_1$-$C_6$ alkoxy, $C_1$-$C_6$ haloalkyl, $C_1$-$C_6$ haloalkoxy, $C_1$-$C_6$ alkyl-$N(R^N)_2$, hydroxyl, hydroxymetyl, xyano, xyanometyl, xyanoetyl, $C(O)C_1$-$C_6$ alkyl, phenyl, benzyl, $CH_2$-($C_3$-$C_6$ xycloalkyl), heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, và $CH_2$-(heteroaryl có 5 đến 6 cạnh);

mỗi $R^N$ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, $C_1$-$C_6$ alkyl, $C_3$-$C_6$ xycloalkyl, $C_1$-$C_6$ alkoxy, và $C_1$-$C_6$ haloalkyl; hoặc hai $R^N$ có thể cùng với N liền kề tạo thành vòng có 4-6 cạnh; và

vòng A và vòng B cùng nhau được chọn từ nhóm bao gồm:


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

và

;

trong đó:

$R^2$ được chọn từ nhóm bao gồm $C_1$-$C_6$ haloalkyl, $C_3$-$C_6$ xycloalkyl, $C_1$-$C_6$ alkoxy, $C_1$-$C_6$ haloalkoxy, $C_1$-$C_6$ thioalkyl, phenyl, benzyl, $CH_2$-($C_3$-$C_6$ xycloalkyl), $CH_2CH_2$-($C_3$-$C_6$ xycloalkyl), $CH_2$-(heteroxyclyl có từ 4 đến 6 cạnh), $CH_2CH_2$-(heteroxyclyl có từ 4 đến 6 cạnh), heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, và $CH_2$-(heteroaryl có 5 đến 6 cạnh); trong đó khi vòng phenyl có mặt thì nó có thể được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, $C_1$-$C_4$ alkyl, $C_1$-$C_4$ haloalkyl, $C_1$-$C_4$ alkoxy, $C_1$-$C_4$ haloalkoxy, và xyano; và

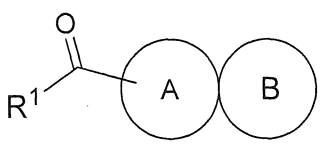
$R^{4a}$ và $R^{4b}$ được chọn như sau:

(i) một trong số $R^{4a}$ và $R^{4b}$ là H, và nhóm kia được chọn từ nhóm bao gồm D, F, Cl, OH, CN, $C_1$-$C_4$ alkyl, $C_1$-$C_4$ haloalkyl, xyclopropyl, $C_1$-$C_4$ alkoxy và $C_1$-$C_4$ haloalkoxy; hoặc

(ii) mỗi trong số $R^{4a}$ và $R^{4b}$ được chọn từ nhóm bao gồm D, F, Cl và metyl

hoặc muối dược dụng của nó, để dùng làm chất có hoạt tính trị liệu.

23. Hợp chất có công thức (I):



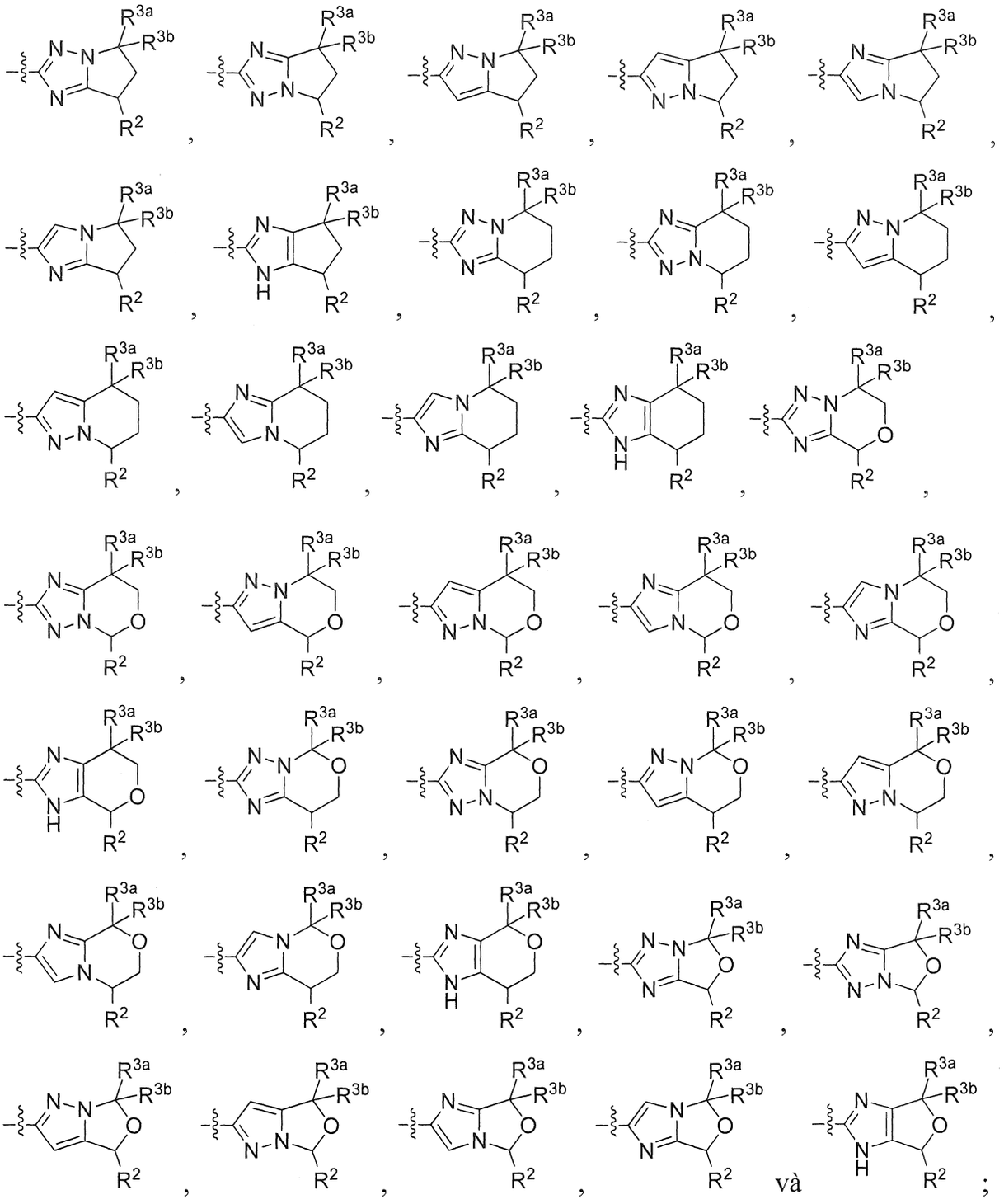

(I)

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó:

$R^1$ được chọn từ nhóm bao gồm $C_1$-$C_6$ alkyl, $C_3$-$C_6$ xycloalkyl, $C_1$-$C_6$ alkoxy, $C_1$-$C_6$ haloalkyl, $C_1$-$C_6$ haloalkoxy, $C_1$-$C_6$ alkyl-$N(R^N)_2$, phenyl, benzyl, heteroxyclyl có 4 đến 8 cạnh và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh; trong đó $R^1$ được liên kết với carbonyl liền kề bằng nguyên tử cacbon, và trong đó $R^1$ tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm F, Cl, Br, $C_1$-$C_6$ alkyl, $C_3$-$C_6$ xycloalkyl, $C_1$-$C_6$ alkoxy, $C_1$-$C_6$ haloalkyl, $C_1$-$C_6$ haloalkoxy, $C_1$-$C_6$ alkyl-$N(R^N)_2$, hydroxyl, hydroxymetyl, xyano, xyanometyl, xyanoetyl, $C(O)C_1$-$C_6$ alkyl, phenyl, benzyl, $CH_2$-($C_3$-$C_6$ xycloalkyl), heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, và $CH_2$-(heteroaryl có 5 đến 6 cạnh);

mỗi $R^N$ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, $C_1$-$C_6$ alkyl, $C_3$-$C_6$ xycloalkyl, $C_1$-$C_6$ alkoxy, và $C_1$-$C_6$ haloalkyl; hoặc hai $R^N$ có thể cùng với N liền kề tạo thành vòng có 4-6 cạnh; và

vòng A và vòng B cùng nhau được chọn từ nhóm bao gồm:



trong đó:

$R^2$ được chọn từ nhóm bao gồm $C_1$-$C_6$ haloalkyl, $C_3$-$C_6$ xycloalkyl, $C_1$-$C_6$ alkoxy, $C_1$-$C_6$ haloalkoxy, $C_1$-$C_6$ thioalkyl, phenyl, benzyl, $CH_2$-($C_3$-$C_6$ xycloalkyl), $CH_2CH_2$-($C_3$-$C_6$ xycloalkyl), $CH_2$-(heteroxyclyl có từ 4 đến 6 cạnh), $CH_2CH_2$-(heteroxyclyl có từ 4 đến 6 cạnh), heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, và $CH_2$-(heteroaryl có 5 đến 6 cạnn); trong đó khi vòng phenyl có mặt thì nó có thể được thế bằng 1

đến 3 phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, $C_1$-$C_4$ alkyl, $C_1$-$C_4$ haloalkyl, $C_1$-$C_4$ alkoxy, $C_1$-$C_4$ haloalkoxy, và xyano; và

$R^{3a}$ và $R^{3b}$ được chọn như sau:

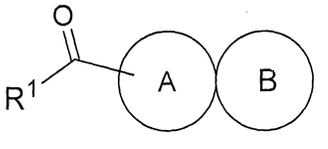
(i) một trong số $R^{3a}$ và $R^{3b}$ là H, và nhóm kia được chọn từ nhóm bao gồm D, F, Cl, OH, CN, $C_1$-$C_4$ alkyl, $C_1$-$C_4$ haloalkyl, xyclopropyl, $C_1$-$C_4$ alkoxy và $C_1$-$C_4$ haloalkoxy;

(ii) mỗi trong số $R^{3a}$ và $R^{3b}$ được chọn từ nhóm bao gồm D, F, Cl, OH, CN và metyl, với điều kiện là $R^{3a}$ và $R^{3b}$ không thể đều là OH hoặc CN; hoặc

(iii) $R^{3a}$ và $R^{3b}$ cùng nhau tạo thành xyclopropyl

hoặc muối dược dụng của nó, để dùng để điều trị bệnh hoặc rối loạn được chọn từ nhóm bao gồm bệnh Parkinson, bệnh sa sút trí tuệ thể Lewy, bệnh teo đa hệ thống, hội chứng Parkinson-plus, hội chứng đám rối tau, bệnh Alzheimer, bệnh sa sút trí tuệ trán-thái dương, bệnh xơ cứng teo cơ một bên, bệnh teo cơ tủy, bệnh xơ cứng cột bên nguyên phát, bệnh Huntington, chứng thiếu máu cục bộ, đột quỵ, xuất huyết trong sọ não, xuất huyết não, bệnh loạn dưỡng cơ, bệnh teo cơ tiến triển, bệnh liệt hành não giả, bệnh liệt hành não tiến triển, bệnh teo cơ tủy, bệnh teo cơ di truyền, bệnh thần kinh ngoại biên, bệnh liệt trên nhân tiến triển, bệnh thoái hóa hạch nền-vỏ não, và bệnh hủy myelin.

24. Hợp chất có công thức (I):



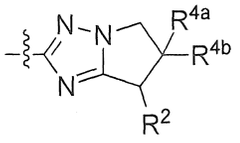
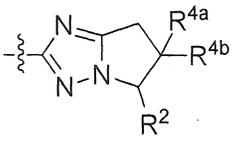
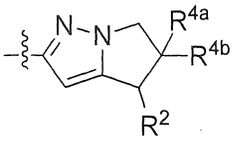
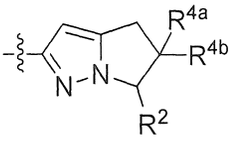
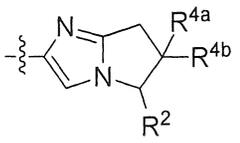
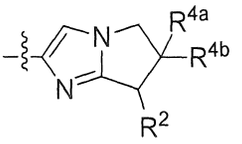
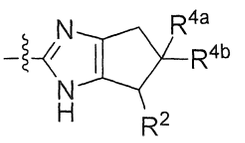
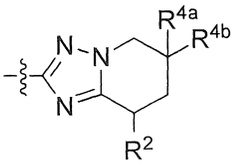
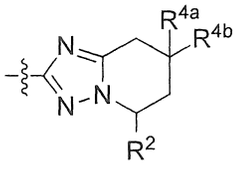
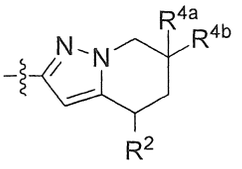
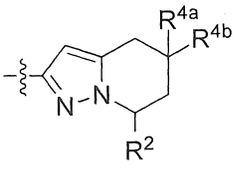
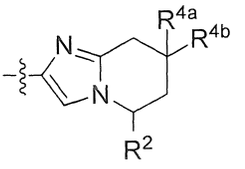
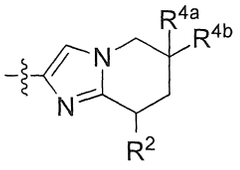
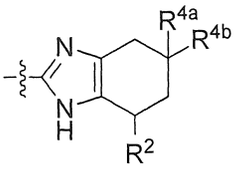
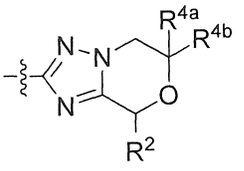
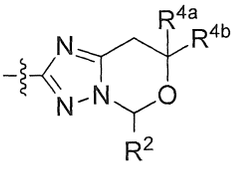
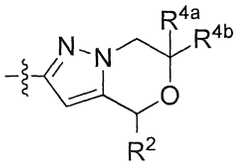
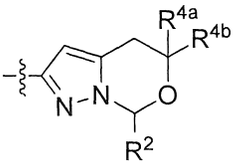
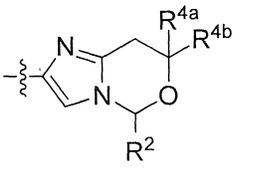
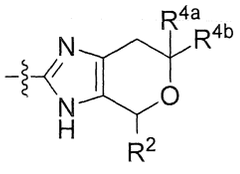
(I)

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó:

$R^1$ được chọn từ nhóm bao gồm $C_1$-$C_6$ alkyl, $C_3$-$C_6$ xycloalkyl, $C_1$-$C_6$ alkoxy, $C_1$-$C_6$ haloalkyl, $C_1$-$C_6$ haloalkoxy, $C_1$-$C_6$ alkyl-$N(R^N)_2$, phenyl, benzyl, heteroxyclyl có 4 đến 8 cạnh và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh; trong đó $R^1$ được liên kết với carbonyl liền kề bằng nguyên tử cacbon, và trong đó $R^1$ tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm F, Cl, Br, $C_1$-$C_6$ alkyl, $C_3$-$C_6$ xycloalkyl, $C_1$-$C_6$ alkoxy, $C_1$-$C_6$ haloalkyl, $C_1$-$C_6$ haloalkoxy, $C_1$-$C_6$ alkyl-$N(R^N)_2$, hydroxyl, hydroxymetyl, xyano, xyanometyl, xyanoetyl, $C(O)C_1$-$C_6$ alkyl, phenyl, benzyl, $CH_2$-($C_3$-$C_6$ xycloalkyl), heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, và $CH_2$-(heteroaryl có 5 đến 6 cạnh);

mỗi $R^N$ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, $C_1$-$C_6$ alkyl, $C_3$-$C_6$ xycloalkyl, $C_1$-$C_6$ alkoxy, và $C_1$-$C_6$ haloalkyl; hoặc hai $R^N$ có thể cùng với N liền kề tạo thành vòng có 4-6 cạnh; và

vòng A và vòng B cùng nhau được chọn từ nhóm bao gồm:


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

và

;

trong đó:

$R^2$ được chọn từ nhóm bao gồm $C_1$-$C_6$ haloalkyl, $C_3$-$C_6$ xycloalkyl, $C_1$-$C_6$ alkoxy, $C_1$-$C_6$ haloalkoxy, $C_1$-$C_6$ thioalkyl, phenyl, benzyl, $CH_2$-($C_3$-$C_6$ xycloalkyl), $CH_2CH_2$-($C_3$-$C_6$ xycloalkyl), $CH_2$-(heteroxyclyl có từ 4 đến 6 cạnh), $CH_2CH_2$-(heteroxyclyl có từ 4 đến 6 cạnh), heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, và $CH_2$-(heteroaryl có 5 đến 6 cạnh); trong đó khi vòng phenyl có mặt có thể được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, $C_1$-$C_4$ alkyl, $C_1$-$C_4$ haloalkyl, $C_1$-$C_4$ alkoxy, $C_1$-$C_4$ haloalkoxy, và xyano; và

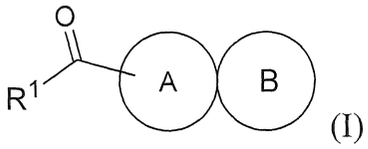
$R^{4a}$ và $R^{4b}$ được chọn như sau:

(i) một trong số $R^{4a}$ và $R^{4b}$ là H, và nhóm kia được chọn từ nhóm bao gồm D, F, Cl, OH, CN, $C_1$-$C_4$ alkyl, $C_1$-$C_4$ haloalkyl, xyclopropyl, $C_1$-$C_4$ alkoxy và $C_1$-$C_4$ haloalkoxy; hoặc

(ii) mỗi trong số $R^{4a}$ và $R^{4b}$ được chọn từ nhóm bao gồm D, F, Cl và metyl

hoặc muối dược dụng của nó, để dùng để điều trị bệnh hoặc rối loạn được chọn từ nhóm bao gồm bệnh Parkinson, sa sút trí tuệ thể Lewy, bệnh teo đa hệ thống, hội chứng Parkinson-plus, hội chứng đám rối tau, bệnh Alzheimer, bệnh sa sút trí tuệ trán-thái dương, bệnh xơ cứng teo cơ một bên, bệnh teo cơ tủy, bệnh xơ cứng cột bên nguyên phát, bệnh Huntington, chứng thiếu máu cục bộ, đột quỵ, xuất huyết trong sọ não, xuất huyết não, bệnh loạn dưỡng cơ, bệnh teo cơ tiến triển, bệnh liệt hành não giả, bệnh liệt hành não tiến triển, bệnh teo cơ tủy, bệnh teo cơ di truyền, bệnh thần kinh ngoại biên, bệnh liệt trên nhân tiến triển, bệnh thoái hóa hạch nền-vỏ não, và bệnh hủy myelin.

25. Hợp chất có công thức (I):



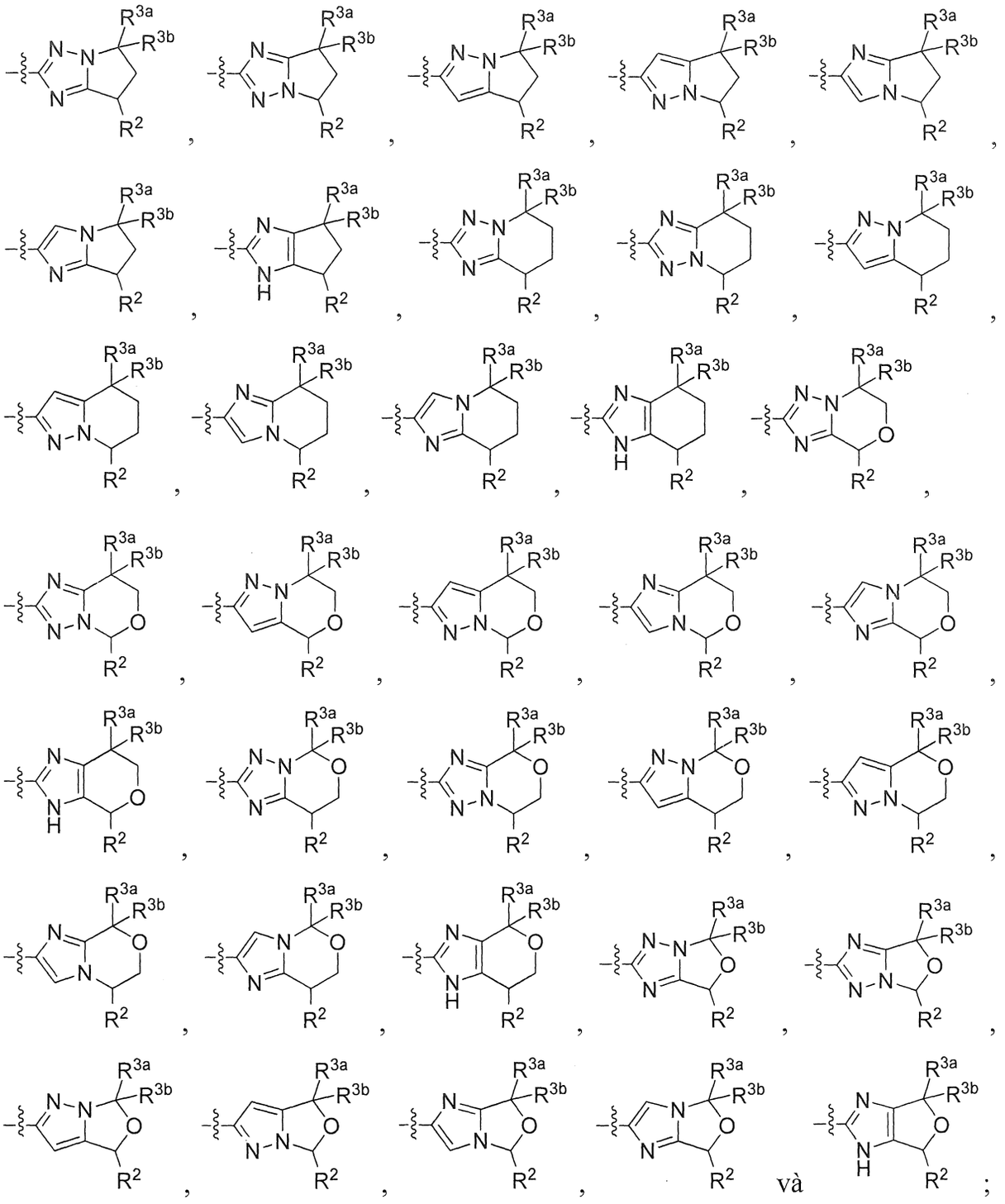
(I)

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó:

$R^1$ được chọn từ nhóm bao gồm $C_1$-$C_6$ alkyl, $C_3$-$C_6$ xycloalkyl, $C_1$-$C_6$ alkoxy, $C_1$-$C_6$ haloalkyl, $C_1$-$C_6$ haloalkoxy, $C_1$-$C_6$ alkyl-$N(R^N)_2$, phenyl, benzyl, heteroxyclyl có 4 đến 8 cạnh và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh; trong đó $R^1$ được liên kết với carbonyl liền kề bằng nguyên tử cacbon, và trong đó $R^1$ tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm F, Cl, Br, $C_1$-$C_6$ alkyl, $C_3$-$C_6$ xycloalkyl, $C_1$-$C_6$ alkoxy, $C_1$-$C_6$ haloalkyl, $C_1$-$C_6$ haloalkoxy, $C_1$-$C_6$ alkyl-$N(R^N)_2$, hydroxyl, hydroxymetyl, xyano, xyanometyl, xyanoetyl, $C(O)C_1$-$C_6$ alkyl, phenyl, benzyl, $CH_2$-($C_3$-$C_6$ xycloalkyl), heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, và $CH_2$-(heteroaryl có 5 đến 6 cạnh);

mỗi $R^N$ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, $C_1$-$C_6$ alkyl, $C_3$-$C_6$ xycloalkyl, $C_1$-$C_6$ alkoxy, và $C_1$-$C_6$ haloalkyl; hoặc hai $R^N$ có thể cùng với N liền kề tạo thành vòng có 4-6 cạnh; và

vòng A và vòng B cùng nhau được chọn từ nhóm bao gồm:



trong đó:

$R^2$ được chọn từ nhóm bao gồm $C_1$-$C_6$ haloalkyl, $C_3$-$C_6$ xycloalkyl, $C_1$-$C_6$ alkoxy, $C_1$-$C_6$ haloalkoxy, $C_1$-$C_6$ thioalkyl, phenyl, benzyl, $CH_2$-($C_3$-$C_6$ xycloalkyl), $CH_2CH_2$-($C_3$-$C_6$ xycloalkyl), $CH_2$-(heteroxyclyl có từ 4 đến 6 cạnh), $CH_2CH_2$-(heteroxyclyl có từ 4 đến 6 cạnh), heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, và $CH_2$-(heteroaryl có 5 đến 6 cạnh); trong đó khi vòng phenyl có mặt thì nó có thể được thế bằng 1

đến 3 phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, $C_1$-$C_4$ alkyl, $C_1$-$C_4$ haloalkyl, $C_1$-$C_4$ alkoxy, $C_1$-$C_4$ haloalkoxy, và xyano; và

$R^{3a}$ và $R^{3b}$ được chọn như sau:

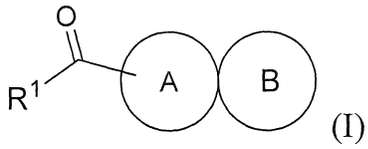
(i) một trong số $R^{3a}$ và $R^{3b}$ là H, và nhóm kia được chọn từ nhóm bao gồm D, F, Cl, OH, CN, $C_1$-$C_4$ alkyl, $C_1$-$C_4$ haloalkyl, xyclopropyl, $C_1$-$C_4$ alkoxy và $C_1$-$C_4$ haloalkoxy;

(ii) mỗi trong số $R^{3a}$ và $R^{3b}$ được chọn từ nhóm bao gồm D, F, Cl, OH, CN và metyl, với điều kiện là $R^{3a}$ và $R^{3b}$ không thể đều là OH hoặc CN; hoặc

(iii) $R^{3a}$ và $R^{3b}$ cùng nhau tạo thành xyclopropyl

hoặc muối dược dụng của nó, để dùng để điều trị bệnh hoặc rối loạn được chọn từ nhóm bao gồm bệnh viêm ruột, bệnh Crohn, bệnh viêm loét đại tràng, bệnh glôcôm, bệnh vảy nến, bệnh viêm khớp vảy nến, bệnh viêm khớp dạng thấp, bệnh viêm cột sống, bệnh viêm khớp tự phát thiếu niên, và bệnh viêm xương khớp.

26. Hợp chất có công thức (I):



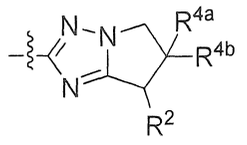
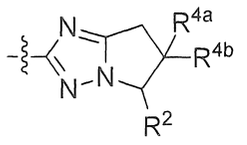
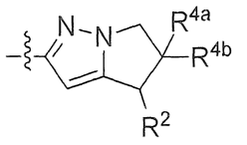
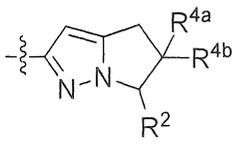
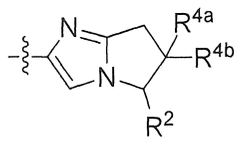
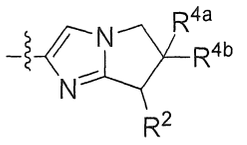
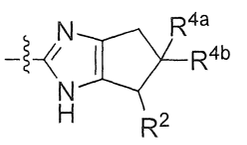
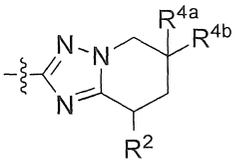
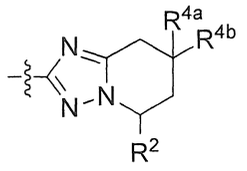
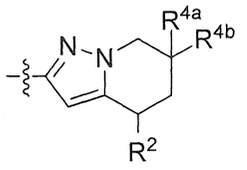
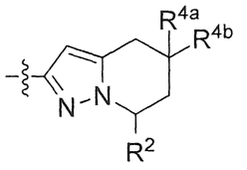
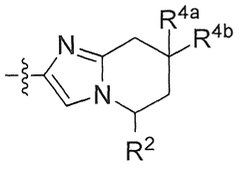
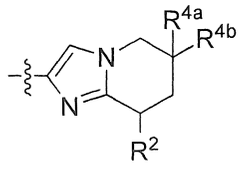
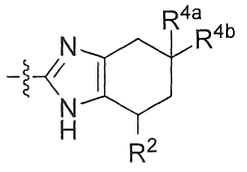
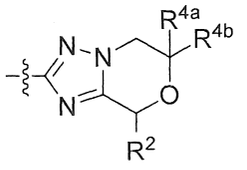
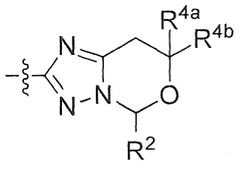
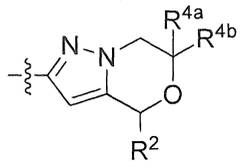
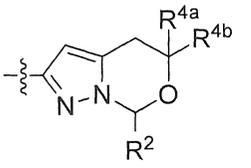
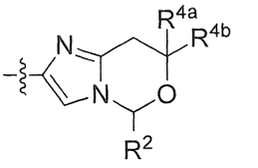
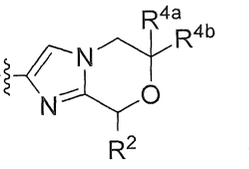
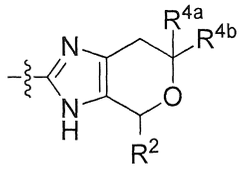
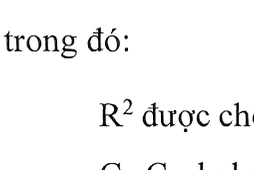

(I)

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó:

$R^1$ được chọn từ nhóm bao gồm $C_1$-$C_6$ alkyl, $C_3$-$C_6$ xycloalkyl, $C_1$-$C_6$ alkoxy, $C_1$-$C_6$ haloalkyl, $C_1$-$C_6$ haloalkoxy, $C_1$-$C_6$ alkyl-$N(R^N)_2$, phenyl, benzyl, heteroxyclyl có 4 đến 8 cạnh và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh; trong đó $R^1$ được liên kết với carbonyl liền kề bằng nguyên tử cacbon, và trong đó $R^1$ tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm F, Cl, Br, $C_1$-$C_6$ alkyl, $C_3$-$C_6$ xycloalkyl, $C_1$-$C_6$ alkoxy, $C_1$-$C_6$ haloalkyl, $C_1$-$C_6$ haloalkoxy, $C_1$-$C_6$ alkyl-$N(R^N)_2$, hydroxyl, hydroxymetyl, xyano, xyanometyl, xyanoetyl, $C(O)C_1$-$C_6$ alkyl, phenyl, benzyl, $CH_2$-($C_3$-$C_6$ xycloalkyl), heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, và $CH_2$-(heteroaryl có 5 đến 6 cạnh);

mỗi $R^N$ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, $C_1$-$C_6$ alkyl, $C_3$-$C_6$ xycloalkyl, $C_1$-$C_6$ alkoxy, và $C_1$-$C_6$ haloalkyl; hoặc hai $R^N$ có thể cùng với N liền kề tạo thành vòng có 4-6 cạnh; và

vòng A và vòng B cùng nhau được chọn từ nhóm bao gồm:

 ,  ,  ,  ,
 ,  ,  ,  ,
 ,  ,  ,  ,
 ,  ,  ,  ,
 ,  ,  ,  ,
 , , ,  và
 ;

trong đó:

$R^2$ được chọn từ nhóm bao gồm $C_1$-$C_6$ haloalkyl, $C_3$-$C_6$ xycloalkyl, $C_1$-$C_6$ alkoxy, $C_1$-$C_6$ haloalkoxy, $C_1$-$C_6$ thioalkyl, phenyl, benzyl, $CH_2$-($C_3$-$C_6$ xycloalkyl), $CH_2CH_2$-($C_3$-$C_6$ xycloalkyl), $CH_2$-(heteroxyclyl có từ 4 đến 6 cạnh), $CH_2CH_2$-(heteroxyclyl có từ 4 đến 6 cạnh), heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, và $CH_2$-(heteroaryl có 5 đến 6 cạnh); trong đó khi vòng phenyl có mặt thì nó có thể được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, $C_1$-$C_4$ alkyl, $C_1$-$C_4$ haloalkyl, $C_1$-$C_4$ alkoxy, $C_1$-$C_4$ haloalkoxy, và xyano; và

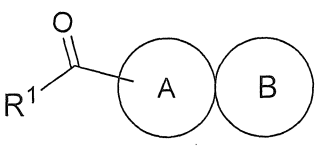
$R^{4a}$ và $R^{4b}$ được chọn như sau:

(i) một trong số $R^{4a}$ và $R^{4b}$ là H, và nhóm kia được chọn từ nhóm bao gồm D, F, Cl, OH, CN, $C_1$-$C_4$ alkyl, $C_1$-$C_4$ haloalkyl, xyclopropyl, $C_1$-$C_4$ alkoxy và $C_1$-$C_4$ haloalkoxy; hoặc

(ii) mỗi trong số $R^{4a}$ và $R^{4b}$ được chọn từ nhóm bao gồm D, F, Cl và metyl

hoặc muối dược dụng của nó, để dùng để điều trị bệnh hoặc rối loạn được chọn từ nhóm bao gồm bệnh viêm ruột, bệnh Crohn, bệnh viêm loét đại tràng, bệnh glôcôm, bệnh vảy nến, bệnh viêm khớp vảy nến, bệnh viêm khớp dạng thấp, bệnh viêm cột sống, bệnh viêm khớp tự phát thiếu niên, và bệnh viêm xương khớp.

27. Hợp chất có công thức (I):



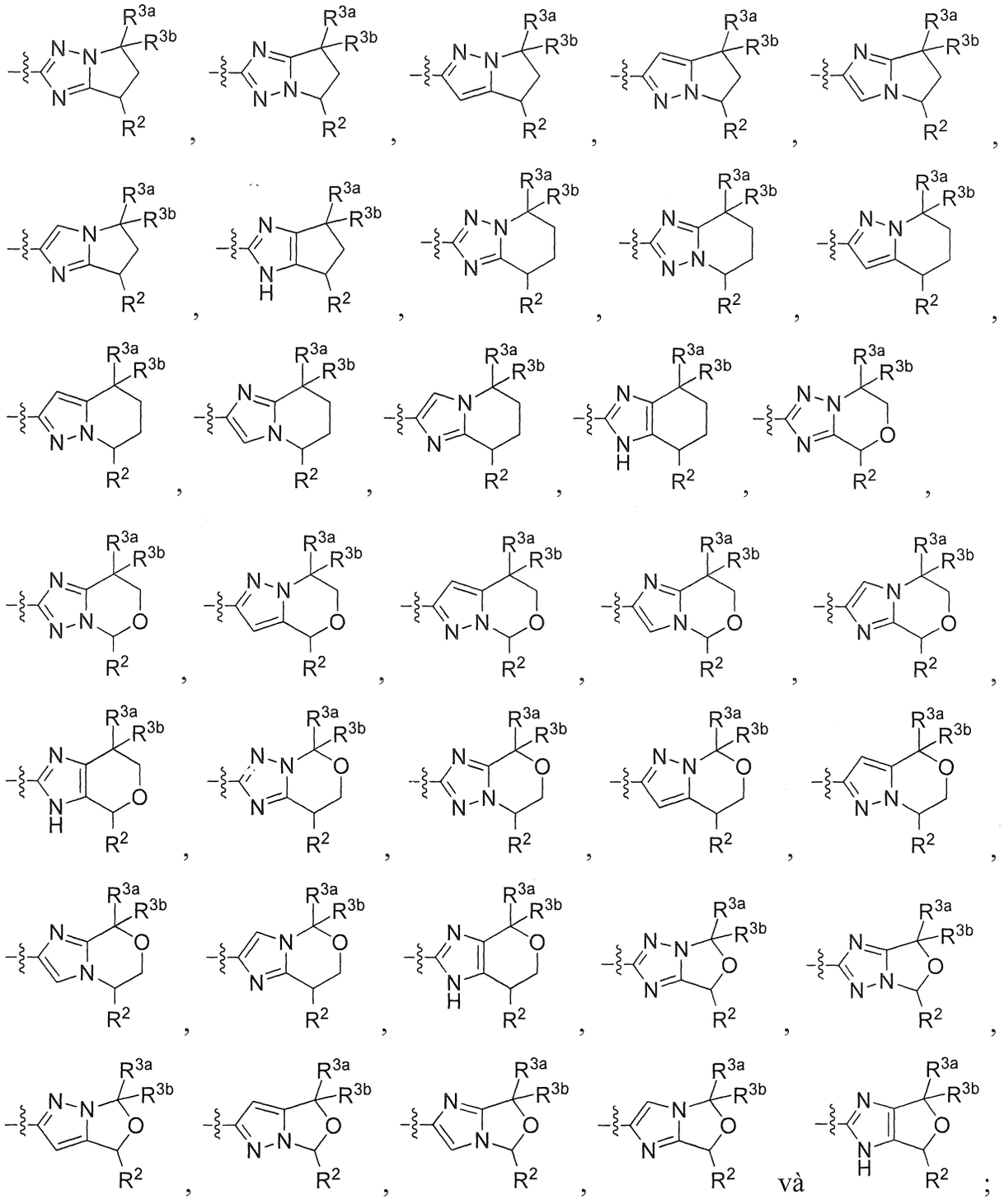
(I)

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó:

$R^1$ được chọn từ nhóm bao gồm $C_1$-$C_6$ alkyl, $C_3$-$C_6$ xycloalkyl, $C_1$-$C_6$ alkoxy, $C_1$-$C_6$ haloalkyl, $C_1$-$C_6$ haloalkoxy, $C_1$-$C_6$ alkyl-$N(R^N)_2$, phenyl, benzyl, heteroxyclyl có 4 đến 8 cạnh và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh; trong đó $R^1$ được liên kết với carbonyl liền kề bằng nguyên tử cacbon, và trong đó $R^1$ tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm F, Cl, Br, $C_1$-$C_6$ alkyl, $C_3$-$C_6$ xycloalkyl, $C_1$-$C_6$ alkoxy, $C_1$-$C_6$ haloalkyl, $C_1$-$C_6$ haloalkoxy, $C_1$-$C_6$ alkyl-$N(R^N)_2$, hydroxyl, hydroxymetyl, xyano, xyanometyl, xyanoetyl, $C(O)C_1$-$C_6$ alkyl, phenyl, benzyl, $CH_2$-($C_3$-$C_6$ xycloalkyl), heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, và $CH_2$-(heteroaryl có 5 đến 6 cạnh);

mỗi $R^N$ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, $C_1$-$C_6$ alkyl, $C_3$-$C_6$ xycloalkyl, $C_1$-$C_6$ alkoxy, và $C_1$-$C_6$ haloalkyl; hoặc hai $R^N$ có thể cùng với N liền kề tạo thành vòng có 4-6 cạnh; và

vòng A và vòng B cùng nhau được chọn từ nhóm bao gồm:



và ;

trong đó:

$R^2$ được chọn từ nhóm bao gồm $C_1$-$C_6$ haloalkyl, $C_3$-$C_6$ xycloalkyl, $C_1$-$C_6$ alkoxy, $C_1$-$C_6$ haloalkɔxy, $C_1$-$C_6$ thioalkyl, phenyl, benzyl, $CH_2$-($C_3$-$C_6$ xycloalkyl), $CH_2CH_2$-($C_3$-$C_6$ xycloalkyl), $CH_2$-(heteroxyclyl có từ 4 đến 6 cạnh), $CH_2CH_2$-(heteroxyclyl có từ 4 đến 6 cạnh), heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, và $CH_2$-(heteroaryl có 5 đến 6 cạnh); trong đó khi vòng phenyl có mặt thì nó có thể được thế bằng 1

đến 3 phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, $C_1$-$C_4$ alkyl, $C_1$-$C_4$ haloalkyl, $C_1$-$C_4$ alkoxy, $C_1$-$C_4$ haloalkoxy, và xyano; và

$R^{3a}$ và $R^{3b}$ được chọn như sau:

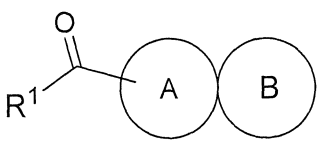
(i) một trong số $R^{3a}$ và $R^{3b}$ là H, và nhóm kia được chọn từ nhóm bao gồm D, F, Cl, OH, CN, $C_1$-$C_4$ alkyl, $C_1$-$C_4$ haloalkyl, xyclopropyl, $C_1$-$C_4$ alkoxy và $C_1$-$C_4$ haloalkoxy;

(ii) mỗi trong số $R^{3a}$ và $R^{3b}$ được chọn từ nhóm bao gồm D, F, Cl, OH, CN và metyl, với điều kiện là $R^{3a}$ và $R^{3b}$ không thể đều là OH hoặc CN; hoặc

(iii) $R^{3a}$ và $R^{3b}$ cùng nhau tạo thành xyclopropyl

hoặc muối dược dụng của nó, để dùng để điều trị bệnh hoặc rối loạn được chọn từ nhóm bao gồm bệnh Alzheimer, bệnh đa xơ cứng, bệnh Parkinson, bệnh xơ cứng teo cơ một bên, bệnh Huntington, bệnh teo cơ tủy, bệnh viêm ruột, bệnh Crohn, bệnh viêm loét đại tràng, bệnh vảy nến, bệnh viêm khớp vảy nến, bệnh viêm khớp dạng thấp, bệnh viêm cột sống, và bệnh viêm khớp tự phát thiếu niên.

28. Hợp chất có công thức (I):



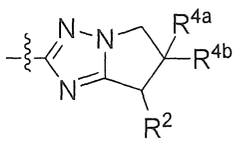
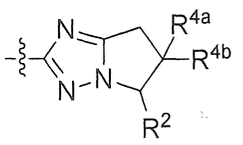
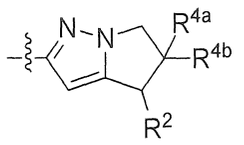
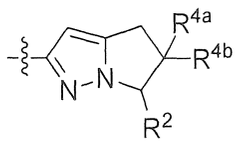
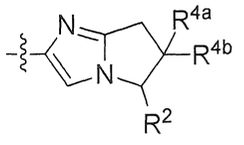
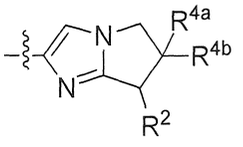
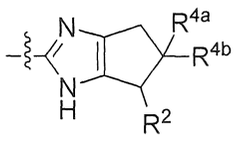
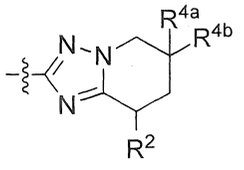
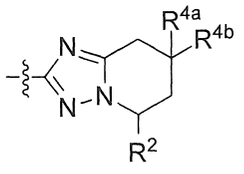
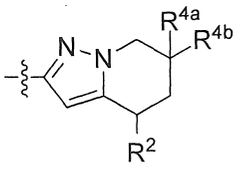
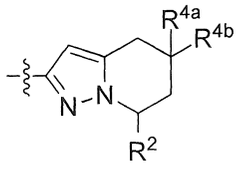
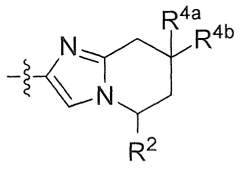
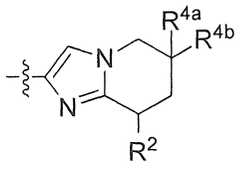
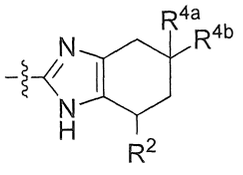
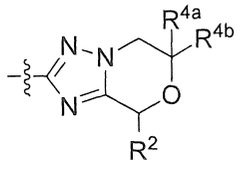
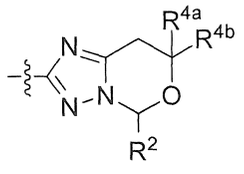
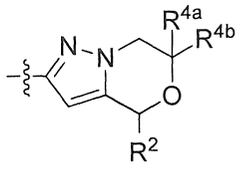
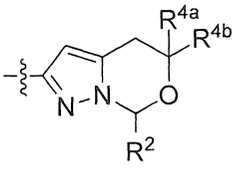
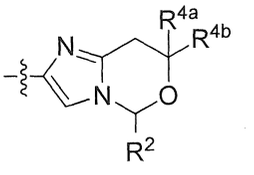
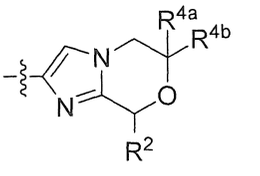
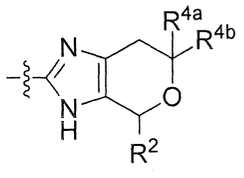

(I)

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó:

$R^1$ được chọn từ nhóm bao gồm $C_1$-$C_6$ alkyl, $C_3$-$C_6$ xycloalkyl, $C_1$-$C_6$ alkoxy, $C_1$-$C_6$ haloalkyl, $C_1$-$C_6$ haloalkoxy, $C_1$-$C_6$ alkyl-$N(R^N)_2$, phenyl, benzyl, heteroxyclyl có 4 đến 8 cạnh và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh; trong đó $R^1$ được liên kết với carbonyl liền kề bằng nguyên tử cacbon, và trong đó $R^1$ tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm F, Cl, Br, $C_1$-$C_6$ alkyl, $C_3$-$C_6$ xycloalkyl, $C_1$-$C_6$ alkoxy, $C_1$-$C_6$ haloalkyl, $C_1$-$C_6$ haloalkoxy, $C_1$-$C_6$ alkyl-$N(R^N)_2$, hydroxyl, hydroxymetyl, xyano, xyanometyl, xyanoetyl, $C(O)C_1$-$C_6$ alkyl, phenyl, benzyl, $CH_2$-($C_3$-$C_6$ xycloalkyl), heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, và $CH_2$-(heteroaryl có 5 đến 6 cạnh);

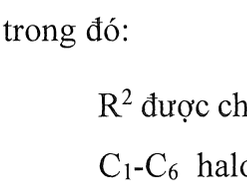
mỗi $R^N$ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, $C_1$-$C_6$ alkyl, $C_3$-$C_6$ xycloalkyl, $C_1$-$C_6$ alkoxy, và $C_1$-$C_6$ haloalkyl; hoặc hai $R^N$ có thể cùng với N liền kề tạo thành vòng có 4-6 cạnh; và

vòng A và vòng B cùng nhau được chọn từ nhóm bao gồm:


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

và

;

trong đó:

$R^2$ được chọn từ nhóm bao gồm $C_1$-$C_6$ haloalkyl, $C_3$-$C_6$ xycloalkyl, $C_1$-$C_6$ alkoxy, $C_1$-$C_6$ haloalkoxy, $C_1$-$C_6$ thioalkyl, phenyl, benzyl, $CH_2$-($C_3$-$C_6$ xycloalkyl), $CH_2CH_2$-($C_3$-$C_6$ xycloalkyl), $CH_2$-(heteroxyclyl có từ 4 đến 6 cạnh), $CH_2CH_2$-(heteroxyclyl có từ 4 đến 6 cạnh), heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, và $CH_2$-(heteroaryl có 5 đến 6 cạnh); trong đó khi vòng phenyl có mặt có thể được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, $C_1$-$C_4$ alkyl, $C_1$-$C_4$ haloalkyl, $C_1$-$C_4$ alkoxy, $C_1$-$C_4$ haloalkoxy, và xyano; và

$R^{4a}$ và $R^{4b}$ được chọn như sau:

(i) một trong số $R^{4a}$ và $R^{4b}$ là H, và nhóm kia được chọn từ nhóm bao gồm D, F, Cl, OH, CN, $C_1$-$C_4$ alkyl, $C_1$-$C_4$ haloalkyl, xyclopropyl, $C_1$-$C_4$ alkoxy và $C_1$-$C_4$ haloalkoxy; hoặc

(ii) mỗi trong số $R^{4a}$ và $R^{4b}$ được chọn từ nhóm bao gồm D, F, Cl và metyl

hoặc muối dược dụng của nó, để dùng để điều trị bệnh hoặc rối loạn được chọn từ nhóm bao gồm bệnh Alzheimer, bệnh đa xơ cứng, bệnh Parkinson, bệnh xơ cứng teo cơ một bên, bệnh Huntington, bệnh teo cơ tủy, bệnh viêm ruột, bệnh Crohn, bệnh viêm loét đại tràng, bệnh vảy nến, bệnh viêm khớp vảy nến, bệnh viêm khớp dạng thấp, bệnh viêm cột sống, và bệnh viêm khớp tự phát thiếu niên.