(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) **1-0051901**

(51)[2020.01] **A61K 31/4412**; C07D 403/06; C07D 403/02; A61K 38/05; A61P 43/00

(13) **B**

(21) 1-2021-01102
(22) 09/08/2019
(86) PCT/US2019/045827 09/08/2019
(87) WO2020/033784 13/02/2020
(30) 62/717,697 10/08/2018 US; 62/845,229 08/05/2019 US
(45) 25/09/2025 450
(43) 25/06/2021 399A
(73) SITARI PHARMA, INC. (US)
11099 N. Torrey Pines Road, Suite 290, La Jolla, CA 92037, United States of America
(72) CAMPBELL, David (US); CHAPMAN, Justin (US); CHEUNG, Mui, H. (US); DIRAIMONDO, Thoams, R. (US); DURON, Sergio, G. (US).
(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) HỢP CHẤT ỨC CHẾ TRANSGLUTAMINAZA 2 (TG2) VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(21) 1-2021-01102

(57) Sáng chế đề cập đến các hợp chất có khả năng ức chế transglutaminaza 2 (TG2) và dược phẩm chứa các hợp chất này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất ức chế transglutaminaza 2 (TG2) và dược phẩm chứa hợp chất này.

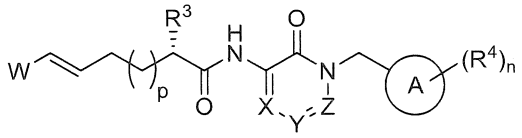
Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Transglutaminaza 2 (TG2) là thành viên của họ các enzym transglutaminaza của người, được biểu hiện nhiều ở các mô khác nhau và được thấy ở cả các vị trí trong và ngoài tế bào. Nó có hoạt tính xúc tác của quá trình tạo liên kết ngang mạch nhánh glutamin trên các cơ chất peptit hoặc các protein có phân tử nhỏ hoặc amin gắn kết protein có nguồn gốc sinh vật, để chi tiết hóa quá trình điều hòa sau dịch mã. TG2 có liên quan tới việc gây ra nhiều loại bệnh trên người, đặc biệt là rối loạn viêm.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Trong bản mô tả này, sáng chế đề cập đến các hợp chất ức chế transglutaminaza 2 (TG2). Trong bản mô tả này, sáng chế cũng đề cập đến các phương pháp tổng hợp các hợp chất ức chế TG2 này và các phương pháp sử dụng các hợp chất ức chế TG2 này để điều trị các bệnh trong đó việc ức chế TG2 đem lại lợi ích điều trị cho bệnh nhân bị bệnh. Sáng chế còn đề cập đến các dược phẩm bao gồm hợp chất ức chế TG2.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có cấu trúc có công thức (Q):



Công thức (Q);

trong đó:

A là vòng heteroaryl hai vòng 9 cạnh;

X, Y, và Z được chọn từ $=C(R^{11})-$ và $=N-$, trong đó ít nhất hai trong số X, Y, và Z là $=C(R^{11})-$;

W là $-C(O)NR^1R^2$ hoặc $-S(O)_2R^{12}$;

R^1 và R^2 độc lập là được chọn từ H, C_{1-6}alkyl, và -C_{1-6}alkyl-OH; hoặc R^1 và R^2, cùng với nitơ mà chúng được gắn vào, tạo ra vòng heteroxycloalkyl 3, 4, 5 hoặc 6 cạnh tuỳ ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ halogen và C_{1-6}alkyl;

R^3 được chọn từ -N(H)C(O)OR^5, -OC(O)NR^6R^7, -N(H)C(O)NR^6R^7, và -N(H)C(O)R^8;

mỗi R^4 độc lập được chọn từ halogen, -CN, -OR^9, -SR^9, -N$(R^{10})_2$, -S(O)R^9, -$S(O)_2R^9$, -NHS$(O)_2R^9$, -$S(O)_2N(R^{10})_2$, -C(O)R^9, -C(O)OR^9, -OC(O)R^9, -C(O)N$(R^{10})_2$, -OC(O)N$(R^{10})_2$, -NR^{10}C(O)N$(R^{10})_2$, -NR^{10}C(O)R^9, -NR^{10}C(O)OR^9, C_{1-10}alkyl, C_{1-10}alkyl-OH, C_{1-10}alkyl-OR^9, C_{2-10}alkenyl, C_{2-10}alkynyl, C_{1-10}haloalkyl, C_{1-10}haloalkyl-OH, C_{2-10}haloalkenyl, C_{3-12}xycloalkyl, -C_{1-6}alkyl-C_{3-12}xycloalkyl, -C_{2-6}alkenyl-C_{3-12}xycloalkyl, phenyl, -C_{1-6}alkyl-phenyl, -C_{2-6}alkenyl-phenyl, C_{2-9}heteroxycloalkyl, và C_{2-9}heteroaryl, trong đó phenyl, -C_{1-6}alkyl-phenyl, -C_{2-6}alkenyl-phenyl, C_{2-9}heteroxycloalkyl, và C_{2-9}heteroaryl tuỳ ý được thế bằng một, hai, hoặc ba nhóm độc lập được chọn từ halogen và C_{1-6}alkyl;

R^5 được chọn từ C_{1-6}alkyl, -C_{1-6}alkyl-OH, -C_{1-6}alkyl-O-C_{1-6}alkyl, -C_{1-6}alkyl-O-C(O)C_{1-6}alkyl, C_{2-9}heteroxycloalkyl, -C_{1-6}alkyl-C_{2-9}heteroxycloalkyl, phenyl, -C_{1-6}alkyl-phenyl, và C_{2-9}heteroaryl, trong đó C_{2-9}heteroxycloalkyl, -C_{1-6}alkyl-C_{2-9}heteroxycloalkyl, phenyl, -C_{1-6}alkyl-phenyl, và C_{2-9}heteroaryl tuỳ ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ halogen và C_{1-6}alkyl;

R^6 và R^7 độc lập là được chọn từ H, C_{1-6}alkyl, -C_{1-6}alkyl-OH, -C_{1-6}alkyl-O-C_{1-6}alkyl, và -C_{1-6}alkyl-N$(C_{1-6}$alkyl$)_2$; hoặc R^6 và R^7, cùng với nitơ mà chúng được gắn vào, tạo ra vòng heteroxycloalkyl 5 hoặc 6 cạnh tuỳ ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ halogen và C_{1-6}alkyl;

R^8 được chọn từ C_{1-6}alkyl, C_{1-6}haloalkyl, -C_{1-6}alkyl-OH, -C_{1-6}alkyl-O-C_{1-6}alkyl, C_{3-6}xycloalkyl, phenyl, C_{2-9}heteroxycloalkyl, và C_{2-9}heteroaryl, trong đó C_{3-6}xycloalkyl, phenyl, C_{2-9}heteroxycloalkyl, và C_{2-9}heteroaryl tuỳ ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ halogen và C_{1-6}alkyl;

mỗi R^9 độc lập được chọn từ C_{1-10}alkyl, C_{1-10}haloalkyl, C_{3-12}xycloalkyl, -C_{1-6}alkyl-C_{3-12}xycloalkyl, phenyl, -C_{1-6}alkyl-phenyl, và C_{2-9}heteroaryl, trong đó phenyl, -C_{1-6}alkyl-phenyl, và C_{2-9}heteroaryl tuỳ ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ halogen và C_{1-6}alkyl;

mỗi R^{10} độc lập được chọn từ H, C_{1-10}alkyl, C_{1-10}haloalkyl, C_{3-12}xycloalkyl, -C_{1-6}alkyl-C_{3-12}xycloalkyl, phenyl, -C_{1-6}alkyl-phenyl, và C_{2-9}heteroaryl, trong đó phenyl, -C_{1-6}alkyl-phenyl, và C_{2-9}heteroaryl tuỳ ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ halogen và C_{1-6}alkyl;

mỗi R^{11} độc lập được chọn từ H, halogen, C_{1-6}alkyl, và C_{1-6}haloalkyl;

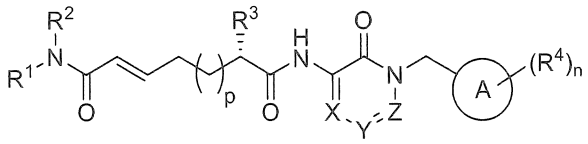
R^{12} là C_{1-6}alkyl;

n bằng 0, 1, 2, 3, hoặc 4; và

p bằng 0, 1, hoặc 2;

hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến hợp chất có cấu trúc có công thức (I):



Công thức (I);

trong đó:

(A) là vòng heteroaryl hai vòng 9 cạnh;

X, Y, và Z được chọn từ =C(R^{11})- và =N-, trong đó ít nhất hai trong số X, Y, và Z là =C(R^{11})-;

R^1 và R^2 độc lập là được chọn từ H và tuỳ ý được thế alkyl; hoặc R^1 và R^2, cùng với nitơ mà chúng được gắn vào, tạo ra vòng heteroxycloalkyl 3, 4, 5 hoặc 6 cạnh tuỳ ý được thế;

R^3 là -N(H)C(O)OR^5, -OC(O)NR^6R^7, -N(H)C(O)NR^6R^7, hoặc -N(H)C(O)R^8;

mỗi R^4 độc lập được chọn từ halogen, -CN, -OR^9, -SR^9, -N(R^{10})$_2$, -S(O)R^9, -S(O)$_2R^9$, -NHS(O)$_2R^9$, -S(O)$_2$N(R^{10})$_2$, -C(O)R^9, -C(O)OR^9, -OC(O)R^9, -C(O)N(R^{10})$_2$, -OC(O)N(R^{10})$_2$, -NR^{10}C(O)N(R^{10})$_2$, -NR^{10}C(O)R^9, -NR^{10}C(O)OR^9, alkyl tùy ý được thế, alkenyl tùy ý được thế, alkynyl tùy ý được thế, xycloalkyl tùy ý được thế, phenyl tùy ý được thế, và heteroaryl tùy ý được thế;

R^5 được chọn từ alkyl tùy ý được thế, heteroxycloalkyl tùy ý được thế, phenyl tùy ý được thế, và heteroaryl tùy ý được thế;

R^6 và R^7 độc lập là được chọn từ H và alkyl tùy ý được thế; hoặc R^6 và R^7, cùng với nitơ mà chúng được gắn vào, tạo ra vòng heteroxycloalkyl 5 hoặc 6 cạnh tuỳ ý được thế;

R^8 được chọn từ alkyl tùy ý được thế, xycloalkyl tùy ý được thế, phenyl tùy ý được thế, heteroxycloalkyl tùy ý được thế, và heteroaryl tùy ý được thế;

mỗi R^9 độc lập được chọn từ alkyl tùy ý được thế, xycloalkyl tùy ý được thế, phenyl tùy ý được thế, và heteroaryl tùy ý được thế;

mỗi R^{10} độc lập được chọn từ H, alkyl tùy ý được thế, xycloalkyl tùy ý được thế, phenyl tùy ý được thế, và heteroaryl tùy ý được thế;

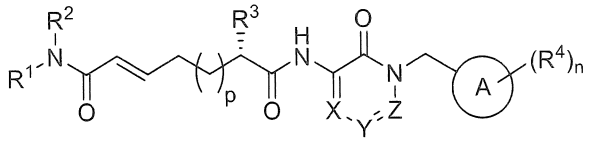
mỗi R^{11} độc lập được chọn từ H, halogen, và alkyl tùy ý được thế;

n bằng 0, 1, 2, 3, hoặc 4; và

p bằng 0, 1, hoặc 2;

hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có cấu trúc có công thức (II):



Công thức (II);

trong đó:

(A) là vòng heteroaryl hai vòng 9 cạnh;

X, Y, và Z được chọn từ $=C(R^{11})-$ và $=N-$, trong đó ít nhất hai trong số X, Y, và Z là $=C(R^{11})-$;

R^1 và R^2 độc lập là được chọn từ H, C_{1-6}alkyl, và -C_{1-6}alkyl-OH; hoặc R^1 và R^2, cùng với nitơ mà chúng được gắn vào, tạo ra vòng heteroxycloalkyl 3, 4, 5 hoặc 6 cạnh tuỳ ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ halogen và C_{1-6}alkyl;

R^3 được chọn từ $-N(H)C(O)OR^5$, $-OC(O)NR^6R^7$, $-N(H)C(O)NR^6R^7$, và $-N(H)C(O)R^8$;

mỗi R^4 độc lập được chọn từ halogen, -CN, $-OR^9$, $-SR^9$, $-N(R^{10})_2$, $-S(O)R^9$, $-S(O)_2R^9$, $-NHS(O)_2R^9$, $-S(O)_2N(R^{10})_2$, $-C(O)R^9$, $-C(O)OR^9$, $-OC(O)R^9$, $-C(O)N(R^{10})_2$, $-OC(O)N(R^{10})_2$, $-NR^{10}C(O)N(R^{10})_2$, $-NR^{10}C(O)R^9$, $-NR^{10}C(O)OR^9$, C_{1-10}alkyl, C_{1-10}alkyl-OH, C_{1-10}alkyl-OR^9, C_{2-10}alkenyl, C_{2-10}alkynyl, C_{1-10}haloalkyl, C_{1-10}haloalkyl-OH, C_{2-}

$_{10}$haloalkenyl, C_{3-12}xycloalkyl, -C_{1-6}alkyl-C_{3-12}xycloalkyl, -C_{2-6}alkenyl-C_{3-12}xycloalkyl, phenyl, -C_{1-6}alkyl-phenyl, -C_{2-6}alkenyl-phenyl, C_{2-9}heteroxycloalkyl, và C_{2-9}heteroaryl, trong đó phenyl, -C_{1-6}alkyl-phenyl, -C_{2-6}alkenyl-phenyl, C_{2-9}heteroxycloalkyl, và C_{2-9}heteroaryl tuỳ ý được thế bằng một, hai, hoặc ba nhóm độc lập được chọn từ halogen và C_{1-6}alkyl;

R^5 được chọn từ C_{1-6}alkyl, -C_{1-6}alkyl-OH, -C_{1-6}alkyl-O-C_{1-6}alkyl, -C_{1-6}alkyl-O-C(O)C_{1-6}alkyl, C_{2-9}heteroxycloalkyl, -C_{1-6}alkyl-C_{2-9}heteroxycloalkyl, phenyl, -C_{1-6}alkyl-phenyl, và C_{2-9}heteroaryl, trong đó C_{2-9}heteroxycloalkyl, -C_{1-6}alkyl-C_{2-9}heteroxycloalkyl, phenyl, -C_{1-6}alkyl-phenyl, và C_{2-9}heteroaryl tuỳ ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ halogen và C_{1-6}alkyl;

R^6 và R^7 độc lập là được chọn từ H, C_{1-6}alkyl, -C_{1-6}alkyl-OH, -C_{1-6}alkyl-O-C_{1-6}alkyl, và -C_{1-6}alkyl-N(C_{1-6}alkyl)$_2$; hoặc R^6 và R^7, cùng với nitơ mà chúng được gắn vào, tạo ra vòng heteroxycloalkyl 5 hoặc 6 cạnh tuỳ ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ halogen và C_{1-6}alkyl;

R^8 được chọn từ C_{1-6}alkyl, C_{1-6}haloalkyl, -C_{1-6}alkyl-OH, -C_{1-6}alkyl-O-C_{1-6}alkyl, C_{3-6}xycloalkyl, phenyl, C_{2-9}heteroxycloalkyl, và C_{2-9}heteroaryl, trong đó C_{3-6}xycloalkyl, phenyl, C_{2-9}heteroxycloalkyl, và C_{2-9}heteroaryl tuỳ ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ halogen và C_{1-6}alkyl;

mỗi R^9 độc lập được chọn từ C_{1-10}alkyl, C_{1-10}haloalkyl, C_{3-12}xycloalkyl, -C_{1-6}alkyl-C_{3-12}xycloalkyl, phenyl, -C_{1-6}alkyl-phenyl, và C_{2-9}heteroaryl, trong đó phenyl, -C_{1-6}alkyl-phenyl, và C_{2-9}heteroaryl tuỳ ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ halogen và C_{1-6}alkyl;

mỗi R^{10} độc lập được chọn từ H, C_{1-10}alkyl, C_{1-10}haloalkyl, C_{3-12}xycloalkyl, -C_{1-6}alkyl-C_{3-12}xycloalkyl, phenyl, -C_{1-6}alkyl-phenyl, và C_{2-9}heteroaryl, trong đó phenyl, -C_{1-6}alkyl-phenyl, và C_{2-9}heteroaryl tuỳ ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ halogen và C_{1-6}alkyl;

mỗi R^{11} độc lập được chọn từ H, halogen, C_{1-6}alkyl, và C_{1-6}haloalkyl;

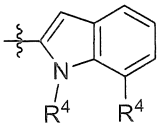
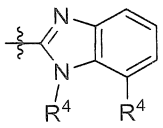
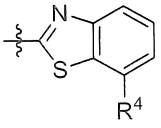
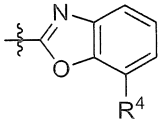
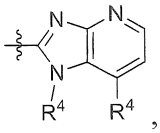
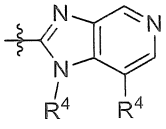
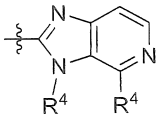
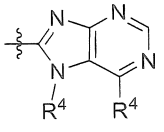
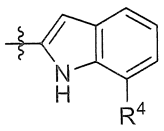
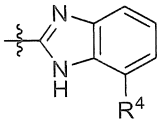
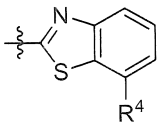
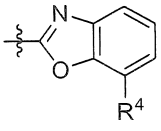
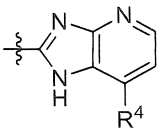
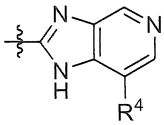
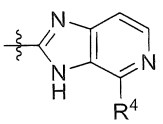
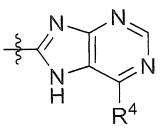
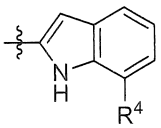
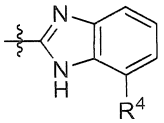
n bằng 0, 1, 2, 3, hoặc 4; và

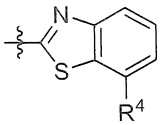
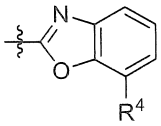
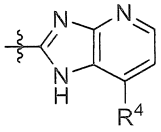
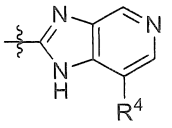
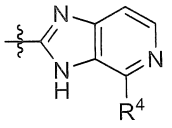
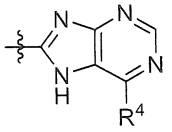
p bằng 0, 1, hoặc 2;

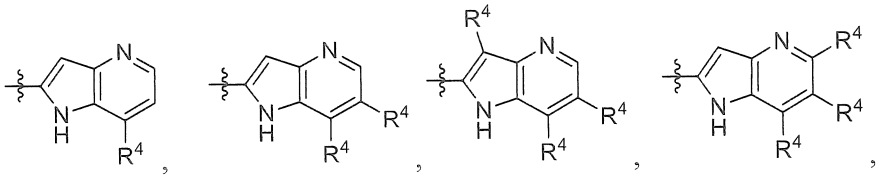
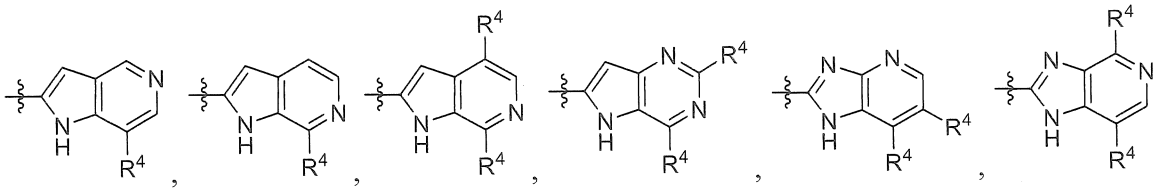
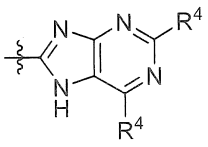
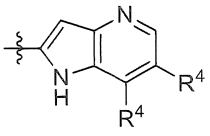
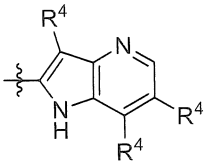
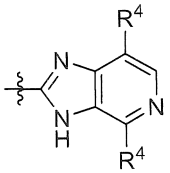
hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (Q), (I), hoặc (II), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^1 và R^2 độc lập là được chọn từ H và C_{1-6}alkyl. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (Q), (I), hoặc (II), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó mỗi R^1 và R^2 là H. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (Q), (I), hoặc (II), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó mỗi R^1 và R^2 là C_{1-6}alkyl. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (Q), (I), hoặc (II), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó mỗi R^1 và R^2 là $-CH_3$. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (Q), (I), hoặc (II), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^1 và R^2, cùng với nitơ mà chúng được gắn vào, tạo ra vòng heteroxycloalkyl 3, 4, 5 hoặc 6 cạnh tuỳ ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ halogen và C_{1-6}alkyl. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (Q), (I), hoặc (II), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^1 và R^2, cùng với nitơ mà chúng được gắn vào, tạo ra vòng heteroxycloalkyl 3, 4, 5 hoặc 6 cạnh không được thế. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (Q), (I), hoặc (II), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^3 là $-N(H)C(O)OR^5$. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (Q), (I), hoặc (II), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^5 được chọn từ C_{1-6}alkyl, -C_{1-6}alkyl-OH, C_{1-6}alkyl-O-C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl-O-C(O)C_{1-6}alkyl, C_{2-9}heteroxycloalkyl, -C_{1-6}alkyl-C_{2-9}heteroxycloalkyl, -C_{1-6}alkyl-phenyl, và C_{2-9}heteroaryl. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (Q), (I), hoặc (II), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^5 được chọn từ C_{1-6}alkyl, -C_{1-6}alkyl-OH, -C_{1-6}alkyl-O-C_{1-6}alkyl, -C_{1-6}alkyl-C_{2-9}heteroxycloalkyl, và -C_{1-6}alkyl-phenyl. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (Q), (I), hoặc (II), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^5 là C_{1-6}alkyl. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (Q), (I), hoặc (II), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^5 là $-CH_3$. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (Q), (I), hoặc (II), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^5 là -C_{1-6}alkyl-OH. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (Q), (I), hoặc (II), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^5 là -C_{1-6}alkyl-O-C_{1-6}alkyl. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (Q), (I), hoặc (II), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^5 là -C_{1-6}alkyl-C_{2-9}heteroxycloalkyl. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (Q), (I), hoặc (II), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^5 là -C_{1-6}alkyl-phenyl.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (Q), (I), hoặc (II), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^5 là $-CH_2$-phenyl. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (Q), (I), hoặc (II), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^3 là $-OC(O)NR^6R^7$. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (Q), (I), hoặc (II), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^3 là $-N(H)C(O)NR^6R^7$. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (Q), (I), hoặc (II), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^6 và R^7 độc lập được chọn từ H, C_{1-6}alkyl, -C_{1-6}alkyl-OH, -C_{1-6}alkyl-O-C_{1-6}alkyl, và -C_{1-6}alkyl-N(C_{1-6}alkyl)$_2$. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (Q), (I), hoặc (II), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^6 và R^7 độc lập được chọn từ H, C_{1-6}alkyl, -C_{1-6}alkyl-O-C_{1-6}alkyl, và -C_{1-6}alkyl-N(C_{1-6}alkyl)$_2$. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (Q), (I), hoặc (II), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^6 và R^7 độc lập được chọn từ C_{1-6}alkyl. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (Q), (I), hoặc (II), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó mỗi R^6 và R^7 là $-CH_3$. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (Q), (I), hoặc (II), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^3 là $-N(H)C(O)R^8$. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (Q), (I), hoặc (II), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^8 là -C_{1-6}alkyl-OH. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (Q), (I), hoặc (II), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^8 là -C_{1-6}alkyl-O-C_{1-6}alkyl. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (Q), (I), hoặc (II), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^8 là phenyl tuỳ ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ halogen và C_{1-6}alkyl. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (Q), (I), hoặc (II), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^8 là C_{2-9}heteroaryl tuỳ ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ halogen và C_{1-6}alkyl. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (Q), (I), hoặc (II), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó mỗi R^4 độc lập được chọn từ halogen, $-OR^9$, $-C(O)OR^9$, -C(O)-C_{1-10}alkyl, C_{1-10}alkyl, C_{1-10}alkyl-OH, C_{2-10}alkenyl, C_{1-10}haloalkyl, C_{1-10}haloalkyl-OH, C_{2-10}haloalkenyl, C_{3-12}xycloalkyl, -C_{1-6}alkyl-C_{3-12}xycloalkyl, phenyl, và -C_{1-6}alkyl-phenyl, trong đó phenyl và -C_{1-6}alkyl-phenyl tuỳ ý được thế bằng một, hai, hoặc ba nhóm độc lập được chọn từ halogen và C_{1-6}alkyl. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (Q), (I), hoặc (II), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó mỗi R^4 độc lập được chọn từ halogen, $-OR^9$, -

$C(O)OR^9$, C_{1-10}alkyl, C_{1-10}alkyl-OH, C_{1-10}haloalkyl, -C_{1-6}alkyl-C_{3-12}xycloalkyl, và -C_{1-6}alkyl-phenyl, trong đó -C_{1-6}alkyl-phenyl tuỳ ý được thế bằng một hoặc hai halogen. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (Q), (I), hoặc (II), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó mỗi R^9 độc lập được chọn từ C_{1-10}alkyl, C_{1-10}haloalkyl, -C_{1-6}alkyl-C_{3-12}xycloalkyl, phenyl, và -C_{1-6}alkyl-phenyl, trong đó phenyl và -C_{1-6}alkyl-phenyl tuỳ ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ halogen và C_{1-6}alkyl. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (Q), (I), hoặc (II), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó (A) được chọn từ  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , và  . Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (Q), (I), hoặc (II), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó (A) được chọn từ  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , và  . Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (Q), (I), hoặc (II), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó (A) là  . Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (Q), (I), hoặc (II), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó (A) là  . Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (Q), (I), hoặc

(II), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó  là  . Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (Q), (I), hoặc (II), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó  là  . Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (Q), (I), hoặc (II), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó  là  . Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (Q), (I), hoặc (II), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó là  . Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (Q), (I), hoặc (II), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó là  . Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (Q), (I), hoặc (II), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó là  . Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (Q), (I), hoặc (II), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^4 là C_{1-10}alkyl. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (Q), (I), hoặc (II), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^4 là C_{1-10}haloalkyl. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (Q), (I), hoặc (II), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^4 là $-OR^9$. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (Q), (I), hoặc (II), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^4 là $-OR^9$ và R^9 là $-C_{1-6}$alkyl-phenyl tuỳ ý được thế bằng một hoặc hai halogen. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (Q), (I), hoặc (II), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó

(A) được chọn từ  ,  , và  . Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (Q), (I), hoặc (II), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó (A) là  . Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (Q), (I), hoặc (II), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó (A) là  . Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (Q), (I), hoặc (II), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó (A) là  . Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (Q), (I), hoặc (II), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó mỗi R^4 độc lập được chọn từ halogen và C_{1-10}alkyl. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (Q), (I), hoặc (II), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó p bằng 0. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (Q), (I), hoặc (II), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó p bằng 1. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (Q), (I), hoặc (II), hoặc muối dược dụng hoặc solvat

của chúng, trong đó p bằng 2. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (Q), (I), hoặc (II), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó mỗi X, Y, và Z là $=C(R^{11})-$. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (Q), (I), hoặc (II), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó X là =N-, Y là $=C(R^{11})-$, và Z là $=C(R^{11})-$. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (Q), (I), hoặc (II), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó X là $=C(R^{11})-$, Y là =N-, và Z là $=C(R^{11})-$. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (Q), (I), hoặc (II), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó mỗi R^{11} là H. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (Q), (I), hoặc (II), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó X là =C(H)-, Y là =C(H)-, và Z là =C(Cl)-. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (Q), (I), hoặc (II), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó X là =C(H)-, Y là =C(H)-, và Z là $=C(CH_3)-$.

Theo một khía cạnh khác trong bản mô tả này, sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất có công thức (Q), (I), hoặc (II), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, và ít nhất một tá dược dược dụng.

Theo một khía cạnh khác, phương pháp điều trị bệnh hoặc rối loạn qua trung gian transglutaminaza 2 ở bệnh nhân có nhu cầu điều trị bệnh bao gồm bước cho bệnh nhân dùng lượng hữu hiệu trị liệu của hợp chất có công thức (Q), (I), hoặc (II), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, và tá dược dược dụng.

Khía cạnh khác của sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị bệnh hoặc rối loạn qua trung gian transglutaminaza 2 ở bệnh nhân có nhu cầu điều trị bệnh, trong đó bệnh hoặc rối loạn là bệnh không dung nạp gluten, bệnh thoái hóa thần kinh, bệnh về mắt, ung thư, hoặc chứng xơ hóa.

Theo một khía cạnh khác, phương pháp điều trị ung thư ở bệnh nhân có nhu cầu điều trị bệnh bao gồm bước cho bệnh nhân dùng lượng hữu hiệu trị liệu của hợp chất có công thức (Q), (I), hoặc (II), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, hoặc dược phẩm chứa hợp chất có công thức (Q), (I), hoặc (II), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng.

Cũng được mô tả ở đây là phương pháp điều trị bệnh không dung nạp gluten ở bệnh nhân có nhu cầu điều trị bệnh, bao gồm bước cho bệnh nhân dùng lượng hữu hiệu trị liệu của hợp chất có công

thức (Q), (I), hoặc (II), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng. Theo một số phương án, phương pháp điều trị chứng xơ hóa thận ở bệnh nhân có nhu cầu điều trị bệnh, bao gồm bước dùng cho bệnh nhân lượng hữu hiệu trị liệu của hợp chất có công thức (Q), (I), hoặc (II), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng.

Cũng được mô tả ở đây là phương pháp điều trị bệnh thoái hóa thần kinh ở bệnh nhân có nhu cầu điều trị bệnh, bao gồm bước dùng cho bệnh nhân lượng hữu hiệu trị liệu của hợp chất có công thức (Q), (I), hoặc (II), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng. Theo một số phương án, phương pháp điều trị bệnh thoái hóa thần kinh ở bệnh nhân có nhu cầu điều trị bệnh, bao gồm bước dùng cho bệnh nhân lượng hữu hiệu trị liệu của hợp chất có công thức (Q), (I), hoặc (II), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó bệnh thoái hóa thần kinh được chọn từ bệnh Parkinson, bệnh Huntington, và bệnh Alzheimer.

Theo một số phương án, phương pháp điều trị bệnh về mắt ở bệnh nhân có nhu cầu điều trị bệnh, bao gồm bước cho bệnh nhân dùng lượng hữu hiệu trị liệu của hợp chất có công thức (Q), (I), hoặc (II), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng. Theo một số phương án, phương pháp điều trị bệnh về mắt ở bệnh nhân có nhu cầu điều trị bệnh, bao gồm bước dùng cho bệnh nhân lượng hữu hiệu trị liệu của hợp chất có công thức (Q), (I), hoặc (II), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó bệnh về mắt được chọn từ bệnh thoái hoá điểm vàng, bệnh glôcôm, bệnh đục thủy tinh thể, và bệnh viêm màng bồ đào.

Theo một số phương án, phương pháp điều trị ung thư ở bệnh nhân có nhu cầu điều trị bệnh, bao gồm bước cho bệnh nhân dùng lượng hữu hiệu trị liệu của hợp chất có công thức (Q), (I), hoặc (II), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng. Theo một số phương án, phương pháp điều trị ung thư ở bệnh nhân có nhu cầu điều trị bệnh, bao gồm bước cho bệnh nhân dùng lượng hữu hiệu trị liệu của hợp chất có công thức (Q), (I), hoặc (II), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó ung thư được chọn từ u melanin, u nguyên bào xốp, u màng não, ung thư tụy, carcinom tế bào thận, và ung thư vú.

Theo một số phương án, phương pháp điều trị chứng xơ hóa ở bệnh nhân có nhu cầu điều trị bệnh, bao gồm bước cho bệnh nhân dùng lượng hữu hiệu trị liệu của hợp chất có công thức (Q), (I), hoặc (II), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng.

Theo một số phương án, phương pháp điều trị chứng xơ hóa thận ở bệnh nhân có nhu cầu điều trị bệnh, bao gồm bước cho bệnh nhân dùng lượng hữu hiệu trị liệu của hợp chất có công thức (Q), (I), hoặc (II), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng.

Theo một số phương án, phương pháp điều trị tự phát bệnh xơ hoá phổi ở bệnh nhân có nhu cầu điều trị bệnh, bao gồm bước cho bệnh nhân dùng lượng hữu hiệu trị liệu của hợp chất có công thức (Q), (I), hoặc (II), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng.

Theo một số phương án, phương pháp điều trị chứng xơ gan ở bệnh nhân có nhu cầu điều trị bệnh, bao gồm bước cho bệnh nhân dùng lượng hữu hiệu trị liệu của hợp chất có công thức (Q), (I), hoặc (II), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng.

Cũng được mô tả ở đây là phương pháp làm giảm sự hoạt hóa transglutaminaza 2 (TG2) ở cá thể bao gồm bước cho cá thể này dùng hợp chất có công thức (Q), (I), hoặc (II), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, với liều hữu hiệu để làm giảm hoạt tính TG2.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (Q), (I), hoặc (II) hoặc muối dược dụng của chúng để sử dụng trong trị liệu.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (Q), (I), hoặc (II), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, để dùng trong điều trị bệnh không dung nạp gluten, bệnh thoái hóa thần kinh, bệnh về mắt, ung thư, hoặc chứng xơ hóa.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (Q), (I), hoặc (II), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, để dùng trong điều trị bệnh không dung nạp gluten.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (Q), (I), hoặc (II), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, để dùng trong điều trị bệnh thoái hóa thần kinh.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (Q), (I), hoặc (II), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, để dùng trong điều trị bệnh thoái hóa thần kinh, trong đó bệnh thoái hóa thần kinh được chọn từ bệnh Parkinson, bệnh Huntington, và bệnh Alzheimer.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (Q), (I), hoặc (II), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, để dùng trong điều trị bệnh về mắt.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (Q), (I), hoặc (II), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, để dùng trong điều trị bệnh về mắt, trong đó bệnh về mắt được chọn từ bệnh thoái hoá điểm vàng, bệnh glôcôm, bệnh đục thủy tinh thể, và bệnh viêm màng bồ đào.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (Q), (I), hoặc (II), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, để dùng trong điều trị ung thư.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (Q), (I), hoặc (II), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, để dùng trong điều trị ung thư, trong đó ung thư được chọn từ u melanin, u nguyên bào xốp, u màng não, ung thư tụy, carcinom tế bào thận, và bệnh ung thư vú.
Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (Q), (I), hoặc (II), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, để dùng trong điều trị chứng xơ hóa.
Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (Q), (I), hoặc (II), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, để dùng trong điều trị chứng xơ hóa thận.
Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (Q), (I), hoặc (II), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, để dùng trong điều trị bệnh xơ hóa phổi tự phát.
Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (Q), (I), hoặc (II), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, để dùng trong điều trị chứng xơ gan.
Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (Q), (I), hoặc (II), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, dùng để làm giảm sự hoạt hóa transglutaminaza 2 (TG2).
Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến việc sử dụng hợp chất có công thức (Q), (I), hoặc (II), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong sản xuất thuốc để dùng trong điều trị bệnh hoặc rối loạn qua trung gian bởi transglutaminaza 2 (TG2).
Theo một số phương án là việc sử dụng hợp chất có công thức (Q), (I), hoặc (II), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong sản xuất thuốc để dùng trong điều trị bệnh hoặc rối loạn qua trung gian bởi transglutaminaza 2, trong đó bệnh hoặc rối loạn là bệnh không dung nạp gluten, bệnh thoái hóa thần kinh, bệnh về mắt, bệnh ung thư, hoặc chứng xơ hóa.
Theo một số phương án là việc sử dụng hợp chất có công thức (Q), (I), hoặc (II), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong sản xuất thuốc dùng để điều trị bệnh không dung nạp gluten. Theo một số phương án là việc sử dụng hợp chất có công thức (Q), (I), hoặc (II), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong sản xuất thuốc dùng để điều trị bệnh thoái hóa thần kinh. Theo một số phương án là việc sử dụng hợp chất có công thức (Q), (I), hoặc (II), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong sản xuất thuốc dùng để điều trị bệnh về mắt. Theo một số phương án là việc sử dụng hợp chất có công thức (Q), (I), hoặc (II), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong sản xuất thuốc dùng để điều trị bệnh ung thư. Theo một số phương án là việc sử dụng hợp chất có công thức (Q), (I), hoặc (II), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong sản xuất thuốc dùng để điều trị chứng xơ hóa. Theo một số phương án là việc sử dụng hợp chất có công thức (Q), (I), hoặc (II), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong sản xuất thuốc

dùng để điều trị chứng xơ hóa thận. Theo một số phương án là việc sử dụng hợp chất có công thức (Q), (I), hoặc (II), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong sản xuất thuốc dùng để điều trị bệnh xơ hóa phổi tự phát. Theo một số phương án, là việc sử dụng hợp chất có công thức (Q), (I), hoặc (II), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong sản xuất thuốc dùng để điều trị chứng xơ gan.

Mô tả chi tiết sáng chế

Định nghĩa

Như được sử dụng trong bản mô tả này và trong phần yêu cầu bảo hộ kèm theo, các dạng số ít "một", "và", và (mạo từ xác định tiếng Anh "the") bao gồm các dạng số nhiều nếu không có chỉ dẫn rõ ràng theo cách khác. Do đó, ví dụ, việc viện dẫn tới "chất" bao gồm rất nhiều chất này, và việc viện dẫn tới "tế bào" bao gồm việc viện dẫn tới một hoặc nhiều tế bào (hoặc tới rất nhiều tế bào) và dạng tương đương của chúng. Khi các khoảng được sử dụng ở đây cho các đặc tính vật lý, như phân tử lượng, hoặc các đặc tính hóa học, như công thức hóa học, tất cả các dạng kết hợp và kết hợp nhỏ hơn của các khoảng và các phương án cụ thể trong đó được dự định bao gồm. Thuật ngữ "khoảng" khi viện dẫn tới một số hoặc khoảng số có nghĩa là số hoặc khoảng số được dùng để chỉ giá trị xấp xỉ nằm trong biến thiên thử nghiệm (hoặc nằm trong sai số thử nghiệm thống kê), và do đó số hoặc khoảng số thay đổi trong khoảng từ 1% đến 15% số hoặc khoảng số đã đưa ra. Thuật ngữ "bao gồm" (và các thuật ngữ liên quan như "bao gồm" hoặc "bao gồm" hoặc "có" hoặc "gồm") không được dự định để loại trừ rằng theo các phương án nhất định khác, ví dụ, phương án của chế phẩm quan tâm, chế phẩm, phương pháp, hoặc quy trình bất kỳ, hoặc tương tự, được mô tả ở đây, có thể "bao gồm" hoặc "về cơ bản cấu thành từ" các dấu hiệu được mô tả.

Như được sử dụng trong phần mô tả và phần yêu cầu bảo hộ kèm theo, nếu không có chỉ định cụ thể đối lập, các thuật ngữ sau đây có nghĩa được chỉ ra dưới đây.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, C_1-C_x bao gồm C_1-C_2, C_1-C_3 . . . C_1-C_x. C_1-C_x dùng để chỉ số nguyên tử cacbon tạo nên gốc mà nó chỉ ra (loại trừ các phần tử thế tùy ý).

"Amino" dùng để chỉ gốc -NH_2.

"Xyano" dùng để chỉ gốc -CN.

"Nitro" dùng để chỉ gốc -NO_2.

"Oxa" dùng để chỉ gốc -O-.

"Oxo" dùng để chỉ gốc =O.

"Thioxo" dùng để chỉ gốc =S.

"Imino" dùng để chỉ gốc =N-H.

"Oximo" dùng để chỉ gốc =N-OH.

"Alkyl" hoặc "alkylen" dùng để chỉ gốc mạch hydrocacbon mạch thẳng hoặc phân nhánh chỉ được cấu thành từ nguyên tử cacbon và hydro, chứa không bão hòa, có từ một đến mười lăm nguyên tử cacbon (ví dụ, C_1-C_{15} alkyl). Theo một số phương án nhất định, alkyl chứa một đến mười ba nguyên tử cacbon (ví dụ, C_1-C_{13} alkyl). Theo một số phương án nhất định, alkyl chứa một đến mười nguyên tử cacbon (*ví dụ*, C_1-C_{10} alkyl). Theo một số phương án nhất định, alkyl chứa một đến tám nguyên tử cacbon (*ví dụ*, C_1-C_8 alkyl). Theo các phương án khác, alkyl chứa một đến sáu nguyên tử cacbon (*ví dụ*, C_1-C_6 alkyl). Theo các phương án khác, alkyl chứa một đến năm nguyên tử cacbon (*ví dụ*, C_1-C_5 alkyl). Theo các phương án khác, alkyl chứa một đến bốn nguyên tử cacbon (*ví dụ*, C_1-C_4 alkyl). Theo các phương án khác, alkyl chứa một đến ba nguyên tử cacbon (*ví dụ*, C_1-C_3 alkyl). Theo các phương án khác, alkyl chứa một đến hai nguyên tử cacbon (*ví dụ*, C_1-C_2 alkyl). Theo các phương án khác, alkyl chứa một nguyên tử cacbon (*ví dụ*, C_1 alkyl). Theo các phương án khác, alkyl bao gồm năm đến mười lăm nguyên tử cacbon (*ví dụ*, C_5-C_{15} alkyl). Theo các phương án khác, alkyl bao gồm năm đến tám nguyên tử cacbon (*ví dụ*, C_5-C_8 alkyl). Theo các phương án khác, alkyl bao gồm hai đến năm nguyên tử cacbon (*ví dụ*, C_2-C_5 alkyl). Theo các phương án khác, alkyl bao gồm ba đến năm nguyên tử cacbon (*ví dụ*, C_3-C_5 alkyl). Theo các phương án khác, nhóm alkyl được chọn từ metyl, etyl, 1-propyl (*n*-propyl), 1-metyletyl (*iso-propyl*), 1-butyl (*n*-butyl), 1-metylpropyl (*iso*-butyl), 2-metylpropyl (*iso*-butyl), 1.1-dimetyletyl (*tert*-butyl), và 1-pentyl (*n*-pentyl). Alkyl được gắn vào phần còn lại của phân tử bởi liên kết đơn. Trừ khi có chỉ dẫn cụ thể khác trong bản mô tả, nhóm alkyl tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế trong số các phần tử thế sau đây: halo, xyano, nitro, oxo, thioxo, imino, oximo, trimetylsilanyl, $-OR^a$, $-SR^a$, $-OC(O)R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^f$, $-OC(O)-NR^aR^f$, $-N(R^a)C(O)R^f$, $-N(R^a)S(O)_tR^f$ (trong đó t bằng 1 hoặc 2), $-S(O)_tOR^a$ (trong đó t bằng 1 hoặc 2), $-S(O)_tR^f$ (trong đó t bằng 1 hoặc 2), và $-S(O)_tN(R^a)_2$ (trong đó t bằng 1 hoặc 2), trong đó mỗi R^a độc lập là hydro, alkyl, floalkyl, xycloalkyl, aryl, aralkyl, heteroxycloalkyl, heteroaryl, hoặc heteroarylalkyl, và mỗi R^f độc lập là alkyl, floalkyl, xycloalkyl, aryl, aralkyl, heteroxycloalkyl, heteroaryl, hoặc heteroarylalkyl.

"Alkoxy" dùng để chỉ gốc được liên kết qua nguyên tử oxy có công thức -O-alkyl, trong đó alkyl là mạch alkyl như được xác định trên đây.

"Alkenyl" dùng để chỉ mạch hydrocacbon mạch thẳng hoặc phân nhánh gốc nhóm chỉ được cấu thành từ nguyên tử cacbon và hydro, chứa ít nhất một liên kết đôi cacbon-cacbon, và có đến hai đến mười hai nguyên tử cacbon. Theo các phương án khác, alkenyl bao gồm hai đến mười nguyên tử cacbon. Theo một số phương án nhất định, alkenyl bao gồm hai đến tám nguyên tử cacbon. Theo các phương án khác, alkenyl bao gồm hai đến sáu nguyên tử cacbon. Theo các phương án khác, alkenyl bao gồm hai đến bốn nguyên tử cacbon. Alkenyl được gắn vào phần còn lại của phân tử bởi liên kết đơn, ví dụ, etenyl (*tức là*, vinyl), prop-1-enyl (*tức là*, alyl), nhưng-1-enyl, pent-1-enyl, penta-1,4-dienyl, và tương tự. Trừ khi có chỉ dẫn cụ thể khác trong bản mô tả, nhóm alkenyl tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế trong số các phần tử thế sau đây: halo, xyano, nitro, oxo, thioxo, imino, oximo, trimetylsilanyl, $-OR^a$, $-SR^a$, $-OC(O)-R^f$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^f$, $-OC(O)-nR^aR^f$, $-N(R^a)C(O)R^f$, $-N(R^a)S(O)_tR^f$ (trong đó t bằng 1 hoặc 2), $-S(O)_tOR^a$ (trong đó t bằng 1 hoặc 2), $-S(O)_tR^f$ (trong đó t bằng 1 hoặc 2), và $-S(O)_tN(R^a)_2$ (trong đó t bằng 1 hoặc 2), trong đó mỗi R^a độc lập là hydro, alkyl, floalkyl, xycloalkyl, aryl, aralkyl, heteroxycloalkyl, heteroaryl, hoặc heteroarylalkyl, và mỗi R^f độc lập là alkyl, floalkyl, xycloalkyl, aryl, aralkyl, heteroxycloalkyl, heteroaryl, hoặc heteroarylalkyl.

"Alkynyl" dùng để chỉ mạch hydrocacbon mạch thẳng hoặc phân nhánh gốc nhóm chỉ được cấu thành từ nguyên tử cacbon và hydro, chứa ít nhất một liên kết ba cacbon-cacbon, có đến hai đến mười hai nguyên tử cacbon. Theo một số phương án nhất định, alkynyl bao gồm hai đến mười nguyên tử cacbon. Theo một số phương án nhất định, alkynyl bao gồm hai đến tám nguyên tử cacbon. Theo các phương án khác, alkynyl có hai đến bốn nguyên tử cacbon. Alkynyl được gắn vào phần còn lại của phân tử bởi liên kết đơn, ví dụ, etynyl, propynyl, butynyl, pentynyl, hexynyl, và tương tự. Trừ khi có chỉ dẫn cụ thể khác trong bản mô tả, nhóm alkynyl tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế trong số các phần tử thế sau đây: halo, xyano, nitro, oxo, thioxo, imino, oximo, trimetylsilanyl, $-OR^a$, $-SR^a$, $-OC(O)R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^f$, $-OC(O)-NR^aR^f$, $-N(R^a)C(O)R^f$, $-N(R^a)S(O)_tR^f$ (trong đó t bằng 1 hoặc 2), $-S(O)_tOR^a$ (trong đó t bằng 1 hoặc 2), $-S(O)_tR^f$ (trong đó t bằng 1 hoặc 2), và $-S(O)_tN(R^a)_2$ (trong đó t bằng 1 hoặc 2), trong đó mỗi R^a độc lập là hydro, alkyl, floalkyl, xycloalkyl, aryl, aralkyl, heteroxycloalkyl, heteroaryl, hoặc heteroarylalkyl, và mỗi R^f độc lập là alkyl, floalkyl, xycloalkyl, aryl, aralkyl, heteroxycloalkyl, heteroaryl, hoặc heteroarylalkyl.

"Aryl" dùng để chỉ gốc có nguồn gốc từ hệ vòng hydrocacbon một vòng hoặc nhiều vòng thơm bằng cách loại bỏ nguyên tử hydro từ nguyên tử cacbon trên vòng. Hệ vòng hydrocacbon một vòng hoặc nhiều vòng thơm chỉ chứa hydro và cacbon từ sáu đến mười tám nguyên tử cacbon, trong đó ít nhất một trong số các vòng trong hệ vòng là không bão hòa hoàn toàn, nghĩa là, nó chứa vòng, hệ điện tử (4n+2) π được khử định xứ theo học thuyết Hückel. Hệ vòng mà các nhóm aryl được tạo ra từ đó bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các nhóm như benzen, floren, indan, inden, tetralin, và naphtalen. Trừ khi có chỉ dẫn cụ thể khác trong bản mô tả, thuật ngữ "aryl" hoặc tiền tố "ar-" (như trong "aralkyl") có nghĩa là bao gồm các gốc aryl tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ alkyl, alkenyl, alkynyl, halo, floalkyl, xyano, nitro, aryl, aralkyl, aralkenyl, aralkynyl, xycloalkyl, heteroxycloalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, $-R^b-OR^a$, $-R^b-OC(O)-R^a$, $-R^b-OC(O)-OR^a$, $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)_2$, $-R^b-C(O)R^a$, $-R^b-C(O)OR^a$, $-R^b-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$, $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$, $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (trong đó t bằng 1 hoặc 2), $-R^b-S(O)_tOR^a$ (trong đó t bằng 1 hoặc 2), $-R^b-S(O)_tR^a$ (trong đó t bằng 1 hoặc 2) và $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (trong đó t bằng 1 hoặc 2), trong đó mỗi R^a độc lập là hydro, alkyl, floalkyl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, aryl (tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm halo), aralkyl, heteroxycloalkyl, heteroaryl hoặc heteroarylalkyl, mỗi R^b độc lập là liên kết trực tiếp hoặc mạch alkylen hoặc alkenylen mạch thẳng hoặc phân nhánh, và R^c là mạch alkylen hoặc alkenylen mạch thẳng hoặc phân nhánh.

"Aryloxy" dùng để chỉ gốc được liên kết qua nguyên tử oxy có công thức -O-aryl, trong đó aryl là như được xác định trên đây.

"Aralkyl" dùng để chỉ gốc có công thức $-R^c$-aryl trong đó R^c là mạch alkylen như được xác định trên đây, ví dụ, metylen, etylen, và tương tự. Một phần mạch alkylen của gốc aralkyl tuỳ ý được thế như được mô tả trên đây đối với mạch alkylen. Một phần aryl của gốc aralkyl tuỳ ý được thế như được mô tả trên đây đối với nhóm aryl.

"Aralkyloxy" dùng để chỉ gốc được liên kết qua nguyên tử oxy có công thức –O-aralkyl, trong đó aralkyl là như được xác định trên đây.

"Aralkenyl" dùng để chỉ gốc có công thức $-R^d$-aryl trong đó R^d là mạch alkenylen như được xác định trên đây. Một phần aryl của gốc aralkenyl tuỳ ý được thế như được mô tả trên đây đối với nhóm aryl. Một phần mạch alkenylen của gốc aralkenyl tuỳ ý được thế như được xác định trên đây đối với nhóm alkenylen.

"Aralkynyl" dùng để chỉ gốc có công thức -R^e-aryl, trong đó R^e là mạch alkynylen như được xác định trên đây. Một phần aryl của gốc aralkynyl tuỳ ý được thế như được mô tả trên đây đối với nhóm aryl. Một phần mạch alkynylen của gốc aralkynyl tuỳ ý được thế như được xác định trên đây đối với mạch alkynylen.

"Xycloalkyl" dùng để chỉ gốc hydrocacbon một vòng hoặc nhiều vòng không thơm ổn định chỉ được cấu thành từ nguyên tử cacbon và hydro, mà bao gồm các hệ vòng được ngưng tự hoặc liên kết cầu nối, có từ ba đến mười lăm nguyên tử cacbon. Theo một số phương án nhất định, xycloalkyl bao gồm ba đến mười nguyên tử cacbon. Theo các phương án khác, xycloalkyl bao gồm năm đến bảy nguyên tử cacbon. Xycloalkyl được gắn vào phần còn lại của phân tử bởi liên kết đơn. Xycloalkyl là bão hoà, (*tức là*, chỉ chứa một liên kết C-C) hoặc không bão hòa một phần (*tức là*, chứa một hoặc nhiều liên kết đôi hoặc liên kết ba). Ví dụ về xycloalkyl một vòng bao gồm, *ví dụ*, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptyl, và xyclooctyl. Theo một số phương án nhất định, xycloalkyl bao gồm ba đến tám nguyên tử cacbon (*ví dụ*, C_3-C_8 xycloalkyl). Theo các phương án khác, xycloalkyl bao gồm ba đến bảy nguyên tử cacbon (*ví dụ*, C_3-C_7 xycloalkyl). Theo các phương án khác, xycloalkyl bao gồm ba đến sáu nguyên tử cacbon (*ví dụ*, C_3-C_6 xycloalkyl). Theo các phương án khác, xycloalkyl bao gồm ba đến năm nguyên tử cacbon (*ví dụ*, C_3-C_5 xycloalkyl). Theo các phương án khác, xycloalkyl bao gồm ba đến bốn nguyên tử cacbon (*ví dụ*, C_3-C_4 xycloalkyl). Xycloalkyl không bão hòa một phần cũng được gọi là "xycloalkenyl". Ví dụ về xycloalkenyl một vòng bao gồm, *ví dụ*, xyclopentenyl, xyclohexenyl, xycloheptenyl, và xyclooctenyl. Các gốc xycloalkyl đa vòng bao gồm, ví dụ, adamantyl, norbornyl (*tức là*, bixyclo[2,2,1]heptanyl), norbornenyl, decalinyl, 7,7-dimetyl-bixyclo[2,2,1]heptanyl, và tương tự. Trừ khi có chỉ dẫn cụ thể khác trong bản mô tả, thuật ngữ "xycloalkyl" có nghĩa là bao gồm các gốc xycloalkyl tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ alkyl, alkenyl, alkynyl, halo, floalkyl, xyano, nitro, aryl, aralkyl, aralkenyl, aralkynyl, xycloalkyl, heteroxycloalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, -R^b-OR^a, -R^b-OC(O)-R^a, -R^b-OC(O)-OR^a, -R^b-OC(O)-$N(R^a)_2$, -R^b-$N(R^a)_2$, -R^b-C(O)R^a, -R^b-C(O)OR^a, -R^b-C(O)$N(R^a)_2$, -R^b-O-R^c-C(O)$N(R^a)_2$, -R^b-$N(R^a)$C(O)OR^a, -R^b-$N(R^a)$C(O)R^a, -R^b-$N(R^a)S(O)_tR^a$ (trong đó t bằng 1 hoặc 2), -R^b-$S(O)_tOR^a$ (trong đó t bằng 1 hoặc 2), -R^b-$S(O)_tR^a$ (trong đó t bằng 1 hoặc 2) và -R^b-$S(O)_tN(R^a)_2$ (trong đó t bằng 1 hoặc 2), trong đó mỗi R^a độc lập là hydro, alkyl, floalkyl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, aryl (tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm halo), aralkyl, heteroxycloalkyl, heteroaryl hoặc heteroarylalkyl, mỗi R^b độc lập

là liên kết trực tiếp hoặc mạch alkylen hoặc alkenylen mạch thẳng hoặc phân nhánh, và R^c là mạch alkylen hoặc alkenylen mạch thẳng hoặc phân nhánh.

"Halo" hoặc "halogen" dùng để chỉ các phần tử thế brom, clo, flo, hoặc iodo.

"Haloalkyl" dùng để chỉ gốc alkyl, như được xác định trên đây, mà được thế bằng một hoặc nhiều gốc halo, như được xác định trên đây.

"Floalkyl" dùng để chỉ gốc alkyl, như được xác định trên đây, mà được thế bằng một hoặc nhiều gốc flo, như được xác định trên đây, ví dụ, triflometyl, diflometyl, flometyl, 2.2,2-trifloetyl, 1-flometyl-2-floetyl, và tương tự. Một phần alkyl của gốc floalkyl tuỳ ý được thế như được xác định trên đây đối với nhóm alkyl.

"Haloalkoxy" dùng để chỉ gốc alkoxy, như được xác định trên đây, mà được thế bằng một hoặc nhiều gốc halo, như được xác định trên đây.

"Heteroxycloalkyl" dùng để chỉ gốc vòng không thơm 3 đến 18 cạnh ổn định mà bao gồm hai đến mười hai nguyên tử cacbon và từ một đến sáu nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh. Trừ khi có chỉ dẫn cụ thể khác trong bản mô tả, gốc heteroxycloalkyl là hệ vòng một vòng, hai vòng, ba vòng, hoặc bốn vòng, mà bao gồm các hệ vòng được ngưng tụ, spiro, hoặc liên kết cầu nối. Nguyên tử khác loại trong gốc heteroxycloalkyl tuỳ ý được oxy hóa. Một hoặc nhiều nguyên tử nitơ, nếu có mặt, tuỳ ý được thế bậc bốn. Gốc heteroxycloalkyl được bão hòa một phần hoặc hoàn toàn. Theo một số phương án, heteroxycloalkyl được gắn vào phần còn lại của phân tử qua nguyên tử bất kỳ của (các) vòng. Ví dụ về các gốc heteroxycloalkyl như vậy bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, dioxolanyl, thienyl[1.3]dithianyl, decahydroisoquinolyl, imidazolinyl, imidazolidinyl, isothiazolidinyl, isoxazolidinyl, morpholinyl, octahydroindolyl, octahydroisoindolyl, 2-oxopiperazinyl, 2-oxopiperidinyl, 2-oxopyrolidinyl, oxazolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, 4-piperidonyl, pyrolidinyl, pyrazolidinyl, quinuclidinyl, thiazolidinyl, tetrahydrofuryl, trithianyl, tetrahydropyranyl, thiomorpholinyl, thiamorpholinyl, 1-oxo-thiomorpholinyl, và 1,1-dioxo-thiomorpholinyl. Trừ khi có chỉ dẫn cụ thể khác trong bản mô tả, thuật ngữ "heteroxycloalkyl" có nghĩa là bao gồm các gốc heteroxycloalkyl như được xác định trên đây mà tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ alkyl, alkenyl, alkynyl, halo, floalkyl, oxo, thioxo, xyano, nitro, aryl, aralkyl, aralkenyl, aralkynyl, xycloalkyl, heteroxycloalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, $-R^b-OR^a$, $-R^b-OC(O)-R^a$, $-R^b-OC(O)-OR^a$, $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)_2$, $-R^b-C(O)R^a$, $-R^b-C(O)OR^a$, $-R^b-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$, $-R^b-N(R^a)C(O$

)R^a, -R^b-$N(R^a)S(O)_tR^a$ (trong đó t bằng 1 hoặc 2), -R^b-$S(O)_tOR^a$ (trong đó t bằng 1 hoặc 2), -R^b-$S(O)_tR^a$ (trong đó t bằng 1 hoặc 2) và -R^b-$S(O)_tN(R^a)_2$ (trong đó t bằng 1 hoặc 2), trong đó mỗi R^a độc lập là hydro, alkyl, floalkyl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, aryl, aralkyl, heteroxycloalkyl, heteroaryl hoặc heteroarylalkyl, mỗi R^b độc lập là liên kết trực tiếp hoặc mạch alkylen hoặc alkenylen mạch thẳng hoặc phân nhánh, và R^c là mạch alkylen hoặc alkenylen mạch thẳng hoặc phân nhánh.

"Heteroaryl" dùng để chỉ gốc có nguồn gốc từ gốc vòng thơm 5 đến 18 cạnh chứa một đến mười bảy nguyên tử cacbon và đến một đến sáu nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh. Như được sử dụng trong bản mô tả này, gốc heteroaryl là hệ vòng một vòng, hai vòng, ba vòng, hoặc bốn vòng, trong đó ít nhất một trong số các vòng trong hệ vòng là không bão hòa hoàn toàn, nghĩa là, nó chứa hệ điện tử π (4n+2) được khử định xứ, vòng theo học thuyết Hückel. Heteroaryl bao gồm các hệ vòng được ngưng tự hoặc liên kết cầu nối. (Các) nguyên tử khác loại trong gốc heteroaryl tùy ý được oxy hóa. Một hoặc nhiều nguyên tử nitơ, nếu có mặt, tuỳ ý được thế bậc bốn. Heteroaryl được gắn vào phần còn lại của phân tử qua nguyên tử bất kỳ của (các) vòng. Ví dụ minh họa về các heteroaryl hữu ích theo sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, furanyl, thienyl, pyrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, triazolyl, tetrazolyl, thiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, isothiazolyl, pyridinyl, pyridazinyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, triazinyl, benzofuranyl, isobenzofuryl, 2,3-dihydrobenzofuryl, 1,3-benzodioxolyl, dihydrobenzodioxinyl, benzothienyl, indolizinyl, indolyl, isoindolyl, dihydroindolyl, benzimitazolyl, dihydrobenzimitazolyl, benzoxazolyl, dihydrobenzoxazolyl, benzthiazolyl, benzoisothiazolyl, dihydrobenzoisothiazolyl, indazolyl, imidazopyridinyl, pyrazolopyridinyl, benzotriazolyl, triazolopyridinyl, purinyl, quinolinyl, tetrahydroquinolinyl, isoquinolinyl, tetrahydroisoquinolinyl, quinoxalinyl, xinolinyl, phtalazinyl, quinazolinyl, 1,5-naphthyridinyl, 1,6-naphthyridinyl, 1,7-naphthyridinyl, 1,8-naphthyridinyl, và pteridinyl. Ví dụ về các nhóm "heteroaryl" 5 cạnh bao gồm furanyl, thienyl, pyrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, triazolyl, tetrazolyl, thiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, và isothiazolyl. Ví dụ về các nhóm "heteroaryl" 6 cạnh bao gồm oxo-pyridyl, pyridinyl, pyridazinyl, pyrazinyl, và pyrimidinyl. Ví dụ về các nhóm "heteroaryl" được ngưng tụ ở vị trí 6,6 bao gồm quinolinyl, isoquinolinyl, quinoxalinyl, xinolinyl, phtalazinyl, quinazolinyl, 1,5-naphtyridinyl, 1,6-naphthyridinyl, 1,7-naphthyridinyl, 1,8-naphthyridinyl, và pteridinyl. Ví dụ về các nhóm "heteroaryl" được ngưng tụ ở vị trí 6,5 bao gồm benzofuranyl, benzothienyl, benzimitazolyl, benzthiazolyl, indolizinyl,

indolyl, isoindolyl, và indazolyl. Trừ khi có chỉ dẫn cụ thể khác trong bản mô tả, thuật ngữ "heteroaryl" có nghĩa là bao gồm các gốc heteroaryl như được xác định trên đây mà tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ alkyl, alkenyl, alkynyl, halo, haloalkyl, oxo, thioxo, xyano, nitro, aryl, aralkyl, aralkenyl, aralkynyl, xycloalkyl, heteroxycloalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, $-R^b-OR^a$, $-R^b-OC(O)-R^a$, $-R^b-OC(O)-OR^a$, $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)_2$, $-R^b-C(O)R^a$, $-R^b-C(O)OR^a$, $-R^b-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$, $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$, $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (trong đó t bằng 1 hoặc 2), $-R^b-S(O)_tOR^a$ (trong đó t bằng 1 hoặc 2), $-R^b-S(O)_tR^a$ (trong đó t bằng 1 hoặc 2) và $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (trong đó t bằng 1 hoặc 2), trong đó mỗi R^a độc lập là hydro, alkyl, floalkyl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, aryl, aralkyl, heteroxycloalkyl, heteroaryl, hoặc heteroarylalkyl, mỗi R^b độc lập là liên kết trực tiếp hoặc mạch alkylen hoặc alkenylen mạch thẳng hoặc phân nhánh, và R^c là mạch alkylen hoặc alkenylen mạch thẳng hoặc phân nhánh.Như được sử dụng trong bản mô tả này, "vòng heteroaryl hai vòng 9 cạnh" là nhóm hoặc gốc bao gồm gốc hai vòng thơm, chứa 9 nguyên tử nhân, bao gồm ít nhất một nguyên tử cacbon và nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh. Ví dụ minh họa về các vòng heteroaryl hai vòng 9 cạnh bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở benzimitazolyl, imidazopyridinyl, purinyl, indoly, pyrolopyridinyl, pyrolopyrimidinyl, benzoxazolyl, benzothiazolyl, imidazopyrazinyl, imidazopyridazinyl, pyrolopyrazinyl, pyrolopyridazinyl, oxazolopyridinyl, oxazolopyrimidinyl, oxazolopyrazinyl, oxazolopyridazinyl, benzofuranyl, furopyridinyl, furopyrimidinyl, furopyrazinyl, furopyridazinyl, thiazolopyridinyl, thiazolopyrimidinyl, thiazolopyrazinyl, thiazolopyridazinyl, benzothiophenyl, thienopyridinyl, thienopyrimidinyl, thienopyrazinyl, thienopyridazinyl, indolizinyl, pyrolotriazinyl, imidazotriazinyl, triazolopyridinyl, triazolopyridazinyl, triazolopyrimidinyl, và triazolopyrazinyl.

"*N*-heteroaryl" dùng để chỉ gốc heteroaryl như được xác định trên đây chứa ít nhất một nitơ và trong đó điểm gắn kết của gốc heteroaryl với phần còn lại của phân tử là qua nguyên tử nitơ ở gốc heteroaryl. Gốc N-heteroaryl tuỳ ý được thế như được mô tả trên đây đối với các gốc heteroaryl.

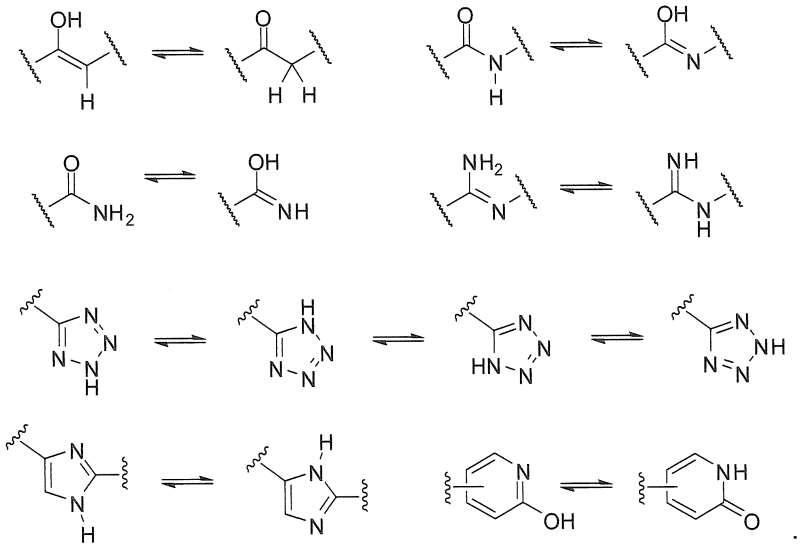
"C-heteroaryl" dùng để chỉ gốc heteroaryl như được xác định trên đây và trong đó điểm gắn kết của gốc heteroaryl với phần còn lại của phân tử qua nguyên tử cacbon ở gốc heteroaryl. Gốc C-heteroaryl tuỳ ý được thế như được mô tả trên đây đối với các gốc heteroaryl.

"Heteroaryloxy" dùng để chỉ gốc được liên kết qua nguyên tử oxy có công thức -O-heteroaryl, trong đó heteroaryl là như được xác định trên đây.

"Heteroarylalkyl" dùng để chỉ gốc có công thức -R^c-heteroaryl, trong đó R^c là mạch alkylen như được xác định trên đây. Nếu heteroaryl là heteroaryl chứa nitơ, heteroaryl tùy ý được gắn vào gốc alkyl ở nguyên tử nitơ. Mạch alkylen của gốc heteroarylalkyl tuỳ ý được thế như được xác định trên đây đối với mạch alkylen. Phần heteroaryl của gốc heteroarylalkyl tuỳ ý được thế như được xác định trên đây đối với nhóm heteroaryl.

"Heteroarylalkoxy" dùng để chỉ gốc được liên kết qua nguyên tử oxy có công thức -O-R^c-heteroaryl, trong đó R^c là mạch alkylen như được xác định trên đây. Nếu heteroaryl là heteroaryl chứa nitơ, heteroaryl tùy ý được gắn vào gốc alkyl ở nguyên tử nitơ. Mạch alkylen của gốc heteroarylalkoxy tuỳ ý được thế như được xác định trên đây đối với mạch alkylen. Phần heteroaryl của gốc heteroarylalkoxy tuỳ ý được thế như được xác định trên đây đối với nhóm heteroaryl.

"Chất hỗ biến" dùng để chỉ phân tử trong đó việc dịch chuyển proton từ một nguyên tử của phân tử đến nguyên tử khác của cùng một phân tử có thể xảy ra. Theo một số phương án nhất định, các hợp chất có mặt ở đây có mặt dưới dạng các chất hỗ biến.Trong các trường hợp trong đó quá trình hỗ biến có thể xảy ra, thì sẽ tồn tại sự cân bằng hóa học của các chất hỗ biến này. Tỷ lệ chính xác của các chất hỗ biến tùy thuộc vào một số yếu tố, bao gồm trạng thái vật lý, nhiệt độ, dung môi, và độ pH. Một vài ví dụ về sự cân bằng hỗ biến bao gồm:



"Tùy ý" hoặc "một cách tuỳ ý" có nghĩa là một sự kiện hoặc trường hợp được mô tả sau đó có thể hoặc không thể xảy ra và bản mô tả bao gồm các tình huống khi sự kiện hoặc trường hợp này xảy ra và các tình huống trong đó nó không xảy ra. Thuật ngữ “tuỳ ý được thế” hoặc “được thế” có nghĩa là nhóm được viện dẫn có thể được thế bằng một hoặc nhiều nhóm bổ sung được chọn riêng

biệt và độc lập từ alkyl, xycloalkyl, aryl, heteroaryl, heteroxycloalkyl, -OH, alkoxy, aryloxy, alkylthio, arylthio, alkylsulfoxit, arylsulfoxit, alkylsulfon, arylsulfon, -CN, alkyne, C_1-C_6alkylalkyne, halo, axyl, axyloxy, -CO_2H, -CO_2-alkyl, nitro, haloalkyl, floalkyl, và amino, bao gồm các nhóm được thế mono- và di-amino (ví dụ –NH_2, -NHR, -$N(R)_2$), và các dẫn xuất được bảo vệ của chúng. Bằng cách ví dụ, các phần tử thế tùy ý có thể là L^sR^s, trong đó mỗi L^s độc lập được chọn từ liên kết, -O-, -C(=O)-, -S-, -S(=O)-, -S(=O)$_2$-, -NH-, -NHC(O)-, -C(O)NH-, S(=O)$_2$NH-, -NHS(=O)$_2$, -OC(O)NH-, -NHC(O)O-, -(C_1-C_6alkyl)-, hoặc -(C_2-C_6alkenyl)-; và mỗi R^s độc lập được chọn từ trong số H, (C_1-C_6alkyl), (C_3-C_8xycloalkyl), aryl, heteroaryl, và heteroxycloalkyl.

Thuật ngữ "độc lập" có nghĩa là nếu nhiều hơn một phần tử thế được chọn từ nhiều phần tử thế có thể có mặt, thì các phần tử thế đó có thể là giống nhau hoặc khác nhau. Định nghĩa khác đối với các nhóm và nhóm thế khác nhau có công thức (I) được đưa ra trong bản mô tả được dự định để mô tả cụ thể mỗi loại hợp chất được bộc lộ ở đây, riêng biệt, cũng như các nhóm của một hoặc nhiều loại hợp chất. Phạm vi của sáng chế này bao gồm dạng kết hợp bất kỳ của nhóm này và định nghĩa về các nhóm thế.

"Muối dược dụng" bao gồm cả muối cộng axit và bazơ. Muối dược dụng bất kỳ của một trong số các hợp chất pyrazol được mô tả ở đây được dự định để bao hàm bất kỳ hoặc tất cả dạng muối dược dụng thích hợp. Các muối dược dụng được ưu tiên của các hợp chất được mô tả ở đây là muối cộng axit dược dụng và muối cộng bazơ dược dụng. Trong bản mô tả này, thuật ngữ "các muối dược dụng" dùng để chỉ các muối có hoạt tính sinh học mong muốn của hợp chất theo sáng chế và có tác dụng gây độc không mong muốn tối thiểu. Các muối dược dụng này có thể được điều chế *tại chỗ* trong quá trình phân lập và tinh chế cuối của hợp chất, hoặc bằng cách cho hợp chất được tinh chế ở dạng axit tự do hoặc bazơ tự do của nó lần lượt phản ứng riêng rẽ với bazơ hoặc axit thích hợp.

"Muối cộng axit dược dụng" dùng để chỉ các muối mà hiệu lực sinh học và các đặc tính của bazơ tự do, mà không có tính sinh học hoặc bằng cách khác không mong muốn, và được tạo ra với các axit vô cơ như axit clohydric, axit bromhydric, axit sulfuric, axit nitric, axit phosphoric, axit hydroiodic, axit hydrofloric, axit phosphoric, và tương tự. Cũng bao gồm các muối được tạo ra với axit hữu cơ như axit mono và dicarboxylic béo, axit alkanoic được thế phenyl, axit hydroxy alkanoic, axit alkanedioic, axit thơm, axit sulfonic béo và thơm, v. v. và bao gồm, ví dụ, axit axetic, axit trifloaxetic,

axit propionic, axit glycolic, axit pyruvic, axit oxalic, axit maleic, axit malonic, axit sucxinic, axit fumaric, axit tartric, axit xitric, axit benzoic, axit xinnamic, axit mandelic, axit metanesulfonic, axit etanasulfonic, axit *p*-toluenulfonic, axit salixylic, và tương tự. Do đó, các muối được lấy làm ví dụ bao gồm sulfat, pyrosulfat, bisulfat, sulfit, bisulfit, nitrat, phosphat, monohydrophosphat, dihydrophosphat, metaphosphat, pyrophosphat, clorua, bromua, iodua, axetat, trifloaxetat, propionat, caprylat, isobutyrat, oxalat, malonat, suxinat suberat, sebacat, fumarat, maleat, mandelat, benzoat, clobenzoat, metylbenzoat, dinitrobenzoat, phtalat, benzensulfonat, toluenulfonat, phenylaxetat, xitrat, lactat, malat, tartrat, metansulfonat, và tương tự. Cũng dự định các muối của axit amin, như arginat, gluconat, và galacturonat (xem, ví dụ, Berge S.M. et al., "Pharmaceutical Salts," *Journal of Pharmaceutical Science,* 66:1-19 (1997)). Muối cộng axit của các hợp chất bazơ được điều chế bằng cách cho dạng bazơ tự do tiếp xúc với lượng đủ của axit mong muốn để tạo ra muối.

"Muối cộng bazơ dược dụng" dùng để chỉ các muối có hiệu lực sinh học và các đặc tính của các axit tự do, mà không có tính sinh học hoặc bằng cách khác là không mong muốn. Các muối này được điều chế từ việc bổ sung bazơ vô cơ hoặc bazơ hữu cơ vào axit tự do. Theo một số phương án, các muối cộng bazơ dược dụng được tạo ra với kim loại hoặc amin, như kiềm và kim loại kiềm thổ hoặc amin hữu cơ. Các muối có nguồn gốc từ các bazơ vô cơ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các muối natri, kali, lithi, amoni, canxi, magie, sắt, kẽm, đồng, mangan, nhôm và tương tự. Các muối có nguồn gốc từ các bazơ hữu cơ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các muối của amin bậc một, bậc hai, và amin bậc ba, amin được thế bao gồm amin được thế xuất hiện trong tự nhiên, amin vòng và nhựa trao đổi ion bazơ, ví dụ, isopropylamin, trimetylamin, dietylamin, trietylamin, tripropylamin, etanolamin, dietanolamin, 2-dimetylaminthanol, 2-dietylaminoetanol, dixyclohexylamin, lysin, arginin, histidin, cafein, procain, *N,N*-dibenzyletylendiamin, cloprocain, hydrabamin, cholin, betain, etylendiamin, etylendianilin, *N*-metylglucamin, glucosamin, metylglucamin, theobromin, purin, piperazin, piperidin, *N*-etylpiperidin, nhựa polyamin, và tương tự. Xem Berge et al., *supra.*

Như được sử dụng trong bản mô tả này, "việc điều trị" hoặc "điều trị" hoặc "làm giảm nhẹ" hoặc "cải thiện" được sử dụng thay thế cho nhau ở đây. Các thuật ngữ này dùng để chỉ cách tiếp cận để thu được các kết quả có lợi hoặc mong muốn bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, lợi ích điều trị và/hoặc lợi ích phòng ngừa. "Lợi ích điều trị" có nghĩa là việc trừ tiệt hoặc cải thiện rối loạn cơ bản cần điều trị. Ngoài ra, lợi ích điều trị thu được bằng cách trừ tiệt hoặc cải thiện một hoặc nhiều triệu chứng sinh lý kèm theo rối loạn cơ bản sao cho sự cải thiện được quan sát ở bệnh nhân, tuy nhiên bệnh nhân vẫn bị rối loạn cơ bản. Đối với lợi ích phòng ngừa, các chế phẩm được dùng cho

bệnh nhân có nguy cơ phát triển bệnh cụ thể, hoặc cho bệnh nhân báo cáo một hoặc nhiều triệu chứng sinh lý bệnh, mặc dù việc chẩn đoán bệnh này không được tiến hành.

Thuật ngữ "lượng hữu hiệu trị liệu" có nghĩa là lượng bất kỳ mà, như được so sánh với đối tượng tương ứng không được nhận lượng như vậy, kết quả là việc điều trị được cải thiện, chữa lành, hoặc cải thiện bệnh, rối loạn, hoặc tác dụng phụ, hoặc sự giảm tốc độ gia tăng bệnh hoặc rối loạn. Thuật ngữ cũng bao gồm nằm trong phạm vi của nó lượng hữu hiệu để tăng cường chức năng sinh lý thông thường. Để sử dụng trong trị liệu, lượng hữu hiệu trị liệu của hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (II), cũng như các muối của chúng, có thể được dùng làm hóa chất thô. Ngoài ra, hoạt chất có thể có mặt ở dạng dược phẩm.

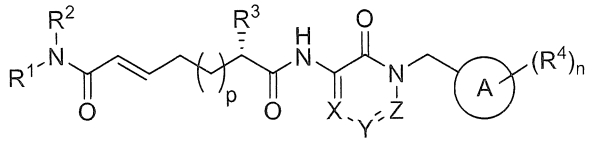
Thuật ngữ "bệnh nhân" có nghĩa là người hoặc động vật.

Thuật ngữ "cá thể" có nghĩa là người hoặc động vật.

Các hợp chất

Các hợp chất có công thức (Q), (I), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), hoặc (IIe) được mô tả ở đây là các chất ức chế TG2. Theo một số phương án, các hợp chất có công thức (Q), (I), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), hoặc (IIe) được mô tả ở đây, và dược phẩm bao gồm các hợp chất này, là hữu ích để điều trị bệnh không dung nạp gluten, bệnh thoái hóa thần kinh, bệnh về mắt, bệnh ung thư, hoặc bệnh ở vú.

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



Công thức (I);

trong đó:

 là vòng heteroaryl hai vòng 9 cạnh;

X, Y, và Z được chọn từ =C(R^{11})- và =N-, trong đó ít nhất hai trong số X, Y, và Z là =C(R^{11})-;

R^1 và R^2 độc lập được chọn từ H và alkyl tùy ý được thế; hoặc R^1 và R^2, cùng với nitơ mà chúng được gắn vào, tạo ra vòng heteroxycloalkyl 3, 4, 5 hoặc 6 cạnh tuỳ ý được thế;

R^3 là -N(H)C(O)OR^5, -OC(O)NR^6R^7, -N(H)C(O)NR^6R^7, hoặc -N(H)C(O)R^8;

mỗi R^4 độc lập được chọn từ halogen, -CN, -OR^9, -SR^9, -N$(R^{10})_2$, -S(O)R^9, -$S(O)_2R^9$, -NHS$(O)_2R^9$, -$S(O)_2N(R^{10})_2$, -C(O)R^9, -C(O)OR^9, -OC(O)R^9, -C(O)N$(R^{10})_2$, -OC(O)N$(R^{10})_2$, -NR^{10}C(O)N$(R^{10})_2$, -NR^{10}C(O)R^9, -NR^{10}C(O)OR^9, alkyl tùy ý được thế, alkenyl tùy ý được thế, alkynyl tùy ý được thế, xycloalkyl tùy ý được thế, phenyl tùy ý được thế, và heteroaryl tùy ý được thế;

R^5 được chọn từ alkyl tùy ý được thế, heteroxycloalkyl tùy ý được thế, phenyl tùy ý được thế, và heteroaryl tùy ý được thế;

R^6 và R^7 độc lập được chọn từ H và alkyl tùy ý được thế; hoặc R^6 và R^7, cùng với nitơ mà chúng được gắn vào, tạo ra vòng heteroxycloalkyl 5 hoặc 6 cạnh tuỳ ý được thế;

R^8 được chọn từ alkyl tùy ý được thế, xycloalkyl tùy ý được thế, phenyl tùy ý được thế, heteroxycloalkyl tùy ý được thế, và heteroaryl tùy ý được thế;

mỗi R^9 độc lập được chọn từ alkyl tùy ý được thế, xycloalkyl tùy ý được thế, phenyl tùy ý được thế, và heteroaryl tùy ý được thế;

mỗi R^{10} độc lập được chọn từ H, alkyl tùy ý được thế, xycloalkyl tùy ý được thế, phenyl tùy ý được thế, và heteroaryl tùy ý được thế;

mỗi R^{11} độc lập được chọn từ H, halogen, và alkyl tùy ý được thế;

n bằng 0, 1, 2, 3, hoặc 4; và

p bằng 0, 1, hoặc 2;

hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó mỗi X, Y, và Z là =C(R^{11})-. Theo một số phương án có công thức (I), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó mỗi X và Y là =C(H)-; và Z là =C(CH)-, =C(CH_3)-, hoặc =C(Cl)-. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó mỗi X, Y, và Z là =C(H)-. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó X là =N-, Y là =C(R^{11})-, và Z là =C(R^{11})-. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó X là =N-, Y là =C(H)-, và Z là =C(H)-. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó X là =C(R^{11})-, Y là =N-, và Z là =C(R^{11})-. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng

hoặc solvat của chúng, trong đó X là =C(H)-, Y là =N-, và Z là =C(H)-. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó X là =C(R^{11})-, Y là =C(R^{11})-, và Z là =N-. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó X là =C(H)-, Y là =C(H)-, và Z là =N-.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^1 và R^2 độc lập được chọn từ H và C_{1-6}alkyl. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó mỗi R^1 và R^2 là H. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó mỗi R^1 và R^2 là C_{1-6}alkyl. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó mỗi R^1 và R^2 là -CH_3. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^1 và R^2, cùng với nitơ mà chúng được gắn vào, tạo ra vòng heteroxycloalkyl 3, 4, 5 hoặc 6 cạnh tuỳ ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ halogen và C_{1-6}alkyl. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^1 và R^2, cùng với nitơ mà chúng được gắn vào, tạo ra vòng heteroxycloalkyl 3, 4, 5 hoặc 6 cạnh không được thế. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^1 và R^2, cùng với nitơ mà chúng được gắn vào, tạo ra vòng heteroxycloalkyl 3 cạnh không được thế. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^1 và R^2, cùng với nitơ mà chúng được gắn vào, tạo ra vòng heteroxycloalkyl 4 cạnh không được thế. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^1 và R^2, cùng với nitơ mà chúng được gắn vào, tạo ra vòng heteroxycloalkyl 6 cạnh không được thế. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^1 và R^2, cùng với nitơ mà chúng được gắn vào, tạo ra vòng heteroxycloalkyl 6 cạnh không được thế.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^3 là -N(H)C(O)OR^5. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^3 là -N(H)C(O)OR^5 và R^5 được chọn từ C_{1-6}alkyl, -C_{1-6}alkyl-OH, C_{1-6}alkyl-O-C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl-O-C(O)C_{1-6}alkyl, C_{2-}

$_9$heteroxycloalkyl, -C_{1-6}alkyl-C_{2-9}heteroxycloalkyl, -C_{1-6}alkyl-phenyl, và C_{2-9}heteroaryl. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^3 là -N(H)C(O)OR^5 và R^5 được chọn từ C_{1-6}alkyl, -C_{1-6}alkyl-OH, -C_{1-6}alkyl-O-C_{1-6}alkyl, -C_{1-6}alkyl-C_{2-9}heteroxycloalkyl, và -C_{1-6}alkyl-phenyl. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^3 là -N(H)C(O)OR^5 và R^5 là C_{1-6}alkyl. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^3 là -N(H)C(O)OR^5 và R^5 là -CH_3. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^3 là -N(H)C(O)OR^5 và R^5 là -C_{1-6}alkyl-OH. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^3 là -N(H)C(O)OR^5 và R^5 là -C_{1-6}alkyl-O-C_{1-6}alkyl. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^3 là -N(H)C(O)OR^5 và R^5 là -C_{1-6}alkyl-C_{2-9}heteroxycloalkyl. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^3 là -N(H)C(O)OR^5 và R^5 là -C_{1-6}alkyl-phenyl. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^3 là -N(H)C(O)OR^5 và R^5 là -CH_2-phenyl. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^3 là -OC(O)NR^6R^7. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^3 là -OC(O)NR^6R^7 và R^3 là -N(H)C(O)NR^6R^7. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^3 là -OC(O)NR^6R^7 và R^6 và R^7 độc lập được chọn từ H, C_{1-6}alkyl, -C_{1-6}alkyl-OH, -C_{1-6}alkyl-O-C_{1-6}alkyl, và -C_{1-6}alkyl-N(C_{1-6}alkyl)$_2$. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^3 là -OC(O)NR^6R^7 và R^6 và R^7 độc lập được chọn từ H, C_{1-6}alkyl, -C_{1-6}alkyl-O-C_{1-6}alkyl, và -C_{1-6}alkyl-N(C_{1-6}alkyl)$_2$. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^3 là -OC(O)NR^6R^7 và R^6 và R^7 độc lập được chọn từ C_{1-6}alkyl. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^3 là -OC(O)NR^6R^7 và mỗi R^6 và R^7 là -CH_3. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^3 là -N(H)C(O)R^8. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), hoặc muối

dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^3 là -N(H)C(O)R^8 và R^8 là -C_{1-6}alkyl-OH. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^3 là -N(H)C(O)R^8 và R^8 là -C_{1-6}alkyl-O-C_{1-6}alkyl. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^3 là -N(H)C(O)R^8 và R^8 là phenyl tuỳ ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ halogen và C_{1-6}alkyl. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^3 là -N(H)C(O)R^8 và R^8 là C_{2-9}heteroaryl tuỳ ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ halogen và C_{1-6}alkyl.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^3 được chọn từ -N(H)C(O)OR^5 và -OC(O)NR^6R^7. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^3 được chọn từ -N(H)C(O)OR^5 và -OC(O)NR^6R^7; R^5 là C_{1-6}alkyl; và R^6 và R^7 độc lập được chọn từ H và C_{1-6}alkyl. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^3 là -N(H)C(O)OR^5; và R^5 là metyl. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^3 là -OC(O)NR^6R^7; và R^6 và R^7 độc lập được chọn từ H và C_{1-6}alkyl. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^3 là -OC(O)NR^6R^7; và R^6 và R^7 là C_{1-6}alkyl. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^3 là -OC(O)NR^6R^7; và R^6 và R^7 là metyl.

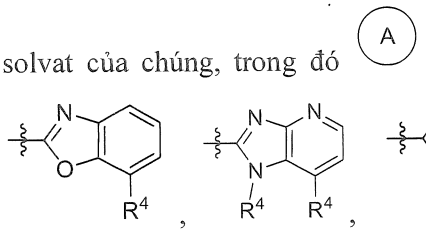
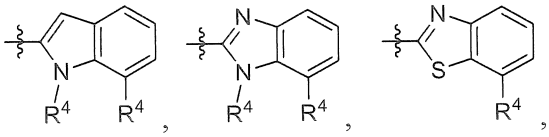
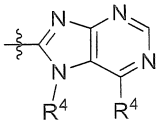
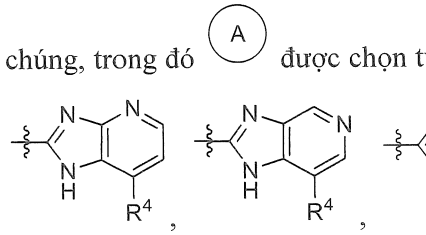
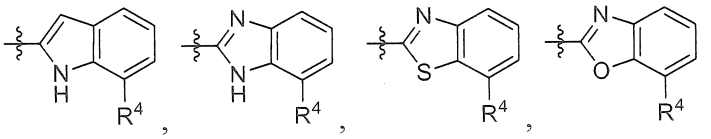
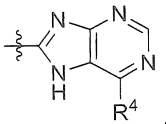
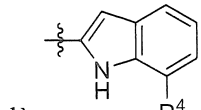
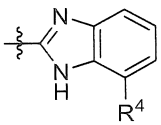
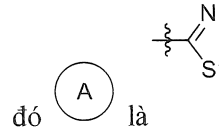
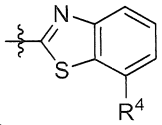
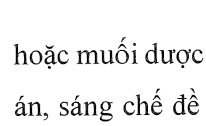
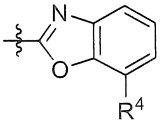
Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó n bằng 0, 1, 2, hoặc 3. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó n bằng 0. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó n bằng 1, 2, hoặc 3. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó n bằng 1. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó n bằng 2. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó n bằng 3. Theo một số phương án, sáng

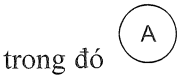
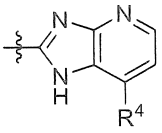
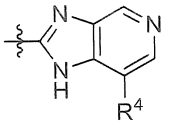
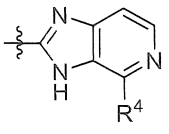
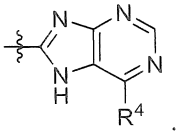
chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó n bằng 4.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó mỗi R^4 độc lập được chọn từ halogen, $-OR^9$, $-C(O)OR^9$, $-C(O)-C_{1-10}$alkyl, C_{1-10}alkyl, C_{1-10}alkyl-OH, C_{2-10}alkenyl, C_{1-10}haloalkyl, C_{1-10}haloalkyl-OH, C_{2-10}haloalkenyl, C_{3-12}xycloalkyl, $-C_{1-6}$alkyl-C_{3-12}xycloalkyl, phenyl, và $-C_{1-6}$alkyl-phenyl, trong đó phenyl và $-C_{1-6}$alkyl-phenyl tuỳ ý được thế bằng một, hai, hoặc ba nhóm độc lập được chọn từ halogen và C_{1-6}alkyl. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó mỗi R^4 độc lập được chọn từ halogen, $-OR^9$, $-C(O)OR^9$, C_{1-10}alkyl, C_{1-10}alkyl-OH, C_{1-10}haloalkyl, $-C_{1-6}$alkyl-C_{3-12}xycloalkyl, và $-C_{1-6}$alkyl-phenyl, trong đó $-C_{1-6}$alkyl-phenyl tuỳ ý được thế bằng một hoặc hai halogen. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó mỗi R^9 độc lập được chọn từ C_{1-10}alkyl, C_{1-10}haloalkyl, $-C_{1-6}$alkyl-C_{3-12}xycloalkyl, phenyl, và $-C_{1-6}$alkyl-phenyl, trong đó phenyl và $-C_{1-6}$alkyl-phenyl tuỳ ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ halogen và C_{1-6}alkyl.

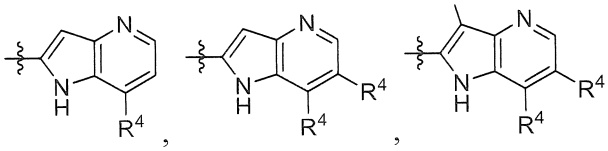
Theo một số phương án, hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó  được chọn từ benzimitazolyl, imidazopyridinyl, purinyl, indoly, pyrolopyridinyl, pyrolopyrimidinyl, benzoxazolyl, benzothiazolyl, imidazopyrazinyl, imidazopyridazinyl, pyrolopyrazinyl, pyrolopyridazinyl, oxazolopyridinyl, oxazolopyrimidinyl, oxazolopyrazinyl, oxazolopyridazinyl, benzofuranyl, furopyridinyl, furopyrimidinyl, furopyrazinyl, furopyridazinyl, thiazolopyridinyl, thiazolopyrimidinyl, thiazolopyrazinyl, thiazolopyridazinyl, benzothiophenyl, thienopyridinyl, thienopyrimidinyl, thienopyrazinyl, thienopyridazinyl, indolizinyl, pyrolotriazinyl, imidazotriazinyl, triazolopyridinyl, triazolopyridazinyl, triazolopyrimidinyl, và triazolopyrazinyl.

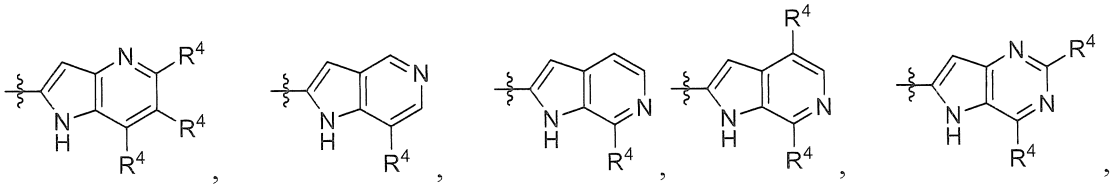
Theo một số phương án, hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó  được chọn từ benzimitazolyl, imidazopyridinyl, purinyl, indoly, pyrolopyridinyl, pyrolopyrimidinyl, benzoxazolyl, và benzothiazolyl.

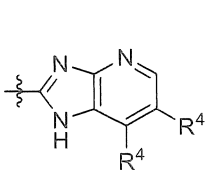
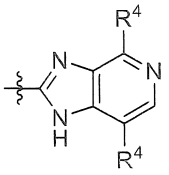
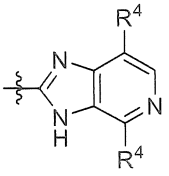
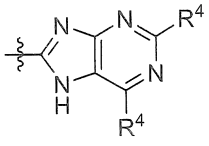
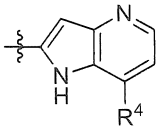
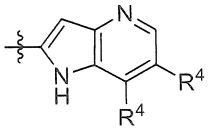
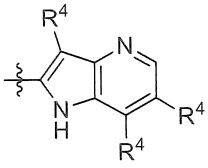
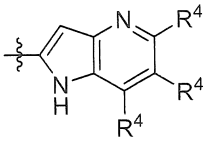
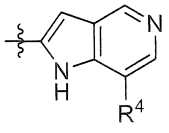
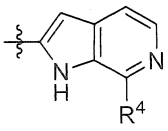
Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó  được chọn từ  , và  . Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó  được chọn từ  , và  . Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó  là . Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó là  . Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó  là  . Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó  là  . Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng,

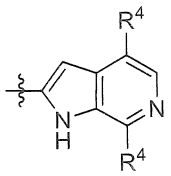
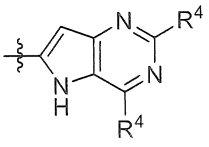
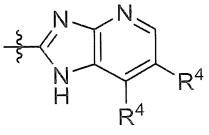
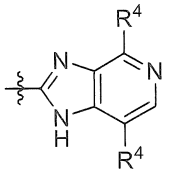
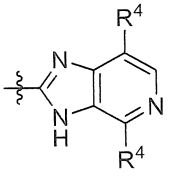
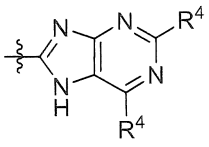
trong đó  là  . Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó  là  . Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó  là  . Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó  là  .

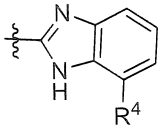
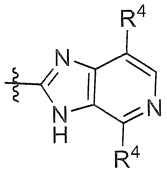
Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^4 là C_{1-10}alkyl. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^4 là C_{1-10}haloalkyl. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^4 là $-OR^9$. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^4 là $-OR^9$ và R^9 là $-C_{1-6}$alkyl-phenyl tuỳ ý được thế bằng một hoặc hai halogen.

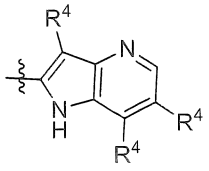
Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó  được chọn từ 






, và  . Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó Ⓐ là  . Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó Ⓐ là  . Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó Ⓐ là  . Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó Ⓐ là  . Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó Ⓐ là  . Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó Ⓐ là  . Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), hoặc muối

dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó A là  . Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó A là  . Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó A là  . Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó A là  . Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó A là  . Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó A là  .

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó A được chọn từ  ,  , và



; và mỗi R^4 độc lập được chọn từ halogen và alkyl tùy ý được thế. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó mỗi R^4 độc lập được chọn từ clo, flo, metyl, etyl, butyl, và isobutyl. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó mỗi R^4 độc lập được chọn từ flo, metyl, và isobutyl.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó mỗi R^4 độc lập được chọn từ halogen, $-OR^9$, $-N(R^{10})_2$, C_{1-10}alkyl, C_{2-10}alkenyl, C_{1-10}haloalkyl, và $-C_{1-6}$alkyl-C_{3-12}xycloalkyl. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó mỗi R^4 độc lập được chọn từ halogen, $-OR^9$, $-N(R^{10})_2$, C_{1-10}alkyl, và C_{1-10}haloalkyl. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó mỗi R^4 độc lập được chọn từ halogen, $-OR^9$, $-N(R^{10})_2$, C_{1-10}alkyl, và C_{1-10}haloalkyl và mỗi R^9 là C_{1-10}alkyl. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó mỗi R^4 độc lập được chọn từ halogen, C_{1-10}alkyl, và C_{1-10}haloalkyl. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó mỗi R^4 độc lập được chọn từ halogen và C_{1-10}alkyl.
Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó p bằng 0. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó p bằng 1. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó p bằng 2.
Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I)
trong đó:

(A) là vòng heteroaryl hai vòng 9 cạnh;

X, Y, và Z là $=C(R^{11})-$;

R^1 và R^2 độc lập được chọn từ H và C_{1-6}alkyl,

R^3 được chọn từ -N(H)C(O)OR^5 và -OC(O)NR^6R^7;

mỗi R^4 độc lập được chọn từ halogen và C_{1-10}alkyl;

R^5 là C_{1-6}alkyl;

R^6 và R^7 độc lập được chọn từ H và C_{1-6}alkyl;

mỗi R^{11} độc lập được chọn từ H, halogen, và C_{1-6}alkyl;

n bằng 0, 1, 2, 3, hoặc 4; và

p bằng 0, 1, hoặc 2;

hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I) trong đó:

(A) là benzimitazolyl, imidazopyridinyl, purinyl, indoly, pyrolopyridinyl, pyrolopyrimidinyl, benzoxazolyl, benzothiazolyl, imidazopyrazinyl, imidazopyridazinyl, pyrolopyrazinyl, pyrolopyridazinyl, oxazolopyridinyl, oxazolopyrimidinyl, oxazolopyrazinyl, oxazolopyridazinyl, benzofuranyl, furopyridinyl, furopyrimidinyl, furopyrazinyl, furopyridazinyl, thiazolopyridinyl, thiazolopyrimidinyl, thiazolopyrazinyl, thiazolopyridazinyl, benzothiophenyl, thienopyridinyl, thienopyrimidinyl, thienopyrazinyl, thienopyridazinyl, indolizinyl, pyrolotriazinyl, imidazotriazinyl, triazolopyridinyl, triazolopyridazinyl, triazolopyrimidinyl, hoặc triazolopyrazinyl;

X, Y, và Z là =C(R^{11})-;

R^1 và R^2 độc lập được chọn từ H và C_{1-6}alkyl,

R^3 được chọn từ -N(H)C(O)OR^5 và -OC(O)NR^6R^7;

mỗi R^4 độc lập được chọn từ halogen và C_{1-10}alkyl;

R^5 là C_{1-6}alkyl;

R^6 và R^7 độc lập được chọn từ H và C_{1-6}alkyl;

mỗi R^{11} độc lập được chọn từ H, halogen, và C_{1-6}alkyl;

n bằng 0, 1, 2, 3, hoặc 4; và

p bằng 0, 1, hoặc 2;

hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I)

trong đó:

Ⓐ là benzimitazolyl, imidazopyridinyl, purinyl, indoly, pyrolopyridinyl, pyrolopyrimidinyl, benzoxazolyl, hoặc benzothiazolyl;

X, Y, và Z là $=C(R^{11})-$;

R^1 và R^2 độc lập được chọn từ H và C_{1-6}alkyl,

R^3 được chọn từ $-N(H)C(O)OR^5$ và $-OC(O)NR^6R^7$;

mỗi R^4 độc lập được chọn từ halogen và C_{1-10}alkyl;

R^5 là C_{1-6}alkyl;

R^6 và R^7 độc lập được chọn từ H và C_{1-6}alkyl;

mỗi R^{11} độc lập được chọn từ H, halogen, và C_{1-6}alkyl;

n bằng 0, 1, 2, 3, hoặc 4; và

p bằng 0, 1, hoặc 2;

hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I)

trong đó:

Ⓐ là benzimitazolyl, imidazopyridinyl, hoặc pyrolopyrimidinyl;

X, Y, và Z là $=C(R^{11})-$;

R^1 và R^2 độc lập được chọn từ H và C_{1-6}alkyl,

R^3 được chọn từ $-N(H)C(O)OR^5$ và $-OC(O)NR^6R^7$;

mỗi R^4 độc lập được chọn từ halogen và C_{1-10}alkyl;

R^5 là C_{1-6}alkyl;

R^6 và R^7 độc lập được chọn từ H và C_{1-6}alkyl;

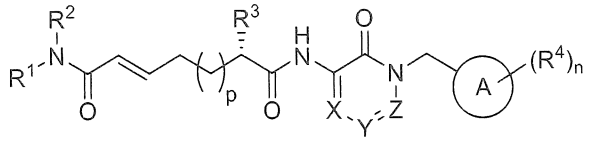
mỗi R^{11} độc lập được chọn từ H, halogen, và C_{1-6}alkyl;

n bằng 0, 1, 2, 3, hoặc 4; và

p bằng 0, 1, hoặc 2;

hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có cấu trúc có công thức (II):



Công thức (II);

trong đó:

 là vòng heteroaryl hai vòng 9 cạnh;

X, Y, và Z được chọn từ =C(R^{11})- và =N-, trong đó ít nhất hai trong số X, Y, và Z là =C(R^{11})-;

R^1 và R^2 độc lập được chọn từ H, C_{1-6}alkyl, và -C_{1-6}alkyl-OH; hoặc R^1 và R^2, cùng với nitơ mà chúng được gắn vào, tạo ra vòng heteroxycloalkyl 3, 4, 5 hoặc 6 cạnh tuỳ ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ halogen và C_{1-6}alkyl;

R^3 được chọn từ -N(H)C(O)OR^5, -OC(O)NR^6R^7, -N(H)C(O)NR^6R^7, và -N(H)C(O)R^8;

mỗi R^4 độc lập được chọn từ halogen, -CN, -OR^9, -SR^9, -N(R^{10})$_2$, -S(O)R^9, -$S(O)_2R^9$, -NHS$(O)_2R^9$, -$S(O)_2$N(R^{10})$_2$, -C(O)R^9, -C(O)OR^9, -OC(O)R^9, -C(O)N(R^{10})$_2$, -OC(O)N(R^{10})$_2$, -NR^{10}C(O)N(R^{10})$_2$, -NR^{10}C(O)R^9, -NR^{10}C(O)OR^9, C_{1-10}alkyl, C_{1-10}alkyl-OH, C_{1-10}alkyl-OR^9, C_{2-10}alkenyl, C_{2-10}alkynyl, C_{1-10}haloalkyl, C_{1-10}haloalkyl-OH, C_{2-10}haloalkenyl, C_{3-12}xycloalkyl, -C_{1-6}alkyl-C_{3-12}xycloalkyl, -C_{2-6}alkenyl-C_{3-12}xycloalkyl, phenyl, -C_{1-6}alkyl-phenyl, -C_{2-6}alkenyl-phenyl, C_{2-9}heteroxycloalkyl, và C_{2-9}heteroaryl, trong đó phenyl, -C_{1-6}alkyl-phenyl, -C_{2-6}alkenyl-phenyl, C_{2-9}heteroxycloalkyl, và C_{2-9}heteroaryl tuỳ ý được thế bằng một, hai, hoặc ba nhóm độc lập được chọn từ halogen và C_{1-6}alkyl;

R^5 được chọn từ C_{1-6}alkyl, -C_{1-6}alkyl-OH, -C_{1-6}alkyl-O-C_{1-6}alkyl, -C_{1-6}alkyl-O-C(O)C_{1-6}alkyl, C_{2-9}heteroxycloalkyl, -C_{1-6}alkyl-C_{2-9}heteroxycloalkyl, phenyl, -C_{1-6}alkyl-phenyl, và C_{2-9}heteroaryl, trong đó C_{2-9}heteroxycloalkyl, -C_{1-6}alkyl-C_{2-9}heteroxycloalkyl, phenyl, -C_{1-6}alkyl-phenyl, và C_{2-9}heteroaryl tuỳ ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ halogen và C_{1-6}alkyl;

R^6 và R^7 độc lập được chọn từ H, C_{1-6}alkyl, -C_{1-6}alkyl-OH, -C_{1-6}alkyl-O-C_{1-6}alkyl, và -C_{1-6}alkyl-N(C_{1-6}alkyl)$_2$; hoặc R^6 và R^7, cùng với nitơ mà chúng được gắn vào, tạo ra vòng heteroxycloalkyl 5 hoặc 6 cạnh tuỳ ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ halogen và C_{1-6}alkyl;

R^8 được chọn từ C_{1-6}alkyl, C_{1-6}haloalkyl, -C_{1-6}alkyl-OH, -C_{1-6}alkyl-O-C_{1-6}alkyl, C_{3-6}xycloalkyl, phenyl, C_{2-9}heteroxycloalkyl, và C_{2-9}heteroaryl, trong đó C_{3-6}xycloalkyl, phenyl, C_{2-9}heteroxycloalkyl, và C_{2-9}heteroaryl tuỳ ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ halogen và C_{1-6}alkyl;

mỗi R^9 độc lập được chọn từ C_{1-10}alkyl, C_{1-10}haloalkyl, C_{3-12}xycloalkyl, -C_{1-6}alkyl-C_{3-12}xycloalkyl, phenyl, -C_{1-6}alkyl-phenyl, và C_{2-9}heteroaryl, trong đó phenyl, -C_{1-6}alkyl-phenyl, và C_{2-9}heteroaryl tuỳ ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ halogen và C_{1-6}alkyl;

mỗi R^{10} độc lập được chọn từ H, C_{1-10}alkyl, C_{1-10}haloalkyl, C_{3-12}xycloalkyl, -C_{1-6}alkyl-C_{3-12}xycloalkyl, phenyl, -C_{1-6}alkyl-phenyl, và C_{2-9}heteroaryl, trong đó phenyl, -C_{1-6}alkyl-phenyl, và C_{2-9}heteroaryl tuỳ ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ halogen và C_{1-6}alkyl;

mỗi R^{11} độc lập được chọn từ H, halogen, C_{1-6}alkyl, và C_{1-6}haloalkyl;

n bằng 0, 1, 2, 3, hoặc 4; và

p bằng 0, 1, hoặc 2;

hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (II), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó mỗi X, Y, và Z là =C(R^{11})-. Theo một số phương án có công thức (II), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó mỗi X và Y là =C(H)-; và Z là =C(CH)-, =C(CH_3)-, hoặc =C(Cl)-. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (II), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó mỗi X, Y, và Z là =C(H)-. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (II), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó mỗi X và Y là =C(H)-, và mỗi Z là =C(Cl)-. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (II), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó mỗi X và Y là =C(H)-, và Mỗi Z là =C(CH_3)-. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (II), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó X là =N-, Y là =C(R^{11})-, và Z là =C(R^{11})-. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (II), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó X là =N-, Y là =C(H)-, và Z là =C(H)-. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (II), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó X là =C(R^{11})-, Y là =N-, và Z là =C(R^{11})-. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (II), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó X là

=C(H)-, Y là =N-, và Z là =C(H)-. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (II), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó X là =C(R^{11})-, Y là =C(R^{11})-, và Z là =N-. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (II), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó X là =C(H)-, Y là =C(H)-, và Z là =N-.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (II), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^1 và R^2 độc lập được chọn từ H và C_{1-6}alkyl. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (II), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó mỗi R^1 và R^2 là H. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (II), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó mỗi R^1 và R^2 là C_{1-6}alkyl. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (II), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó mỗi R^1 và R^2 là -CH_3. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (II), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^1 và R^2, cùng với nitơ mà chúng được gắn vào, tạo ra vòng heteroxycloalkyl 3, 4, 5 hoặc 6 cạnh tuỳ ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ halogen và C_{1-6}alkyl. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (II), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^1 và R^2, cùng với nitơ mà chúng được gắn vào, tạo ra vòng heteroxycloalkyl 3, 4, 5 hoặc 6 cạnh không được thế. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (II), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^1 và R^2, cùng với nitơ mà chúng được gắn vào, tạo ra vòng heteroxycloalkyl 3 cạnh không được thế. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (II), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^1 và R^2, cùng với nitơ mà chúng được gắn vào, tạo ra vòng heteroxycloalkyl 4 cạnh không được thế. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (II), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^1 và R^2, cùng với nitơ mà chúng được gắn vào, tạo ra vòng heteroxycloalkyl 6 cạnh không được thế. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (II), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^1 và R^2, cùng với nitơ mà chúng được gắn vào, tạo ra vòng heteroxycloalkyl 6 cạnh không được thế.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (II), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^3 là -N(H)C(O)OR^5. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (II), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^3 là -N(H)C(O)OR^5 và R^5 được chọn từ C_{1-6}alkyl, -C_{1-6}alkyl-OH, C_{1-6}alkyl-O-C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl-O-C(O)C_{1-6}alkyl, C_{2-9}heteroxycloalkyl, -C_{1-6}alkyl-C_{2-9}heteroxycloalkyl, -C_{1-6}alkyl-phenyl, và C_{2-}

$_9$heteroaryl. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (II), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^3 là -N(H)C(O)OR^5 và R^5 được chọn từ C_{1-6}alkyl, -C_{1-6}alkyl-OH, -C_{1-6}alkyl-O-C_{1-6}alkyl, -C_{1-6}alkyl-C_{2-9}heteroxycloalkyl, và -C_{1-6}alkyl-phenyl. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (II), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^3 là -N(H)C(O)OR^5 và R^5 là C_{1-6}alkyl. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (II), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^3 là -N(H)C(O)OR^5 và R^5 là -CH_3. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (II), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^3 là -N(H)C(O)OR^5 và R^5 là -C_{1-6}alkyl-OH. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (II), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^3 là -N(H)C(O)OR^5 và R^5 là -C_{1-6}alkyl-O-C_{1-6}alkyl. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (II), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^3 là -N(H)C(O)OR^5 và R^5 là -C_{1-6}alkyl-C_{2-9}heteroxycloalkyl. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (II), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^3 là -N(H)C(O)OR^5 và R^5 là -C_{1-6}alkyl-phenyl. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (II), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^3 là -N(H)C(O)OR^5 và R^5 là -CH_2-phenyl. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (II), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^3 là -OC(O)NR^{6}R^7. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (II), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^3 là -OC(O)NR^{6}R^7 và R^3 là -N(H)C(O)NR^{6}R^7. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (II), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^3 là -OC(O)NR^{6}R^7 và R^6 và R^7 độc lập được chọn từ H, C_{1-6}alkyl, -C_{1-6}alkyl-OH, -C_{1-6}alkyl-O-C_{1-6}alkyl, và -C_{1-6}alkyl-N(C_{1-6}alkyl)$_2$. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (II), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^3 là -OC(O)NR^{6}R^7 và R^6 và R^7 độc lập được chọn từ H, C_{1-6}alkyl, -C_{1-6}alkyl-O-C_{1-6}alkyl, và -C_{1-6}alkyl-N(C_{1-6}alkyl)$_2$. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (II), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^3 là -OC(O)NR^{6}R^7 và R^6 và R^7 độc lập được chọn từ C_{1-6}alkyl. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (II), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^3 là -OC(O)NR^{6}R^7 và mỗi R^6 và R^7 là -CH_3. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (II), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^3 là -N(H)C(O)R^8. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (II), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^3 là -

N(H)C(O)R^8 và R^8 là -C_{1-6}alkyl-OH. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (II), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^3 là -N(H)C(O)R^8 và R^8 là -C_{1-6}alkyl-O-C_{1-6}alkyl. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (II), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^3 là -N(H)C(O)R^8 và R^8 là phenyl tuỳ ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ halogen và C_{1-6}alkyl. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (II), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^3 là -N(H)C(O)R^8 và R^8 là C_{2-9}heteroaryl tuỳ ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ halogen và C_{1-6}alkyl.

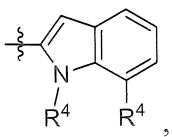
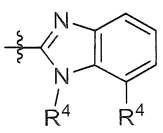
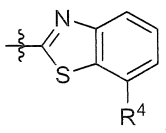
Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (II), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^3 được chọn từ -N(H)C(O)OR^5 và -OC(O)NR^6R^7. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (II), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^3 được chọn từ -N(H)C(O)OR^5 và -OC(O)NR^6R^7; R^5 là C_{1-6}alkyl; và R^6 và R^7 độc lập được chọn từ H và C_{1-6}alkyl. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (II), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^3 là -N(H)C(O)OR^5; và R^5 là metyl. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (II), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^3 là -OC(O)NR^6R^7; và R^6 và R^7 độc lập được chọn từ H và C_{1-6}alkyl. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (II), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^3 là -OC(O)NR^6R^7; và R^6 và R^7 là C_{1-6}alkyl. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (II), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^3 là -OC(O)NR^6R^7; và R^6 và R^7 là metyl.

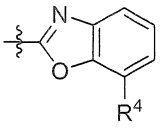
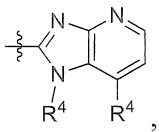
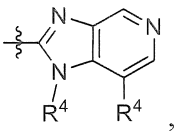
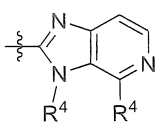
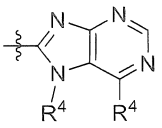
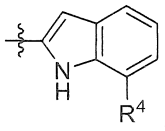
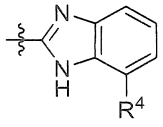
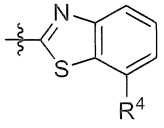
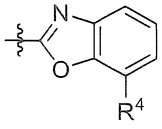
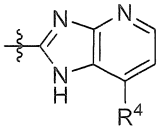
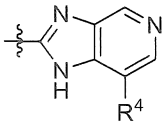
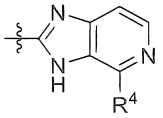
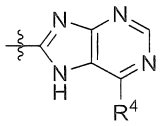
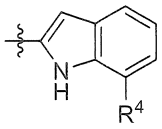
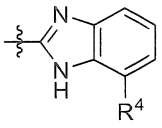
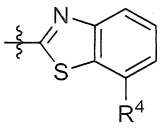
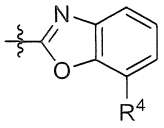
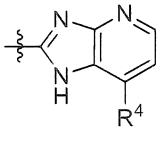
Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (II), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó n bằng 0, 1, 2, hoặc 3. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (II), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó n bằng 0. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (II), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó n bằng 1, 2, hoặc 3. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (II), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó n bằng 1. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (II), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó n bằng 2. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (II), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó n bằng 3. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (II), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó n bằng 4.

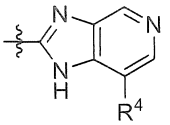
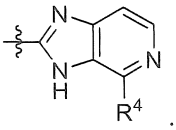
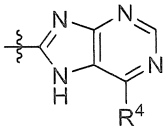
Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (II), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó mỗi R^4 độc lập được chọn từ halogen, -OR^9, -C(O)OR^9, -C(O)-C_{1-10}alkyl, C_{1-10}alkyl, C_{1-10}alkyl-OH, C_{2-10}alkenyl, C_{1-10}haloalkyl, C_{1-10}haloalkyl-OH, C_{2-10}haloalkenyl, C_{3-12}xycloalkyl, -C_{1-6}alkyl-C_{3-12}xycloalkyl, phenyl, và -C_{1-6}alkyl-phenyl, trong đó phenyl và -C_{1-6}alkyl-phenyl tuỳ ý được thế bằng một, hai, hoặc ba nhóm độc lập được chọn từ halogen và C_{1-6}alkyl. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (II), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó mỗi R^4 độc lập được chọn từ halogen, -OR^9, -C(O)OR^9, C_{1-10}alkyl, C_{1-10}alkyl-OH, C_{1-10}haloalkyl, -C_{1-6}alkyl-C_{3-12}xycloalkyl, và -C_{1-6}alkyl-phenyl, trong đó -C_{1-6}alkyl-phenyl tuỳ ý được thế bằng một hoặc hai halogen. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (II), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó mỗi R^9 độc lập được chọn từ C_{1-10}alkyl, C_{1-10}haloalkyl, -C_{1-6}alkyl-C_{3-12}xycloalkyl, phenyl, và -C_{1-6}alkyl-phenyl, trong đó phenyl và -C_{1-6}alkyl-phenyl tuỳ ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ halogen và C_{1-6}alkyl.

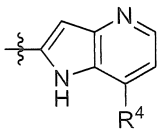
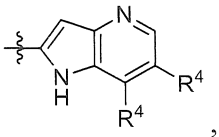
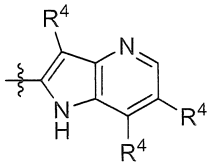
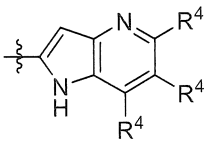
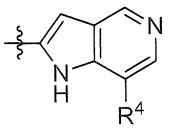
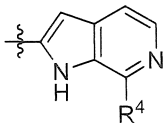
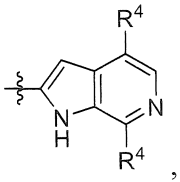
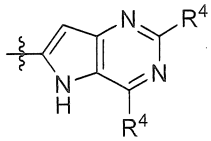
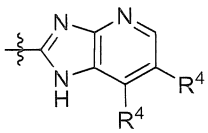
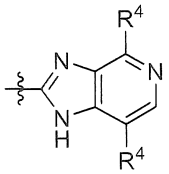
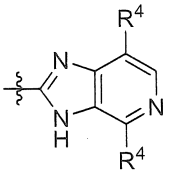
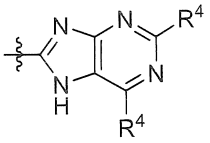
Theo một số phương án là hợp chất có công thức (II), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó  được chọn từ benzimitazolyl, imidazopyridinyl, purinyl, indoly, pyrolopyridinyl, pyrolopyrimidinyl, benzoxazolyl, benzothiazolyl, imidazopyrazinyl, imidazopyridazinyl, pyrolopyrazinyl, pyrolopyridazinyl, oxazolopyridinyl, oxazolopyrimidinyl, oxazolopyrazinyl, oxazolopyridazinyl, benzofuranyl, furopyridinyl, furopyrimidinyl, furopyrazinyl, furopyridazinyl, thiazolopyridinyl, thiazolopyrimidinyl, thiazolopyrazinyl, thiazolopyridazinyl, benzothiophenyl, thienopyridinyl, thienopyrimidinyl, thienopyrazinyl, thienopyridazinyl, indolizinyl, pyrolotriazinyl, imidazotriazinyl, triazolopyridinyl, triazolopyridazinyl, triazolopyrimidinyl, và triazolopyrazinyl.

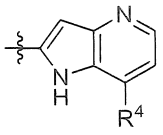
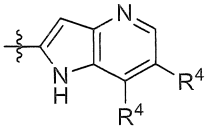
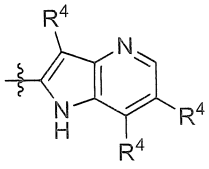
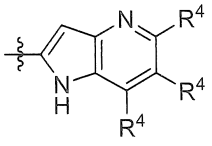
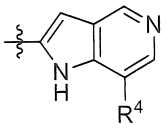
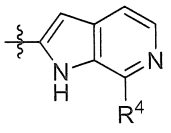
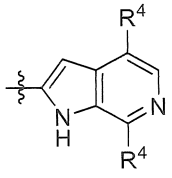
Theo một số phương án, hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó  được chọn từ benzimitazolyl, imidazopyridinyl, purinyl, indoly, pyrolopyridinyl, pyrolopyrimidinyl, benzoxazolyl, và benzothiazolyl.

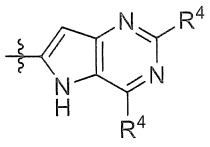
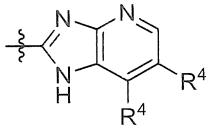
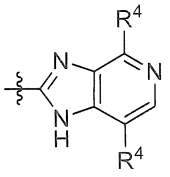
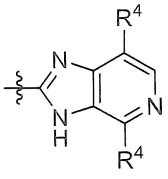
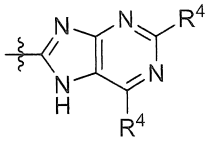
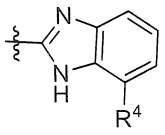
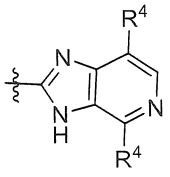
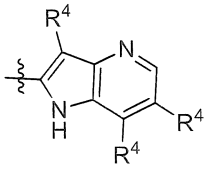
Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (II), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó  được chọn từ  ,  ,  ,

 ,  ,  ,  , và  . Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (II), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó  được chọn từ  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , và  . Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (II), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó  là  . Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (II), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó là  . Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (II), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó  là  . Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (II), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó là  . Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (II), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó là  . Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có

công thức (II), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó (A) là  . Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (II), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó (A) là  . Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (II), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó (A) là  . Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (II), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^4 là C_{1-10}alkyl. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (II), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^4 là C_{1-10}haloalkyl. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (II), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^4 là $-OR^9$. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (II), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^4 là $-OR^9$ và R^9 là $-C_{1-6}$alkyl-phenyl tuỳ ý được thế bằng một hoặc hai halogen.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (II), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó (A) được chọn từ  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , và  . Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (II), hoặc muối dược dụng hoặc

solvat của chúng, trong đó  là  . Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (II), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó  là  . Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (II), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó  là  . Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (II), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó  là  . Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (II), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó  là  . Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (II), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó  là  . Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (II), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó  là  . Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (II), hoặc muối

dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó A là  . Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (II), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó A là  . Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (II), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó A là  . Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (II), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó A là  . Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (II), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó A là  . Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (II), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó A được chọn từ  ,  , và  ; và mỗi R^4 độc lập được chọn từ halogen và alkyl tùy ý được thế. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (II), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó mỗi R^4 độc lập được chọn từ clo, flo, metyl, etyl, butyl, và isobutyl. Theo một số

phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (II), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó mỗi R^4 độc lập được chọn từ flo, metyl, và isobutyl.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (II), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó mỗi R^4 độc lập được chọn từ halogen, $-OR^9$, $-N(R^{10})_2$, C_{1-10}alkyl, C_{2-10}alkenyl, C_{1-10}haloalkyl, và $-C_{1-6}$alkyl-C_{3-12}xycloalkyl. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (II), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó mỗi R^4 độc lập được chọn từ halogen, $-OR^9$, $-N(R^{10})_2$, C_{1-10}alkyl, và C_{1-10}haloalkyl. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (II), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó mỗi R^4 độc lập được chọn từ halogen, $-OR^9$, $-N(R^{10})_2$, C_{1-10}alkyl, và C_{1-10}haloalkyl và mỗi R^9 là C_{1-10}alkyl. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (II), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó mỗi R^4 độc lập được chọn từ halogen, C_{1-10}alkyl, và C_{1-10}haloalkyl. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (II), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó mỗi R^4 độc lập được chọn từ halogen và C_{1-10}alkyl.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (II), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó p bằng 0. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (II), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó p bằng 1. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (II), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó p bằng 2.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (II)

trong đó:

(A) là vòng heteroaryl hai vòng 9 cạnh;

X, Y, và Z là $=C(R^{11})-$;

R^1 và R^2 độc lập được chọn từ H và C_{1-6}alkyl,

R^3 được chọn từ $-N(H)C(O)OR^5$ và $-OC(O)NR^6R^7$;

mỗi R^4 độc lập được chọn từ halogen và C_{1-10}alkyl;

R^5 là C_{1-6}alkyl;

R^6 và R^7 độc lập được chọn từ H và C_{1-6}alkyl;

mỗi R^{11} độc lập được chọn từ H, halogen, và C_{1-6}alkyl;

n bằng 0, 1, 2, 3, hoặc 4; và

p bằng 0, 1, hoặc 2;

hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (II)

trong đó:



là benzimitazolyl, imidazopyridinyl, purinyl, indoly, pyrolopyridinyl, pyrolopyrimidinyl, benzoxazolyl, benzothiazolyl, imidazopyrazinyl, imidazopyridazinyl, pyrolopyrazinyl, pyrolopyridazinyl, oxazolopyridinyl, oxazolopyrimidinyl, oxazolopyrazinyl, oxazolopyridazinyl, benzofuranyl, furopyridinyl, furopyrimidinyl, furopyrazinyl, furopyridazinyl, thiazolopyridinyl, thiazolopyrimidinyl, thiazolopyrazinyl, thiazolopyridazinyl, benzothiophenyl, thienopyridinyl, thienopyrimidinyl, thienopyrazinyl, thienopyridazinyl, indolizinyl, pyrolotriazinyl, imidazotriazinyl, triazolopyridinyl, triazolopyridazinyl, triazolopyrimidinyl, hoặc triazolopyrazinyl;

X, Y, và Z là $=C(R^{11})-$;

R^1 và R^2 độc lập được chọn từ H và C_{1-6}alkyl,

R^3 được chọn từ $-N(H)C(O)OR^5$ và $-OC(O)NR^6R^7$;

mỗi R^4 độc lập được chọn từ halogen và C_{1-10}alkyl;

R^5 là C_{1-6}alkyl;

R^6 và R^7 độc lập được chọn từ H và C_{1-6}alkyl;

mỗi R^{11} độc lập được chọn từ H, halogen, và C_{1-6}alkyl;

n bằng 0, 1, 2, 3, hoặc 4; và

p bằng 0, 1, hoặc 2;

hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (II)

trong đó:



là benzimitazolyl, imidazopyridinyl, purinyl, indoly, pyrolopyridinyl, pyrolopyrimidinyl, benzoxazolyl, hoặc benzothiazolyl

X, Y, và Z là $=C(R^{11})-$;

R^1 và R^2 độc lập được chọn từ H và C_{1-6}alkyl,

R^3 được chọn từ -N(H)C(O)OR^5 và -OC(O)NR^6R^7;

mỗi R^4 độc lập được chọn từ halogen và C_{1-10}alkyl;

R^5 là C_{1-6}alkyl;

R^6 và R^7 độc lập được chọn từ H và C_{1-6}alkyl;

mỗi R^{11} độc lập được chọn từ H, halogen, và C_{1-6}alkyl;

n bằng 1, 2, hoặc 3; và

p bằng 1;

hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (II)

trong đó:

(A) là benzimitazolyl, imidazopyridinyl, hoặc pyrolopyridinyl;

X, Y, và Z là =C(R^{11})-;

R^1 và R^2 độc lập được chọn từ H và C_{1-6}alkyl,

R^3 được chọn từ -N(H)C(O)OR^5 và -OC(O)NR^6R^7;

mỗi R^4 độc lập được chọn từ halogen và C_{1-10}alkyl;

R^5 là C_{1-6}alkyl;

R^6 và R^7 độc lập được chọn từ H và C_{1-6}alkyl;

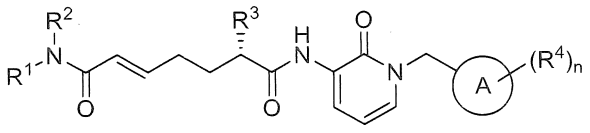
mỗi R^{11} độc lập được chọn từ H, halogen, và C_{1-6}alkyl;

n bằng 1, 2, hoặc 3; và

p bằng 1;

hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng.

Theo một khía cạnh khác, các hợp chất có cấu trúc có công thức (IIa):



Công thức (IIa);

trong đó:


là vòng heteroaryl hai vòng 9 cạnh;

R^1 và R^2 độc lập được chọn từ H, C_{1-6}alkyl, và -C_{1-6}alkyl-OH; hoặc R^1 và R^2, cùng với nitơ mà chúng được gắn vào, tạo ra vòng heteroxycloalkyl 3, 4, 5 hoặc 6 cạnh tuỳ ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ halogen và C_{1-6}alkyl;

R^3 được chọn từ -N(H)C(O)OR^5, -OC(O)NR^6R^7, -N(H)C(O)NR^6R^7, và -N(H)C(O)R^8;

mỗi R^4 độc lập được chọn từ halogen, -CN, -OR^9, -SR^9, -N(R^{10})$_2$, -S(O)R^9, -$S(O)_2R^9$, -$NHS(O)_2R^9$, -$S(O)_2N(R^{10})_2$, -C(O)R^9, -C(O)OR^9, -OC(O)R^9, -C(O)N(R^{10})$_2$, -OC(O)N(R^{10})$_2$, -NR^{10}C(O)N(R^{10})$_2$, -NR^{10}C(O)R^9, -NR^{10}C(O)OR^9, C_{1-10}alkyl, C_{1-10}alkyl-OH, C_{1-10}alkyl-OR^9, C_{2-10}alkenyl, C_{2-10}alkynyl, C_{1-10}haloalkyl, C_{1-10}haloalkyl-OH, C_{2-10}haloalkenyl, C_{3-12}xycloalkyl, -C_{1-6}alkyl-C_{3-12}xycloalkyl, -C_{2-6}alkenyl-C_{3-12}xycloalkyl, phenyl, -C_{1-6}alkyl-phenyl, -C_{2-6}alkenyl-phenyl, C_{2-9}heteroxycloalkyl, và C_{2-9}heteroaryl, trong đó phenyl, -C_{1-6}alkyl-phenyl, -C_{2-6}alkenyl-phenyl, C_{2-9}heteroxycloalkyl, và C_{2-9}heteroaryl tuỳ ý được thế bằng một, hai, hoặc ba nhóm độc lập được chọn từ halogen và C_{1-6}alkyl;

R^5 được chọn từ C_{1-6}alkyl, -C_{1-6}alkyl-OH, -C_{1-6}alkyl-O-C_{1-6}alkyl, -C_{1-6}alkyl-O-C(O)C_{1-6}alkyl, C_{2-9}heteroxycloalkyl, -C_{1-6}alkyl-C_{2-9}heteroxycloalkyl, phenyl, -C_{1-6}alkyl-phenyl, và C_{2-9}heteroaryl, trong đó C_{2-9}heteroxycloalkyl, -C_{1-6}alkyl-C_{2-9}heteroxycloalkyl, phenyl, -C_{1-6}alkyl-phenyl, và C_{2-9}heteroaryl tuỳ ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ halogen và C_{1-6}alkyl;

R^6 và R^7 độc lập được chọn từ H, C_{1-6}alkyl, -C_{1-6}alkyl-OH, -C_{1-6}alkyl-O-C_{1-6}alkyl, và -C_{1-6}alkyl-N(C_{1-6}alkyl)$_2$; hoặc R^6 và R^7, cùng với nitơ mà chúng được gắn vào, tạo ra vòng heteroxycloalkyl 5 hoặc 6 cạnh tuỳ ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ halogen và C_{1-6}alkyl;

R^8 được chọn từ C_{1-6}alkyl, C_{1-6}haloalkyl, -C_{1-6}alkyl-OH, -C_{1-6}alkyl-O-C_{1-6}alkyl, C_{3-6}xycloalkyl, phenyl, C_{2-9}heteroxycloalkyl, và C_{2-9}heteroaryl, trong đó C_{3-6}xycloalkyl, phenyl, C_{2-9}heteroxycloalkyl, và C_{2-9}heteroaryl tuỳ ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ halogen và C_{1-6}alkyl;

mỗi R^9 độc lập được chọn từ C_{1-10}alkyl, C_{1-10}haloalkyl, C_{3-12}xycloalkyl, -C_{1-6}alkyl-C_{3-12}xycloalkyl, phenyl, -C_{1-6}alkyl-phenyl, và C_{2-9}heteroaryl, trong đó phenyl, -C_{1-6}alkyl-

phenyl, và C_{2-9}heteroaryl tuỳ ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ halogen và C_{1-6}alkyl;

mỗi R^{10} độc lập được chọn từ H, C_{1-10}alkyl, C_{1-10}haloalkyl, C_{3-12}xycloalkyl, -C_{1-6}alkyl-C_{3-12}xycloalkyl, phenyl, -C_{1-6}alkyl-phenyl, và C_{2-9}heteroaryl, trong đó phenyl, -C_{1-6}alkyl-phenyl, và C_{2-9}heteroaryl tuỳ ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ halogen và C_{1-6}alkyl; và

n bằng 0, 1, 2, 3, hoặc 4;

hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIa), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^1 và R^2 độc lập được chọn từ H và C_{1-6}alkyl. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIa), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó mỗi R^1 và R^2 là H Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIa), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó mỗi R^1 và R^2 là C_{1-6}alkyl. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIa), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó mỗi R^1 và R^2 là -CH_3. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIa), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^1 và R^2, cùng với nitơ mà chúng được gắn vào, tạo ra vòng heteroxycloalkyl 3, 4, 5 hoặc 6 cạnh tuỳ ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ halogen và C_{1-6}alkyl. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIa), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^1 và R^2, cùng với nitơ mà chúng được gắn vào, tạo ra vòng heteroxycloalkyl 3, 4, 5 hoặc 6 cạnh không được thế. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIa), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^1 và R^2, cùng với nitơ mà chúng được gắn vào, tạo ra vòng heteroxycloalkyl 3 cạnh không được thế. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIa), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^1 và R^2, cùng với nitơ mà chúng được gắn vào, tạo ra vòng heteroxycloalkyl 4 cạnh không được thế. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIa), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^1 và R^2, cùng với nitơ mà chúng được gắn vào, tạo ra vòng heteroxycloalkyl 6 cạnh không được thế. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIa), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^1 và R^2, cùng với nitơ mà chúng được gắn vào, tạo ra vòng heteroxycloalkyl 6 cạnh không được thế.

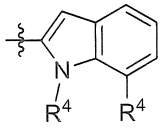
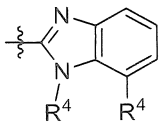
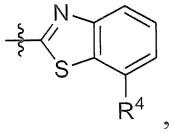
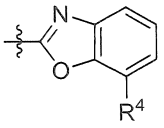
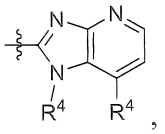
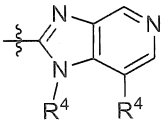
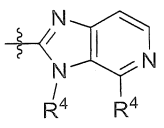
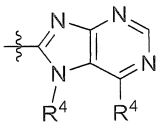
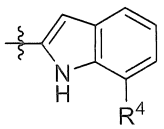
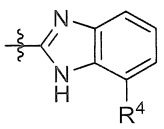
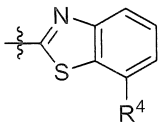
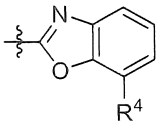
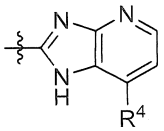
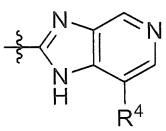
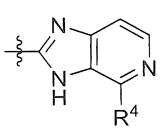
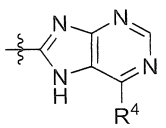
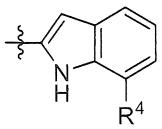
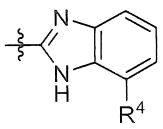
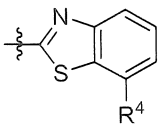
Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIa), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^3 là -N(H)C(O)OR^5. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIa), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^3 là -N(H)C(O)OR^5 và R^5 được chọn từ C_{1-6}alkyl, -C_{1-6}alkyl-OH, C_{1-6}alkyl-O-C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl-O-C(O)C_{1-6}alkyl, C_{2-9}heteroxycloalkyl, -C_{1-6}alkyl-C_{2-9}heteroxycloalkyl, -C_{1-6}alkyl-phenyl, và C_{2-9}heteroaryl. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIa), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^3 là -N(H)C(O)OR^5 và R^5 được chọn từ C_{1-6}alkyl, -C_{1-6}alkyl-OH, -C_{1-6}alkyl-O-C_{1-6}alkyl, -C_{1-6}alkyl-C_{2-9}heteroxycloalkyl, và -C_{1-6}alkyl-phenyl. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIa), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^3 là -N(H)C(O)OR^5 và R^5 là C_{1-6}alkyl. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIa), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^3 là -N(H)C(O)OR^5 và R^5 là -CH_3. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIa), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^3 là -N(H)C(O)OR^5 và R^5 là -C_{1-6}alkyl-OH. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIa), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^3 là -N(H)C(O)OR^5 và R^5 là -C_{1-6}alkyl-O-C_{1-6}alkyl. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIa), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^3 là -N(H)C(O)OR^5 và R^5 là -C_{1-6}alkyl-C_{2-9}heteroxycloalkyl. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIa), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^3 là -N(H)C(O)OR^5 và R^5 là -C_{1-6}alkyl-phenyl. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIa), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^3 là -N(H)C(O)OR^5 và R^5 là -CH_2-phenyl. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIa), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^3 là -OC(O)NR^6R^7. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIa), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^3 là -OC(O)NR^6R^7 và R^3 là -N(H)C(O)NR^6R^7. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIa), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^3 là -OC(O)NR^6R^7 và R^6 và R^7 độc lập được chọn từ H, C_{1-6}alkyl, -C_{1-6}alkyl-OH, -C_{1-6}alkyl-O-C_{1-6}alkyl, và -C_{1-6}alkyl-N(C_{1-6}alkyl)$_2$. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIa), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^3 là -OC(O)NR^6R^7 và R^6 và R^7 độc lập được chọn từ H, C_{1-6}alkyl, -C_{1-6}alkyl-O-C_{1-6}alkyl, và -C_{1-6}alkyl-N(C_{1-6}alkyl)$_2$. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIa), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^3 là -OC(O)NR^6R^7 và R^6 và R^7 độc

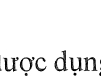
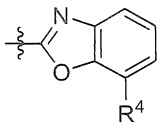
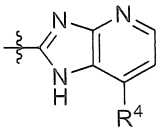
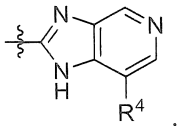
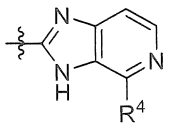
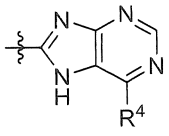
lập được chọn từ C_{1-6}alkyl. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIa), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^3 là -OC(O)NR^6R^7 và mỗi R^6 và R^7 là -CH_3. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIa), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^3 là -N(H)C(O)R^8. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIa), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^3 là -N(H)C(O)R^8 và R^8 là -C_{1-6}alkyl-OH. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIa), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^3 là -N(H)C(O)R^8 và R^8 là -C_{1-6}alkyl-O-C_{1-6}alkyl. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIa), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^3 là -N(H)C(O)R^8 và R^8 là phenyl tuỳ ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ halogen và C_{1-6}alkyl. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIa), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^3 là -N(H)C(O)R^8 và R^8 là C_{2-9}heteroaryl tuỳ ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ halogen và C_{1-6}alkyl.

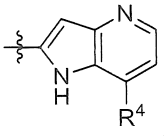
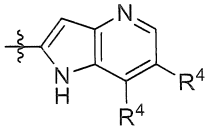
Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIa), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó n bằng 0, 1, 2, hoặc 3. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIa), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó n bằng 0. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIa), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó n bằng 1, 2, hoặc 3. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIa), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó n bằng 1. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIa), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó n bằng 2. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIa), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó n bằng 3. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIa), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó n bằng 4.

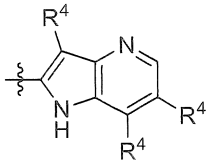
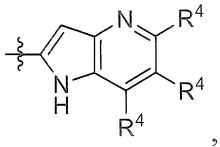
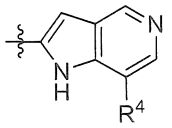
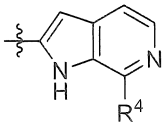
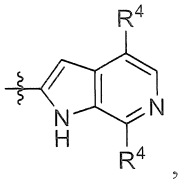
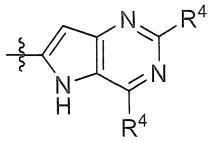
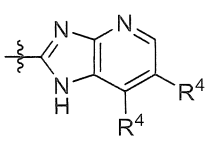
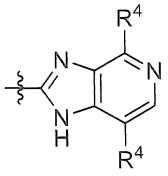
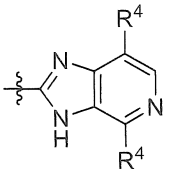
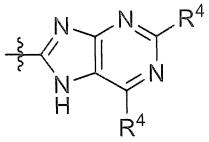
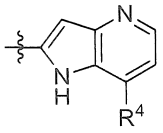
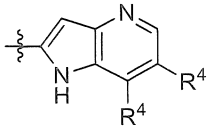
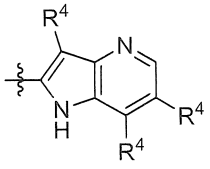
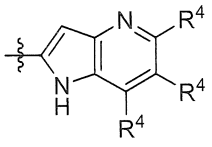
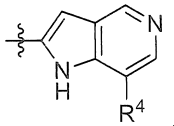
Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIa), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó mỗi R^4 độc lập được chọn từ halogen, -OR^9, -C(O)OR^9, -C(O)-C_{1-10}alkyl, C_{1-10}alkyl, C_{1-10}alkyl-OH, C_{2-10}alkenyl, C_{1-10}haloalkyl, C_{1-10}haloalkyl-OH, C_{2-10}haloalkenyl, C_{3-12}xycloalkyl, -C_{1-6}alkyl-C_{3-12}xycloalkyl, phenyl, và -C_{1-6}alkyl-phenyl, trong đó phenyl và -C_{1-6}alkyl-phenyl tuỳ ý được thế bằng một, hai, hoặc ba nhóm độc lập được chọn từ halogen và C_{1-6}alkyl. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIa), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó mỗi R^4 độc lập được chọn từ halogen, -OR^9,

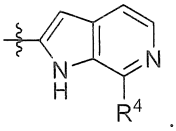
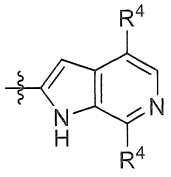
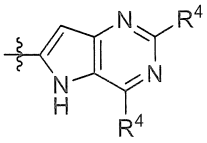
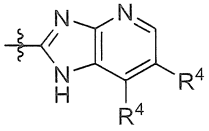
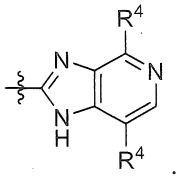
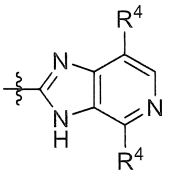
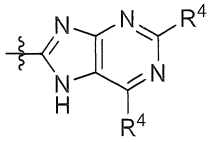
-C(O)OR^9, C_{1-10}alkyl, C_{1-10}alkyl-OH, C_{1-10}haloalkyl, -C_{1-6}alkyl-C_{3-12}xycloalkyl, và -C_{1-6}alkyl-phenyl, trong đó -C_{1-6}alkyl-phenyl tuỳ ý được thế bằng một hoặc hai halogen. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIa), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó mỗi R^9 độc lập được chọn từ C_{1-10}alkyl, C_{1-10}haloalkyl, -C_{1-6}alkyl-C_{3-12}xycloalkyl, phenyl, và -C_{1-6}alkyl-phenyl, trong đó phenyl và -C_{1-6}alkyl-phenyl tuỳ ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ halogen và C_{1-6}alkyl.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIa), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó  được chọn từ  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , và  . Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIa), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó  được chọn từ  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , và  . Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIa), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó  là  . Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIa), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó là  . Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIa), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó  là  . Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công

thức (IIa), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó  là  . Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIa), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó  là  . Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIa), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó là  . Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIa), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó  là  . Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIa), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó  là  . Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIa), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^4 là C_{1-10}alkyl. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIa), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^4 là C_{1-10}haloalkyl. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIa), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^4 là $-OR^9$. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIa), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^4 là $-OR^9$ và R^9 là $-C_{1-6}$alkyl-phenyl tuỳ ý được thế bằng một hoặc hai halogen.

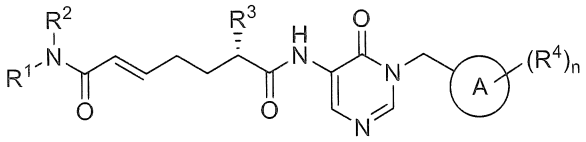
Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIa), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó  được chọn từ  ,  ,

 ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , và  . Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIa), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó  là  . Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIa), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó  là  . Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIa), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó là  . Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIa), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó  là  . Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIa), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó là  . Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIa), hoặc muối dược dụng

hoặc solvat của chúng, trong đó A là  . Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIa), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó A là  . Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIa), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó A là  . Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIa), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó A là  . Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIa), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó A là  . Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIa), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó A là  . Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIa), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó A là  .

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIa), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó mỗi R^4 độc lập được chọn từ halogen, $-OR^9$, $-N(R^{10})_2$, C_{1-10}alkyl, C_{2-10}alkenyl, C_{1-10}haloalkyl, và $-C_{1-6}$alkyl-C_{3-12}xycloalkyl. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIa), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó mỗi R^4 độc lập được chọn từ halogen, $-OR^9$, $-N(R^{10})_2$, C_{1-10}alkyl, và C_{1-10}haloalkyl. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIa), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó mỗi R^4 độc lập được chọn từ halogen, $-OR^9$, $-N(R^{10})_2$, C_{1-10}alkyl, và C_{1-10}haloalkyl và mỗi R^9 là C_{1-10}alkyl. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIa), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó mỗi R^4 độc lập được chọn từ halogen, C_{1-10}alkyl, và C_{1-10}haloalkyl. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIa), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó mỗi R^4 độc lập được chọn từ halogen và C_{1-10}alkyl.

Theo một khía cạnh khác, các hợp chất có cấu trúc có công thức (IIb):



Công thức (IIb);

trong đó:

(A) là vòng heteroaryl hai vòng 9 cạnh;

R^1 và R^2 độc lập được chọn từ H, C_{1-6}alkyl, và $-C_{1-6}$alkyl-OH; hoặc R^1 và R^2, cùng với nitơ mà chúng được gắn vào, tạo ra vòng heteroxycloalkyl 3, 4, 5 hoặc 6 cạnh tuỳ ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ halogen và C_{1-6}alkyl;

R^3 được chọn từ $-N(H)C(O)OR^5$, $-OC(O)NR^6R^7$, $-N(H)C(O)NR^6R^7$, và $-N(H)C(O)R^8$;

mỗi R^4 độc lập được chọn từ halogen, -CN, $-OR^9$, $-SR^9$, $-N(R^{10})_2$, $-S(O)R^9$, $-S(O)_2R^9$, $-NHS(O)_2R^9$, $-S(O)_2N(R^{10})_2$, $-C(O)R^9$, $-C(O)OR^9$, $-OC(O)R^9$, $-C(O)N(R^{10})_2$, $-OC(O)N(R^{10})_2$, $-NR^{10}C(O)N(R^{10})_2$, $-NR^{10}C(O)R^9$, $-NR^{10}C(O)OR^9$, C_{1-10}alkyl, C_{1-10}alkyl-OH, C_{1-10}alkyl-OR^9, C_{2-10}alkenyl, C_{2-10}alkynyl, C_{1-10}haloalkyl, C_{1-10}haloalkyl-OH, C_{2-10}haloalkenyl, C_{3-12}xycloalkyl, $-C_{1-6}$alkyl-C_{3-12}xycloalkyl, $-C_{2-6}$alkenyl-C_{3-12}xycloalkyl, phenyl, $-C_{1-6}$alkyl-phenyl, $-C_{2-6}$alkenyl-phenyl, C_{2-9}heteroxycloalkyl, và C_{2-9}heteroaryl, trong đó phenyl, $-C_{1-6}$alkyl-phenyl, $-C_{2-6}$alkenyl-phenyl, C_{2-9}heteroxycloalkyl, và C_{2-}

$_{9}$heteroaryl tuỳ ý được thế bằng một, hai, hoặc ba nhóm độc lập được chọn từ halogen và C_{1-6}alkyl;

R^5 được chọn từ C_{1-6}alkyl, -C_{1-6}alkyl-OH, -C_{1-6}alkyl-O-C_{1-6}alkyl, -C_{1-6}alkyl-O-C(O)C_{1-6}alkyl, C_{2-9}heteroxycloalkyl, -C_{1-6}alkyl-C_{2-9}heteroxycloalkyl, phenyl, -C_{1-6}alkyl-phenyl, và C_{2-9}heteroaryl, trong đó C_{2-9}heteroxycloalkyl, -C_{1-6}alkyl-C_{2-9}heteroxycloalkyl, phenyl, -C_{1-6}alkyl-phenyl, và C_{2-9}heteroaryl tuỳ ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ halogen và C_{1-6}alkyl;

R^6 và R^7 độc lập được chọn từ H, C_{1-6}alkyl, -C_{1-6}alkyl-OH, -C_{1-6}alkyl-O-C_{1-6}alkyl, và -C_{1-6}alkyl-N(C_{1-6}alkyl)$_2$; hoặc R^6 và R^7, cùng với nitơ mà chúng được gắn vào, tạo ra vòng heteroxycloalkyl 5 hoặc 6 cạnh tuỳ ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ halogen và C_{1-6}alkyl;

R^8 được chọn từ C_{1-6}alkyl, C_{1-6}haloalkyl, -C_{1-6}alkyl-OH, -C_{1-6}alkyl-O-C_{1-6}alkyl, C_{3-6}xycloalkyl, phenyl, C_{2-9}heteroxycloalkyl, và C_{2-9}heteroaryl, trong đó C_{3-6}xycloalkyl, phenyl, C_{2-9}heteroxycloalkyl, và C_{2-9}heteroaryl tuỳ ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ halogen và C_{1-6}alkyl;

mỗi R^9 độc lập được chọn từ C_{1-10}alkyl, C_{1-10}haloalkyl, C_{3-12}xycloalkyl, -C_{1-6}alkyl-C_{3-12}xycloalkyl, phenyl, -C_{1-6}alkyl-phenyl, và C_{2-9}heteroaryl, trong đó phenyl, -C_{1-6}alkyl-phenyl, và C_{2-9}heteroaryl tuỳ ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ halogen và C_{1-6}alkyl;

mỗi R^{10} độc lập được chọn từ H, C_{1-10}alkyl, C_{1-10}haloalkyl, C_{3-12}xycloalkyl, -C_{1-6}alkyl-C_{3-12}xycloalkyl, phenyl, -C_{1-6}alkyl-phenyl, và C_{2-9}heteroaryl, trong đó phenyl, -C_{1-6}alkyl-phenyl, và C_{2-9}heteroaryl tuỳ ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ halogen và C_{1-6}alkyl; và

n bằng 0, 1, 2, 3, hoặc 4;

hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIb), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^1 và R^2 độc lập được chọn từ H và C_{1-6}alkyl. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIb), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó mỗi R^1 và R^2 là H Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIb), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó mỗi R^1 và R^2 là C_{1-6}alkyl. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIb), hoặc muối dược dụng hoặc solvat

của chúng, trong đó mỗi R^1 và R^2 là $-CH_3$. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIb), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^1 và R^2, cùng với nitơ mà chúng được gắn vào, tạo ra vòng heteroxycloalkyl 3, 4, 5 hoặc 6 cạnh tuỳ ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ halogen và C_{1-6}alkyl. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIb), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^1 và R^2, cùng với nitơ mà chúng được gắn vào, tạo ra vòng heteroxycloalkyl 3, 4, 5 hoặc 6 cạnh không được thế. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIb), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^1 và R^2, cùng với nitơ mà chúng được gắn vào, tạo ra vòng heteroxycloalkyl 3 cạnh không được thế. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIb), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^1 và R^2, cùng với nitơ mà chúng được gắn vào, tạo ra vòng heteroxycloalkyl 4 cạnh không được thế. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIb), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^1 và R^2, cùng với nitơ mà chúng được gắn vào, tạo ra vòng heteroxycloalkyl 6 cạnh không được thế. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIb), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^1 và R^2, cùng với nitơ mà chúng được gắn vào, tạo ra vòng heteroxycloalkyl 6 cạnh không được thế.

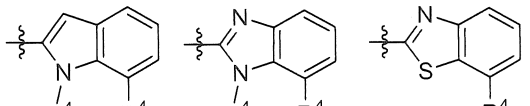
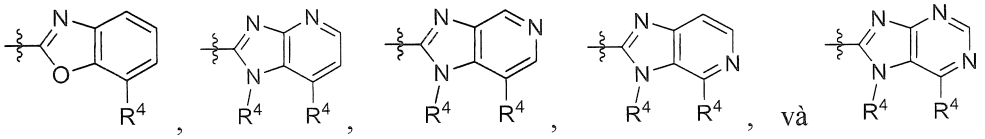
Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIb), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^3 là $-N(H)C(O)OR^5$. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIb), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^3 là $-N(H)C(O)OR^5$ và R^5 được chọn từ C_{1-6}alkyl, -C_{1-6}alkyl-OH, C_{1-6}alkyl-O-C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl-O-$C(O)C_{1-6}$alkyl, C_{2-9}heteroxycloalkyl, -C_{1-6}alkyl-C_{2-9}heteroxycloalkyl, -C_{1-6}alkyl-phenyl, và C_{2-9}heteroaryl. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIb), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^3 là $-N(H)C(O)OR^5$ và R^5 được chọn từ C_{1-6}alkyl, -C_{1-6}alkyl-OH, -C_{1-6}alkyl-O-C_{1-6}alkyl, -C_{1-6}alkyl-C_{2-9}heteroxycloalkyl, và -C_{1-6}alkyl-phenyl. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIb), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^3 là $-N(H)C(O)OR^5$ và R^5 là C_{1-6}alkyl. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIb), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^3 là $-N(H)C(O)OR^5$ và R^5 là $-CH_3$. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIb), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^3 là $-N(H)C(O)OR^5$ và R^5 là -C_{1-6}alkyl-OH. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIb), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^3 là $-N(H)C(O)OR^5$ và R^5 là -C_{1-6}alkyl-O-C_{1-6}alkyl.

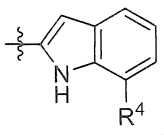
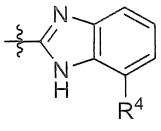
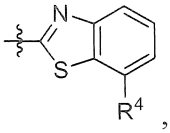
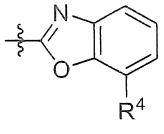
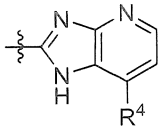
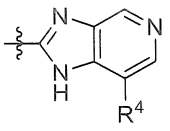
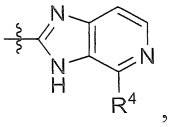
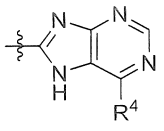
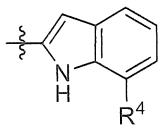
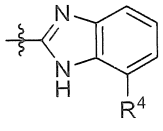
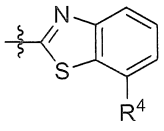
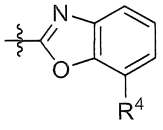
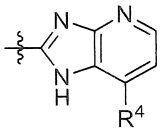
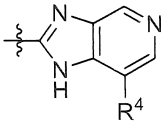
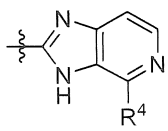
Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIb), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^3 là -N(H)C(O)OR^5 và R^5 là -C_{1-6}alkyl-C_{2-9}heteroxycloalkyl. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIb), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^3 là -N(H)C(O)OR^5 và R^5 là -C_{1-6}alkyl-phenyl. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIb), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^3 là -N(H)C(O)OR^5 và R^5 là -CH_2-phenyl. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIb), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^3 là -OC(O)NR^6R^7. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIb), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^3 là -OC(O)NR^6R^7 và R^3 là -N(H)C(O)NR^6R^7. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIb), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^3 là -OC(O)NR^6R^7 và R^6 và R^7 độc lập được chọn từ H, C_{1-6}alkyl, -C_{1-6}alkyl-OH, -C_{1-6}alkyl-O-C_{1-6}alkyl, và -C_{1-6}alkyl-N(C_{1-6}alkyl)$_2$. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIb), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^3 là -OC(O)NR^6R^7 và R^6 và R^7 độc lập được chọn từ H, C_{1-6}alkyl, -C_{1-6}alkyl-O-C_{1-6}alkyl, và -C_{1-6}alkyl-N(C_{1-6}alkyl)$_2$. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIb), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^3 là -OC(O)NR^6R^7 và R^6 và R^7 độc lập được chọn từ C_{1-6}alkyl. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIb), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^3 là -OC(O)NR^6R^7 và mỗi R^6 và R^7 là -CH_3. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIb), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^3 là -N(H)C(O)R^8. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIb), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^3 là -N(H)C(O)R^8 và R^8 là -C_{1-6}alkyl-OH. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIb), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^3 là -N(H)C(O)R^8 và R^8 là -C_{1-6}alkyl-O-C_{1-6}alkyl. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIb), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^3 là -N(H)C(O)R^8 và R^8 là phenyl tuỳ ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ halogen và C_{1-6}alkyl. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIb), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^3 là -N(H)C(O)R^8 và R^8 là C_{2-9}heteroaryl tuỳ ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ halogen và C_{1-6}alkyl.

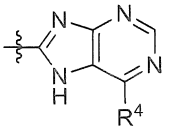
Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIb), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó n bằng 0, 1, 2, hoặc 3. Theo một số phương án, sáng chế đề cập

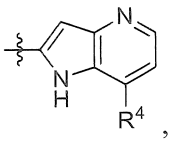
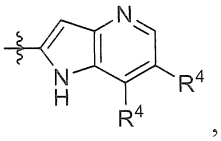
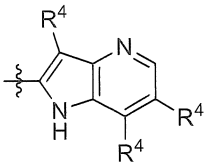
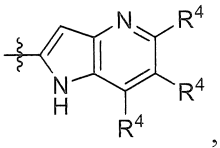
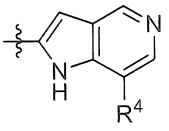
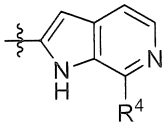
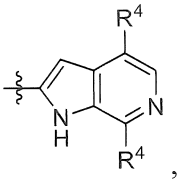
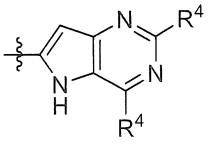
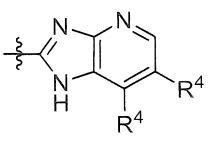
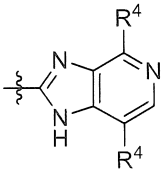
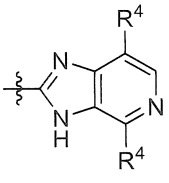
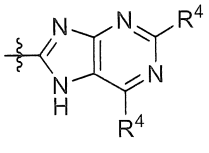
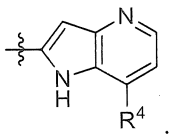
đến hợp chất có công thức (IIb), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó n bằng 0. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIb), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó n bằng 1, 2, hoặc 3. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIb), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó n bằng 1. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIb), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó n bằng 2. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIb), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó n bằng 3. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIb), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó n bằng 4.

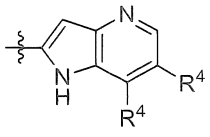
Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIb), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó mỗi R^4 độc lập được chọn từ halogen, $-OR^9$, $-C(O)OR^9$, $-C(O)-C_{1-10}$alkyl, C_{1-10}alkyl, C_{1-10}alkyl-OH, C_{2-10}alkenyl, C_{1-10}haloalkyl, C_{1-10}haloalkyl-OH, C_{2-10}haloalkenyl, C_{3-12}xycloalkyl, $-C_{1-6}$alkyl-C_{3-12}xycloalkyl, phenyl, và $-C_{1-6}$alkyl-phenyl, trong đó phenyl và $-C_{1-6}$alkyl-phenyl tuỳ ý được thế bằng một, hai, hoặc ba nhóm độc lập được chọn từ halogen và C_{1-6}alkyl. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIb), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó mỗi R^4 độc lập được chọn từ halogen, $-OR^9$, $-C(O)OR^9$, C_{1-10}alkyl, C_{1-10}alkyl-OH, C_{1-10}haloalkyl, $-C_{1-6}$alkyl-C_{3-12}xycloalkyl, và $-C_{1-6}$alkyl-phenyl, trong đó $-C_{1-6}$alkyl-phenyl tuỳ ý được thế bằng một hoặc hai halogen. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIb), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó mỗi R^9 độc lập được chọn từ C_{1-10}alkyl, C_{1-10}haloalkyl, $-C_{1-6}$alkyl-C_{3-12}xycloalkyl, phenyl, và $-C_{1-6}$alkyl-phenyl, trong đó phenyl và $-C_{1-6}$alkyl-phenyl tuỳ ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ halogen và C_{1-6}alkyl.

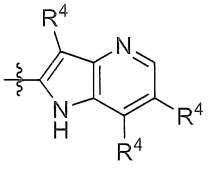
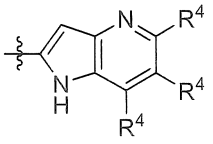
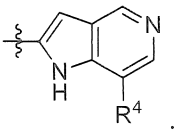
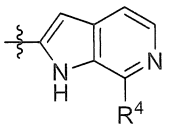
Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIb), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó  được chọn từ  ,  , và . Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIb), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của

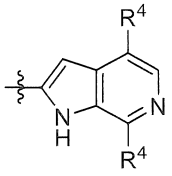
chúng, trong đó (A) được chọn từ  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , và  . Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIb), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó (A) là  . Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIb), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó (A) là  . Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIb), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó (A) là  . Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIb), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó (A) là  . Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIb), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó (A) là  . Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIb), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó (A) là  . Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIb), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó (A) là  . Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIb), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó (A) là  . Theo một số phương án, sáng chế đề cập

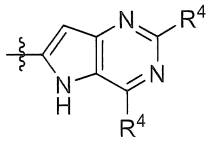
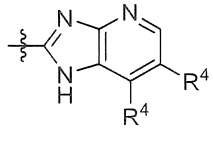
đến hợp chất có công thức (IIb), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó  là  . Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIb), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^4 là C_{1-10}alkyl. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIb), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^4 là C_{1-10}haloalkyl. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIb), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^4 là $-OR^9$. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIb), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^4 là $-OR^9$ và R^9 là $-C_{1-6}$alkyl-phenyl tuỳ ý được thế bằng một hoặc hai halogen.

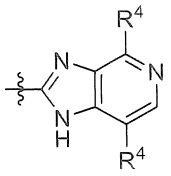
Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIb), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó được chọn từ  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , và  . Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIb), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó là  . Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIb), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó là

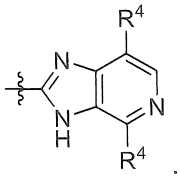
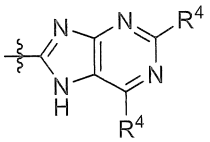


. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIb), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó  là  . Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIb), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó  là  . Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIb), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó  là  . Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIb), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó  là  . Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIb), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó  là



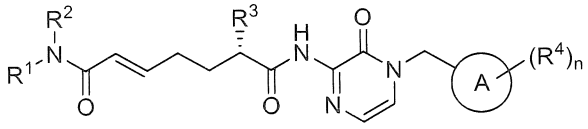
. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIb), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó là  . Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIb), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó là  . Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIb), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó là . Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có

công thức (IIb), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó  là  .

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIb), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó  là  . Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIb), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó  là  .

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIb), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó mỗi R^4 độc lập được chọn từ halogen, $-OR^9$, $-N(R^{10})_2$, C_{1-10}alkyl, C_{2-10}alkenyl, C_{1-10}haloalkyl, và $-C_{1-6}$alkyl-C_{3-12}xycloalkyl. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIb), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó mỗi R^4 độc lập được chọn từ halogen, $-OR^9$, $-N(R^{10})_2$, C_{1-10}alkyl, và C_{1-10}haloalkyl. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIb), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó mỗi R^4 độc lập được chọn từ halogen, $-OR^9$, $-N(R^{10})_2$, C_{1-10}alkyl, và C_{1-10}haloalkyl và mỗi R^9 là C_{1-10}alkyl. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIb), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó mỗi R^4 độc lập được chọn từ halogen, C_{1-10}alkyl, và C_{1-10}haloalkyl. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIb), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó mỗi R^4 độc lập được chọn từ halogen và C_{1-10}alkyl.

Theo một khía cạnh khác, các hợp chất có cấu trúc có công thức (IIc):



Công thức (IIc);

trong đó:


là vòng heteroaryl hai vòng 9 cạnh;

R^1 và R^2 độc lập được chọn từ H, C_{1-6}alkyl, và -C_{1-6}alkyl-OH; hoặc R^1 và R^2, cùng với nitơ mà chúng được gắn vào, tạo ra vòng heteroxycloalkyl 3, 4, 5 hoặc 6 cạnh tuỳ ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ halogen và C_{1-6}alkyl;

R^3 được chọn từ -N(H)C(O)OR^5, -OC(O)NR^6R^7, -N(H)C(O)NR^6R^7, và -N(H)C(O)R^8;

mỗi R^4 độc lập được chọn từ halogen, -CN, -OR^9, -SR^9, -N$(R^{10})_2$, -S(O)R^9, -$S(O)_2R^9$, -$NHS(O)_2R^9$, -$S(O)_2N(R^{10})_2$, -C(O)R^9, -C(O)OR^9, -OC(O)R^9, -C(O)N$(R^{10})_2$, -$OC(O)N(R^{10})_2$, -$NR^{10}C(O)N(R^{10})_2$, -$NR^{10}C(O)R^9$, -$NR^{10}C(O)OR^9$, C_{1-10}alkyl, C_{1-10}alkyl-OH, C_{1-10}alkyl-OR^9, C_{2-10}alkenyl, C_{2-10}alkynyl, C_{1-10}haloalkyl, C_{1-10}haloalkyl-OH, C_{2-10}haloalkenyl, C_{3-12}xycloalkyl, -C_{1-6}alkyl-C_{3-12}xycloalkyl, -C_{2-6}alkenyl-C_{3-12}xycloalkyl, phenyl, -C_{1-6}alkyl-phenyl, -C_{2-6}alkenyl-phenyl, C_{2-9}heteroxycloalkyl, và C_{2-9}heteroaryl, trong đó phenyl, -C_{1-6}alkyl-phenyl, -C_{2-6}alkenyl-phenyl, C_{2-9}heteroxycloalkyl, và C_{2-9}heteroaryl tuỳ ý được thế bằng một, hai, hoặc ba nhóm độc lập được chọn từ halogen và C_{1-6}alkyl;

R^5 được chọn từ C_{1-6}alkyl, -C_{1-6}alkyl-OH, -C_{1-6}alkyl-O-C_{1-6}alkyl, -C_{1-6}alkyl-O-C(O)C_{1-6}alkyl, C_{2-9}heteroxycloalkyl, -C_{1-6}alkyl-C_{2-9}heteroxycloalkyl, phenyl, -C_{1-6}alkyl-phenyl, và C_{2-9}heteroaryl, trong đó C_{2-9}heteroxycloalkyl, -C_{1-6}alkyl-C_{2-9}heteroxycloalkyl, phenyl, -C_{1-6}alkyl-phenyl, và C_{2-9}heteroaryl tuỳ ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ halogen và C_{1-6}alkyl;

R^6 và R^7 độc lập được chọn từ H, C_{1-6}alkyl, -C_{1-6}alkyl-OH, -C_{1-6}alkyl-O-C_{1-6}alkyl, và -C_{1-6}alkyl-N(C_{1-6}alkyl)$_2$; hoặc R^6 và R^7, cùng với nitơ mà chúng được gắn vào, tạo ra vòng heteroxycloalkyl 5 hoặc 6 cạnh tuỳ ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ halogen và C_{1-6}alkyl;

R^8 được chọn từ C_{1-6}alkyl, C_{1-6}haloalkyl, -C_{1-6}alkyl-OH, -C_{1-6}alkyl-O-C_{1-6}alkyl, C_{3-6}xycloalkyl, phenyl, C_{2-9}heteroxycloalkyl, và C_{2-9}heteroaryl, trong đó C_{3-6}xycloalkyl, phenyl, C_{2-9}heteroxycloalkyl, và C_{2-9}heteroaryl tuỳ ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ halogen và C_{1-6}alkyl;

mỗi R^9 độc lập được chọn từ C_{1-10}alkyl, C_{1-10}haloalkyl, C_{3-12}xycloalkyl, -C_{1-6}alkyl-C_{3-12}xycloalkyl, phenyl, -C_{1-6}alkyl-phenyl, và C_{2-9}heteroaryl, trong đó phenyl, -C_{1-6}alkyl-

phenyl, và C_{2-9}heteroaryl tuỳ ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ halogen và C_{1-6}alkyl;

mỗi R^{10} độc lập được chọn từ H, C_{1-10}alkyl, C_{1-10}haloalkyl, C_{3-12}xycloalkyl, -C_{1-6}alkyl-C_{3-12}xycloalkyl, phenyl, -C_{1-6}alkyl-phenyl, và C_{2-9}heteroaryl, trong đó phenyl, -C_{1-6}alkyl-phenyl, và C_{2-9}heteroaryl tuỳ ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ halogen và C_{1-6}alkyl; và

n bằng 0, 1, 2, 3, hoặc 4;

hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIc), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^1 và R^2 độc lập được chọn từ H và C_{1-6}alkyl. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIc), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó mỗi R^1 và R^2 là H. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIc), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó mỗi R^1 và R^2 là C_{1-6}alkyl. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIc), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó mỗi R^1 và R^2 là -CH_3. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIc), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^1 và R^2, cùng với nitơ mà chúng được gắn vào, tạo ra vòng heteroxycloalkyl 3, 4, 5 hoặc 6 cạnh tuỳ ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ halogen và C_{1-6}alkyl. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIc), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^1 và R^2, cùng với nitơ mà chúng được gắn vào, tạo ra vòng heteroxycloalkyl 3, 4, 5 hoặc 6 cạnh không được thế. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIc), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^1 và R^2, cùng với nitơ mà chúng được gắn vào, tạo ra vòng heteroxycloalkyl 3 cạnh không được thế. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIc), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^1 và R^2, cùng với nitơ mà chúng được gắn vào, tạo ra vòng heteroxycloalkyl 4 cạnh không được thế. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIc), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^1 và R^2, cùng với nitơ mà chúng được gắn vào, tạo ra vòng heteroxycloalkyl 6 cạnh không được thế. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIc), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^1 và R^2, cùng với nitơ mà chúng được gắn vào, tạo ra vòng heteroxycloalkyl 6 cạnh không được thế.

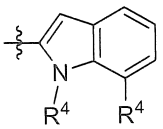
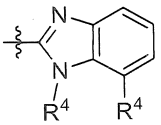
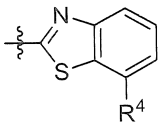
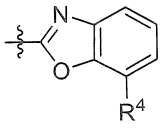
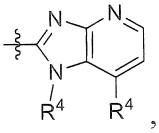
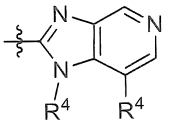
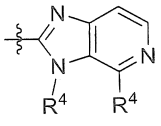
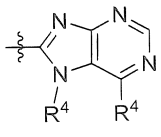
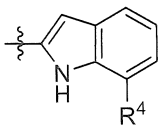
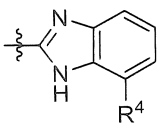
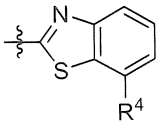
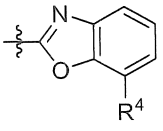
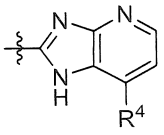
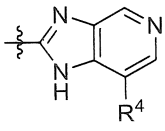
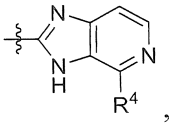
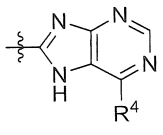
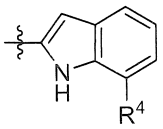
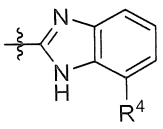
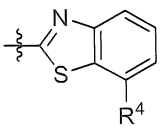
Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIc), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^3 là -N(H)C(O)OR^5. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIc), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^3 là -N(H)C(O)OR^5 và R^5 được chọn từ C_{1-6}alkyl, -C_{1-6}alkyl-OH, C_{1-6}alkyl-O-C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl-O-C(O)C_{1-6}alkyl, C_{2-9}heteroxycloalkyl, -C_{1-6}alkyl-C_{2-9}heteroxycloalkyl, -C_{1-6}alkyl-phenyl, và C_{2-9}heteroaryl. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIc), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^3 là -N(H)C(O)OR^5 và R^5 được chọn từ C_{1-6}alkyl, -C_{1-6}alkyl-OH, -C_{1-6}alkyl-O-C_{1-6}alkyl, -C_{1-6}alkyl-C_{2-9}heteroxycloalkyl, và -C_{1-6}alkyl-phenyl. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIc), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^3 là -N(H)C(O)OR^5 và R^5 là C_{1-6}alkyl. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIc), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^3 là -N(H)C(O)OR^5 và R^5 là -CH_3. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIc), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^3 là -N(H)C(O)OR^5 và R^5 là -C_{1-6}alkyl-OH. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIc), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^3 là -N(H)C(O)OR^5 và R^5 là -C_{1-6}alkyl-O-C_{1-6}alkyl. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIc), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^3 là -N(H)C(O)OR^5 và R^5 là -C_{1-6}alkyl-C_{2-9}heteroxycloalkyl. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIc), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^3 là -N(H)C(O)OR^5 và R^5 là -C_{1-6}alkyl-phenyl. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIc), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^3 là -N(H)C(O)OR^5 và R^5 là -CH_2-phenyl. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIc), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^3 là -OC(O)NR^6R^7. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIc), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^3 là -OC(O)NR^6R^7 và R^3 là -N(H)C(O)NR^6R^7. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIc), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^3 là -OC(O)NR^6R^7 và R^6 và R^7 độc lập được chọn từ H, C_{1-6}alkyl, -C_{1-6}alkyl-OH, -C_{1-6}alkyl-O-C_{1-6}alkyl, và -C_{1-6}alkyl-N(C_{1-6}alkyl)$_2$. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIc), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^3 là -OC(O)NR^6R^7 và R^6 và R^7 độc lập được chọn từ H, C_{1-6}alkyl, -C_{1-6}alkyl-O-C_{1-6}alkyl, và -C_{1-6}alkyl-N(C_{1-6}alkyl)$_2$. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIc), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^3 là -OC(O)NR^6R^7 và R^6 và R^7 độc

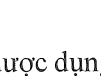
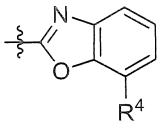
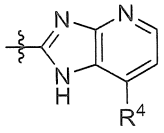
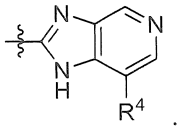
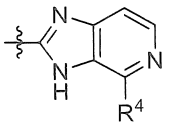
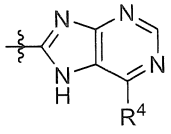
lập được chọn từ C_{1-6}alkyl. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIc), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^3 là -OC(O)NR^6R^7 và mỗi R^6 và R^7 là $-CH_3$. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIc), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^3 là -N(H)C(O)R^8. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIc), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^3 là -N(H)C(O)R^8 và R^8 là -C_{1-6}alkyl-OH. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIc), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^3 là -N(H)C(O)R^8 và R^8 là -C_{1-6}alkyl-O-C_{1-6}alkyl. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIc), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^3 là -N(H)C(O)R^8 và R^8 là phenyl tuỳ ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ halogen và C_{1-6}alkyl. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIc), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^3 là -N(H)C(O)R^8 và R^8 là C_{2-9}heteroaryl tuỳ ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ halogen và C_{1-6}alkyl.

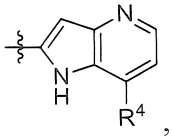
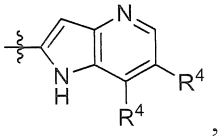
Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIc), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó n bằng 0, 1, 2, hoặc 3. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIc), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó n bằng 0. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIc), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó n bằng 1, 2, hoặc 3. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIc), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó n bằng 1. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIc), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó n bằng 2. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIc), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó n bằng 3. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIc), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó n bằng 4.

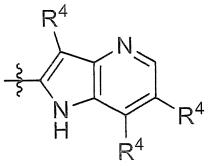
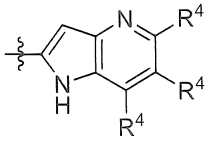
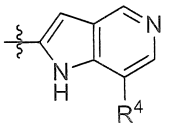
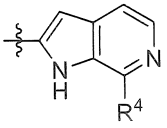
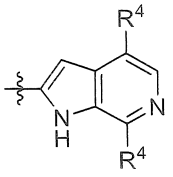
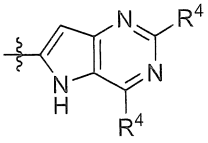
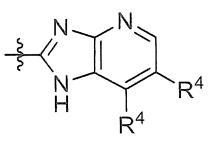
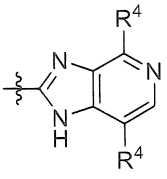
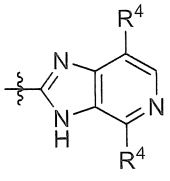
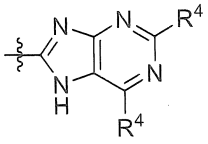
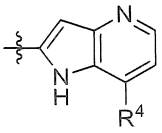
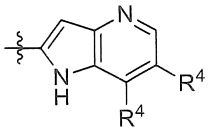
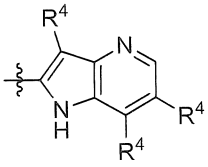
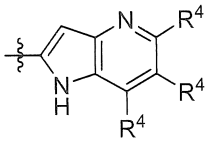
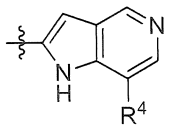
Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIc), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó mỗi R^4 độc lập được chọn từ halogen, -OR^9, -C(O)OR^9, -C(O)-C_{1-10}alkyl, C_{1-10}alkyl, C_{1-10}alkyl-OH, C_{2-10}alkenyl, C_{1-10}haloalkyl, C_{1-10}haloalkyl-OH, C_{2-10}haloalkenyl, C_{3-12}xycloalkyl, -C_{1-6}alkyl-C_{3-12}xycloalkyl, phenyl, và -C_{1-6}alkyl-phenyl, trong đó phenyl và -C_{1-6}alkyl-phenyl tuỳ ý được thế bằng một, hai, hoặc ba nhóm độc lập được chọn từ halogen và C_{1-6}alkyl. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIc), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó mỗi R^4 độc lập được chọn từ halogen, -OR^9,

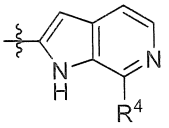
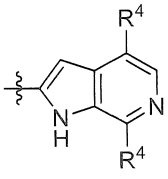
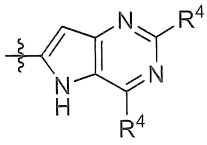
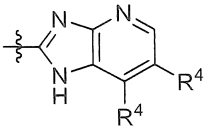
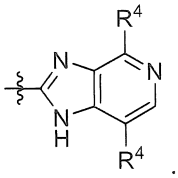
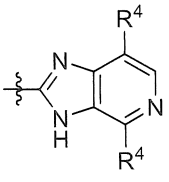
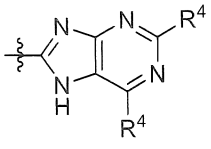
-C(O)OR^9, C_{1-10}alkyl, C_{1-10}alkyl-OH, C_{1-10}haloalkyl, -C_{1-6}alkyl-C_{3-12}xycloalkyl, và -C_{1-6}alkyl-phenyl, trong đó -C_{1-6}alkyl-phenyl tuỳ ý được thế bằng một hoặc hai halogen. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIc), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó mỗi R^9 độc lập được chọn từ C_{1-10}alkyl, C_{1-10}haloalkyl, -C_{1-6}alkyl-C_{3-12}xycloalkyl, phenyl, và -C_{1-6}alkyl-phenyl, trong đó phenyl và -C_{1-6}alkyl-phenyl tuỳ ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ halogen và C_{1-6}alkyl.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIc), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó (A) được chọn từ  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , và  . Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIc), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó (A) được chọn từ  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , và  . Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIc), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó (A) là  . Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIc), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó (A) là  . Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIc), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó (A) là  . Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công

thức (IIc), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó  là  . Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIc), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó  là  . Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIc), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó  là  . Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIc), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó  là  . Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIc), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó  là  . Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIc), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^4 là C_{1-10}alkyl. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIc), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^4 là C_{1-10}haloalkyl. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIc), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^4 là $-OR^9$. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIc), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^4 là $-OR^9$ và R^9 là $-C_{1-6}$alkyl-phenyl tuỳ ý được thế bằng một hoặc hai halogen.

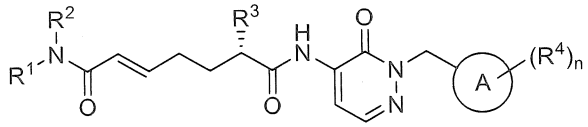
Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIc), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó  được chọn từ  ,  ,

 ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , và  . Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIc), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó  là  . Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIc), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó  là  . Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIc), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó là  . Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIc), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó  là  . Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIc), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó  . Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIc), hoặc muối dược dụng

hoặc solvat của chúng, trong đó  là  . Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIc), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó  là  . Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIc), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó  là  . Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIc), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó  là  . Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIc), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó là  . Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIc), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó  là  . Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIc), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó  là  .

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIc), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó mỗi R^4 độc lập được chọn từ halogen, $-OR^9$, $-N(R^{10})_2$, C_{1-10}alkyl, C_{2-10}alkenyl, C_{1-10}haloalkyl, và $-C_{1-6}$alkyl-C_{3-12}xycloalkyl. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIc), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó mỗi R^4 độc lập được chọn từ halogen, $-OR^9$, $-N(R^{10})_2$, C_{1-10}alkyl, và C_{1-10}haloalkyl. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIc), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó mỗi R^4 độc lập được chọn từ halogen, $-OR^9$, $-N(R^{10})_2$, C_{1-10}alkyl, và C_{1-10}haloalkyl và mỗi R^9 là C_{1-10}alkyl. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIc), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó mỗi R^4 độc lập được chọn từ halogen, C_{1-10}alkyl, và C_{1-10}haloalkyl. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIc), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó mỗi R^4 độc lập được chọn từ halogen và C_{1-10}alkyl.

Theo một khía cạnh khác, các hợp chất có cấu trúc có công thức (IId):



Công thức (IId);

trong đó:

(A) là vòng heteroaryl hai vòng 9 cạnh;

R^1 và R^2 độc lập được chọn từ H, C_{1-6}alkyl, và $-C_{1-6}$alkyl-OH; hoặc R^1 và R^2, cùng với nitơ mà chúng được gắn vào, tạo ra vòng heteroxycloalkyl 3, 4, 5 hoặc 6 cạnh tuỳ ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ halogen và C_{1-6}alkyl;

R^3 được chọn từ $-N(H)C(O)OR^5$, $-OC(O)NR^6R^7$, $-N(H)C(O)NR^6R^7$, và $-N(H)C(O)R^8$;

mỗi R^4 độc lập được chọn từ halogen, -CN, $-OR^9$, $-SR^9$, $-N(R^{10})_2$, $-S(O)R^9$, $-S(O)_2R^9$, $-NHS(O)_2R^9$, $-S(O)_2N(R^{10})_2$, $-C(O)R^9$, $-C(O)OR^9$, $-OC(O)R^9$, $-C(O)N(R^{10})_2$, $-OC(O)N(R^{10})_2$, $-NR^{10}C(O)N(R^{10})_2$, $-NR^{10}C(O)R^9$, $-NR^{10}C(O)OR^9$, C_{1-10}alkyl, C_{1-10}alkyl-OH, C_{1-10}alkyl-OR^9, C_{2-10}alkenyl, C_{2-10}alkynyl, C_{1-10}haloalkyl, C_{1-10}haloalkyl-OH, C_{2-10}haloalkenyl, C_{3-12}xycloalkyl, $-C_{1-6}$alkyl-C_{3-12}xycloalkyl, $-C_{2-6}$alkenyl-C_{3-12}xycloalkyl, phenyl, $-C_{1-6}$alkyl-phenyl, $-C_{2-6}$alkenyl-phenyl, C_{2-9}heteroxycloalkyl, và C_{2-9}heteroaryl, trong đó phenyl, $-C_{1-6}$alkyl-phenyl, $-C_{2-6}$alkenyl-phenyl, C_{2-9}heteroxycloalkyl, và C_{2-}

$_{9}$heteroaryl tuỳ ý được thế bằng một, hai, hoặc ba nhóm độc lập được chọn từ halogen và C_{1-6}alkyl;

R^5 được chọn từ C_{1-6}alkyl, -C_{1-6}alkyl-OH, -C_{1-6}alkyl-O-C_{1-6}alkyl, -C_{1-6}alkyl-O-C(O)C_{1-6}alkyl, C_{2-9}heteroxycloalkyl, -C_{1-6}alkyl-C_{2-9}heteroxycloalkyl, phenyl, -C_{1-6}alkyl-phenyl, và C_{2-9}heteroaryl, trong đó C_{2-9}heteroxycloalkyl, -C_{1-6}alkyl-C_{2-9}heteroxycloalkyl, phenyl, -C_{1-6}alkyl-phenyl, và C_{2-9}heteroaryl tuỳ ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ halogen và C_{1-6}alkyl;

R^6 và R^7 độc lập được chọn từ H, C_{1-6}alkyl, -C_{1-6}alkyl-OH, -C_{1-6}alkyl-O-C_{1-6}alkyl, và -C_{1-6}alkyl-N(C_{1-6}alkyl)$_2$; hoặc R^6 và R^7, cùng với nitơ mà chúng được gắn vào, tạo ra vòng heteroxycloalkyl 5 hoặc 6 cạnh tuỳ ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ halogen và C_{1-6}alkyl;

R^8 được chọn từ C_{1-6}alkyl, C_{1-6}haloalkyl, -C_{1-6}alkyl-OH, -C_{1-6}alkyl-O-C_{1-6}alkyl, C_{3-6}xycloalkyl, phenyl, C_{2-9}heteroxycloalkyl, và C_{2-9}heteroaryl, trong đó C_{3-6}xycloalkyl, phenyl, C_{2-9}heteroxycloalkyl, và C_{2-9}heteroaryl tuỳ ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ halogen và C_{1-6}alkyl;

mỗi R^9 độc lập được chọn từ C_{1-10}alkyl, C_{1-10}haloalkyl, C_{3-12}xycloalkyl, -C_{1-6}alkyl-C_{3-12}xycloalkyl, phenyl, -C_{1-6}alkyl-phenyl, và C_{2-9}heteroaryl, trong đó phenyl, -C_{1-6}alkyl-phenyl, và C_{2-9}heteroaryl tuỳ ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ halogen và C_{1-6}alkyl;

mỗi R^{10} độc lập được chọn từ H, C_{1-10}alkyl, C_{1-10}haloalkyl, C_{3-12}xycloalkyl, -C_{1-6}alkyl-C_{3-12}xycloalkyl, phenyl, -C_{1-6}alkyl-phenyl, và C_{2-9}heteroaryl, trong đó phenyl, -C_{1-6}alkyl-phenyl, và C_{2-9}heteroaryl tuỳ ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ halogen và C_{1-6}alkyl; và

n bằng 0, 1, 2, 3, hoặc 4;

hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IId), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^1 và R^2 độc lập được chọn từ H và C_{1-6}alkyl. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IId), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^1 và R^2 mỗi là H Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IId), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó mỗi R^1 và R^2 là C_{1-6}alkyl. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IId), hoặc muối dược dụng hoặc solvat

của chúng, trong đó mỗi R^1 và R^2 là $-CH_3$. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IId), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^1 và R^2, cùng với nitơ mà chúng được gắn vào, tạo ra vòng heteroxycloalkyl 3, 4, 5 hoặc 6 cạnh tuỳ ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ halogen và C_{1-6}alkyl. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IId), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^1 và R^2, cùng với nitơ mà chúng được gắn vào, tạo ra vòng heteroxycloalkyl 3, 4, 5 hoặc 6 cạnh không được thế. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IId), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^1 và R^2, cùng với nitơ mà chúng được gắn vào, tạo ra vòng heteroxycloalkyl 3 cạnh không được thế. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IId), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^1 và R^2, cùng với nitơ mà chúng được gắn vào, tạo ra vòng heteroxycloalkyl 4 cạnh không được thế. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IId), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^1 và R^2, cùng với nitơ mà chúng được gắn vào, tạo ra vòng heteroxycloalkyl 6 cạnh không được thế. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IId), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^1 và R^2, cùng với nitơ mà chúng được gắn vào, tạo ra vòng heteroxycloalkyl 6 cạnh không được thế.

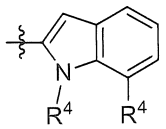
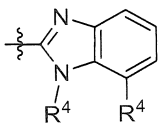
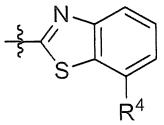
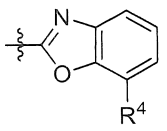
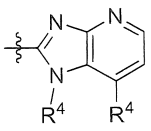
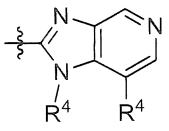
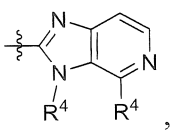
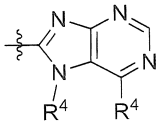
Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IId), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^3 là $-N(H)C(O)OR^5$. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IId), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^3 là $-N(H)C(O)OR^5$ và R^5 được chọn từ C_{1-6}alkyl, -C_{1-6}alkyl-OH, C_{1-6}alkyl-O-C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl-O-$C(O)C_{1-6}$alkyl, C_{2-9}heteroxycloalkyl, -C_{1-6}alkyl-C_{2-9}heteroxycloalkyl, -C_{1-6}alkyl-phenyl, và C_{2-9}heteroaryl. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IId), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^3 là $-N(H)C(O)OR^5$ và R^5 được chọn từ C_{1-6}alkyl, -C_{1-6}alkyl-OH, -C_{1-6}alkyl-O-C_{1-6}alkyl, -C_{1-6}alkyl-C_{2-9}heteroxycloalkyl, và -C_{1-6}alkyl-phenyl. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IId), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^3 là $-N(H)C(O)OR^5$ và R^5 là C_{1-6}alkyl. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IId), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^3 là $-N(H)C(O)OR^5$ và R^5 là $-CH_3$. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IId), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^3 là $-N(H)C(O)OR^5$ và R^5 là -C_{1-6}alkyl-OH. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IId), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^3 là $-N(H)C(O)OR^5$ và R^5 là -C_{1-6}alkyl-O-C_{1-6}alkyl.

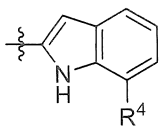
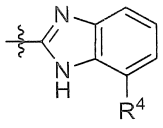
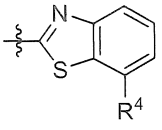
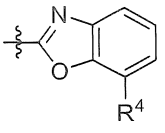
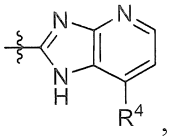
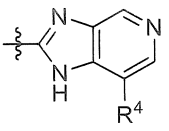
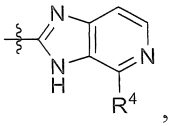
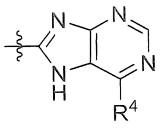
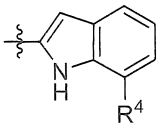
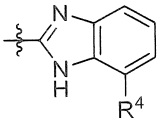
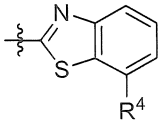
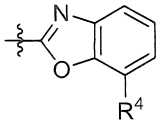
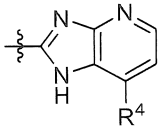
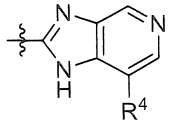
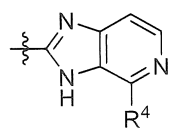
Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IId), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^3 là -N(H)C(O)OR^5 và R^5 là -C_{1-6}alkyl-C_{2-9}heteroxycloalkyl. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IId), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^3 là -N(H)C(O)OR^5 và R^5 là -C_{1-6}alkyl-phenyl. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IId), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^3 là -N(H)C(O)OR^5 và R^5 là -CH_2-phenyl. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IId), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^3 là -OC(O)NR^6R^7. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IId), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^3 là -OC(O)NR^6R^7 và R^3 là -N(H)C(O)NR^6R^7. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IId), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^3 là -OC(O)NR^6R^7 và R^6 và R^7 độc lập được chọn từ H, C_{1-6}alkyl, -C_{1-6}alkyl-OH, -C_{1-6}alkyl-O-C_{1-6}alkyl, và -C_{1-6}alkyl-N(C_{1-6}alkyl)$_2$. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IId), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^3 là -OC(O)NR^6R^7 và R^6 và R^7 độc lập được chọn từ H, C_{1-6}alkyl, -C_{1-6}alkyl-O-C_{1-6}alkyl, và -C_{1-6}alkyl-N(C_{1-6}alkyl)$_2$. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IId), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^3 là -OC(O)NR^6R^7 và R^6 và R^7 độc lập được chọn từ C_{1-6}alkyl. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IId), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^3 là -OC(O)NR^6R^7 và mỗi R^6 và R^7 là -CH_3. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IId), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^3 là -N(H)C(O)R^8. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IId), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^3 là -N(H)C(O)R^8 và R^8 là -C_{1-6}alkyl-OH. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IId), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^3 là -N(H)C(O)R^8 và R^8 là -C_{1-6}alkyl-O-C_{1-6}alkyl. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IId), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^3 là -N(H)C(O)R^8 và R^8 là phenyl tuỳ ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ halogen và C_{1-6}alkyl. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IId), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^3 là -N(H)C(O)R^8 và R^8 là C_{2-9}heteroaryl tuỳ ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ halogen và C_{1-6}alkyl.

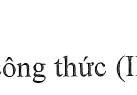
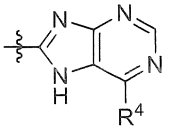
Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IId), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó n bằng 0, 1, 2, hoặc 3. Theo một số phương án, sáng chế đề cập

đến hợp chất có công thức (IId), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó n bằng 0. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IId), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó n bằng 1, 2, hoặc 3. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IId), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó n bằng 1. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IId), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó n bằng 2. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IId), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó n bằng 3. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IId), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó n bằng 4.

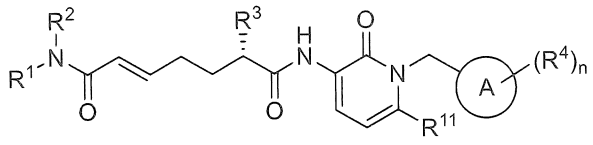
Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IId), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó mỗi R^4 độc lập được chọn từ halogen, $-OR^9$, $-C(O)OR^9$, $-C(O)-C_{1-10}$alkyl, C_{1-10}alkyl, C_{1-10}alkyl-OH, C_{2-10}alkenyl, C_{1-10}haloalkyl, C_{1-10}haloalkyl-OH, C_{2-10}haloalkenyl, C_{3-12}xycloalkyl, $-C_{1-6}$alkyl-C_{3-12}xycloalkyl, phenyl, và $-C_{1-6}$alkyl-phenyl, trong đó phenyl và $-C_{1-6}$alkyl-phenyl tuỳ ý được thế bằng một, hai, hoặc ba nhóm độc lập được chọn từ halogen và C_{1-6}alkyl. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IId), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó mỗi R^4 độc lập được chọn từ halogen, $-OR^9$, $-C(O)OR^9$, C_{1-10}alkyl, C_{1-10}alkyl-OH, C_{1-10}haloalkyl, $-C_{1-6}$alkyl-C_{3-12}xycloalkyl, và $-C_{1-6}$alkyl-phenyl, trong đó $-C_{1-6}$alkyl-phenyl tuỳ ý được thế bằng một hoặc hai halogen. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IId), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó mỗi R^9 độc lập được chọn từ C_{1-10}alkyl, C_{1-10}haloalkyl, $-C_{1-6}$alkyl-C_{3-12}xycloalkyl, phenyl, và $-C_{1-6}$alkyl-phenyl, trong đó phenyl và $-C_{1-6}$alkyl-phenyl tuỳ ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ halogen và C_{1-6}alkyl.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IId), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó được chọn từ  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , và  . Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IId), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của

chúng, trong đó (A) được chọn từ  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , và  . Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IId), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó (A) là  . Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IId), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó (A) là  . Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IId), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó (A) là  . Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IId), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó (A) là  . Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IId), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó (A) là  . Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IId), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó (A) là  . Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IId), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó (A) là  .

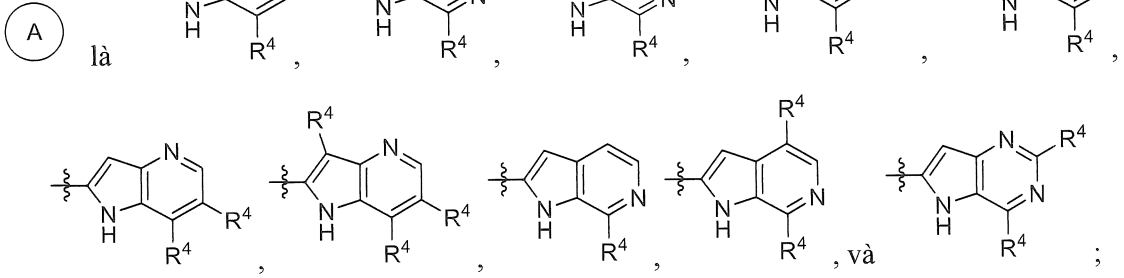
đến hợp chất có công thức (IId), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó  là  . Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IId), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^4 là C_{1-10}alkyl. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IId), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^4 là C_{1-10}haloalkyl. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IId), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^4 là $-OR^9$. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IId), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^4 là $-OR^9$ và R^9 là $-C_{1-6}$alkyl-phenyl tuỳ ý được thế bằng một hoặc hai halogen.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có cấu trúc có công thức (IIe):



Công thức (IIe);

trong đó:



R^1 và R^2 độc lập được chọn từ C_{1-6}alkyl;

R^3 được chọn từ $-N(H)C(O)OR^5$ và $-OC(O)NR^6R^7$;

mỗi R^4 độc lập được chọn từ halogen, $-OR^9$, $-N(R^{10})_2$, C_{1-10}alkyl, C_{2-10}alkenyl, C_{2-10}alkynyl, C_{1-10}haloalkyl, C_{3-12}xycloalkyl, và $-C_{1-6}$alkyl-C_{3-12}xycloalkyl;

R^5 là C_{1-6}alkyl;

R^6 và R^7 độc lập được chọn từ C_{1-6}alkyl;

mỗi R^9 độc lập được chọn từ C_{1-10}alkyl, C_{1-10}haloalkyl, và -C_{1-6}alkyl-phenyl;

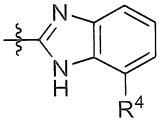
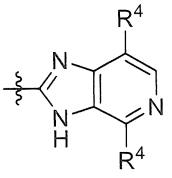
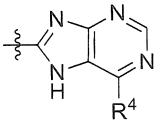
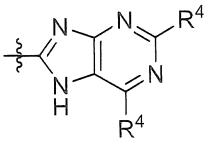
mỗi R^{10} độc lập được chọn từ H và C_{1-10}alkyl; và

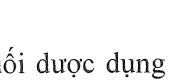
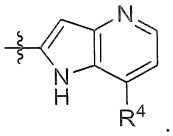
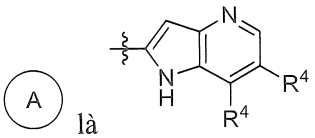
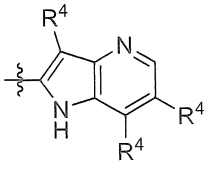
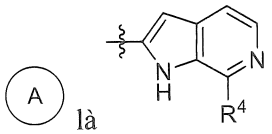
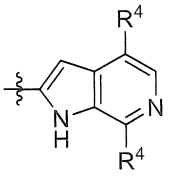
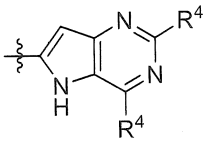
R^{11} được chọn từ H, halogen, C_{1-6}alkyl, và C_{1-6}haloalkyl;

hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIe), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó mỗi R^1 và R^2 là -CH_3.

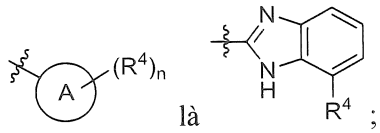
Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIe), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^3 là -N(H)C(O)OR^5. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIe), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^3 là -N(H)C(O)OR^5 và R^5 là -CH_3. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIe), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^3 là -OC(O)NR^6R^7. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIe), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^3 là -OC(O)NR^6R^7 và mỗi R^6 và R^7 là -CH_3.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIe), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó A là  . Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIe), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó A là  . Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIe), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó A là  . Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIe), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó A là  . Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có

công thức (IIe), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó  là  . Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIe), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó  là . Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIe), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó  là  . Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIe), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó  là . Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIe), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó  là . Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIe), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó  là . Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIe), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó mỗi R^4 độc lập được chọn từ halogen, $-OR^9$, $-N(R^{10})_2$, C_{1-10}alkyl, C_{2-10}alkenyl, C_{1-10}haloalkyl, và $-C_{1-6}$alkyl-C_{3-12}xycloalkyl. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIe), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó mỗi R^4 độc lập được chọn từ halogen, $-OR^9$, $-N(R^{10})_2$, C_{1-10}alkyl, và C_{1-10}haloalkyl. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIe), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó mỗi R^4 độc lập được chọn từ halogen, $-OR^9$, $-N(R^{10})_2$, C_{1-10}alkyl, và C_{1-10}haloalkyl

và mỗi R^9 là C_{1-10}alkyl. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIe), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó mỗi R^4 độc lập được chọn từ halogen, C_{1-10}alkyl, và C_{1-10}haloalkyl. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IIe), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó mỗi R^4 độc lập được chọn từ halogen và C_{1-10}alkyl.

Được mô tả ở đây là hợp chất có công thức (IIe), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó:



là ;

R^1 và R^2 độc lập được chọn từ C_{1-6}alkyl;

R^3 được chọn từ -N(H)C(O)OR^5 và -OC(O)NR^6R^7;

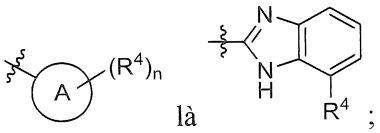
R^4 là C_{1-10}alkyl;

R^5 là C_{1-6}alkyl;

R^6 và R^7 độc lập được chọn từ C_{1-6}alkyl; và

R^{11} được chọn từ H, halogen, và C_{1-6}alkyl.

Được mô tả ở đây là hợp chất có công thức (IIe), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó:



là ;

R^1 và R^2 độc lập được chọn từ C_{1-6}alkyl;

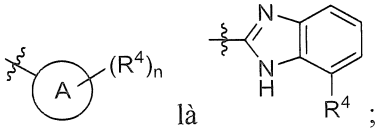
R^3 là -N(H)C(O)OR^5;

R^4 là C_{1-10}alkyl;

R^5 là C_{1-6}alkyl; và

R^{11} là H.

Được mô tả ở đây là hợp chất có công thức (IIe), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó:



là ;

R^1 và R^2 độc lập được chọn từ C_{1-6}alkyl;

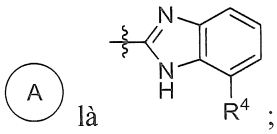
R^3 là -N(H)C(O)OR^5;

R^4 là C_{1-10}alkyl;

R^5 là C_{1-6}alkyl; và

R^{11} là halogen.

Được mô tả ở đây là hợp chất có công thức (IIe), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó:



;

R^1 và R^2 độc lập được chọn từ C_{1-6}alkyl;

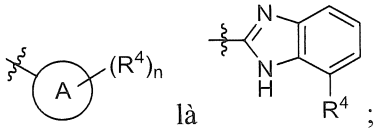
R^3 là -N(H)C(O)OR^5;

R^4 là C_{1-10}alkyl;

R^5 là C_{1-6}alkyl; và

R^{11} là C_{1-6}alkyl.

Được mô tả ở đây là hợp chất có công thức (IIe), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó:



;

R^1 và R^2 độc lập được chọn từ C_{1-6}alkyl;

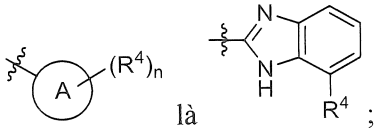
R^3 là -OC(O)NR^6R^7;

R^4 là C_{1-10}alkyl;

R^6 và R^7 độc lập được chọn từ C_{1-6}alkyl; và

R^{11} được chọn từ H, halogen, và C_{1-6}alkyl.

Được mô tả ở đây là hợp chất có công thức (IIe), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó:



;

R^1 và R^2 độc lập được chọn từ C_{1-6}alkyl;

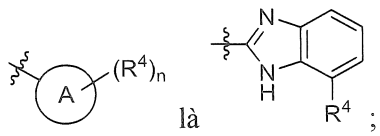
R^3 là -OC(O)NR^6R^7;

R^4 là C_{1-10}alkyl;

R^6 và R^7 độc lập được chọn từ C_{1-6}alkyl; và

R^{11} là H.

Được mô tả ở đây là hợp chất có công thức (IIe), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó:



là ;

R^1 và R^2 độc lập được chọn từ C_{1-6}alkyl;

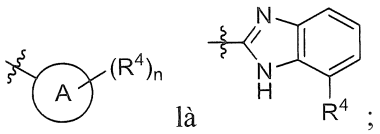
R^3 là -OC(O)NR^6R^7;

R^4 là C_{1-10}alkyl;

R^6 và R^7 độc lập được chọn từ C_{1-6}alkyl; và

R^{11} là halogen.

Được mô tả ở đây là hợp chất có công thức (IIe), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó:



là ;

R^1 và R^2 độc lập được chọn từ C_{1-6}alkyl;

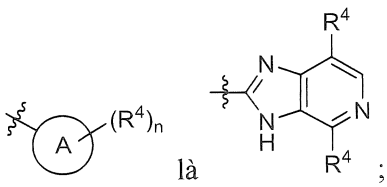
R^3 là -OC(O)NR^6R^7;

R^4 là C_{1-10}alkyl;

R^6 và R^7 độc lập được chọn từ C_{1-6}alkyl; và

R^{11} là C_{1-6}alkyl.

Được mô tả ở đây là hợp chất có công thức (IIe), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó:



là ;

R^1 và R^2 độc lập được chọn từ C_{1-6}alkyl;

R^3 được chọn từ -N(H)C(O)OR^5 và -OC(O)NR^6R^7;

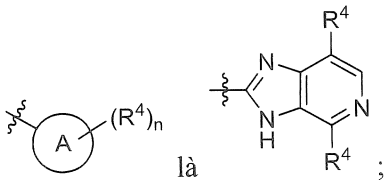
mỗi R^4 độc lập được chọn từ halogen và C_{1-10}alkyl;

R^5 là C_{1-6}alkyl;

R^6 và R^7 độc lập được chọn từ C_{1-6}alkyl; và

R^{11} được chọn từ H, halogen, và C_{1-6}alkyl.

Được mô tả ở đây là hợp chất có công thức (IIe), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó:



;

R^1 và R^2 độc lập được chọn từ C_{1-6}alkyl;

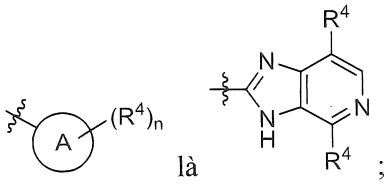
R^3 là -N(H)C(O)OR^5;

mỗi R^4 độc lập được chọn từ halogen và C_{1-10}alkyl;

R^5 là C_{1-6}alkyl; và

R^{11} được chọn từ H, halogen, và C_{1-6}alkyl.

Được mô tả ở đây là hợp chất có công thức (IIe), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó:



;

R^1 và R^2 độc lập được chọn từ C_{1-6}alkyl;

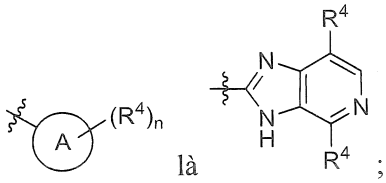
R^3 là -N(H)C(O)OR^5;

mỗi R^4 độc lập được chọn từ halogen và C_{1-10}alkyl;

R^5 là C_{1-6}alkyl; và

R^{11} là H.

Được mô tả ở đây là hợp chất có công thức (IIe), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó:



;

R^1 và R^2 độc lập được chọn từ C_{1-6}alkyl;

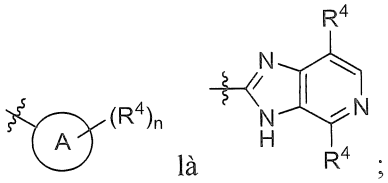
R^3 là -N(H)C(O)OR^5;

mỗi R^4 độc lập được chọn từ halogen và C_{1-10}alkyl;

R^5 là C_{1-6}alkyl; và

R^{11} là halogen.

Được mô tả ở đây là hợp chất có công thức (IIe), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó:



;

R^1 và R^2 độc lập được chọn từ C_{1-6}alkyl;

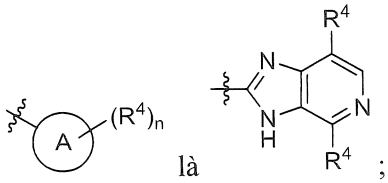
R^3 là -N(H)C(O)OR^5;

mỗi R^4 độc lập được chọn từ halogen và C_{1-10}alkyl;

R^5 là C_{1-6}alkyl; và

R^{11} là C_{1-6}alkyl.

Được mô tả ở đây là hợp chất có công thức (IIe), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó:



;

R^1 và R^2 độc lập được chọn từ C_{1-6}alkyl;

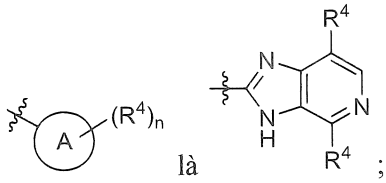
R^3 là -OC(O)NR^6R^7;

mỗi R^4 độc lập được chọn từ halogen và C_{1-10}alkyl;

R^6 và R^7 độc lập được chọn từ C_{1-6}alkyl; và

R^{11} được chọn từ H, halogen, và C_{1-6}alkyl.

Được mô tả ở đây là hợp chất có công thức (IIe), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó:



;

R^1 và R^2 độc lập được chọn từ C_{1-6}alkyl;

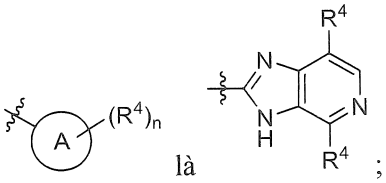
R^3 là -OC(O)NR^6R^7;

mỗi R^4 độc lập được chọn từ halogen và C_{1-10}alkyl;

R^6 và R^7 độc lập được chọn từ C_{1-6}alkyl; và

R^{11} là H.

Được mô tả ở đây là hợp chất có công thức (IIe), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó:



;

R^1 và R^2 độc lập được chọn từ C_{1-6}alkyl;

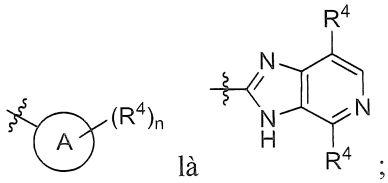
R^3 là -OC(O)NR^6R^7;

mỗi R^4 độc lập được chọn từ halogen và C_{1-10}alkyl;

R^6 và R^7 độc lập được chọn từ C_{1-6}alkyl; và

R^{11} là halogen.

Được mô tả ở đây là hợp chất có công thức (IIe), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó:



;

R^1 và R^2 độc lập được chọn từ C_{1-6}alkyl;

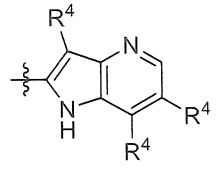
R^3 là -OC(O)NR^6R^7;

mỗi R^4 độc lập được chọn từ halogen và C_{1-10}alkyl;

R^6 và R^7 độc lập được chọn từ C_{1-6}alkyl; và

R^{11} là C_{1-6}alkyl.

Được mô tả ở đây là hợp chất có công thức (IIe), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó:

A là  ;

R^1 và R^2 độc lập được chọn từ C_{1-6}alkyl;

R^3 được chọn từ -N(H)C(O)OR^5 và -OC(O)NR^6R^7;

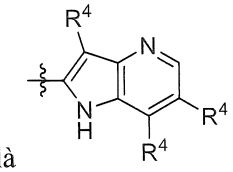
mỗi R^4 độc lập được chọn từ halogen và C_{1-10}alkyl;

R^5 là C_{1-6}alkyl;

R^6 và R^7 độc lập được chọn từ C_{1-6}alkyl; và

R^{11} được chọn từ H, halogen, và C_{1-6}alkyl.

Được mô tả ở đây là hợp chất có công thức (IIe), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó:

A là  ;

R^1 và R^2 độc lập được chọn từ C_{1-6}alkyl;

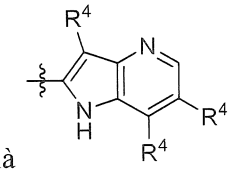
R^3 là -N(H)C(O)OR^5;

mỗi R^4 độc lập được chọn từ halogen và C_{1-10}alkyl;

R^5 là C_{1-6}alkyl; và

R^{11} được chọn từ H, halogen, và C_{1-6}alkyl.

Được mô tả ở đây là hợp chất có công thức (IIe), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó:

A là  ;

R^1 và R^2 độc lập được chọn từ C_{1-6}alkyl;

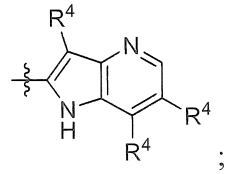
R^3 là -N(H)C(O)OR^5;

mỗi R^4 độc lập được chọn từ halogen và C_{1-10}alkyl;

R^5 là C_{1-6}alkyl; và

R^{11} là H.

Được mô tả ở đây là hợp chất có công thức (IIe), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó:

A là  ;

R^1 và R^2 độc lập được chọn từ C_{1-6}alkyl;

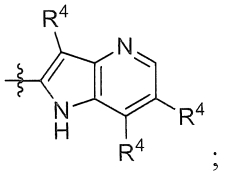
R^3 là -N(H)C(O)OR^5;

mỗi R^4 độc lập được chọn từ halogen và C_{1-10}alkyl;

R^5 là C_{1-6}alkyl; và

R^{11} là halogen.

Được mô tả ở đây là hợp chất có công thức (IIe), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó:

A là  ;

R^1 và R^2 độc lập được chọn từ C_{1-6}alkyl;

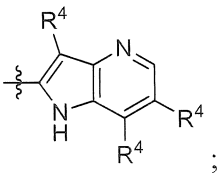
R^3 là -N(H)C(O)OR^5;

mỗi R^4 độc lập được chọn từ halogen và C_{1-10}alkyl;

R^5 là C_{1-6}alkyl; và

R^{11} là C_{1-6}alkyl.

Được mô tả ở đây là hợp chất có công thức (IIe), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó:

A là  ;

R^1 và R^2 độc lập được chọn từ C_{1-6}alkyl;

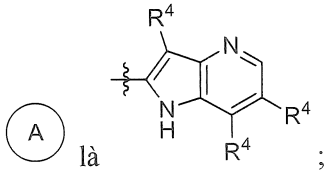
R^3 là -OC(O)NR^6R^7;

mỗi R^4 độc lập được chọn từ halogen và C_{1-10}alkyl;

R^6 và R^7 độc lập được chọn từ C_{1-6}alkyl; và

R^{11} được chọn từ H, halogen, và C_{1-6}alkyl.

Được mô tả ở đây là hợp chất có công thức (IIe), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó:



;

R^1 và R^2 độc lập được chọn từ C_{1-6}alkyl;

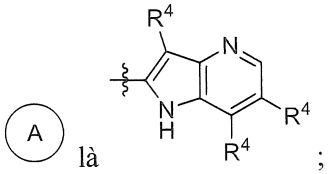
R^3 là -OC(O)NR^6R^7;

mỗi R^4 độc lập được chọn từ halogen và C_{1-10}alkyl;

R^6 và R^7 độc lập được chọn từ C_{1-6}alkyl; và

R^{11} là H.

Được mô tả ở đây là hợp chất có công thức (IIe), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó:



;

R^1 và R^2 độc lập được chọn từ C_{1-6}alkyl;

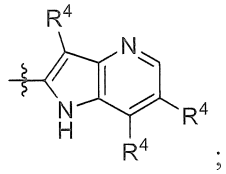
R^3 là -OC(O)NR^6R^7;

mỗi R^4 độc lập được chọn từ halogen và C_{1-10}alkyl;

R^6 và R^7 độc lập được chọn từ C_{1-6}alkyl; và

R^{11} là halogen.

Được mô tả ở đây là hợp chất có công thức (IIe), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó:

A là  ;

R^1 và R^2 độc lập được chọn từ C_{1-6}alkyl;

R^3 là -OC(O)NR^6R^7;

mỗi R^4 độc lập được chọn từ halogen và C_{1-10}alkyl;

R^6 và R^7 độc lập được chọn từ C_{1-6}alkyl; và

R^{11} là C_{1-6}alkyl.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất được chọn từ:

tert-butyl 2-[[3-[[(E,2S)-7-(dimetylamin)-2-(metoxycarbonylamino)-7-oxo-hept-5-enoyl]amino]-2-oxo-1-pyridyl]metyl]-4-isobutyl-benzimitazol-1-carboxylat; metyl N-[(E,1S)-6-(dimetylamin)-1-[[1-[(4-isobutyl-1H-benzimitazol-2-yl)metyl]-2-oxo-3-pyridyl]carbamoyl]-6-oxo-hex-4-enyl]carbamat; tert-butyl (S,E)-2-((3-(7-amino-2-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-4-isobutyl-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxylat; benzyl (S,E)-(7-amino-1-((1-((4-isobutyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat; tert-butyl (S,E)-2-((3-(7-amino-2-((metoxycarbonyl)amino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-4-isobutyl-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxylat; metyl (S,E)-(7-amino-1-((1-((4-isobutyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat; tert-butyl (S,E)-2-((3-(2-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-7-(dimetylamin)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-4-isobutyl-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxylat; benzyl (S,E)-(7-(dimetylamin)-1-((1-((4-isobutyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat; tert-butyl 2-((3-((2S,E)-7-amino-7-oxo-2-((((tetrahydrofuran-3-yl)oxy)carbonyl)amino)hept-5-enamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-4-isobutyl-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxylat; (tetrahydrofuran-3-yl)metyl ((S,E)-7-(dimetylamin)-1-((1-((4-isobutyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat; tetrahydrofuran-3-yl ((S,E)-7-amino-1-((1-((4-isobutyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat; tert-butyl 2-((3-((2S,E)-7-amino-7-oxo-2-((((tetrahydrofuran-3-yl)metoxy)carbonyl)amino)hept-5-enamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-4-isobutyl-1H-

benzo[d]imidazol-1-carboxylat; (tetrahydrofuran-3-yl)metyl ((S,E)-7-amino-1-((1-((4-isobutyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat; 2-hydroxyetyl (S,E)-(7-(dimetylamin)-1-((1-((4-isobutyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat; tert-butyl (S,E)-4-isobutyl-2-((3-(2-((metoxycarbonyl)amino)-7-(metylamino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxylat; metyl (S,E)-(1-((1-((4-isobutyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(metylamino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat; tert-butyl (S,E)-2-((3-(7-(dimetylamin)-2-((dimetylcarbamoyl)oxy)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-4-isobutyl-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxylat; (S,E)-7-(dimetylamin)-1-((1-((7-isobutyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat; (S,E)-1-((1-((5,6-diflo-7-isobutyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat; tert-butyl (S,E)-2-((3-(7-(dimetylamin)-2-((dimetylcarbamoyl)oxy)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-5,6-diflo-4-isobutyl-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxylat; metyl (S,E)-(1-((1-((5,6-diflo-7-isobutyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat; tert-butyl (S,E)-2-((3-(7-(dimetylamin)-2-((metoxycarbonyl)amino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-5,6-diflo-4-isobutyl-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxylat; (S,E)-7-(dimetylamin)-1-((1-((5-flo-7-isobutyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat; tert-butyl (S,E)-2-((3-(7-(dimetylamin)-2-((dimetylcarbamoyl)oxy)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-6-flo-4-isobutyl-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxylat; metyl (S,E)-(7-(dimetylamin)-1-((1-((6-flo-4-isobutyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat; (S,E)-6-(3,3-dimetylureido)-N7-(1-((5-flo-7-isobutyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)-N1,N1-dimetylhept-2-enediamit; tert-butyl (S,E)-2-((3-(7-(dimetylamin)-2-(3,3-dimetylureido)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-6-flo-4-isobutyl-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxylat; metyl (R,E)-(7-(dimetylamin)-1-((1-((4-isobutyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat; tert-butyl (S,E)-2-((3-(7-(dimetylamin)-2-(3,3-dimetylureido)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-4-isobutyl-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxylat; (S,E)-6-(3,3-dimetylureido)-N7-(1-((4-isobutyl-1H-

benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)-N1,N1-dimetylhept-2-enediamit; tert-butyl (S,E)-2-((3-(7-(dimetylamin)-2-(3-(2-metoxyetyl)-3-metylureido)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-6-flo-4-isobutyl-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxylat; (S,E)-N7-(1-((5-flo-7-isobutyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)-6-(3-(2-metoxyetyl)-3-metylureido)-N1,N1-dimetylhept-2-enediamit; tert-butyl (S,E)-2-((3-(7-(dimetylamin)-2-((metoxycarbonyl)amino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-4-isobutyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-carboxylat; tert-butyl (S,E)-2-((3-(7-(dimetylamin)-2-((metoxycarbonyl)amino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-7-isobutyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-carboxylat; metyl (S,E)-(7-(dimetylamin)-1-((1-((7-isobutyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat; metyl (S,E)-(7-(dimetylamin)-1-((1-((4-isobutyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat; metyl (S,E)-(7-(dimetylamin)-1-((1-((6-isobutyl-2-metyl-9H-purin-8-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat; tert-butyl (S,E)-8-((3-(7-(dimetylamin)-2-((metoxycarbonyl)amino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-6-isobutyl-2-metyl-9H-purin-9-carboxylat; metyl (S,E)-(1-((1-((6-(2-xyclopropyletyl)-9H-purin-8-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat; metyl (S,E)-(7-(dimetylamin)-1,7-dioxo-1-((2-oxo-1-((6-pentyl-9H-purin-8-yl)metyl)-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)hept-5-en-2-yl)carbamat; metyl N-[(E,1S)-6-(dimetylamin)-1-[[1-[[6-(2-metylprop-1-enyl)-9H-purin-8-yl]metyl]-2-oxo-3-pyridyl]carbamoyl]-6-oxo-hex-4-enyl]carbamat; metyl (S,E)-(7-(dimetylamin)-1-((1-((6-isobutyl-9H-purin-8-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat; (S,E)-7-(dimetylamin)-1-((1-((6-(2-metylprop-1-en-1-yl)-9H-purin-8-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat; (S,E)-7-(dimetylamin)-1-((1-((6-isobutyl-9H-purin-8-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat; metyl (S,E)-(7-(dimetylamin)-1-((1-((7-(2-metylprop-1-en-1-yl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat; metyl (S,E)-(7-(dimetylamin)-1-((1-((4-(2-metylprop-1-en-1-yl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat; metyl (S,E)-(1-((1-((6-xyclohexyl-9H-purin-8-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat; (S,E)-1-((1-((6-

xyclohexyl-9H-purin-8-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat; metyl (S,E)-(7-(dimetylamin)-1-((1-((7-flo-4-isobutyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat; metyl (S,E)-(7-(dimetylamin)-1-((1-((2-metyl-6-(2-metylprop-1-en-1-yl)-9H-purin-8-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat; metyl (S,E)-(7-(dimetylamin)-1-((1-((7-(2-metylprop-1-en-1-yl)-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat; (S,E)-7-(dimetylamin)-1-((1-((7-flo-4-isobutyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat; metyl (S,E)-(7-(dimetylamin)-1-((1-((7-flo-4-(2-metylprop-1-en-1-yl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat; metyl ((S,E)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxo-1-((2-oxo-1-((6-((E)-styryl)-9H-purin-8-yl)metyl)-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)hept-5-en-2-yl)carbamat; metyl (S,E)-(7-(dimetylamin)-1-((1-((7-isobutyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat; metyl (S,E)-(7-(dimetylamin)-1-((1-((4-isobutyl-6-metyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat; metyl (S,E)-(7-(dimetylamin)-1-((1-((6-metyl-4-(2-metylprop-1-en-1-yl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat; metyl (S,E)-(7-(dimetylamin)-1,7-dioxo-1-((2-oxo-1-((6-phenetyl-7H-purin-8-yl)metyl)-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)hept-5-en-2-yl)carbamat; (S,E)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxo-1-((2-oxo-1-((6-phenetyl-9H-purin-8-yl)metyl)-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)hept-5-en-2-yl dimetylcarbamat; (S,E)-7-(dimetylamin)-1-((1-((7-(2-metylprop-1-en-1-yl)-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat; (S,E)-7-(dimetylamin)-1-((1-((7-isobutyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat; metyl ((S,E)-1-((1-((6-((E)-2-xyclopropylvinyl)-9H-purin-8-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat; tert-butyl 2-[[3-[[(E,2S)-7-(dimetylamin)-2-(metoxycarbonylamino)-7-oxo-hept-5-enoyl]amino]-2-oxo-1-pyridyl]metyl]-5,7-diflo-4-isobutyl-benzimitazol-1-carboxylat; metyl N-[(E,1S)-1-[[1-[(5.7-diflo-4-isobutyl-1H-benzimitazol-2-yl)metyl]-2-oxo-3-pyridyl]carbamoyl]-6-(dimetylamin)-6-oxo-hex-4-enyl]carbamat; (S,E)-tert-butyl 2-((3-(2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-7-(dimetylamin)-7-

oxohept-5-enamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-4-isobutyl-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxylat; (S,E)-N7-(1-((4-isobutyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)-N1,N1-dimetyl-6-(oxazol-5-carboxamido)hept-2-enediamit; (S,E)-N7-(1-((4-isobutyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)-N1,N1-dimetyl-6-(pyrimidin-2-carboxamido)hept-2-enediamit; (S,E)-6-(2-flobenzamido)-N7-(1-((4-isobutyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)-N1,N1-dimetylhept-2-enediamit; (S,E)-N7-(1-((4-isobutyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)-N1,N1-dimetyl-6-(oxazol-2-carboxamido)hept-2-enediamit; (S,E)-N7-(1-((4-isobutyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)-N1,N1-dimetyl-6-(1-metyl-1H-imidazol-5-carboxamido)hept-2-enediamit; (S,E)-N7-(1-((4-isobutyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)-N1,N1-dimetyl-6-(1-metyl-1H-imidazol-2-carboxamido)hept-2-enediamit; (S,E)-N7-(1-((4-isobutyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)-N1,N1-dimetyl-6-(picolinamido)hept-2-enediamit; (S,E)-N7-(1-((4-isobutyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)-6-(3-metoxypropanamido)-N1,N1-dimetylhept-2-enediamit; (S,E)-N7-(1-((7-isobutyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)-6-(2-metoxyaxetamido)-N1,N1-dimetylhept-2-enediamit; (6S,E)-N7-(1-((7-isobutyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)-N1,N1-dimetyl-6-(tetrahydrofuran-2-carboxamido)hept-2-enediamit; (S,E)-tert-butyl 2-((3-(7-amino-2-(((2-metoxyetoxy)carbonyl)amino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxylat; (S,E)-2-metoxyetyl (1-((1-((1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-amino-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat; metyl (S,E)-(1-((1-((1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-amino-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat; metyl (S,E)-(1-((1-((1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat; benzyl (S,E)-(1-((1-((1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat; tert-butyl (S,E)-2-((3-(2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-7-(dimetylamin)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxylat; tert-butyl (S,E)-2-((3-(2-((metoxycarbonyl)amino)-7-(metylamino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxylat; metyl (S,E)-(1-((1-((1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(metylamino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat; metyl

(S,E)-(7-(dimetylamin)-1-((1-((5-flo-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat; (S,E)-1-((1-((5,6-diflo-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat; tert-butyl (S,E)-2-((3-(7-(dimetylamin)-2-((metoxycarbonyl)amino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-5,6-diflo-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxylat; metyl (S,E)-(1-((1-((5,6-diflo-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat; (R,E)-7-(dimetylamin)-1-((1-((5-flo-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl-3,3-d_2 dimetylcarbamat; (S,E)-7-(dimetylamin)-1-((1-((5-flo-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl-3,3-d_2 dimetylcarbamat; (S,E)-2- hydroxyetyl(1-((1-((1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-amino-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat; (S)-2-((((S,E)-1-((1-((1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-amino-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamoyl)oxy)etyl2-((S)-2-amino-3-metylbutanamido)-3-metylbutanoat; (S,E)-N7-(1-((1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)-6-(2-hydroxyaxetamido)-N1,N1-dimetylhept-2-enediamit; (E,6S)-N'-[1-(1H-benzimitazol-2-ylmetyl)-2-oxo-3-pyridyl]-6-(3- hydroxypropanoylamino)-N,N-dimetyl-hept-2-enediamit; (S,E)-N7-(1-((1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)-6-(4-hydroxybutanamido)-N1,N1-dimetylhept-2-enediamit; (S,E)-metyl(1-((1-((1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-((2-hydroxyetyl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat; (S,E)-metyl (7-(dimetylamin)-1-((1-((6-flo-4-neopentyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat; metyl (S,E)-(1-((1-((6-flo-4-neopentyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxo-7-(pyrolidin-1-yl)hept-5-en-2-yl)carbamat; (S,E)-7-(dimetylamin)-1-((1-((5-flo-7-neopentyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat; 2-metoxyetyl (S,E)-(7-(dimetylamin)-1-((1-((6-flo-4-neopentyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat; (S,E)-7-(dimetylamin)-1-((1-((5-flo-7-neopentyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl (2-metoxyetyl)(metyl)carbamat; (S,E)-1-((1-((5-flo-7-neopentyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxo-7-(pyrolidin-1-

yl)hept-5-en-2-yl dimetylcarbamat; tert-butyl (S,E)-2-((3-(7-(dimetylamin)-2-((dimetylcarbamoyl)oxy)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-6-metoxy-4-neopentyl-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxylat; (S,E)-7-(dimetylamin)-1-((1-((6-metoxy-4-neopentyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat; tert-butyl (S,E)-2-((3-(7-amino-2-((metoxycarbonyl)amino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-4-neopentyl-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxylat; tert-butyl (S,E)-2-((3-(7-(dimetylamin)-2-((metoxycarbonyl)amino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-4-neopentyl-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxylat; metyl (S,E)-(7-amino-1-((1-((7-neopentyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat; metyl (S,E)-(7-(dimetylamin)-1-((1-((7-neopentyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat; tert-butyl (S,E)-2-((3-(7-(dimetylamin)-7-oxo-2-((((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy)carbonyl)amino)hept-5-enamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-4-neopentyl-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxylat; (tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl (S,E)-(7-(dimetylamin)-1-((1-((7-neopentyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat; tetrahydrofuran-3-yl ((S,E)-7-(dimetylamin)-1-((1-((4-neopentyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat; tert-butyl 2-((3-((2S,E)-7-amino-7-oxo-2-((((tetrahydrofuran-3-yl)oxy)carbonyl)amino)hept-5-enamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-4-neopentyl-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxylat; tetrahydrofuran-3-yl ((S,E)-7-amino-1-((1-((4-neopentyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat; tert-butyl (S,E)-2-((3-(7-amino-7-oxo-2-((((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy)carbonyl)amino)hept-5-enamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-4-neopentyl-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxylat; (tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl (S,E)-(7-amino-1-((1-((4-neopentyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat; (S,E)-7-(dimetylamin)-1-((1-((7-flo-4-neopentyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat; tert-butyl (S,E)-2-((3-(7-(dimetylamin)-2-((metoxycarbonyl)amino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-5,7-diflo-4-neopentyl-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxylat; metyl (S,E)-(1-((1-((5,7-diflo-4-neopentyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat; [(E,1S)-6-

(dimetylamin)-1-[[1-[[4-(2,2-dimetylpropyl)-6-flo-1-metyl-benzimitazol-2-yl]metyl]-2-oxo-3-pyridyl]carbamoyl]-6-oxo-hex-4-enyl] N,N-dimetylcarbamat; 2-metoxyetyl (S,E)-(7-(dimetylamin)-1-((1-((6-flo-1-metyl-4-neopentyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat; tert-butyl 2-[[5-[[(E,2S)-7-(dimetylamin)-2-(dimetylcarbamoyloxy)-7-oxo-hept-5-enoyl]amino]-6-oxo-pyridazin-1-yl]metyl]-4-(2,2-dimetylpropyl)-6-flo-benzimitazol-1-carboxylat; [(E,1S)-6-(dimetylamin)-1-[[2-[[7-(2,2-dimetylpropyl)-5-flo-1H-benzimitazol-2-yl]metyl]-3-oxo-pyridazin-4-yl]carbamoyl]-6-oxo-hex-4-enyl] N,N-dimetylcarbamat TFA muối; tert-butyl (S,E)-2-((3-(7-(dimetylamin)-2-((dimetylcarbamoyl)oxy)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopyrazin-1(2H)-yl)metyl)-6-flo-4-neopentyl-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxylat; (S,E)-7-(dimetylamin)-1-((1-((5-flo-7-neopentyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat; tert-butyl 2-[[3-[[(E,2S)-7-(dimetylamin)-2-(metoxycarbonylamino)-7-oxo-hept-5-enoyl]amino]-2-oxo-1-pyridyl]metyl]-6-flo-4-(3,3,3-triflopropyl)benzimitazol-1-carboxylat; metyl N-[(E,1S)-6-(dimetylamin)-1-[[1-[[5-flo-7-(3,3,3-triflopropyl)-1H-benzimitazol-2-yl]metyl]-2-oxo-3-pyridyl]carbamoyl]-6-oxo-hex-4-enyl]carbamat; metyl (S,E)-(7-amino-1,7-dioxo-1-((2-oxo-1-((4-(3,3,3-triflopropyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)hept-5-en-2-yl)carbamat; metyl (S,E)-(7-(dimetylamin)-1,7-dioxo-1-((2-oxo-1-((4-(3,3,3-triflopropyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)hept-5-en-2-yl)carbamat; (S,E)-7-(dimetylamin)-1-((1-((5-flo-7-(3,3,3-triflopropyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat; tert-butyl (S,E)-6-flo-2-((3-(2-((metoxycarbonyl)amino)-7-oxo-7-(pyrolidin-1-yl)hept-5-enamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-4-(3,3,3-triflopropyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxylat; metyl (S,E)-(1-((1-((6-flo-4-(3,3,3-triflopropyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxo-7-(pyrolidin-1-yl)hept-5-en-2-yl)carbamat; tert-butyl (S,E)-2-((3-(2-((dimetylcarbamoyl)oxy)-7-(metylamino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-5-flo-7-(3,3,3-triflopropyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxylat; (S,E)-1-((1-((5-flo-7-(3,3,3-triflopropyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(metylamino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat; metyl (S,E)-(1-((1-((4.6-diflo-7-(3,3,3-triflopropyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat; tert-butyl (S,E)-2-((3-(7-(dimetylamin)-2-((dimetylcarbamoyl)oxy)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopyridin-1(2H)-

yl)metyl)-5,7-diflo-4-(3,3,3-triflopropyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxylat; (S,E)-1-((1-((4.6-diflo-7-(3,3,3-triflopropyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat; tert-butyl (S,E)-2-((3-(7-(dimetylamin)-2-((metoxycarbonyl)amino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-5,6-diflo-4-(3,3,3-triflopropyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxylat; metyl (S,E)-(1-((1-((5,6-diflo-4-(3,3,3-triflopropyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat; [(E,1S)-6-(dimetylamin)-1-[[1-[[6-flo-1-metyl-4-(3,3,3-triflopropyl)benzimitazol-2-yl]metyl]-2-oxo-3-pyridyl]carbamoyl]-6-oxo-hex-4-enyl] N,N-dimetylcarbamat; 2-metoxyetyl (S,E)-(7-(dimetylamin)-1-((1-((6-flo-1-metyl-4-(3,3,3-triflopropyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat; tert-butyl 2-[[5-[[(E,2S)-7-(dimetylamin)-2-(metoxycarbonylamino)-7-oxo-hept -5-enoyl]amino]-6-oxo-pyrimidin-1-yl]metyl]-6-flo-4-(3,3,3-triflopropyl)benzimitazol-1-carboxylat; metyl N-[(E,1S)-6-(dimetylamin)-1-[[1-[[5-flo-7-(3,3,3-triflopropyl)-1H-benzimitazol-2-yl]metyl]-6-oxo-pyrimidin-5-yl]carbamoyl]-6-oxo-hex-4-enyl]carbamat; metyl (S,E)-(1-((1-((5-flo-7-(3,3,3-triflopropyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)amino)-7-(metylamino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat; tert-butyl (S,E)-6-flo-2-((5-(2-((metoxycarbonyl)amino)-7-(metylamino)-7-oxohept-5-enamido)-6-oxopyrimidin-1(6H)-yl)metyl)-4-(3,3,3-triflopropyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxylat; tert-butyl 4-(xyclopropylmetyl)-2-[[3-[[(E,2S)-7-(dimetylamin)-2-metoxycarbonylamino)-7-oxo-hept-5-enoyl]amino]-2-oxo-1-pyridyl]metyl]-6-flo-benzimitazol-1-carboxylat; metyl N-[(E,1S)-1-[[1-[[4-(xyclopropylmetyl)-6-flo-1H-benzimitazol-2-yl]metyl]-2-oxo-3-pyridyl]carbamoyl]-6-(dimetylamin)-6-oxo-hex-4-enyl]carbamat; tert-butyl (S,E)-4-(xyclopropylmetyl)-2-((3-(7-(dimetylamin)-2-((metoxycarbonyl)amino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxylat; metyl (S,E)-(1-((1-((4-(xyclopropylmetyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat; tert-butyl (S,E)-2-((3-(7-amino-2-((metoxycarbonyl)amino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-4-(xyclopropylmetyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxylat; metyl (S,E)-(7-amino-1-((1-((4-(xyclopropylmetyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat; (S,E)-metyl (1-((1-((4-(2,4-diflophenoxy)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-

dioxohept-5-en-2-yl)carbamat; tert-butyl (S,E)-2-((3-(7-(dimetylamin)-2-((metoxycarbonyl)amino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-4-phenoxy-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxylat; metyl (S,E)-(7-(dimetylamin)-1,7-dioxo-1-((2-oxo-1-((7-phenoxy-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)hept-5-en-2-yl)carbamat; metyl (S,E)-(7-amino-1,7-dioxo-1-((2-oxo-1-((4-phenoxy-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)hept-5-en-2-yl)carbamat; metyl (S,E)-(1-((1-((6-(2,4-diflophenoxy)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat; metyl (S,E)-metyl(1-((1-((7-((2,4-diflobenzyl)oxy)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat; benzyl (S,E)-(7-amino-1-((1-((4-isopropoxy-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat; metyl (S,E)-(1-((1-((7-(benzyloxy)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat; benzyl (S,E)-(7-(dimetylamin)-1-((1-((7-isobutoxy-1-metyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat; metyl (S,E)-(7-amino-1-((1-((7-isobutoxy-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat; metyl (S,E)-(7-amino-1-((1-((7-(benzyloxy)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat; metyl (S,E)-(7-amino-1-((1-((4-isopropoxy-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat; metyl (S,E)-(7-amino-1-((1-((7-(xyclopropylmetoxy)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat; metyl (S,E)-(1-((1-((6-((2,4-diflobenzyl)oxy)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat; metyl (S,E)-(1-((1-((4-(2,2-difloetoxy)-6-flo-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat; metyl (S,E)-(7-amino-1-((1-((4-(2,2-difloetoxy)-6-flo-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat; metyl (S,E)-(7-(dimetylamin)-1-((1-((6-flo-4-(2.2,2-trifloetoxy)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat; metyl (S,E)-(7-amino-1-((1-((6-flo-4-(2.2,2-trifloetoxy)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat; metyl (S,E)-

(1-((1-((7-((2,4-diflobenzyl)oxy)-5-flo-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat; metyl (S,E)-(1-((1-((4-((2,4-diflobenzyl)oxy)-6-flo-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(metylamino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat; metyl (S,E)-(7-amino-1-((1-((7-((2,4-diflobenzyl)oxy)-5-flo-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat; 2-metoxyetyl (S,E)-(1-((1-((7-((2,4-diflobenzyl)oxy)-5-flo-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat; (S,E)-1-((1-((7-((2,4-diflobenzyl)oxy)-5-flo-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat; (S,E)-1-((1-((7-((2,4-diflobenzyl)oxy)-5-flo-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl (2-metoxyetyl)(metyl)carbamat; metyl (S,E)-(1-((1-((7-(xyclopropylmetoxy)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat; (S,E)-metyl (7-(dimetyl-amino)-1-((1-((5-flo-7-(1,1.2,2-tetrafloetoxy)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat; (S,E)-N7-(1-((7-(2,4-diflophenoxy)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)-N1,N1-dimetyl-6-(oxazol-2-carboxamido)hept-2-enediamit; (S,E)-N7-(1-((7-(2,4-diflophenoxy)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)-6-(2-metoxyaxetamido)-N1,N1-dimetylhept-2-enediamit; (S,E)-N7-(1-((7-(2,4-diflophenoxy)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)-N1,N1-dimetyl-6-(1-metyl-1H-imidazol-5-carboxamido)hept-2-enediamit; (S,E)-N7-(1-((4-((2,4-diflobenzyl)oxy)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)-N1,N1-dimetyl-6-(oxazol-2-carboxamido)hept-2-enediamit; (S,E)-N7-(1-((7-((2,4-diflobenzyl)oxy)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)-6-(2-metoxyaxetamido)-N1,N1-dimetylhept-2-enediamit; (S,E)-N7-(1-((4-((2,4-diflobenzyl)oxy)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)-N1,N1-dimetyl-6-(1-metyl-1H-imidazol-2-carboxamido)hept-2-enediamit; (S,E)-N7-(1-((7-((2,4-diflobenzyl)oxy)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)-6-(4.4-difloxyclohexan-1-carboxamido)-N1,N1-dimetylhept-2-enediamit; (S,E)-N7-(1-((7-((2,4-diflobenzyl)oxy)-5-flo-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)-6-(2-metoxyaxetamido)hept-2-enediamit; (S,E)-N7-(1-((7-((2,4-diflobenzyl)oxy)-5-flo-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-

oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)-6-(5-flopicolinamido)hept-2-enediamit; (S,E)-N7-(1-((4-((2,4-diflobenzyl)oxy)-6-flo-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)-6-(2-metoxyaxetamido)-N1,N1-dimetylhept-2-enediamit; (S,E)-N7-(1-((4-((2,4-diflobenzyl)oxy)-6-flo-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)-6-(5-flopicolinamido)-N1,N1-dimetylhept-2-enediamit; metyl N-[(E,1S)-1-[[1-[[4-[(2,4-diflophenoxy) metyl]-1H-benzimitazol-2-yl]metyl]-2-oxo-3-pyridyl]carbamoyl]-6-(dimetylamin)-6-oxo-hex-4-enyl]carbamat; metyl (S,E)-(7-(dimetylamin)-1-((1-((4-(isopropoxymetyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat; (S,E)-tert-butyl 2-((3-(7-(dimetylamin)-2-((metoxycarbonyl)amino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-4-(3,3,3-triflo-2-(triflometyl)propyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxylat; (S,E)-metyl(7-(dimetylamin)-1,7-dioxo-1-((2-oxo-1-((4-(3,3,3-triflo-2-(triflometyl)propyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)hept-5-en-2-yl)carbamat; metyl (S,E)-(7-amino-1,7-dioxo-1-((2-oxo-1-((4-(3,3,3-triflo-2-(triflometyl)propyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)hept-5-en-2-yl)carbamat; metyl ((2S,E)-7-(dimetylamin)-1-((1-((4-(1-hydroxy-2-metylpropyl)-1H-benzo [d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat; metyl ((2S,E)-7-amino-1-((1-((4-(1-hydroxy-2-metylpropyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat; metyl ((2S,E)-7-(dimetylamin)-1-((1-((7-(1-hydroxy-2-metylpropyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat; metyl ((2S,E)-7-(dimetylamin)-1-((1-((7-(1-hydroxy-2-metylpropyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat; metyl ((2S,E)-7-(dimetylamin)-1-((1-((7-(1-flo-2-metylpropyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat; metyl ((2S,E)-7-(dimetylamin)-1-((1-((7-(1-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat; metyl ((2S,E)-7-amino-1-((1-((7-(1-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat; tert-butyl ((2S,E)-7-(dimetylamin)-1-((1-((7-(1-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat; (6S,E)-N7-(1-((7-(1-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo -1,2-dihydropyridin-3-yl)-N1,N1-dimetyl-6-(oxazol-2-

carboxamido)hept-2-enediamit; (S,E)-metyl (7-(dimetylamin)-1,7-dioxo-1-((2-oxo-1-((7-pivaloyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)hept-5-en-2-yl)carbamat; metyl ((2S,E)-7-(dimetylamin)-1-((1-((7-(1-flo-2,2-dimetylpropyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat; metyl ((2S,E)-7-amino-1-((1-((4-(1-flo-2,2-dimetylpropyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat; (S,E)-metyl(1-((1-((4-(1,1-diflo-2-hydroxy-2-metylpropyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat; (S,E)-metyl (1-((1-((4-(1,1-diflo-2-metylpropyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat; metyl (S,E)-(7-amino-1-((1-((4-(1,1-diflo-2-metylpropyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat; metyl (S,E)-(1-((1-((4-(1,1-diflo-2-metyl alyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat; metyl (S,E)-(7-amino-1-((1-((4-(1,1-diflo-2-metyl alyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat; (S,E)-metyl (1-((1-((7-(tert-butoxy)-5-flo-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat; metyl (S,E)-(7-amino-1-((1-((7-(tert-butoxy)-5-flo-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat; [(E,1S)-6-(dimetylamin)-1-[[1-[(5-flo-1-metyl-benzimitazol-2-yl)metyl]-2-oxo-3-pyridyl]carbamoyl]-6-oxo-hex-4-enyl] N,N-dimetylcarbamat; metyl N-[(E,1S)-6-(dimetylamin)-1-[[1-[(5-flo-1-metyl-benzimitazol-2-yl) metyl]-6-oxo-pyrimidin-5-yl]carbamoyl]-6-oxo-hex-4-enyl]carbamat; (S,E)-1-((1-((5,6-diflo-1-isopentyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat; (S,E)-1-((1-((1-(xyclopropylmetyl)-5-flo-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat; (S,E)-7-(dimetylamin)-1-((1-((5-flo-1-neopentyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat; (S,E)-7-(dimetylamin)-1-((1-((1-etyl-5-flo-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat; (S,E)-7-(dimetylamin)-1-((1-((5-flo-1-isobutyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat;

(S,E)-7-(dimetylamin)-1-((1-((5-flo-1-(3,3,3-triflopropyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat; (S,E)-1-((1-((1-(2-xyclopropyletyl)-5,6-diflo-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat; metyl (S,E)-(1-((1-((1-(2-xyclopropyletyl)-5,6-diflo-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat; (S,E)-1-((1-((1-(2-((diflo-l3-metyl)-l2-fluoraneyl)etyl)-5-flo-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat; (S,E)-1-((1-((1-benzyl-5-flo-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat; (S,E)-1-((1-((1-(2,4-diflobenzyl)-5-flo-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat; metyl (S,E)-(1-((1-((1-(2,4-diflobenzyl)-5-flo-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat; (S,E)-7-(dimetylamin)-1-((1-((5-flo-1-neopentyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat; metyl (S,E)-(1-((1-((5,6-diflo-1-(2-isopropoxyetyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat; metyl (S,E)-(7-(dimetylamin)-1-((1-((5-flo-1-(4-flobenzyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat; metyl (S,E)-(1-((1-((1-(xyclopropylmetyl)-5-flo-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat; metyl (S,E)-(7-(dimetylamin)-1-((1-((5-flo-1-isobutyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat; (S,E)-7-(dimetylamin)-1-((1-((1-etyl-5-flo-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat; (S,E)-7-(dimetylamin)-1-((1-((5-flo-1-metyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat; etyl 2-[[3-[[(E,2S)-7-(dimetylamin)-2-(dimetylcarbamoyloxy)-7-oxo-hept-5-enoyl]amino]-2-oxo-1-pyridyl]metyl]-5-flo-benzimitazol-1-carboxylat; xyclopropylmetyl 2-[[3-[[(E,2S)-7-(dimetylamin)-2-(dimetylcarbamoyloxy)-7-oxo-hept-5-enoyl]amino]-2-oxo-1-pyridyl]metyl]-5-flo-benzimitazol-1-carboxylat; metyl (S,E)-2-((3-(7-(dimetylamin)-2-((dimetylcarbamoyl)oxy)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-5-flo-1H-

benzo[d]imidazol-1-carboxylat; etyl (S,E)-2-((3-(7-(dimetylamin)-2-((dimetylcarbamoyl)oxy)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-5,6-diflo-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxylat; xyclopropylmetyl (S,E)-2-((3-(7-(dimetylamin)-2-((metoxycarbonyl)amino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-5,6-diflo-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxylat; etyl (S,E)-2-((3-(7-(dimetylamin)-2-((metoxycarbonyl)amino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-5,6-diflo-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxylat; xyclopropylmetyl (S,E)-2-((3-(7-(dimetylamin)-2-((metoxycarbonyl)amino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-5-flo-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxylat; etyl (S,E)-2-((3-(7-(dimetylamin)-2-((metoxycarbonyl)amino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-5-flo-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxylat; metyl 2-[[5-[[(E,2S)-7-(dimetylamin)-2-(metoxycarbonylamino)-7-oxo-hept-5-enoyl]amino]-6-oxo-pyrimidin-1-yl]metyl]-5-flo-benzimitazol-1-carboxylat; [(E,1S)-1-[[1-[(1-benzyl-6-flo-benzimitazol-2-yl)metyl]-2-oxo-3-pyridyl]carbamoyl]-6-(dimetylamin)-6-oxo-hex-4-enyl] N,N-dimetylcarbamat; [(E,1S)-1-[[1-[(1-benzyl-5-flo-benzimitazol-2-yl)metyl]-2-oxo-3-pyridyl]carbamoyl]-6-(dimetylamin)-6-oxo-hex-4-enyl] N,N-dimetylcarbamat; (S,E)-1-((1-((1-(2,4-diflobenzyl)-5-flo-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat; (S,E)-1-((1-((1-(2,4-diflobenzyl)-6-flo-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat; (S,E)-7-(dimetylamin)-1-((1-((5-flo-1-(4-flobenzyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat; (S,E)-7-(dimetylamin)-1-((1-((6-flo-1-(4-flobenzyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat; (S,E)-metyl (7-(dimetylamin)-1-((1-((5-flo-1H-indol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat; tert-butyl (S,E)-5-flo-2-((3-(2-((metoxycarbonyl)amino)-7-oxo-7-(pyrolidin-1-yl)hept-5-enamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-1H-indol-1-carboxylat; tert-butyl (S,E)-5-flo-2-((3-(2-(((2-hydroxyetoxy)carbonyl)amino)-7-oxo-7-(pyrolidin-1-yl)hept-5-enamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-1H-indol-1-carboxylat; 2-hydroxyetyl (S,E)-(1-((1-((5-flo-1H-indol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxo-7-(pyrolidin-1-yl)hept-5-en-2-yl)carbamat; metyl (S,E)-(7-amino-1-((1-((5-flo-1H-indol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat; metyl (S,E)-(1-((1-((5-flo-1H-indol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxo-7-(pyrolidin-1-yl)hept-5-en-2-yl)carbamat; (S,E)-7-

(dimetylamin)-1-((1-((5-flo-1H-indol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat; (S,E)-7-(dimetylamin)-1-((1-((5-flo-1H-indol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl (2-metoxyetyl)(metyl)carbamat; (S,E)-7-(dimetylamin)-1-((1-((5-flo-1H-indol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl pyrolidin-1-carboxylat; tert-butyl (S,E)-2-((3-(7-amino-2-((dimetylcarbamoyl)oxy)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-5-flo-1H-indol-1-carboxylat; (S,E)-7-amino-1-((1-((5-flo-1H-indol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat; tert-butyl (S,E)-2-((3-(2-((bis(2-metoxyetyl)carbamoyl)oxy)-7-(dimetylamin)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-5-flo-1H-indol-1-carboxylat; (S,E)-7-(dimetylamin)-1-((1-((5-flo-1H-indol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl bis(2-metoxyetyl)carbamat; benzyl (S,E)-2-((3-(7-(dimetylamin)-2-((dimetylcarbamoyl)oxy)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-5-flo-1H-indol-1-carboxylat; (E)-7-(dimetylamin)-1-((1-((5-flo-1H-indol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl-3,3-d_2 dimetylcarbamat; tert-butyl (E)-2-((3-(7-(dimetylamin)-2-((dimetylcarbamoyl)oxy)-7-oxohept-5-enamido-3,3-d2)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-5-flo-1H-indol-1-carboxylat; tert-butyl 2-[[3-[[(E,2S)-7-(dimetylamin)-2-(dimetylcarbamoyloxy)-7-oxo-hept-5-enoyl]amino]-2-oxo-pyrazin-1-yl]metyl]-5-flo-indol-1-carboxylat; [(E,1S)-6-(dimetylamin)-1-[[4-[(5-flo-1H-indol-2-yl)metyl]-3-oxo-pyrazin-2-yl]carbamoyl]-6-oxo-hex-4-enyl]N,N-dimetylcarbamat; (S,E)-7-(dimetylamin)-1-((1-((5-flo-1H-indol-2-yl)metyl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat; (S,E)-tert-butyl 2-((3-(7-(dimetylamin)-2-((metoxycarbonyl)amino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-4-isobutyl-1H-indol-1-carboxylat; (S,E)-metyl (7-(dimetylamin)-1-((1-((4-isobutyl-1H-indol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat; tert-butyl (S,E)-2-((3-(7-amino-2-((metoxycarbonyl)amino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-4-isobutyl-1H-indol-1-carboxylat; metyl (S,E)-(7-amino-1-((1-((4-isobutyl-1H-indol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat; tert-butyl (S,E)-2-((3-(7-amino-2-((metoxycarbonyl)amino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-7-isobutyl-1H-indol-1-carboxylat; tert-butyl (S,E)-2-((3-(7-(dimetylamin)-2-((metoxycarbonyl)amino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-7-isobutyl-1H-indol-1-carboxylat; metyl (S,E)-(7-amino-1-((1-((7-isobutyl-1H-indol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-

dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat; metyl (S,E)-(7-(dimetylamin)-1-((1-((7-isobutyl-1H-indol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat; (S,E)-7-(dimetylamin)-1-((1-((7-isobutyl-1H-indol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat; tert-butyl (S,E)-2-((3-(7-(dimetylamin)-2-((metylcarbamoyl)oxy)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-7-isobutyl-1H-indol-1-carboxylat; (S,E)-7-(dimetylamin)-1-((1-((7-isobutyl-1H-indol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl metylcarbamat; (S,E)-1-((1-((7-isobutyl-1H-indol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(metylamino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat; tert-butyl (S,E)-2-((3-(7-(dimetylamin)-7-oxo-2-((pyrolidin-1-carbonyl)oxy)hept-5-enamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-7-isobutyl-1H-indol-1-carboxylat; (S,E)-7-(dimetylamin)-1-((1-((7-isobutyl-1H-indol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl pyrolidin-1-carboxylat; tert-butyl (S,E)-7-isobutyl-2-((3-(2-((metoxycarbonyl)amino)-7-oxo-7-(pyrolidin-1-yl)hept-5-enamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-1H-indol-1-carboxylat; metyl (S,E)-(1-((1-((7-isobutyl-1H-indol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxo-7-(pyrolidin-1-yl)hept-5-en-2-yl)carbamat; (E)-7-(dimetylamin)-1-((1-((7-isobutyl-1H-indol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl-3,3-d_2 dimetylcarbamat; tert-butyl (E)-2-((3-(7-(dimetylamin)-2-((dimetylcarbamoyl)oxy)-7-oxohept-5-enamido-3,3-d_2)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-7-isobutyl-1H-indol-1-carboxylat; (S,E)-2-(((7-(dimetylamin)-1-((1-((7-isobutyl-1H-indol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamoyl)oxy)etyl axetat; (S,E)-tert-butyl 2-((3-(7-(dimetylamin)-2-(((2-hydroxyetoxy)carbonyl)amino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-7-isobutyl-1H-indol-1-carboxylat; (S,E)-2-hydroxyetyl (7-(dimetylamin)-1-((1-((7-isobutyl-1H-indol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat; tert-butyl (S,E)-2-((3-(2-(((2-hydroxyetoxy)carbonyl)amino)-7-oxo-7-(pyrolidin-1-yl)hept-5-enamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-7-isobutyl-1H-indol-1-carboxylat; 2-hydroxyetyl (S,E)-(1-((1-((7-isobutyl-1H-indol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxo-7-(pyrolidin-1-yl)hept-5-en-2-yl)carbamat; (S,E)-N7-(1-((7-((2,4-diflobenzyl)oxy)-1H-indol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)-6-(4.4-difloxyclohexancarboxamido)-N1,N1-dimetylhept-2-enediamit; tert-butyl (S,E)-(1-((1-((7-((2,4-diflobenzyl)oxy)-1H-indol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat; (S,E)-N7-(1-

((7-((2,4-diflobenzyl)oxy)-1H-indol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)-N1,N1-dimetyl-6-(oxazol-2-carboxamido)hept-2-enediamit; (S,E)-N7-(1-((7-((2,4-diflobenzyl)oxy)-1H-indol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)-6-(2-metoxyaxetamido)-N1,N1-dimetylhept-2-enediamit; (S,E)-N7-(1-((7-((2,4-diflobenzyl)oxy)-1H-indol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)-N1,N1-dimetyl-6-(3,3,3-triflopropanamido)hept-2-enediamit; (S,E)-N7-(1-((7-((2,4-diflobenzyl)oxy)-1H-indol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)-6-(2-flobenzamido)-N1,N1-dimetylhept-2-enediamit; metyl (S,E)-(1-((1-((7-((2,4-diflobenzyl)oxy)-1H-indol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat; tert-butyl (S,E)-7-((2,4-diflobenzyl)oxy)-2-((3-(7-(dimetylamin)-2-((metoxycarbonyl)amino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-1H-indol-1-carboxylat; tert-butyl (S,E)-2-((3-(7-amino-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-7-((2,4-diflobenzyl)oxy)-1H-indol-1-carboxylat; tert-butyl (S,E)-2-((3-(7-amino-2-((metoxycarbonyl)amino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-7-((2,4-diflobenzyl)oxy)-1H-indol-1-carboxylat; (S,E)-N7-(1-((7-((2,4-diflobenzyl)oxy)-1H-indol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)-6-(2-flobenzamido)hept-2-enediamit; metyl (S,E)-(7-amino-1-((1-((7-(2,2-difloetoxy)-1H-indol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat; metyl (S,E)-(1-((1-((7-(2,2-difloetoxy)-1H-indol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat; tert-butyl (S,E)-7-(2,2-difloetoxy)-2-((3-(7-(dimetylamin)-2-((metoxycarbonyl)amino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-1H-indol-1-carboxylat; metyl (S,E)-(7-amino-1-((1-((7-((2,4-diflobenzyl)oxy)-1H-indol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat; (S,E)-N7-(1-((7-((2,4-diflobenzyl)oxy)-1H-indol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)-6-(2-metoxyaxetamido)hept-2-enediamit; (S,E)-tert-butyl 7-((2,4-diflobenzyl)oxy)-2-((3-(7-(dimetylamin)-2-((metoxycarbonyl)amino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-5-flo-1H-indol-1-carboxylat; (S,E)-metyl (1-((1-((7-((2,4-diflobenzyl)oxy)-5-flo-1H-indol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat; tert-butyl (S,E)-2-((3-(7-amino-2-((metoxycarbonyl)amino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-7-((2,4-diflobenzyl)oxy)-5-flo-1H-indol-1-carboxylat; metyl (S,E)-(7-amino-1-((1-((7-((2,4-diflobenzyl)oxy)-5-flo-1H-indol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat; tert-butyl (S,E)-7-(2,2-

difloetoxy)-2-((3-(7-(dimetylamin)-2-((metoxycarbonyl)amino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-5-flo-1H-indol-1-carboxylat; metyl (S,E)-(1-((1-((7-(2,2-difloetoxy)-5-flo-1H-indol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat; tert-butyl (S,E)-2-((3-(7-amino-2-((metoxycarbonyl)amino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-7-(2,2-difloetoxy)-5-flo-1H-indol-1-carboxylat; metyl (S,E)-(7-amino-1-((1-((7-(2,2-difloetoxy)-5-flo-1H-indol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat; tert-butyl (S,E)-7-((2,4-diflobenzyl)oxy)-5-flo-2-((3-(2-((metoxycarbonyl)amino)-7-(metylamino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-1H-indol-1-carboxylat; metyl (S,E)-(1-((1-((7-((2,4-diflobenzyl)oxy)-5-flo-1H-indol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(metylamino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat; tert-butyl (S,E)-7-((2,4-diflobenzyl)oxy)-2-((3-(7-(dimetylamin)-2-(((2-metoxyetoxy)carbonyl)amino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-5-flo-1H-indol-1-carboxylat; tert-butyl (S,E)-7-((2,4-diflobenzyl)oxy)-5-flo-2-((3-(2-((metoxycarbonyl)amino)-7-oxo-7-(pyrolidin-1-yl)hept-5-enamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-1H-indol-1-carboxylat; metyl (S,E)-(1-((1-((7-((2,4-diflobenzyl)oxy)-5-flo-1H-indol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxo-7-(pyrolidin-1-yl)hept-5-en-2-yl)carbamat; tert-butyl (S,E)-2-((3-(7-(dimetylamin)-2-((metoxycarbonyl)amino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-5-flo-7-isobutyl-1H-indol-1-carboxylat; metyl (S,E)-(7-(dimetylamin)-1-((1-((5-flo-7-isobutyl-1H-indol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat; 2-hydroxyetyl (S,E)-(1-((1-((7-((2,4-diflobenzyl)oxy)-5-flo-1H-indol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxo-7-(pyrolidin-1-yl)hept-5-en-2-yl)carbamat; (S,E)-1-((1-((7-((2,4-diflobenzyl)oxy)-5-flo-1H-indol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat; tert-butyl (S,E)-7-((2,4-diflobenzyl)oxy)-2-((3-(7-(dimetylamin)-2-(((2-metoxyetyl)(metyl)carbamoyl)oxy)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-5-flo-1H-indol-1-carboxylat; (S,E)-1-((1-((7-((2,4-diflobenzyl)oxy)-5-flo-1H-indol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl (2-metoxyetyl)(metyl)carbamat; tert-butyl (S,E)-7-((2,4-diflobenzyl)oxy)-2-((3-(7-(dimetylamin)-7-oxo-2-((pyrolidin-1-carbonyl)oxy)hept-5-enamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-5-flo-1H-indol-1-carboxylat; (S,E)-1-((1-((7-((2,4-diflobenzyl)oxy)-5-flo-1H-indol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl pyrolidin-1-carboxylat; 2-

metoxyetyl (S,E)-(1-((1-((7-((2,4-diflobenzyl)oxy)-5-flo-1H-indol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat; tert-butyl (S,E)-7-((2,4-diflobenzyl)oxy)-2-((3-(2-((dimetylcarbamoyl)oxy)-7-oxo-7-(pyrolidin-1-yl)hept-5-enamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-5-flo-1H-indol-1-carboxylat; (S,E)-1-((1-((7-((2,4-diflobenzyl)oxy)-5-flo-1H-indol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxo-7-(pyrolidin-1-yl)hept-5-en-2-yl dimetylcarbamat; (S,E)-7-amino-1-((1-((7-((2,4-diflobenzyl)oxy)-5-flo-1H-indol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat; metyl (S,E)-(1-((1-((5-flo-7-isobutyl-1H-indol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxo-7-(pyrolidin-1-yl)hept-5-en-2-yl)carbamat; tert-butyl (S,E)-5-flo-7-isobutyl-2-((3-(2-((metoxycarbonyl)amino)-7-oxo-7-(pyrolidin-1-yl)hept-5-enamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-1H-indol-1-carboxylat; metyl (S,E)-(7-(bis(metyl-d_3)amino)-1-((1-((7-((2,4-diflobenzyl)oxy)-5-flo-1H-indol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat; tert-butyl (S,E)-2-((3-(7-(bis(metyl-d_3)amino)-2-((metoxycarbonyl)amino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-7-((2,4-diflobenzyl)oxy)-5-flo-1H-indol-1-carboxylat; tert-butyl (E)-7-((2,4-diflobenzyl)oxy)-2-((3-(7-(dimetylamin)-2-((dimetylcarbamoyl)oxy)-7-oxohept-5-enamido-3,3-d_2)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-5-flo-1H-indol-1-carboxylat; (E)-1-((1-((7-((2,4-diflobenzyl)oxy)-5-flo-1H-indol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl-3,3-d_2 dimetylcarbamat; tert-butyl (E)-2-((3-(7-(dimetylamin)-2-((dimetylcarbamoyl)oxy)-7-oxohept-5-enamido-3,3-d_2)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-5-flo-7-isobutyl-1H-indol-1-carboxylat; (E)-7-(dimetylamin)-1-((1-((5-flo-7-isobutyl-1H-indol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl-3,3-d_2 dimetylcarbamat; [(E,1S)-6-(dimetylamin)-1-[[1-[[5-flo-7-(3,3,3-triflopropyl)-1H-indol-2-yl]metyl]-2-oxo-3-pyridyl]carbamoyl]-6-oxo-hex-4-enyl] N,N-dimetylcarbamat; tert-butyl (S,E)-5-flo-2-((3-(2-((metoxycarbonyl)amino)-7-oxo-7-(pyrolidin-1-yl)hept-5-enamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-7-(3,3,3-triflopropyl)-1H-indol-1-carboxylat; metyl (S,E)-(1-((1-((5-flo-7-(3,3,3-triflopropyl)-1H-indol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxo-7-(pyrolidin-1-yl)hept-5-en-2-yl)carbamat; metyl (S,E)-(7-(dimetylamin)-1-((1-((5-flo-7-(3,3,3-triflopropyl)-1H-indol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat; tert-butyl (S,E)-2-((3-(7-(dimetylamin)-2-((metoxycarbonyl)amino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-5-flo-7-(3,3,3-triflopropyl)-1H-indol-1-carboxylat;

(S,E)-7-(dimetylamin)-1-((1-((5-flo-7-(triflometyl)-1H-indol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat; tert-butyl (S,E)-2-((3-(7-(dimetylamin)-2-((dimetylcarbamoyl)oxy)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-5-flo-7-(triflometyl)-1H-indol-1-carboxylat; tert-butyl (S,E)-2-((3-(2-((dimetylcarbamoyl)oxy)-7-(metylamino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-5-flo-7-(3,3,3-triflopropyl)-1H-indol-1-carboxylat; (S,E)-1-((1-((5-flo-7-(3,3,3-triflopropyl)-1H-indol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(metylamino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat; tert-butyl 2-[[3-[[(E,2S)-7-(dimetylamin)-7-oxo-2-(pyrolidin-1-carbonyloxy)hept-5-enoyl]amino]-2-oxo-1-pyridyl]metyl]-7-(2,2-dimetylpropyl)-5-flo-indol-1-carboxylat; [(E,1S)-6-(dimetylamin)-1-[[1-[[7-(2,2-dimetylpropyl)-5-flo-1H-indol-2-yl]metyl]-2-oxo-3-pyridyl]carbamoyl]-6-oxo-hex-4-enyl] pyrolidin-1-carboxylat; 2-metoxyetyl (S,E)-(7-(dimetylamin)-1-((1-((5-flo-7-neopentyl-1H-indol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat; (S,E)-7-(dimetylamin)-1-((1-((5-flo-7-neopentyl-1H-indol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat; metyl (S,E)-(1-((1-((5-flo-7-neopentyl-1H-indol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxo-7-(pyrolidin-1-yl)hept-5-en-2-yl)carbamat; (S,E)-7-(dimetylamin)-1-((1-((5-flo-7-neopentyl-1H-indol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl (2-metoxyetyl)(metyl)carbamat; (S,E)-1-((1-((5-flo-7-neopentyl-1H-indol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxo-7-(pyrolidin-1-yl)hept-5-en-2-yl pyrolidin-1-carboxylat; metyl (S,E)-(7-(dimetylamin)-1-((1-((5-flo-7-neopentyl-1H-indol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat; tert-butyl 2-[[3-[[(E,2S)-7-(dimetylamin)-2-(dimetylcarbamoyloxy)-7-oxo-hept-5-enoyl]amino]-2-oxo-pyrazin-1-yl]metyl]-7-(2,2-dimetylpropyl)-5-flo-indol-1-carboxylat; [(E,1S)-6-(dimetylamin)-1-[[4-[[7-(2,2-dimetylpropyl)-5-flo-1H-indol-2-yl]metyl]-3-oxo-pyrazin-2-yl]carbamoyl]-6-oxo-hex-4-enyl] N,N-dimetylcarbamat; tert-butyl (S,E)-2-((5-(7-(dimetylamin)-2-((dimetylcarbamoyl)oxy)-7-oxohept-5-enamido)-6-oxopyrimidin-1(6H)-yl)metyl)-5-flo-7-neopentyl-1H-indol-1-carboxylat; (S,E)-7-(dimetylamin)-1-((1-((5-flo-7-neopentyl-1H-indol-2-yl)metyl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat; tert-butyl (S,E)-2-((3-(7-(dimetylamin)-2-((dimetylcarbamoyl)oxy)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopyrazin-1(2H)-yl)metyl)-5-flo-7-(3,3,3-triflopropyl)-1H-indol-1-carboxylat; tert-butyl (S,E)-2-((5-(7-(dimetylamin)-2-((dimetylcarbamoyl)oxy)-7-oxohept-5-enamido)-6-oxopyrimidin-1(6H)-

yl)metyl)-5-flo-7-(3,3,3-triflopropyl)-1H-indol-1-carboxylat; (S,E)-7-(dimetylamin)-1-((1-((5-flo-7-(3,3,3-triflopropyl)-1H-indol-2-yl)metyl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat; tert-butyl (S,E)-2-((5-(2-((dimetylcarbamoyl)oxy)-7-(metylamino)-7-oxohept-5-enamido)-6-oxopyrimidin-1(6H)-yl)metyl)-5-flo-7-(3,3,3-triflopropyl)-1H-indol-1-carboxylat; (S,E)-1-((1-((5-flo-7-(3,3,3-triflopropyl)-1H-indol-2-yl)metyl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)amino)-7-(metylamino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat; [(E,1S)-6-(dimetylamin)-1-[[1-[(5-flo-1-isobutyl-indol-2-yl) metyl]-6-oxo-pyrimidin-5-yl]carbamoyl]-6-oxo-hex-4-enyl]N,N-dimetylcarbamat; (S,E)-1-((1-((1-benzyl-5-flo-1H-indol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat; (S,E)-1-((1-((1-(xyclopropylmetyl)-5-flo-1H-indol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat; (S,E)-7-(dimetylamin)-1-((1-((5-flo-1-metyl-1H-indol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat; (S,E)-7-(dimetylamin)-1-((1-((5-flo-1-(4-flobenzyl)-1H-indol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat; (S,E)-7-(dimetylamin)-1-((1-((1-etyl-5-flo-1H-indol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat; (S,E)-1-((1-((1-(2,4-diflobenzyl)-5-flo-1H-indol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat; metyl 2-[[3-[[(E,2S)-7-(dimetylamin)-2-(dimetylcarbamoyloxy)-7-oxo-hept-5-enoyl]amino]-2-oxo-1-pyridyl]metyl]-5-flo-indol-1-carboxylat; 2,4-diflobenzyl (S,E)-2-((3-(7-(dimetylamin)-2-((dimetylcarbamoyl)oxy)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-5-flo-1H-indol-1-carboxylat; [(E,1S)-6-(dimetylamin)-1-[[4-[(5-flo-1-isobutyl-indol-2-yl)metyl]-3-oxo-pyrazin-2-yl]carbamoyl]-6-oxo-hex-4-enyl] N,Ndimetylcarbamat; (S,E)-7-(dimetylamin)-1-((4-((1-etyl-5-flo-1H-indol-2-yl)metyl)-3-oxo-3,4-dihydropyrazin-2-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat; (S,E)-1-((4-((1-benzyl-5-flo-1H-indol-2-yl)metyl)-3-oxo-3,4-dihydropyrazin-2-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat; (S,E)-1-((4-((1-(xyclopropylmetyl)-5-flo-1H-indol-2-yl)metyl)-3-oxo-3,4-dihydropyrazin-2-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat; (S,E)-7-(dimetylamin)-1-((4-((5-flo-1-(4-flobenzyl)-1H-indol-2-yl)metyl)-3-oxo-3,4-dihydropyrazin-2-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat; (S,E)-7-(dimetylamin)-1-((1-((5-flo-1-isobutyl-1H-indol-2-yl)metyl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat; (S,E)-1-((4-((1-(2,4-

diflobenzyl)-5-flo-1H-indol-2-yl)metyl)-3-oxo-3,4-dihydropyrazin-2-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat; [(E,1S)-6-(dimetylamin)-1-[[1-[(5-flo-1-metyl-indol-2-yl)metyl]-2-oxo-3-pyridyl]carbamoyl]-6-oxo-hex-4-enyl]N-[2-[tert-butoxycarbonyl(metyl)amino]etyl]-N-metyl-carbamat; [(E,1S)-6-(dimetylamin)-1-[[1-[(5-flo-1-metyl-indol-2-yl)metyl]-2-oxo-3-pyridyl]carbamoyl]-6-oxo-hex-4-enyl]N-2-(dimetylamin)etyl]-N-metyl-carbamat; (S,E)-tert-butyl 7-((3-(7-amino-2-((metoxycarbonyl)amino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-1H-indol-1-carboxylat; (S,E)-metyl (7-(dimetylamin)-1-((1-((7-isobutylbenzo[d]oxazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat; metyl (S,E)-(7-amino-1-((1-((7-isobutylbenzo[d]oxazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat; metyl (S,E)-(7-(dimetylamin)-1-((1-((4-isobutylbenzo[d]oxazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat; metyl (S,E)-(7-amino-1-((1-((4-isobutylbenzo[d]oxazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat; 2-hydroxyetyl (S,E)-(7-(dimetylamin)-1-((1-((7-isobutylbenzo[d]oxazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat; (S,E)-metyl (7-(dimetylamin)-1-((1-((7-isobutylbenzo[d]thiazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat; metyl (S,E)-(7-amino-1-((1-((7-isobutylbenzo[d]thiazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat; 2-hydroxyetyl (S,E)-(7-(dimetylamin)-1-((1-((7-isobutylbenzo[d]thiazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat; (S,E)-tert-butyl (1-((1-((7-((2,4-diflobenzyl)oxy)benzo[d]thiazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat; (S,E)-N7-(1-((7-((2,4-diflobenzyl)oxy)benzo[d]thiazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)-N1,N1-dimetyl-6-(oxazol-2-carboxamido)hept-2-enediamit; (S,E)-N7-(1-((7-((2,4-diflobenzyl)oxy)benzo[d]thiazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)-6-(4.4-difloxyclohexan-1-carboxamido)-N1,N1-dimetylhept-2-enediamit; (S,E)-N7-(1-((7-((2,4-diflobenzyl)oxy)benzo[d]thiazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)-6-(2-flobenzamido)-N1,N1-dimetylhept-2-enediamit; metyl (S,E)-(7-amino-1-((1-((7-((2,4-diflobenzyl)oxy)benzo[d]thiazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat; metyl (S,E)-(1-((1-((7-((2,4-diflobenzyl)oxy)benzo[d]thiazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-

yl)carbamat; (S,E)-N7-(1-((7-((2,4-diflobenzyl)oxy)benzo[d]thiazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)-6-(2-metoxyaxetamido)-N1,N1-dimetylhept-2-enediamit; metyl (S,E)-(7-amino-1-((1-((7-(2,2-difloetoxy)benzo[d]thiazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat; metyl (S,E)-(1-((1-((7-(2,2-difloetoxy)benzo[d]thiazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat; metyl (S,E)-(7-amino-1,7-dioxo-1-((2-oxo-1-((7-(1,1.2,2-tetrafloetoxy)benzo[d]thiazol-2-yl)metyl)-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)hept-5-en-2-yl)carbamat; metyl (S,E)-(7-(dimetylamin)-1,7-dioxo-1-((2-oxo-1-((7-(1,1.2,2-tetrafloetoxy)benzo[d]thiazol-2-yl)metyl)-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)hept-5-en-2-yl)carbamat; metyl (S,E)-(7-(dimetylamin)-1,7-dioxo-1-((2-oxo-1-((7-(2.2,2-trifloetoxy)benzo[d]thiazol-2-yl)metyl)-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)hept-5-en-2-yl)carbamat; metyl (S,E)-(7-amino-1,7-dioxo-1-((2-oxo-1-((7-(2.2,2-trifloetoxy)benzo[d]thiazol-2-yl)metyl)-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)hept-5-en-2-yl)carbamat; tert-butyl (S,E)-(7-amino-1-((1-((7-((2,4-diflobenzyl)oxy)benzo[d]thiazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat; (S,E)-N7-(1-((7-((2,4-diflobenzyl)oxy)benzo[d]thiazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)-6-(2-metoxyaxetamido)hept-2-enediamit; (S,E)-N7-(1-((7-((2,4-diflobenzyl)oxy)benzo[d]thiazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)-6-(2-flobenzamido)hept-2-enediamit; (S,E)-metyl(7-(dimetylamin)-1-((1-((5-flobenzo[d]thiazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat; metyl (S,E)-(7-amino-1-((1-((5-flobenzo[d]thiazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat; metyl (S,E)-(1-((1-((5-flobenzo[d]thiazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxo-7-(pyrolidin-1-yl)hept-5-en-2-yl)carbamat; metyl (S,E)-metyl (1-((1-((7-((2,4-diflophenoxy)metyl)benzo[d]thiazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat; (S,E)-2-hydroxyetyl (1-((1-(benzo[d]thiazol-2-ylmetyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat; tert-butyl (S,E)-2-((3-(7-(dimetylamin)-2-(((2-hydroxyetoxy)carbonyl)amino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-1H-indol-1-carboxylat; 2-hydroxyetyl (S,E)-(7-amino-1-((1-(benzo[d]oxazol-2-ylmetyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat; 2-hydroxyetyl (S,E)-(7-amino-1-((1-(benzo[d]thiazol-2-ylmetyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat; 2-hydroxyetyl (S,E)-(1-((1-((1H-indol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-

yl)amino)-7-amino-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat; tert-butyl (S,E)-2-((3-(7-amino-2-(((2-hydroxyetoxy)carbonyl)amino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-1H-indol-1-carboxylat; (S,E)-metyl (7-amino-1-((1-((7-((2,4-diflobenzyl)oxy)-5-flobenzo[d]thiazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat; tert-butyl (S,E)-2-((3-(7-(dimetylamin)-2-(((2-hydroxyetoxy)carbonyl)amino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-1H-indol-1-carboxylat; metyl (S,E)-(1-((1-((7-((2,4-diflobenzyl)oxy)-5-flobenzo[d]thiazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(metylamino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat; metyl N-[(E)-1-[[[1-[(5.7-diflo-4-isobutyl-1H-benzimitazol-2-yl)metyl]-2-oxo-3-pyridyl]amino]metyl]-6-(dimetylamin)-6-oxo-hex-4-enyl]carbamat; metyl N-[(E,1S)-1-[[1-[[4-(2,4-diflophenoxy)-5,6-diflo-1H-benzimitazol-2-yl]metyl]-2-oxo-3-pyridyl]carbamoyl]-6-(dimetylamin)-6-oxo-hex-4-enyl]carbamat; metyl (S,E)-(1-((1-((5,6-diflo-7-isopropoxy-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat; metyl (S,E)-(1-((1-((7-(benzyloxy)-5,6-diflo-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat; metyl (S,E)-(1-((1-((7-((2,4-diflobenzyl)oxy)-5,6-diflo-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat; metyl (S,E)-(1-((1-((5,6-diflo-7-phenoxy-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat; (S,E)-1-((1-((5,6-diflo-7-isopropoxy-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat; (S,E)-1-((1-((4-(2,4-diflophenoxy)-5,6-diflo-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat; (S,E)-1-((1-((4-((2,4-diflobenzyl)oxy)-5,6-diflo-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat; tert-butyl 4-(2,4-diflophenoxy)-2-[[3-[[(E,2S)-7-(dimetylamin)-2-(metoxycarbonylamino)-7-oxo-hept-5-enoyl]amino]-2-oxo-1-pyridyl]metyl]-5,6-diflo-benzimitazol-1-carboxylat; tert-butyl (S,E)-2-((3-(7-(dimetylamin)-2-((metoxycarbonyl)amino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-5,6-diflo-4-isopropoxy-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxylat; tert-butyl (S,E)-4-(benzyloxy)-2-((3-(7-(dimetylamin)-2-((metoxycarbonyl)amino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-5,6-diflo-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxylat; tert-butyl (S,E)-4-((2,4-diflobenzyl)oxy)-

2-((3-(7-(dimetylamin)-2-((metoxycarbonyl)amino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-5,6-diflo-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxylat; tert-butyl (S,E)-2-((3-(7-(dimetylamin)-2-((metoxycarbonyl)amino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-5,6-diflo-4-phenoxy-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxylat; tert-butyl (S,E)-4-((2,4-diflobenzyl)oxy)-2-((3-(7-(dimetylamin)-2-((dimetylcarbamoyl)oxy)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-5,6-diflo-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxylat; tert-butyl 2-[[3-[[(E,2S)-7-(dimetylamin)-2-(metoxycarbonylamino)-7-oxo-hept-5-enoyl]amino]-2-oxo-1-pyridyl]metyl]-4-(2,2-dimetylpropyl)-5,6-diflo-benzimitazol-1-carboxylat; metyl N-[(E,1S)-6-(dimetylamin)-1-[[1-[[4-(2,2-dimetylpropyl)-5,6-diflo-1H-benzimitazol-2-yl]metyl]-2-oxo-3-pyridyl]carbamoyl]-6-oxo-hex-4-enyl]carbamat; tert-butyl (S,E)-2-((3-(7-(dimetylamin)-2-((dimetylcarbamoyl)oxy)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-5,6-diflo-4-neopentyl-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxylat; (S,E)-1-((1-((5,6-diflo-4-neopentyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat; tert-butyl 2-[[3-[[(E,2S)-7-(dimetylamin)-2-(metoxycarbonylamino)-7-oxo-hept-5-enoyl]amino]-2-oxo-1-pyridyl]metyl]-5,7-diflo-4-phenoxy-benzimitazol-1-carboxylat; tert-butyl (S,E)-4-(2,4-diflophenoxy)-2-((3-(7-(dimetylamin)-2-((metoxycarbonyl)amino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-5,7-diflo-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxylat; metyl N-[(E,1S)-1-[[1-[(5.7-diflo-4-phenoxy-1H-benzimitazol-2-yl)metyl]-2-oxo-3-pyridyl]carbamoyl]-6-(dimetylamin)-6-oxo-hex-4-enyl]carbamat; tert-butyl (S,E)-4-(benzyloxy)-2-((3-(7-(dimetylamin)-2-((metoxycarbonyl)amino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-5,7-diflo-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxylat; tert-butyl (S,E)-2-((3-(7-(dimetylamin)-2-((metoxycarbonyl)amino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-5,7-diflo-4-isopropoxy-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxylat; metyl (S,E)-(1-((1-((4-(2,4-diflophenoxy)-5,7-diflo-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat; metyl (S,E)-(1-((1-((4-(benzyloxy)-5,7-diflo-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat; metyl (S,E)-(1-((1-((4-((2,4-diflobenzyl)oxy)-5,7-diflo-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat; (S,E)-1-((1-((7-((2,4-diflobenzyl)oxy)-4.6-diflo-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat; metyl N-[(E,1S)-6-(dimetylamin)-6-oxo-1-[[2-oxo-1-[(6-

phenoxy-9H-purin-8-yl)metyl]-3-pyridyl]carbamoyl]hex-4-enyl]carbamat; tert-butyl (S,E)-6-(2,4-diflophenoxy)-8-((3-(7-(dimetylamin)-2-((metoxycarbonyl)amino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-9H-purin-9-carboxylat; metyl (S,E)-(1-((1-((6-(2,4-diflophenoxy)-9H-purin-8-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat; metyl (S,E)-(7-(dimetylamin)-1-((1-((6-isopropoxy-9H-purin-8-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat; metyl (S,E)-(7-(dimetylamin)-1-((1-((6-isobutoxy-9H-purin-8-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat; metyl N-[(E,1S)-1-[[1-[(6-benzyloxy-9H-purin-8-yl)metyl]-2-oxo-3-pyridyl]carbamoyl]-6-(dimetylamin)-6-oxo-hex-4-enyl]carbamat; metyl (S,E)-(1-((1-((6-((2,4-diflobenzyl)oxy)-9H-purin-8-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat; (S,E)-1-((1-((6-((2,4-diflobenzyl)oxy)-9H-purin-8-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat; metyl N-[(E,1S)-1-[[1-[(6-benzyl-9H-purin-8-yl)metyl]-2-oxo-3-pyridyl]carbamoyl]-6-(dimetylamin)-6-oxo-hex-4-enyl]carbamat; metyl (S,E)-(7-(dimetylamin)-1,7-dioxo-1-((2-oxo-1-((6-(3,3,3-triflopropyl)-9H-purin-8-yl)metyl)-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)hept-5-en-2-yl)carbamat; metyl (S,E)-(1-((1-((6-(xyclopropylmetyl)-9H-purin-8-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat; metyl ((2S,E)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxo-1-((2-oxo-1-((9-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-6-(3,3,3-triflopropyl)-9H-purin-8-yl)metyl)-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)hept-5-en-2-yl)carbamat; (2S,E)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxo-1-((2-oxo-1-((9-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-6-(3,3,3-triflopropyl)-9H-purin-8-yl)metyl)-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)hept-5-en-2-yl dimetylcarbamat; (S,E)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxo-1-((2-oxo-1-((6-(3,3,3-triflopropyl)-9H-purin-8-yl)metyl)-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)hept-5-en-2-yl dimetylcarbamat; metyl N-[(E,1S)-6-(dimetylamin)-1-[[1-[[6-(2,2-dimetylpropyl)-9H-purin-8-yl]metyl]-2-oxo-3-pyridyl]carbamoyl]-6-oxo-hex-4-enyl]carbamat; (S,E)-7-(dimetylamin)-1-((1-((6-neopentyl-9H-purin-8-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat; metyl (S,E)-(7-(dimetylamin)-1-((1-((6-isopentyl-9H-purin-8-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat; metyl (S,E)-(1-((1-((6-(2-xyclohexyletyl)-7H-purin-8-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat; metyl (S,E)-(7-(dimetylamin)-1-((1-((6-(3,3-dimetylbutyl)-9H-purin-8-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

(S,E)-7-(dimetylamin)-1-((1-((6-(3,3-dimetylbutyl)-9H-purin-8-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat; (2S,E)-7-(dimetylamin)-1-((1-((6-(3,3-dimetylbutyl)-9-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-9H-purin-8-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat; metyl ((2S,E)-7-(dimetylamin)-1-((1-((6-(3,3-dimetylbutyl)-9-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-9H-purin-8-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat; (2S,E)-7-(dimetylamin)-1-((1-((6-isopentyl-9-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-9H-purin-8-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat; (S,E)-7-(dimetylamin)-1-((1-((6-isopentyl-9H-purin-8-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat; metyl N-[(E,1S)-6-(dimetylamin)-1-[[1-[(4-isobutyl-5H-pyrolo[3.2-d]pyrimidin-6-yl)metyl]-2-oxo-3-pyridyl]carbamoyl]-6-oxo-hex-4-enyl]carbamat; (S,E)-7-(dimetylamin)-1-((1-((4-isobutyl-5H-pyrolo[3.2-d]pyrimidin-6-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat; metyl (S,E)-(7-(dimetylamin)-1,7-dioxo-1-((2-oxo-1-((4-(3,3,3-triflopropyl)-5H-pyrolo[3.2-d]pyrimidin-6-yl)metyl)-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)hept-5-en-2-yl)carbamat; (S,E)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxo-1-((2-oxo-1-((4-(3,3,3-triflopropyl)-5H-pyrolo[3.2-d]pyrimidin-6-yl)metyl)-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)hept-5-en-2-yl dimetylcarbamat; metyl ((2S,E)-7-(dimetylamin)-1-((1-((2-metyl-6-neopentyl-9-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-9H-purin-8-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat; metyl (S,E)-(7-(dimetylamin)-1-((1-((2-metyl-6-neopentyl-9H-purin-8-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat; (S,E)-7-(dimetylamin)-1-((1-((2-metyl-6-neopentyl-9H-purin-8-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat; metyl (S,E)-(1-((1-((6-(xyclohexylmetyl)-9H-purin-8-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat; (S,E)-1-((1-((6-(xyclohexylmetyl)-9H-purin-8-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat; metyl (S,E)-(7-(dimetylamin)-1-((1-((4-isobutyl-2-metyl-5H-pyrolo[3.2-d]pyrimidin-6-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat; (S,E)-7-(dimetylamin)-1-((1-((4-isobutyl-2-metyl-5H-pyrolo[3.2-d]pyrimidin-6-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat; (S,E)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxo-1-((2-oxo-1-((6-(3,3,3-triflo-2-(triflometyl)propyl)-9H-purin-8-yl)metyl)-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)hept-5-en-2-yl

dimetylcarbamat; 2-metoxyetyl N-[(E,1S)-6-(dimetylamin)-1-[[1-[(6-flo-7-isobutyl-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-yl)metyl]-2-oxo-3-pyridyl]carbamoyl]-6-oxo-hex-4-enyl]carbamat; (S,E)-7-(dimetylamin)-1-((1-((6-flo-7-isobutyl-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat; metyl (S,E)-(7-(dimetylamin)-1-((1-((6-flo-7-isobutyl-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat; (S,E)-6-(3,3-dimetylureido)-N7-(1-((6-flo-7-isobutyl-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)-N1,N1-dimetylhept-2-enediamit; metyl N-[(E,1S)-6-(dimetylamin)-1-[[1-[(6-flo-7-isobutyl-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-yl)metyl]-6-metyl-2-oxo-3-pyridyl]carbamoyl]-6-oxo-hex-4-enyl]carbamat; (S,E)-7-(dimetylamin)-1-((1-((6-flo-7-isobutyl-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-yl)metyl)-6-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat; metyl (S,E)-(1-((6-clo-1-((6-flo-7-isobutyl-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat; (S,E)-1-((6-clo-1-((6-flo-7-isobutyl-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat; metyl (S,E)-(1-((1-((7-(xyclobutylmetyl)-6-flo-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat; (S,E)-1-((1-((7-(xyclobutylmetyl)-6-flo-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat; metyl (S,E)-(7-(dimetylamin)-1-((1-((6-flo-7-isopropoxy-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat; (S,E)-7-(dimetylamin)-1-((1-((6-flo-7-isopropoxy-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat; metyl (S,E)-(7-(dimetylamin)-1-((1-((6-flo-7-isobutoxy-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat; (S,E)-7-(dimetylamin)-1-((1-((6-flo-7-isobutoxy-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat; metyl (S,E)-(1-((1-((7-(benzyloxy)-6-flo-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat; (S,E)-1-((1-((7-(benzyloxy)-6-flo-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat; metyl N-[(E,1S)-1-[[1-[(6-clo-7-isobutyl-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-yl)metyl]-2-oxo-3-

pyridyl]carbamoyl]-6-(dimetylamin)-6-oxo-hex-4-enyl]carbamat; (S,E)-1-((1-((6-clo-7-isobutyl-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat; metyl (S,E)-(1-((1-((7-(xyclopropylmetyl)-6-flo-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat; metyl (S,E)-(7-(dimetylamin)-1-((1-((7-isobutyl-6-(triflometyl)-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat; metyl (S,E)-(7-(dimetylamin)-1-((1-((7-isobutyl-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat; (S,E)-7-(dimetylamin)-1-((1-((7-isobutyl-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat; (S,E)-7-(dimetylamin)-1-((1-((7-isobutyl-1H-pyrolo[3.2-c]pyridin-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat; metyl (E)-(7-(dimetylamin)-1-((1-((7-isobutyl-1H-pyrolo[3.2-c]pyridin-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat; metyl (S,E)-(7-(dimetylamin)-1-((1-((7-(2-metylprop-1-en-1-yl)-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat; (S,E)-7-(dimetylamin)-1-((1-((7-(2-metylprop-1-en-1-yl)-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat; metyl (S,E)-(7-(dimetylamin)-1-((1-((7-(2-metylprop-1-en-1-yl)-6-(triflometyl)-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat; metyl N-[(E,1S)-6-(dimetylamin)-1-[[1-[(6-flo-7-isobutyl-3-metyl-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-yl)metyl]-2-oxo-3-pyridyl]carbamoyl]-6-oxo-hex-4-enyl]carbamat; (S,E)-7-(dimetylamin)-1-((1-((6-flo-7-isobutyl-3-metyl-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat; (S,E)-7-(dimetylamin)-1-((1-((6-flo-7-isobutyl-3-metyl-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-yl)metyl)-6-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat; metyl (S,E)-(7-(dimetylamin)-1-((1-((6-flo-7-isobutyl-3-metyl-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-yl)metyl)-6-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat; metyl (S,E)-(7-(dimetylamin)-1-((1-((6-flo-7-isobutyl-5-metyl-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat; (S,E)-7-(dimetylamin)-1-((1-((6-flo-7-isobutyl-5-metyl-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat; metyl (S,E)-(7-(dimetylamin)-1-((1-((6-flo-7-(3,3,3-triflopropyl)-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-

yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat; (S,E)-7-(dimetylamin)-1-((1-((6-flo-7-(3,3,3-triflopropyl)-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat; (S,E)-7-(dimetylamin)-1-((1-((4-flo-7-isobutyl-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat; metyl (S,E)-(7-(dimetylamin)-1-((1-((4-flo-7-isobutyl-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat; (S,E)-7-(dimetylamin)-1-((1-((4-flo-7-isobutyl-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-2-yl)metyl)-6-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat; metyl (S,E)-(7-(dimetylamin)-1-((1-((4-flo-7-isobutyl-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-2-yl)metyl)-6-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat; (S,E)-1-((6-clo-1-((4-flo-7-isobutyl-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat; metyl (S,E)-(1-((6-clo-1-((4-flo-7-isobutyl-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat; metyl (S,E)-(7-(dimetylamin)-1-((1-((4-flo-7-(2-metylprop-1-en-1-yl)-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat; (S,E)-7-(dimetylamin)-1-((1-((4-flo-7-(2-metylprop-1-en-1-yl)-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat; metyl N-[(E,1S)-6-(dimetylamin)-1-[[1-[(7-isobutyl-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-2-yl)metyl]-2-oxo-3-pyridyl]carbamoyl]-6-oxo-hex-4-enyl]carbamat; (S,E)-7-(dimetylamin)-1-((1-((7-isobutyl-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat; metyl (S,E)-(7-(dimetylamin)-1-((1-((6-(dimetylamin)-2-metyl-9H-purin-8-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat; metyl N-[(E,1S)-6-(dimetylamin)-1-[[1-[(4-isobutyl-1H-benzimitazol-2-yl)metyl]-6-metyl-2-oxo-3-pyridyl]carbamoyl]-6-oxo-hex-4-enyl]carbamat; (S,E)-7-(dimetylamin)-1-((1-((7-isobutyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-6-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat; metyl (S,E)-(1-((6-clo-1-((4-isobutyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat; (S,E)-1-((6-clo-1-((7-isobutyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat; metyl-N-[(E,1S)-6-(dimetylamin)-1-[[1-[(7-flo-4-isobutyl-1H-imidazo[4,5-

c]pyridin-2-yl)metyl]-6-metyl-2-oxo-3-pyridyl]carbamoyl]-6-oxo-hex-4-enyl]carbamat; (S,E)-7-(dimetylamin)-1-((1-((7-flo-4-isobutyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)metyl)-6-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat; metyl (S,E)-(1-((1-((7-flo-4-isobutyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)metyl)-6-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-6-(metylsulfonyl)-1-oxohex-5-en-2-yl)carbamat; metyl N-[(E,1S)-1-[[6-clo-1-[(7-flo-4-isobutyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)metyl]-2-oxo-3-pyridyl]carbamoyl]-6-(dimetylamin)-6-oxo-hex-4-enyl]carbamat; [(E,1S)-1-[[6-clo-1-[(7-flo-4-isobutyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)metyl]-2-oxo-3-pyridyl]carbamoyl]-6-(dimetylamin)-6-oxo-hex-4-enyl] N,N-dimetylcarbamat; (S,E)-7-(dimetylamin)-1-((1-((7-flo-4-(3,3,3-triflopropyl)-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat; metyl (S,E)-(7-(dimetylamin)-1-((1-((7-flo-4-(3,3,3-triflopropyl)-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)metyl)-6-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat; (S,E)-7-(dimetylamin)-1-((1-((7-flo-4-(3,3,3-triflopropyl)-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)metyl)-6-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat; metyl (S,E)-(1-((6-clo-1-((7-flo-4-(3,3,3-triflopropyl)-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat; (S,E)-1-((6-clo-1-((7-flo-4-(3,3,3-triflopropyl)-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat; metyl (S,E)-(1-((1-((4-(xyclopropylmetyl)-7-flo-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat; (S,E)-1-((1-((4-(xyclopropylmetyl)-7-flo-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat; metyl (S,E)-(1-((1-((4-(xyclopropylmetyl)-7-flo-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)metyl)-6-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat; (S,E)-1-((1-((4-(xyclopropylmetyl)-7-flo-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)metyl)-6-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat; metyl (S,E)-(1-((6-clo-1-((4-(xyclopropylmetyl)-7-flo-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat; (S,E)-1-((6-clo-1-((4-(xyclopropylmetyl)-7-flo-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat; metyl N-[(E,1S)-6-(dimetylamin)-1-[[1-[(7-flo-4-isobutyl-3H-imidazo[4,5-

c]pyridin-2-yl)metyl]-5-metyl-2-oxo-3-pyridyl]carbamoyl]-6-oxo-hex-4-enyl]carbamat; (S,E)-7-(dimetylamin)-1-((1-((7-flo-4-isobutyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)metyl)-5-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat; metyl (S,E)-(1-((5-clo-1-((7-flo-4-isobutyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat; (S,E)-1-((5-clo-1-((7-flo-4-isobutyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat; metyl (S,E)-(7-(dimetylamin)-1-((5-flo-1-((7-flo-4-isobutyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat; (S,E)-7-(dimetylamin)-1-((5-flo-1-((7-flo-4-isobutyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat; metyl (S,E)-(7-(dimetylamin)-1-((1-((7-flo-4-isobutyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)metyl)-6-isobutyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat; (S,E)-7-(dimetylamin)-1-((1-((7-flo-4-isobutyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)metyl)-6-isobutyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat; (S,E)-7-(dimetylamin)-1-((1-((7-flo-4-isobutyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)metyl)-6-Isopropyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat; metyl (S,E)-(7-(dimetylamin)-1-((1-((7-flo-4-isobutyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)metyl)-6-isopropyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat; (S,E)-7-(dimetylamin)-1-((6-etyl-1-((7-flo-4-isobutyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat; metyl (S,E)-(7-(dimetylamin)-1-((6-etyl-1-((7-flo-4-isobutyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat; metyl (S,E)-(7-(dimetylamin)-1-((1-((7-flo-4-isobutyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)metyl)-2-oxo-6-propyl-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat; (S,E)-7-(dimetylamin)-1-((1-((7-flo-4-isobutyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)metyl)-2-oxo-6-propyl-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat; (S,E)-7-(dimetylamin)-1-((1-((7-flo-4-isobutyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)metyl)-5,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat; metyl (S,E)-(7-(dimetylamin)-1-((1-((7-flo-4-isobutyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)metyl)-5,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat; metyl (S,E)-(7-(dimetylamin)-1-((1-((7-flo-4-isobutyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)metyl)-2-oxo-6-(triflometyl)-1,2-dihydropyridin-3-

yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat; (S,E)-7-(dimetylamin)-1-((1-((7-flo-4-isobutyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)metyl)-2-oxo-6-(triflometyl)-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat; metyl (S,E)-(7-(dimetylamin)-1-((1-((7-flo-4-isobutyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)metyl)-6-(metoxymetyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat; (S,E)-7-(dimetylamin)-1-((1-((7-flo-4-isobutyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)metyl)-6-(hydroxymetyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat; metyl (S,E)-(7-(dimetylamin)-1-((1-((7-flo-4-isobutyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)metyl)-6-(hydroxymetyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat; metyl (S,E)-(7-(dimetylamin)-1-((6-flo-1-((7-flo-4-isobutyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat; (S,E)-7-(dimetylamin)-1-((6-flo-1-((7-flo-4-isobutyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat; metyl (S,E)-(7-(dimetylamin)-1-((5-flo-1-((7-flo-4-isobutyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)metyl)-6-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat; (S,E)-7-(dimetylamin)-1-((5-flo-1-((7-flo-4-isobutyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)metyl)-6-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat; metyl (S,E)-(7-(dimetylamin)-1-((1-((6-flo-7-isobutyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat; (S,E)-7-(dimetylamin)-1-((1-((6-flo-7-isobutyl-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat; metyl (S,E)-(7-(dimetylamin)-1-((1-((6-flo-7-isobutyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl)metyl)-6-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat; (S,E)-7-(dimetylamin)-1-((1-((6-flo-7-isobutyl-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl)metyl)-6-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat; (S,E)-1-((6-clo-1-((6-flo-7-isobutyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat; metyl (S,E)-(1-((6-clo-1-((6-flo-7-isobutyl-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat; [(E,1S)-6-(dimetylamin)-1-[[1-[(6-flo-7-isobutyl-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-yl)metyl]-2-oxo-3-pyridyl]carbamoyl]-6-oxo-hex-4-enyl]N-[2-(dimetylamin)etyl]-N-metyl-carbamat; 2-(dimetylamin)etyl N-[(E,1S)-6-(dimetylamin)-1-[[1-[(6-flo-7-isobutyl-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-yl)metyl]-2-oxo-3-pyridyl]carbamoyl]-6-oxo-hex-4-enyl]carbamat; metyl (S,E)-(1-((6-clo-1-

((7-flo-4-(3,3,3-triflopropyl)-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat; (S,E)-1-((6-clo-1-((7-flo-4-(3,3,3-triflopropyl)-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat; (S,E)-7-(dimetylamin)-1-((1-((7-flo-4-(3,3,3-triflopropyl)-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat; (S,E)-7-(dimetylamin)-1-((1-((6-flo-7-isobutyl-3-metyl-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat; metyl (S,E)-(7-(dimetylamin)-1-((6-flo-1-((7-flo-4-isobutyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat; (S,E)-7-(dimetylamin)-1-((1-((7-flo-4-(3,3,3-triflopropyl)-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)metyl)-6-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat; metyl (S,E)-(7-(dimetylamin)-1-((1-((7-flo-4-(3,3,3-triflopropyl)-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat; metyl (S,E)-(7-(dimetylamin)-1-((1-((7-flo-4-(3,3,3-triflopropyl)-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)metyl)-6-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat; metyl (S,E)-(1-((6-clo-1-((7-flo-4-isobutyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat; metyl (S,E)-(7-(dimetylamin)-1-((1-((7-flo-4-isobutyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)metyl)-2-oxo-6-(triflometyl)-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat; (S,E)-1-((6-clo-1-((7-flo-4-isobutyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat; (S,E)-7-(dimetylamin)-1-((1-((6-flo-7-(3,3,3-triflopropyl)-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat; metyl (S,E)-(1-((6-clo-1-((4-(xyclopropylmetyl)-7-flo-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat; (S,E)-7-(dimetylamin)-1-((1-((7-flo-4-isobutyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)metyl)-6-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat; và metyl (S,E)-(7-(dimetylamin)-1-((1-((7-flo-4-isobutyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)metyl)-6-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat; [(E,1S)-6-(dimetylamin)-1-[[1-[(4-isobutyl-1H-benzimitazol-2-yl)metyl]-6-metyl-2-oxo-3-pyridyl]carbamoyl]-6-oxo-hex-4-enyl] N,N-dimetylcarbamat; [(E,1S)-6-(dimetylamin)-1-[[1-[(7-flo-4-isobutyl-1H-imidazo[4,5-

c]pyridin-2-yl)metyl]-6-metyl-2-oxo-3-pyridyl]carbamoyl]-6-oxo-hex-4-enyl] N,N-dimetylcarbamat; và [(E,1S)-6-(dimetylamin)-1-[[1-[(6-flo-7-isobutyl-3-metyl-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-yl)metyl]-2-oxo-3-pyridyl]carbamoyl]-6-oxo-hex-4-enyl] N,N-dimetylcarbamat; hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất được chọn từ:

metyl N-[(E,1S)-6-(dimetylamin)-1-[[1-[(4-isobutyl-1H-benzimitazol-2-yl)metyl]-2-oxo-3-pyridyl]carbamoyl]-6-oxo-hex-4-enyl]carbamat;

metyl N-[(E,1S)-6-(dimetylamin)-1-[[1-[(4-isobutyl-1H-benzimitazol-2-yl)metyl]-6-metyl-2-oxo-3-pyridyl]carbamoyl]-6-oxo-hex-4-enyl]carbamat;

[(E,1S)-6-(dimetylamin)-1-[[1-[(4-isobutyl-1H-benzimitazol-2-yl)metyl]-6-metyl-2-oxo-3-pyridyl]carbamoyl]-6-oxo-hex-4-enyl] N,N-dimetylcarbamat;

metyl N-[(E,1S)-1-[[6-clo-1-[(7-flo-4-isobutyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)metyl]-2-oxo-3-pyridyl]carbamoyl]-6-(dimetylamin)-6-oxo-hex-4-enyl]carbamat;

[(E,1S)-1-[[6-clo-1-[(7-flo-4-isobutyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)metyl]-2-oxo-3-pyridyl]carbamoyl]-6-(dimetylamin)-6-oxo-hex-4-enyl] N,N-dimetylcarbamat;

metyl-N-[(E,1S)-6-(dimetylamin)-1-[[1-[(7-flo-4-isobutyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)metyl]-6-metyl-2-oxo-3-pyridyl]carbamoyl]-6-oxo-hex-4-enyl]carbamat;

[(E,1S)-6-(dimetylamin)-1-[[1-[(7-flo-4-isobutyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)metyl]-6-metyl-2-oxo-3-pyridyl]carbamoyl]-6-oxo-hex-4-enyl] N,N-dimetylcarbamat;

metyl N-[(E,1S)-6-(dimetylamin)-1-[[1-[(6-flo-7-isobutyl-3-metyl-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-yl)metyl]-2-oxo-3-pyridyl]carbamoyl]-6-oxo-hex-4-enyl]carbamat; hoặc

[(E,1S)-6-(dimetylamin)-1-[[1-[(6-flo-7-isobutyl-3-metyl-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-yl)metyl]-2-oxo-3-pyridyl]carbamoyl]-6-oxo-hex-4-enyl] N,N-dimetylcarbamat;

hoặc muối dược dụng của chúng.

Dạng kết hợp bất kỳ của các nhóm đã mô tả ở trên đối với các biến khác nhau được bao hàm ở đây.

Trong bản mô tả này, các nhóm và các phần tử thế của chúng có thể được chọn để tạo ra các gốc và các hợp chất ổn định.

Theo một số phương án, hợp chất được bộc lộ ở đây là hợp chất của hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất được mô tả ở đây, hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng.

Điều chế hợp chất

Các hợp chất được sử dụng trong các phản ứng được mô tả ở đây được tạo ra theo kỹ thuật tổng hợp hữu cơ đã biết, từ các hóa chất đang có trên thị trường và/hoặc từ các hợp chất được mô tả trong tài liệu hoá học. "Các hóa chất đang có trên thị trường" thu được từ các nguồn thương mại tiêu chuẩn bao gồm Acros Organics (Geel, Belgium), Aldrich Chemical (Milwaukee, WI, including Sigma Chemical and Fluka), Apin Chemicals Ltd. (Milton Park, UK), Ark Pharm, Inc. (Libertyville, IL), Avocado Research (Lancashire, U.K.), BDH Inc. (Toronto, Canada), Bionet (Cornwall, U.K.), Chemservice Inc. (West Chester, PA), Combi-blocks (San Diego, CA), Crescent Chemical Co. (Hauppauge, NY), eMolecules (San Diego, CA), Fisher Scientific Co. (Pittsburgh, PA), Fisons Chemicals (Leicestershire, UK), Frontier Scientific (Logan, UT), ICN Biomedicals, Inc. (Costa Mesa, CA), Key Organics (Cornwall, U.K.), Lancaster Synthesis (Windham, NH), Matrix Scientific, (Columbia, SC), Maybridge Chemical Co. Ltd. (Cornwall, U.K.), Parish Chemical Co. (Orem, UT), Pfaltz & Bauer, Inc. (Waterbury, CN), Polyorganix (Houston, TX), Pierce Chemical Co. (Rockford, IL), Riedel de Haen AG (Hanover, Germany), Ryan Scientific, Inc. (Mount Pleasant, SC), Spectrum Chemicals (Gardena, CA), Sundia Meditech, (Shanghai, China), TCI America (Portland, OR), Trans World Chemicals, Inc. (Rockville, MD), và WuXi (Shanghai, China).

Các sách và chuyên luận tham khảo thích hợp mô tả chi tiết việc tổng hợp các chất phản ứng hữu ích trong việc điều chế các hợp chất được mô tả ở đây, hoặc đưa ra các viện dẫn đối với các tài liệu mô tả việc điều chế, bao gồm ví dụ, "Synthetic Organic Chemistry", John Wiley & Sons, Inc., New York; S. R. Sandler et al., "Organic Functional Group Preparations," 2nd Ed., Academic Press, New York, 1983; H. O. House, "Modern Synthetic Reactions", 2nd Ed., W. A. Benjamin, Inc. Menlo Park, Calif. 1972; T. L. Gilchrist, "Heterocyclic Chemistry", 2nd Ed., John Wiley & Sons, New York, 1992; J. March, "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure", 4th Ed., Wiley-Interscience, New York, 1992. Các sách và chuyên luận tham khảo thích hợp khác mô tả chi tiết việc tổng hợp các chất phản ứng hữu ích trong việc điều chế các hợp chất được mô tả ở đây, hoặc đưa ra các viện dẫn đối với các tài liệu mô tả việc điều chế , bao gồm ví dụ, Fuhrhop, J. and Penzlin G. "Organic Synthesis: Concepts, Methods, Starting Nguyên liệus", Second, Revised and Enlarged Edition (1994) John Wiley & Sons ISBN: 3-527-29074-5; Hoffman, R.V. "Organic Chemistry, An Intermediate Text" (1996) Oxford University Press, ISBN 0-19-509618-5; Larock,

R. C. "Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations" 2nd Edition (1999) Wiley-VCH, ISBN: 0-471-19031-4; March, J. "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure" 4th Edition (1992) John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-60180-2; Otera, J. (editor) "Modern Carbonyl Chemistry" (2000) Wiley-VCH, ISBN: 3-527-29871-1; Patai, S. "Patai's 1992 Guide to the Chemistry of Functional Groups" (1992) Interscience ISBN: 0-471-93022-9; Solomons, T. W. G. "Organic Chemistry" 7th Edition (2000) John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-19095-0; Stowell, J.C., "Intermediate Organic Chemistry" 2nd Edition (1993) Wiley-Interscience, ISBN: 0-471-57456-2; "Industrial Organic Chemicals: Starting Ingredients and Intermediates: An Ullmann's Encyclopedia" (1999) John Wiley & Sons, ISBN: 3-527-29645-X, in 8 volumes; "Organic Reactions" (1942-2000) John Wiley & Sons, in over 55 volumes; and "Chemistry of Functional Groups" John Wiley & Sons, in 73 volumes.

Các chất phản ứng cụ thể và tương đồng cũng được xác định thông qua các chỉ số của các hóa chất đã biết được điều chế bởi Dịch vụ tóm tắt hóa học (the Chemical Abstract Service) của Hiệp hội hóa học Mỹ, là có sẵn trong hầu hết các thư viện công và thư viện trong trường đại học, cũng như thông qua các dữ liệu trực tuyến (the American Chemical Society, Washington, D.C., có thể được tiếp cận chi tiết hơn). Các hóa chất là đã biết nhưng không có trên thị trường in catalogs tuỳ ý được điều chế bởi các nhà tổng hợp hóa học thông thường, trong đó nhiều nhà cung cấp trong số các nhà cung cấp hóa chất tiêu chuẩn (*ví dụ*, chúng được nêu trên đây) đưa ra các dịch vụ tổng hợp thông thường. Tài liệu tham khảo đối với quá trình điều chế và chọn lọc các muối dược dụng của các hợp chất được mô tả ở đây là P. H. Stahl & C. G. Wermuth " Handbook of Pharmaceutical Salts", Verlag Helvetica Chimica Acta, Zurich, 2002.

Các dạng hợp chất được bộc lộ ở đây

Các chất đồng phân

Hơn thế nữa, theo một số phương án, các hợp chất được mô tả ở đây có mặt dưới dạng chất đồng phân dị hình. Theo một số phương án, các hợp chất được mô tả ở đây có một hoặc nhiều liên kết đôi. Các hợp chất có mặt ở đây bao gồm tất cả các chất đồng phân cis, trans, syn, anti, entgegen (*E*), và zusammen (*Z*) cũng như hỗn hợp tương ứng của chúng. Trong một số trường hợp, các hợp chất có mặt dưới dạng chất hỗ biến. Các hợp chất được mô tả ở đây bao gồm tất cả các chất hỗ biến có thể có trong công thức như mô tả ở đây. Trong một số trường hợp, các hợp chất được mô tả ở đây có một hoặc nhiều tâm không đối xứng và mỗi tâm này tồn tại cấu hình R hoặc cấu hình S. Các hợp chất được mô tả ở đây bao gồm tất cả đồng phân không đối quang, chất đồng phân đối

ảnh, và dạng đồng phân epime cũng như hỗn hợp tương ứng của chúng. Theo các phương án bổ sung về các hợp chất và các phương pháp được đưa ra ở đây, hỗn hợp của các chất đồng phân đối ảnh và/hoặc các chất đồng phân không đối quang, thu được từ bước điều chế riêng lẻ, kết hợp, hoặc nội chuyển hóa, là hữu ích cho các ứng dụng được mô tả ở đây. Theo một số phương án, các hợp chất được mô tả ở đây được điều chế ở dạng các chất đồng phân đối quang tinh khiết bằng cách rửa giải sắc ký không đối xứng hỗn hợp raxemic. Theo một số phương án, các hợp chất được mô tả ở đây được điều chế ở dạng các chất đồng phân lập thể riêng rẽ của chúng bằng cách cho hỗn hợp raxemic chứa hợp chất phản ứng với chất rửa giải có hoạt tính quang hoạt để tạo ra cặp chất đồng phân không đối quang, tách các chất đồng phân không đối quang và thu hồi các chất đồng phân đối quang tinh khiết. Theo một số phương án, các phức chất có thể phân ly được ưu tiên (ví dụ, tinh thể muối đồng phân không đối quang). Theo một số phương án, các chất đồng phân không đối quang có các đặc tính vật lý riêng biệt (ví dụ, điểm nóng chảy, điểm sôi, độ hòa tan, khả năng phản ứng, v.v.) và được tách bằng sử dụng ưu điểm của các đặc tính khác nhau này. Theo một số phương án, các chất đồng phân không đối quang được tách bằng không đối xứng sắc ký, hoặc tốt hơn, nếu bằng các kỹ thuật tách/rửa giải dựa trên sự khác nhau về độ hòa tan. Theo một số phương án, chất đồng phân đối ảnh tinh khiết quang sau đó được thu hồi, cùng với chất tách, bằng kỹ thuật thực hành bất kỳ mà dẫn đến quá trình raxemic hóa.

Các hợp chất được đánh dấu

Theo một số phương án, các hợp chất được mô tả ở đây tồn tại ở các dạng được đánh dấu đồng phân của chúng. Theo một số phương án, phương pháp được bộc lộ ở đây bao gồm các phương pháp điều trị bệnh bằng cách sử dụng các hợp chất được đánh dấu đồng phân này. Theo một số phương án, các phương pháp được bộc lộ ở đây bao gồm các phương pháp điều trị bệnh bằng cách sử dụng các hợp chất được đánh dấu đồng phân này ở dạng dược phẩm. Do đó, theo một số phương án, các hợp chất được bộc lộ ở đây bao gồm các hợp chất được đánh dấu đồng phân, là giống với các hợp chất được đề cập ở đây, nhưng trên thực tế rằng một hoặc nhiều nguyên tử được thay thế bằng nguyên tử có khối lượng nguyên tử hoặc số khối khác nhau từ khối lượng nguyên tử hoặc số khối thường thấy trong tự nhiên. Ví dụ về các chất đồng vị được đưa vào trong các hợp chất được mô tả ở đây bao gồm các chất đồng vị của hydro, cacbon, nitơ, oxy, phospho, lưu huỳnh, flo và clorua, như ^{2}H, ^{3}H, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}O, ^{17}O, ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{18}F, và ^{36}Cl, một cách tương ứng. Các hợp chất được mô tả ở đây, và các muối dược dụng, các este, solvat, hydrats, hoặc các dẫn xuất của chúng chứa các chất đồng vị trên đây và/hoặc các chất đồng vị khác của các nguyên tử khác là

nằm trong phạm vi của sáng chế này. Các hợp chất được đánh dấu đồng phân nhất định, ví dụ các hợp chất mà các chất đồng vị phóng xạ như ^{3}H và ^{14}C được kết hợp vào, là hữu ích trong thử nghiệm phân phối thuốc và/hoặc mô chất. Các chất đồng vị được triti hóa, tức là, ^{3}H và cacbon-14, tức là, ^{14}C, đặc biệt được ưu tiên đối với quá trình điều chế và phát hiện chúng một cách dễ dàng. Ngoài ra, việc thay thế bằng các chất đồng vị nặng như đoteri, nghĩa là, ^{2}H, tạo ra các ưu điểm điều trị nhất định thu được từ độ ổn định trao đổi lớn hơn, ví dụ các yêu cầu về thời gian bán thải *in vivo* tăng lên hoặc liều lượng được giảm xuống. Theo một số phương án, các hợp chất được đánh dấu đồng vị, muối dược dụng, este, solvat, hydrat, hoặc dẫn xuất của chúng được điều chế bằng phương pháp thích hợp bất kỳ.

Theo một số phương án, các hợp chất được mô tả ở đây được đánh dấu bởi hợp chất khác có nghĩa là, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, việc sử dụng các gốc mang màu hoặc phát huỳnh quang, các nhãn phát quang sinh học, hoặc các nhãn phát quang hóa học.

Các muối dược dụng

Theo một số phương án, các hợp chất được mô tả ở đây có mặt dưới dạng các muối dược dụng của chúng. Theo một số phương án, các phương pháp được bộc lộ ở đây bao gồm các phương pháp điều trị bệnh bằng cách cho sử dụng các muối dược dụng như vậy. Theo một số phương án, các phương pháp được bộc lộ ở đây bao gồm các phương pháp điều trị bệnh bằng cách cho sử dụng các muối dược dụng như vậy ở dạng dược phẩm.

Theo một số phương án, các hợp chất được mô tả ở đây có các nhóm axit hoặc bazơ và do đó phản ứng với bất kỳ trong số nhiều bazơ vô cơ hoặc hữu cơ, và axit vô cơ và hữu cơ, để tạo ra muối dược dụng. Theo một số phương án, các muối này được điều chế *tại chỗ* trong quá trình phân lập và tinh chế cuối các hợp chất được mô tả ở đây, hoặc bằng cách phản ứng riêng rẽ hợp chất được tinh chế ở dạng tự do của nó với axit hoặc bazơ thích hợp, và từ đó phân lập muối được tạo thành. Thông thường, nhưng không tuyệt đối, các muối theo sáng chế là các muối dược dụng. Các muối được bao hàm trong thuật ngữ "các muối dược dụng" dùng để chỉ các muối không độc của các hợp chất theo sáng chế này. Các muối của các hợp chất được bộc lộ chứa amin bazơ hoặc nhóm chức bazơ khác có thể được điều chế bằng phương pháp thích hợp bất kỳ đã biết trong lĩnh vực này, bao gồm xử lý bazơ tự do với axit vô cơ, như axit clohydric, axit bromhydric, axit sulfuric, axit nitric, axit phosphoric, và tương tự, hoặc với axit hữu cơ, như axit axetic, axit trifloaxetic, axit maleic, axit sucxinic, axit mandelic, axit fumaric, axit malonic, axit pyruvic, axit oxalic, axit glycolic, axit salixylic, axit pyranosidyl, như axit glucuronic hoặc axit galacturonic, axit alpha-

hydroxy, như axit xitric hoặc axit tartric, axit amin, như axit aspartic hoặc axit glutamic, axit thơm, như axit benzoic hoặc axit xinnamic, axit sulfonic, như axit p-toluenulfonic, axit metanesulfonic, axit etanasulfonic hoặc tương tự. Ví dụ về các muối dược dụng bao gồm sulfat, pyrosulfat, bisulfat, sulfit, bisulfit, phosphat, clorua, bromua, iodua, axetat, propionat, decanoat, caprylat, acrylat, format, isobutyrat, caproat, heptanoat, propiolat, oxalat, malonat suxinat, suberat, sebacat, fumarat, maleat, butyn-1,4-dioat, hexyn-1,6-dioat, benzoat, clobenzoat, metylbenzoat, dinitrobenzoat, hydroxybenzoat, metoxybenzoat, phtalat phenylaxetat, phenylpropionat, phenylbutrat, xitrat, lactat, γ-hydroxybutyrat, glycolat, tartrat mandelat, và sulfonat, như xylenulfonat, metansulfonat, propansulfonat, naphtalen-1-sulfonat và naphtalen-2-sulfonat.

Các muối của các hợp chất được bộc lộ chứa axit carboxylic hoặc nhóm chức axit khác có thể được điều chế bằng cách cho phản ứng với bazơ thích hợp. Muối dược dụng như vậy có thể được tạo ra với bazơ mà thu được cation dược dụng, mà bao gồm các muối của kim loại kiềm (nhất là natri và kali), các muối của kim loại kiềm thổ (nhất là canxi và magie), các muối nhôm và các muối amoni, cũng như các muối tạo ra từ các bazơ hữu cơ được chấp nhận về mặt sinh lý như trimetylamin, trietylamin, morpholin, pyridin, piperidin, picolin, dixyclohexylamin, N,N′-dibenzyletylendiamin, 2-hydroxyetylamin, bis-(2-hydroxyetyl)amin, tri-(2-hydroxyetyl)amin, procain, dibenzylpiperidin, dehydroabietylamin, N,N′-bisdehydroabietylamin, glucamin, N-metylglucamin, colidin, cholin, quinin, quinolin, và axit amin bazơ như lysin và arginin.

Các muối khác, không phải dược dụng, có thể là hữu ích trong việc điều chế các hợp chất theo sáng chế này và các muối này cần được xem xét để tạo ra khía cạnh khác theo sáng chế. Các muối này, như oxalic hoặc trifloaxetat, khi không ở dạng dược dụng của chính chúng, có thể là hữu ích trong việc điều chế các muối hữu ích làm sản phẩm trung gian trong việc thu được các hợp chất theo sáng chế và các muối dược dụng của chúng.

Các solvat

Theo một số phương án, các hợp chất được mô tả ở đây có mặt dưới dạng các solvat. Theo một số phương án là các phương pháp điều trị bệnh bằng cách cho sử dụng các solvat như vậy. Hơn nữa, bản mô tả còn mô tả các phương pháp điều trị bệnh bằng cách cho sử dụng các solvat như vậy ở dạng dược phẩm.

Các solvat chứa lượng tỷ lượng hoặc lượng không tỷ lượng của dung môi, và, theo một số phương án, được tạo ra trong quá trình kết tinh với các dung môi dược dụng như nước, etanol, và tương tự. Hydrat được tạo ra khi dung môi là nước, hoặc alcoholat được tạo ra khi dung môi là rượu. Các

solvat của các hợp chất được mô tả ở đây được điều chế hoặc được tạo thành một cách thuận lợi trong các quy trình được mô tả ở đây. Chỉ bằng cách ví dụ, hydrat của các hợp chất được mô tả ở đây được điều chế một cách thuận lợi bằng cách tái kết tinh từ hỗn hợp nước/dung môi hữu cơ, bằng cách sử dụng dung môi hữu cơ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, dioxan, tetrahydrofuran, hoặc metanol. Ngoài ra, các hợp chất được đưa ra ở đây tồn tại ở dạng không được solvat cũng như dạng solvat. Nói chung, các dạng solvat được xem là tương đương với dạng không được solvat đối với các hợp chất và các phương pháp được đưa ra ở đây.

Các tiền dược chất

Theo một số phương án, các hợp chất được mô tả ở đây tồn tại ở dạng tiền dược chất. Hơn nữa, bản mô tả còn mô tả các phương pháp điều trị bệnh bằng cách cho sử dụng các tiền dược chất như vậy. Cũng được mô tả ở đây là các phương pháp điều trị bệnh bằng cách sử dụng các tiền dược chất như vậy ở dạng dược phẩm.

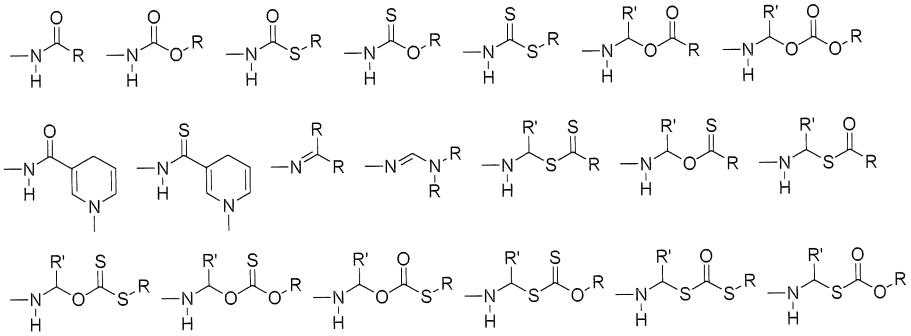
Theo một số phương án, các tiền dược chất bao gồm các hợp chất trong đó gốc axit amin, hoặc mạch polypeptit của hai hoặc nhiều (*ví dụ*, hai, ba, hoặc bốn) gốc axit amin được liên kết cộng hóa trị qua liên kết amit hoặc este với nhóm amin tự do, hydroxy hoặc axit carboxylic của các hợp chất được mô tả ở đây. Các gốc axit amin bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, 20 axit amin xuất hiện trong tự nhiên và cũng bao gồm 4-hydroxyprolin, hydroxylysin, demosin, isodemosin, 3-metylhistidin, norvalin, beta-alanin, axit gamma aminobutyric, cirtullin, homoxystein, homoserin, ornithin và methionin sulfon. Theo các phương án khác, các tiền dược chất bao gồm các hợp chất trong đó gốc axit nucleic, hoặc oligonucleotit của hai hoặc nhiều (*ví dụ*, hai, ba hoặc bốn) gốc axit nucleic được liên kết cộng hóa trị với hợp chất được mô tả ở đây.

Các tiền dược chất dược dụng của các hợp chất được mô tả ở đây cũng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các este, cacbonat, thiocacbonat, các dẫn xuất N-axyl, các dẫn xuất N-axyloxyalkyl, các dẫn xuất bậc bốn của amin bậc ba, bazơ N-Mannich, bazơ Schiff, thể tiếp hợp axit amin, este phosphat, muối kim loại, và este sulfonat. Theo một số phương án, các hợp chất có các nhóm amin tự do, amido, hydroxy, hoặc các nhóm carboxylic được chuyển hóa thành các tiền dược chất. Ví dụ, các nhóm carboxyl tự do được tạo dẫn xuất là các amit hoặc este alkyl. Trong các trường hợp nhất định, tất cả các gốc tiền dược chất này kết hợp với các nhóm bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các nhóm chức ete, amin và axit carboxylic.

Các tiền dược chất hydroxy bao gồm các este, như không chỉ giới hạn ở, các este axyloxyalkyl (ví dụ axyloxymetyl, axyloxyetyl), este alkoxycarbonyloxyalkyl, este alkyl, este aryl, este phosphat,

este sulfonat, este sulfat, và disulfua chứa các este; các ete, các amit, carbamats, hemisuxinat, dimetylaminaxetat và phosphoryloxymetyloxycarbonyl, như được nêu trong *Advanced Drug Delivery Reviews* **1996**, *19*, 115.

Các tiền dược chất được tạo dẫn xuất từ amin bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các nhóm sau và dạng kết hợp của các nhóm:



cũng như sulfonamit và phosphonamit.

Trong các trường hợp nhất định, các vị trí trên phần vòng thơm bất kỳ là nhạy với các phản ứng trao đổi chất khác nhau, do đó việc kết hợp các phần tử thế thích hợp trên cấu trúc vòng thơm, làm giả, giảm đến mức tối thiểu hoặc loại trừ con đường trao đổi chất này.

Dược phẩm và phương pháp dùng

Theo một số phương án nhất định, hợp chất có công thức (I), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), hoặc (IIe) như mô tả ở đây được dùng là hóa chất tinh khiết. Theo một số phương án, hợp chất có công thức (I), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), hoặc (IIe) được mô tả ở đây được kết hợp với chất mang dược dụng hoặc thích hợp trong dược phẩm (còn được gọi trong bản mô tả này là tá dược dược dụng thích hợp (hoặc có thể chấp nhận được), tá dược thích hợp về mặt sinh lý (hoặc có thể chấp nhận được), hoặc chất mang thích hợp về mặt sinh lý (hoặc có thể chấp nhận được)) được chọn trên cơ sở đường dùng đã chọn và kỹ thuật bào chế dược phẩm tiêu chuẩn như mô tả, ví dụ, trong Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Gennaro, 21st Ed. Mack Pub. Co., Easton, PA (2005)).

Do đó, bản mô tả được đưa ra ở đây là dược phẩm bao gồm ít nhất một hợp chất có công thức (I), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), hoặc (IIe) được mô tả ở đây, hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, cùng với một hoặc nhiều chất mang dược dụng. (Các) chất mang (hoặc (các) tá dược) có thể chấp nhận được hoặc thích hợp nếu chất mang là tương hợp với các thành phần khác của dược phẩm và không độc với người nhận (tức là, đối tượng) của dược phẩm.

Một phương án đề cập đến dược phẩm bao gồm tá dược dược dụng và hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng của chúng.

Một phương án đề cập đến dược phẩm bao gồm tá dược dược dụng và hợp chất có công thức (II), hoặc muối dược dụng của chúng.

Một phương án đề cập đến dược phẩm bao gồm tá dược dược dụng và hợp chất có công thức (IIa), hoặc muối dược dụng của chúng.

Một phương án đề cập đến dược phẩm bao gồm tá dược dược dụng và hợp chất có công thức (IIb), hoặc muối dược dụng của chúng.

Một phương án đề cập đến dược phẩm bao gồm tá dược dược dụng và hợp chất có công thức (IIc), hoặc muối dược dụng của chúng.

Một phương án đề cập đến dược phẩm bao gồm tá dược dược dụng và hợp chất có công thức (IId), hoặc muối dược dụng của chúng.

Một phương án đề cập đến dược phẩm bao gồm tá dược dược dụng và hợp chất có công thức (IIe), hoặc muối dược dụng của chúng.

Phương án khác đề cập đến dược phẩm về cơ bản cấu thành từ tá dược dược dụng và hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng của chúng. Phương án khác đề cập đến dược phẩm về cơ bản cấu thành từ tá dược dược dụng và hợp chất có công thức (II), hoặc muối dược dụng của chúng. Phương án khác đề cập đến dược phẩm về cơ bản cấu thành từ tá dược dược dụng và hợp chất có công thức (IIa), hoặc muối dược dụng của chúng. Phương án khác đề cập đến dược phẩm về cơ bản cấu thành từ tá dược dược dụng và hợp chất có công thức (IIb), hoặc muối dược dụng của chúng. Phương án khác đề cập đến dược phẩm về cơ bản cấu thành từ tá dược dược dụng và hợp chất có công thức (IIc), hoặc muối dược dụng của chúng. Phương án khác đề cập đến dược phẩm về cơ bản cấu thành từ tá dược dược dụng và hợp chất có công thức (IId), hoặc muối dược dụng của chúng. Phương án khác đề cập đến dược phẩm về cơ bản cấu thành từ tá dược dược dụng và hợp chất có công thức (IIe), hoặc muối dược dụng của chúng.

Theo một số phương án, các hợp chất được mô tả ở đây được bào chế thành dược phẩm. Dược phẩm được bào chế theo cách thông thường bằng cách sử dụng một hoặc nhiều thành phần không có hoạt tính dược dụng thuận tiện cho việc xử lý các hoạt chất thành các chế phẩm mà được sử dụng trong dược phẩm. Chế phẩm thích hợp tùy thuộc vào đường dùng đã chọn. Tóm tắt về dược phẩm được mô tả ở đây được tìm thấy, ví dụ, trong Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E.,

Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H.A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980; and Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins1999), được kết hợp vào đây bằng cách viện dẫn.

Theo một số phương án, các hợp chất được mô tả ở đây được dùng riêng lẻ hoặc kết hợp với các chất mang, các tá dược hoặc các chất pha loãng dược dụng, trong dược phẩm. Việc dùng các hợp chất và chế phẩm được mô tả ở đây có thể bị ảnh hưởng bởi phương pháp bất kỳ có thể phân phối các hợp chất vào vị trí tác động. Các phương pháp này bao gồm, không chỉ giới hạn ở việc phân phối qua đường ruột (bao gồm đường cấp qua miệng, dạ dày hoặc tá tràng, trực tràng viên đạn và trực tràng enema), đường dùng ngoài đường ruột (tiêm hoặc truyền, bao gồm trong động mạch, trong tim, trong da, trong tá tràng, trong tủy xương, trong cơ, trong xương, trong màng bụng, trong vỏ, trong mạch, tĩnh mạch, trong thủy tinh dịch, trên màng cứng và dưới da), ngửi, da, qua niêm mạc, dưới lưỡi, má và khu trú (bao gồm trên da, da, thụt, nhỏ mắt, nhỏ tai, qua mũi, âm đạo), mặc dù đường dùng thích hợp nhất có thể phụ thuộc vào tình trạng bệnh và rối loạn của người nhận chẳng hạn. Chỉ bằng cách ví dụ, các hợp chất được mô tả ở đây có thể được dùng tại chỗ cho các vùng cần điều trị, bằng cách ví dụ, truyền tại chỗ trong quá trình phẫu thuật, dùng khu trú như kem bôi hoặc thuốc mỡ, tiêm, ống thông, hoặc cấy. Việc dùng cũng có thể bằng cách tiêm trực tiếp ở vị trí của mô hoặc cơ quan bị bệnh.

Theo một số phương án, dược phẩm thích hợp để dùng qua đường uống được thể hiện ở dạng đơn vị riêng biệt như viên nang, viên nhện hoặc viên nén mỗi chứa lượng xác định trước của hoạt chất; ở dạng bột hoặc hạt; ở dạng dung dịch hoặc huyền phù trong dịch lỏng dạng nước hoặc dịch lỏng không phải dạng nước; hoặc ở dạng nhũ tương lỏng dầu trong nước hoặc nhũ tương lỏng nước trong dầu. Theo một số phương án, hoạt chất có mặt ở dạng liều lớn, thuốc tê hoặc dạng bột nhão. Dược phẩm có thể được sử dụng qua đường uống bao gồm viên nén, viên nang cứng được làm bằng gelatin, cũng như viên nang mềm, được bọc kín được làm bằng gelatin và chất dẻo hoá, như glyxerol hoặc sorbitol. Viên nén có thể được tạo ra bằng cách nén hoặc đúc, tuỳ ý với một hoặc nhiều thành phần phụ. Viên nén được nén có thể được điều chế bằng cách nén hoạt chất ở dạng chảy tự do như bột hoặc hạt, tuỳ ý được trộn với chất kết dính, chất pha loãng trơ, hoặc chất trơn chảy, chất hoạt động bề mặt hoặc chất phân tán trong máy thích hợp. Viên nén được đúc có thể được tạo ra bằng cách đúc hỗn hợp chứa hợp chất đã được tạo bột được làm ẩm với chất pha loãng lỏng trơ trong máy thích hợp. Theo một số phương án, viên nén được bao hoặc được tạo rãnh và

được bào chế sao cho để tạo ra dạng giải phóng chậm hoặc có kiểm soát chứa hoạt chất trong đó. Tất cả các chế phẩm để dùng qua đường uống cần ở dạng liều lượng thích hợp đối với đường dùng như vậy. Viên nang cứng có thể chứa các thành phần hoạt tính trong hỗn hợp với chất độn như lactoza, chất kết dính như tinh bột, và/hoặc chất làm trơn như bột talc hoặc magie stearat và, tuỳ ý, chất ổn định. Ở viên nang mềm, các hoạt chất có thể được hòa tan hoặc tạo huyền phù trong các chất lỏng thích hợp, như dầu béo, parafin lỏng, hoặc polyetylen glycol lỏng. Theo một số phương án, các chất ổn định được bổ sung. Nhân bao đường được tạo ra bằng các lớp bao thích hợp. Nhằm mục đích này, các dung dịch đường đặc có thể được sử dụng, mà có thể tuỳ ý chứa gôm arabic, bột talc, polyvinyl pyrolidon, gel carbopol, polyetylen glycol, và/hoặc titan dioxit, dung dịch bóng, và dung môi hữu cơ thích hợp hoặc hỗn hợp các dung môi. Thuốc nhuộm hoặc chất tạo màu có thể được bổ sung vào viên nén hoặc Lớp bao đường để nhận biết hoặc để mô tả đặc điểm các dạng kết hợp khác nhau của các liều hoạt chất.

Theo một số phương án, dược phẩm được bào chế để dùng theo đường ngoài đường ruột bằng cách tiêm, ví dụ, bằng cách tiêm liều cao hoặc truyền liên tục. Chế phẩm dùng để tiêm có thể có mặt ở dạng liều đơn vị, ví dụ, trong ống thuốc tiêm hoặc trong đồ chứa đa liều, với chất bảo quản đã được bổ sung. Các chế phẩm có thể ở các dạng như huyền phù, dung dịch hoặc nhũ tương trong tá dược dầu hoặc nước, và có thể chứa các chất phối chế như chất tạo huyền phù, chất ổn định và/hoặc chất phân tán. Các chế phẩm có thể có mặt trong đồ chứa liều đơn vị hoặc đa liều, ví dụ ống thuốc tiêm hoặc lọ đậy kín, và có thể được bảo quản ở dạng bột hoặc trong điều kiện đông khô (đông khô nhanh) chỉ yêu cầu bổ sung chất mang lỏng vô trùng, ví dụ, nước muối hoặc nước không chứa chất gây sốt vô trùng, ngay trước sử dụng. Dung dịch hoặc huyền phù dùng để tiêm tức thì có thể được điều chế từ bột, hạt và viên nén vô trùng với loại được mô tả trước đó.

Dược phẩm để dùng theo đường ngoài đường ruột bao gồm dung dịch tiêm vô trùng dạng nước và không phải nước (dạng dầu) chứa các hoạt chất mà có thể chứa chất chống oxy hoá, chất đệm, chất kìm vi khuẩn và chất tan giữ cho chế phẩm đẳng trương với máu của thể nhận được dự định; và huyền phù vô trùng dạng nước hoặc không phải nước có thể bao gồm chất tạo huyền phù và chất làm đặc. Các dung môi ưa béo hoặc tá dược thích hợp bao gồm dầu béo như dầu hạt vừng, hoặc este tổng hợp của axit béo, như etyl oleat hoặc triglyxerit, hoặc liposom. Huyền phù dạng nước dùng để tiêm có thể chứa các chất làm tăng độ nhớt của huyền phù, như natri carboxymetyl xenluloza, sorbitol, hoặc dextran. Tuỳ ý, huyền phù có thể còn chứa chất ổn định thích hợp hoặc các chất làm tăng độ hòa tan của các hợp chất để điều chế các dung dịch rất đậm đặc.

Dược phẩm cũng có thể được bào chế ở dạng dược phẩm tác dụng chậm. Các dược phẩm tác dụng kéo dài như vậy có thể được dùng bằng cách cấy dưới da (ví dụ dưới da hoặc trong cơ) hoặc bằng cách tiêm trong cơ. Do đó, ví dụ, các hợp chất có thể được bào chế với polyme hoặc nguyên liệu kỵ nước thích hợp (ví dụ, như nhũ tương trong dầu có thể chấp nhận được) hoặc nhựa trao đổi ion, hoặc như các dẫn xuất ít tan, ví dụ, như muối ít tan.

Để dùng trong má hoặc dưới lưỡi, các chế phẩm có thể ở dạng viên nén, viên hình thoi, viên ngậm, hoặc gel được bào chế theo cách thông thường. Các chế phẩm như vậy có thể chứa hoạt chất trong chất tạo hương như sucroza và acaxia hoặc tragacan.

Dược phẩm có thể được dùng tại chỗ, tức là không dùng toàn thân. Dược phẩm này bao gồm việc dùng hợp chất theo sáng chế bên ngoài biểu bì hoặc khoang má và nhỏ giọt hợp chất này vào tai, mắt và mũi, sao cho hợp chất không đi đáng kể vào dòng máu. Trái lại, đường dùng toàn thân dùng để chỉ đường uống, tĩnh mạch, trong màng bụng và trong cơ.

Dược phẩm thích hợp để dùng tại chỗ bao gồm các chế phẩm lỏng hoặc bán lỏng thích hợp để thẩm thấu qua da ở vị trí viêm như gel, dầu xoa bóp, nước thơm, kem bôi, thuốc mỡ hoặc dạng bột nhão, và thuốc nhỏ giọt thích hợp để dùng cho mắt, tai hoặc mũi. Hoạt chất có thể chứa, để dùng tại chỗ, từ 0,001% đến 10% khối lượng, ví dụ đến 1% đến 2% tính theo khối lượng dược phẩm.

Dược phẩm để dùng bằng cách ngửi được phân phối thuận lợi từ dụng cụ bơm, các gói được nén áp dạng phun mù hoặc các phương thức thuận tiện khác để phân phối sol khí. Các gói được nén có thể chứa chất đẩy thích hợp như diclodiflometan, tricloflometan, diclotetrafloetan, cacbon dioxit hoặc khí thích hợp khác. Trong trường hợp sol khí được nén, đơn vị liều có thể được xác định bằng cách chuẩn bị van để phân phối lượng đã định. Theo cách khác, để dùng bằng cách ngửi hoặc bơm, dược phẩm có thể ở dạng chế phẩm bột khô, ví dụ hỗn hợp bột chứa hợp chất và nền bột thích hợp như lactoza hoặc tinh bột. Chế phẩm bột có thể có mặt ở dạng liều đơn vị, ví dụ, viên nang, dạng hộp ống, gelatin hoặc bao gói xốp đến mà bột có thể được dùng với sự hỗ trợ của máy xông hoặc dụng cụ bơm.

Cần phải hiểu rằng ngoài các thành phần cụ thể trên đây, các hợp chất và chế phẩm được mô tả ở đây có thể bao gồm các chất khác thường gặp trong lĩnh vực kỹ thuật có loại chế phẩm đang nói đến, ví dụ các chế phẩm thích hợp để dùng qua đường uống có thể bao gồm chất tạo hương.

Nói chung, chất, như hợp chất có công thức (I), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), hoặc (IIe), được dùng với lượng hữu hiệu để cải thiện, hoặc ngăn ngừa sự phát triển của các triệu chứng của, bệnh hoặc rối loạn (tức là, lượng hữu hiệu trị liệu). Do đó, lượng hữu hiệu trị liệu có thể là lượng có khả năng

ít nhất ngăn ngừa một phần hoặc đảo ngược bệnh hoặc rối loạn. Liều cần thiết để thu được lượng hữu hiệu có thể thay đổi tùy thuộc vào chất, chế phẩm, bệnh hoặc rối loạn, và cá thể mà chất này được dùng.

Việc xác định lượng hữu hiệu cũng có thể liên quan tới các thử nghiệm *in vitro* trong đó liều thay đổi của chất được dùng cho các tế bào trong môi trường và nồng độ của chất hữu hiệu để cải thiện một số hoặc tất cả các triệu chứng được xác định để tính toán nồng độ cần thiết *in vivo*. Lượng hữu hiệu cũng có thể dựa vào các nghiên cứu *in vivo* trên động vật.

Chất có thể được dùng trước, đồng thời với và sau khi xuất hiện các triệu chứng bệnh hoặc rối loạn. Theo một số phương án, chất được dùng cho đối tượng có tiền sử bệnh hoặc rối loạn, hoặc người có kiểu hình mà thể hiện dễ mắc bệnh bệnh hoặc rối loạn, hoặc có kiểu gen dễ mắc bệnh hoặc rối loạn của đối tượng.

Liều dùng theo đường uống thường nằm trong khoảng từ 1,0 mg đến khoảng 1000 mg, một đến bốn lần, hoặc nhiều lần, trong ngày.

Các phương pháp

Mức không bình thường của TG2 và/hoặc hoạt tính được quan sát ở nhiều tình trạng bệnh bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở bệnh không dung nạp gluten, bệnh thoái hóa thần kinh (bệnh Alzheimer, Parkinson, Huntington), chứng xơ hóa, bệnh đục thủy tinh thể, và bệnh ung thư di căn. Được bộc lộ ở đây là các phương pháp ức chế hoạt tính của TG2. Các phương pháp được dự định, ví dụ, bao gồm cho enzym này tiếp xúc với hợp chất được mô tả ở đây. Theo một số phương án, hợp chất đã được sử dụng bởi một hoặc nhiều phương pháp nêu trên là một trong số các hợp chất chung, phụ, hoặc các hợp chất cụ thể được mô tả ở đây, như hợp chất có công thức (I), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), hoặc (IIe), hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng. Khả năng của các hợp chất được mô tả ở đây để ức chế TG2 được đánh giá bằng các quy trình đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này và/hoặc được mô tả ở đây.

Ở bệnh không dung nạp gluten, chứng viêm được kích hoạt bởi các tế bào T đặc hiệu gây bệnh nằm ở ruột non và nhận diện peptit gluten gây độc từ chế độ ăn uống. Quá trình nhận diện này được tạo điều kiện thuận lợi bằng cách cải biến các peptit gluten bởi TG2. Như vậy, quá trình ức chế TG2 trong ruột là đích để trị liệu bệnh không dung nạp gluten không qua chế độ ăn uống.

Theo một số phương án, phương pháp điều trị rối loạn viêm ruột ở bệnh nhân có nhu cầu điều trị bệnh, bao gồm bước cho bệnh nhân dùng lượng hữu hiệu trị liệu của hợp chất có công thức (I), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), hoặc (IIe) được mô tả ở đây, hoặc muối dược dụng hoặc solvat của

chúng. Theo một số phương án, phương pháp điều trị rối loạn viêm ruột ở bệnh nhân có nhu cầu điều trị bệnh, bao gồm bước cho bệnh nhân dùng lượng hữu hiệu trị liệu của hợp chất có công thức (I), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), hoặc (IIe) được mô tả ở đây, hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó rối loạn viêm ruột được chọn từ bệnh không dung nạp gluten, bệnh ruột dễ bị kích ứng, bệnh Crohn, và bệnh viêm da dạng herpes.

Theo một số phương án, phương pháp điều trị bệnh không dung nạp gluten ở bệnh nhân có nhu cầu điều trị bệnh, bao gồm bước cho bệnh nhân dùng lượng hữu hiệu trị liệu của hợp chất có công thức (I), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), hoặc (IIe) được mô tả ở đây, hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng. Theo một số phương án, phương pháp điều trị bệnh ruột dễ bị kích ứng ở bệnh nhân có nhu cầu điều trị bệnh, bao gồm bước cho bệnh nhân dùng lượng hữu hiệu trị liệu của hợp chất có công thức (I), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), hoặc (IIe) được mô tả ở đây, hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng. Theo một số phương án, phương pháp điều trị bệnh Crohn ở bệnh nhân có nhu cầu điều trị bệnh, bao gồm bước cho bệnh nhân dùng lượng hữu hiệu trị liệu của hợp chất có công thức (I), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), hoặc (IIe) được mô tả ở đây, hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng. Theo một số phương án, phương pháp điều trị bệnh viêm da dạng herpes ở bệnh nhân có nhu cầu điều trị bệnh, bao gồm bước cho bệnh nhân dùng lượng hữu hiệu trị liệu của hợp chất có công thức (I), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), hoặc (IIe) được mô tả ở đây, hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng.

Theo một số phương án, phương pháp điều trị chứng xơ hóa ở bệnh nhân có nhu cầu điều trị bệnh, bao gồm bước cho bệnh nhân dùng lượng hữu hiệu trị liệu của hợp chất có công thức (I), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), hoặc (IIe) được mô tả ở đây, hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng. Theo một số phương án, phương pháp điều trị chứng xơ hóa thận ở bệnh nhân có nhu cầu điều trị bệnh, bao gồm bước cho bệnh nhân dùng lượng hữu hiệu trị liệu của hợp chất có công thức (I), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), hoặc (IIe) được mô tả ở đây, hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng. Theo một số phương án, phương pháp điều trị bệnh xơ hóa phổi tự phát ở bệnh nhân có nhu cầu điều trị bệnh, bao gồm bước cho bệnh nhân dùng lượng hữu hiệu trị liệu của hợp chất có công thức (I), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), hoặc (IIe) được mô tả ở đây, hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng. Theo một số phương án, phương pháp điều trị bệnh xơ nang ở bệnh nhân có nhu cầu điều trị bệnh, bao gồm bước cho bệnh nhân dùng lượng hữu hiệu trị liệu của hợp chất có công thức (I), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), hoặc (IIe) được mô tả ở đây, hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng. Theo một số phương án, phương pháp điều trị chứng xơ gan ở bệnh nhân có nhu cầu điều

trị bệnh, bao gồm bước cho bệnh nhân dùng lượng hữu hiệu trị liệu của hợp chất có công thức (I), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), hoặc (IIe) được mô tả ở đây, hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng.

Theo một số phương án, phương pháp điều trị tổn thương tái đẩy máu/bệnh thiếu máu cục bộ ở bệnh nhân có nhu cầu điều trị bệnh, bao gồm bước cho bệnh nhân dùng lượng hữu hiệu trị liệu của hợp chất có công thức (I), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), hoặc (IIe) được mô tả ở đây, hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng. Theo một số phương án, phương pháp điều trị cơ tim bệnh thiếu máu cục bộ ở bệnh nhân có nhu cầu điều trị bệnh, bao gồm bước cho bệnh nhân dùng lượng hữu hiệu trị liệu của hợp chất có công thức (I), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), hoặc (IIe) được mô tả ở đây, hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng. Theo một số phương án, phương pháp điều trị bệnh thiếu máu cục bộ ở phổi ở bệnh nhân có nhu cầu điều trị bệnh, bao gồm bước cho bệnh nhân dùng lượng hữu hiệu trị liệu của hợp chất có công thức (I), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), hoặc (IIe) được mô tả ở đây, hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng. Theo một số phương án, phương pháp điều trị bệnh thiếu máu cục bộ võng mạc-tái đẩy máu ở bệnh nhân có nhu cầu điều trị bệnh, bao gồm bước cho bệnh nhân dùng lượng hữu hiệu trị liệu của hợp chất có công thức (I), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), hoặc (IIe) được mô tả ở đây, hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng. Theo một số phương án, phương pháp điều trị tổn thương tái đẩy máu vào não ở bệnh nhân có nhu cầu điều trị bệnh, bao gồm bước cho bệnh nhân dùng lượng hữu hiệu trị liệu của hợp chất có công thức (I), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), hoặc (IIe) được mô tả ở đây, hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng.

Theo một số phương án, phương pháp điều trị bệnh viêm da ở bệnh nhân có nhu cầu điều trị bệnh, bao gồm bước cho bệnh nhân dùng lượng hữu hiệu trị liệu của hợp chất có công thức (I), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), hoặc (IIe) được mô tả ở đây, hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng. Theo một số phương án, phương pháp điều trị tình trạng bệnh viêm da ở bệnh nhân có nhu cầu điều trị bệnh, bao gồm bước cho bệnh nhân dùng lượng hữu hiệu trị liệu của hợp chất có công thức (I), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), hoặc (IIe) được mô tả ở đây, hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng. Theo một số phương án, phương pháp điều trị bệnh viêm da ở bệnh nhân có nhu cầu điều trị bệnh, bao gồm bước cho bệnh nhân dùng lượng hữu hiệu trị liệu của hợp chất có công thức (I), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), hoặc (IIe) được mô tả ở đây, hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng.

Theo một số phương án, phương pháp điều trị bệnh thoái hóa thần kinh ở bệnh nhân có nhu cầu điều trị bệnh, bao gồm bước cho bệnh nhân dùng lượng hữu hiệu trị liệu của hợp chất có công thức (I), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), hoặc (IIe) được mô tả ở đây, hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng. Theo một số phương án, phương pháp điều trị bệnh Huntington ở bệnh nhân có nhu cầu điều trị bệnh, bao gồm bước cho bệnh nhân dùng lượng hữu hiệu trị liệu của hợp chất có công thức (I), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), hoặc (IIe) được mô tả ở đây, hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng. Theo một số phương án, phương pháp điều trị bệnh Alzheimer ở bệnh nhân có nhu cầu điều trị bệnh, bao gồm bước cho bệnh nhân dùng lượng hữu hiệu trị liệu của hợp chất có công thức (I), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), hoặc (IIe) được mô tả ở đây, hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng. Theo một số phương án, phương pháp điều trị bệnh Parkinson ở bệnh nhân có nhu cầu điều trị bệnh, bao gồm bước cho bệnh nhân dùng lượng hữu hiệu trị liệu của hợp chất có công thức (I), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), hoặc (IIe) được mô tả ở đây, hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng.

Theo một số phương án, phương pháp điều trị hội chứng Sjogren ở bệnh nhân có nhu cầu điều trị bệnh, bao gồm bước cho bệnh nhân dùng lượng hữu hiệu trị liệu của hợp chất có công thức (I), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), hoặc (IIe) được mô tả ở đây, hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng.

Theo một số phương án, phương pháp điều trị bệnh luput ban đỏ toàn thân ở bệnh nhân có nhu cầu điều trị bệnh, bao gồm bước cho bệnh nhân dùng lượng hữu hiệu trị liệu của hợp chất có công thức (I), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), hoặc (IIe) được mô tả ở đây, hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng.

Theo một số phương án, phương pháp điều trị bệnh thận do đái tháo đường ở bệnh nhân có nhu cầu điều trị bệnh, bao gồm bước cho bệnh nhân dùng lượng hữu hiệu trị liệu của hợp chất có công thức (I), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), hoặc (IIe) được mô tả ở đây, hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng.

Theo một số phương án, phương pháp điều trị bệnh tim mạch ở bệnh nhân có nhu cầu điều trị bệnh, bao gồm bước cho bệnh nhân dùng lượng hữu hiệu trị liệu của hợp chất có công thức (I), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), hoặc (IIe) được mô tả ở đây, hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng. Theo một số phương án, phương pháp điều trị bệnh xơ vữa động mạch ở bệnh nhân có nhu cầu điều trị bệnh, bao gồm bước cho bệnh nhân dùng lượng hữu hiệu trị liệu của hợp chất có công thức (I), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), hoặc (IIe) được mô tả ở đây, hoặc muối dược dụng hoặc solvat

của chúng. Theo một số phương án, phương pháp điều trị bệnh tăng huyết áp ở bệnh nhân có nhu cầu điều trị bệnh, bao gồm bước cho bệnh nhân dùng lượng hữu hiệu trị liệu của hợp chất có công thức (I), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), hoặc (IIe) được mô tả ở đây, hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng. Theo một số phương án, phương pháp điều trị chứng phì đại tim ở bệnh nhân có nhu cầu điều trị bệnh, bao gồm bước cho bệnh nhân dùng lượng hữu hiệu trị liệu của hợp chất có công thức (I), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), hoặc (IIe) được mô tả ở đây, hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng.

Theo một số phương án, phương pháp điều trị bệnh ung thư ở bệnh nhân có nhu cầu điều trị bệnh, bao gồm bước cho bệnh nhân dùng lượng hữu hiệu trị liệu của hợp chất có công thức (I), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), hoặc (IIe) được mô tả ở đây, hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng. Theo một số phương án, phương pháp điều trị u melanin ở bệnh nhân có nhu cầu điều trị bệnh, bao gồm bước cho bệnh nhân dùng lượng hữu hiệu trị liệu của hợp chất có công thức (I), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), hoặc (IIe) được mô tả ở đây, hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng. Theo một số phương án, phương pháp điều trị u nguyên bào xốp ở bệnh nhân có nhu cầu điều trị bệnh, bao gồm bước cho bệnh nhân dùng lượng hữu hiệu trị liệu của hợp chất có công thức (I), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), hoặc (IIe) được mô tả ở đây, hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng. Theo một số phương án, phương pháp điều trị u màng não ở bệnh nhân có nhu cầu điều trị bệnh, bao gồm bước cho bệnh nhân dùng lượng hữu hiệu trị liệu của hợp chất có công thức (I), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), hoặc (IIe) được mô tả ở đây, hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng. Theo một số phương án, phương pháp điều trị bệnh ung thư tụy ở bệnh nhân có nhu cầu điều trị bệnh, bao gồm bước cho bệnh nhân dùng lượng hữu hiệu trị liệu của hợp chất có công thức (I), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), hoặc (IIe) được mô tả ở đây, hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng. Theo một số phương án, phương pháp điều trị carcinom tế bào thận ở bệnh nhân có nhu cầu điều trị bệnh, bao gồm bước cho bệnh nhân dùng lượng hữu hiệu trị liệu của hợp chất có công thức (I), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), hoặc (IIe) được mô tả ở đây, hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng. Theo một số phương án, phương pháp điều trị bệnh ung thư vú ở bệnh nhân có nhu cầu điều trị bệnh, bao gồm bước cho bệnh nhân dùng lượng hữu hiệu trị liệu của hợp chất có công thức (I), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), hoặc (IIe) được mô tả ở đây, hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng.

Theo một số phương án, phương pháp điều trị bệnh viêm tụy ở bệnh nhân có nhu cầu điều trị bệnh, bao gồm bước cho bệnh nhân dùng lượng hữu hiệu trị liệu của hợp chất có công thức (I),

(II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), hoặc (IIe) được mô tả ở đây, hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng.

Theo một số phương án, phương pháp điều trị bệnh xơ cứng rải rác ở bệnh nhân có nhu cầu điều trị bệnh, bao gồm bước cho bệnh nhân dùng lượng hữu hiệu trị liệu của hợp chất có công thức (I), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), hoặc (IIe) được mô tả ở đây, hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng.

Theo một số phương án, phương pháp điều trị bệnh về mắt ở bệnh nhân có nhu cầu điều trị bệnh, bao gồm bước cho bệnh nhân dùng lượng hữu hiệu trị liệu của hợp chất có công thức (I), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), hoặc (IIe) được mô tả ở đây, hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng. Theo một số phương án, phương pháp điều trị bệnh thoái hoá điểm vàng ở bệnh nhân có nhu cầu điều trị bệnh, bao gồm bước cho bệnh nhân dùng lượng hữu hiệu trị liệu của hợp chất có công thức (I), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), hoặc (IIe) được mô tả ở đây, hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng. Theo một số phương án, phương pháp điều trị bệnh đục thủy tinh thể ở bệnh nhân có nhu cầu điều trị bệnh, bao gồm bước cho bệnh nhân dùng lượng hữu hiệu trị liệu của hợp chất có công thức (I), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), hoặc (IIe) được mô tả ở đây, hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng. Theo một số phương án, phương pháp điều trị bệnh glôcôm ở bệnh nhân có nhu cầu điều trị bệnh, bao gồm bước cho bệnh nhân dùng lượng hữu hiệu trị liệu của hợp chất có công thức (I), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), hoặc (IIe) được mô tả ở đây, hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng. Theo một số phương án, phương pháp điều trị bệnh viêm màng bồ đào ở bệnh nhân có nhu cầu điều trị bệnh, bao gồm bước cho bệnh nhân dùng lượng hữu hiệu trị liệu của hợp chất có công thức (I), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), hoặc (IIe) được mô tả ở đây, hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng.

Theo một số phương án, phương pháp điều trị bệnh tạo màng mạch mới ở bệnh nhân có nhu cầu điều trị bệnh, bao gồm bước cho bệnh nhân dùng lượng hữu hiệu trị liệu của hợp chất có công thức (I), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), hoặc (IIe) được mô tả ở đây, hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng. Theo một số phương án, phương pháp điều trị bệnh tạo mạch mới ở giác mạc ở bệnh nhân có nhu cầu điều trị bệnh, bao gồm bước cho bệnh nhân dùng lượng hữu hiệu trị liệu của hợp chất có công thức (I), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), hoặc (IIe) được mô tả ở đây, hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng. Theo một số phương án, phương pháp điều trị bệnh viêm võng mạc ở bệnh nhân có nhu cầu điều trị bệnh, bao gồm bước cho bệnh nhân dùng lượng hữu hiệu trị liệu của hợp

chất có công thức (I), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), hoặc (IIe) được mô tả ở đây, hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng.

Theo một số phương án, phương pháp điều trị bệnh ruột kích thích ở bệnh nhân có nhu cầu điều trị bệnh, bao gồm bước cho bệnh nhân dùng lượng hữu hiệu trị liệu của hợp chất có công thức (I), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), hoặc (IIe) được mô tả ở đây, hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng. Theo một số phương án, phương pháp điều trị bệnh Crohn ở bệnh nhân có nhu cầu điều trị bệnh, bao gồm bước cho bệnh nhân dùng lượng hữu hiệu trị liệu của hợp chất có công thức (I), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), hoặc (IIe) được mô tả ở đây, hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng. Theo một số phương án, phương pháp điều trị bệnh viêm ruột kết mạn loét ở bệnh nhân có nhu cầu điều trị bệnh, bao gồm bước cho bệnh nhân dùng lượng hữu hiệu trị liệu của hợp chất có công thức (I), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), hoặc (IIe) được mô tả ở đây, hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng.

Theo một số phương án, phương pháp điều trị bệnh xơ cứng cột bên teo cơ (ALS) ở bệnh nhân có nhu cầu điều trị bệnh, bao gồm bước cho bệnh nhân dùng lượng hữu hiệu trị liệu của hợp chất có công thức (I), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), hoặc (IIe) được mô tả ở đây, hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng. Theo một số phương án, phương pháp điều trị bệnh Charcot ở bệnh nhân có nhu cầu điều trị bệnh, bao gồm bước cho bệnh nhân dùng lượng hữu hiệu trị liệu của hợp chất có công thức (I), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), hoặc (IIe) được mô tả ở đây, hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng. Theo một số phương án, phương pháp điều trị motor nơron bệnh ở bệnh nhân có nhu cầu điều trị bệnh, bao gồm bước cho bệnh nhân dùng lượng hữu hiệu trị liệu của hợp chất có công thức (I), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), hoặc (IIe) được mô tả ở đây, hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng.

Theo một số phương án, phương pháp điều trị bệnh cứng bì ở bệnh nhân có nhu cầu điều trị bệnh, bao gồm bước cho bệnh nhân dùng lượng hữu hiệu trị liệu của hợp chất có công thức (I), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), hoặc (IIe) được mô tả ở đây, hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng.

Theo một số phương án, phương pháp điều trị chứng loạn dưỡng cơ ở bệnh nhân có nhu cầu điều trị bệnh, bao gồm bước cho bệnh nhân dùng lượng hữu hiệu trị liệu của hợp chất có công thức (I), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), hoặc (IIe) được mô tả ở đây, hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng.

Theo một số phương án, phương pháp điều trị bệnh viêm màng bồ đào ở bệnh nhân có nhu cầu điều trị bệnh, bao gồm bước cho bệnh nhân dùng lượng hữu hiệu trị liệu của hợp chất có công thức

(I), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), hoặc (IIe) được mô tả ở đây, hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng.

Theo một số phương án, phương pháp điều trị tổn thương do ghép cùng loại mạn tính ở bệnh nhân có nhu cầu điều trị bệnh, bao gồm bước cho bệnh nhân dùng lượng hữu hiệu trị liệu của hợp chất có công thức (I), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), hoặc (IIe) được mô tả ở đây, hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng.

Theo một số phương án, phương pháp điều trị chứng tiền sản giật ở bệnh nhân có nhu cầu điều trị bệnh, bao gồm bước cho bệnh nhân dùng lượng hữu hiệu trị liệu của hợp chất có công thức (I), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), hoặc (IIe) được mô tả ở đây, hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng.

Theo một số phương án, phương pháp điều trị bệnh nhiễm khuẩn ở bệnh nhân có nhu cầu điều trị bệnh, bao gồm bước cho bệnh nhân dùng lượng hữu hiệu trị liệu của hợp chất có công thức (I), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), hoặc (IIe) được mô tả ở đây, hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng.

Theo một số phương án, phương pháp làm giảm sự hoạt hóa transglutaminaza 2 (TG2) ở cá thể bao gồm bước cho cá thể này dùng hợp chất có công thức (I), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), hoặc (IIe) được mô tả ở đây, hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, với liều hữu hiệu để làm giảm hoạt tính TG2.

Theo một số phương án nhất định, hợp chất được bộc lộ sử dụng bởi một hoặc nhiều phương pháp nêu trên là một trong số các hợp chất chung, phụ, hoặc hợp chất cụ thể được mô tả ở đây, như hợp chất có công thức (I), (II), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), hoặc (IIe).

Các hợp chất được bộc lộ được dùng cho các bệnh nhân (động vật và người) cần được điều trị với liều lượng mà sẽ tạo ra hiệu quả dược lý tối đa. Cần phải hiểu rằng liều được yêu cầu để sử dụng trong ứng dụng cụ thể bất kỳ sẽ thay đổi theo từng bệnh nhân, không những đối với hợp chất hoặc chế phẩm cụ thể được chọn, mà còn theo đường dùng thuốc, bản chất của tình trạng bệnh cần điều trị, độ tuổi và tình trạng của bệnh nhân, thuốc dùng đồng thời hoặc chế độ ăn uống cụ thể sau đó là bệnh nhân, và các yếu tố khác, với liều cuối thích hợp theo chỉ định của bác sĩ. Để điều trị các tình trạng và bệnh trên lâm sàng được lưu ý ở trên, hợp chất được bao hàm được bộc lộ ở đây được dùng qua đường uống, dưới da, tại chỗ, ngoài đường ruột, ngửi bằng cách phun, hoặc trực tràng trong chế phẩm đơn vị liều chứa các chất mang, chất bổ trợ, và tá dược dược dụng không độc

thông thường. Đường dùng ngoài đường ruột bao gồm kỹ thuật tiêm dưới da, tĩnh mạch hoặc tiêm trong cơ hoặc truyền.

Cũng được bao hàm ở đây là các phương pháp điều trị kết hợp, ví dụ, dùng đồng thời hợp chất được bộc lộ và hoạt chất bổ sung, là một phần của phác đồ điều trị cụ thể được dự định để thu được hiệu quả có lợi từ tác dụng đồng thời của các tác nhân trị liệu này. Hiệu quả có lợi của dạng kết hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, tác dụng đồng thời về mặt dược động học hoặc dược lực học thu được từ sự kết hợp của các tác nhân trị liệu. Việc dùng các tác nhân trị liệu này ở dạng kết hợp thường được thực hiện trong khoảng thời gian đã được xác định (thông thường là tuần, tháng, hoặc năm tùy thuộc vào dạng kết hợp được chọn). Dạng trị liệu kết hợp được dự định để bao gồm việc dùng nhiều tác nhân trị liệu theo cách lần lượt, tức là, trong đó mỗi tác nhân trị liệu được dùng ở thời điểm khác nhau, cũng như việc dùng các tác nhân trị liệu này, hoặc ít nhất hai trong số các tác nhân trị liệu, về cơ bản là theo cách dùng đồng thời.

Về cơ bản là dùng đồng thời được tiến hành, ví dụ, bằng cách cho đối tượng dùng chế phẩm phối chế hoặc chế phẩm đơn lẻ, (ví dụ, viên nén hoặc viên nang có tỷ lệ cố định của mỗi tác nhân trị liệu hoặc trong nhiều, một chế phẩm (ví dụ, viên nang) đối với mỗi trong số các tác nhân trị liệu. Việc dùng lần lượt hoặc về cơ bản là đồng thời mỗi tác nhân trị liệu ảnh hưởng bởi đường dùng thích hợp bất kỳ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, đường uống, đường tĩnh mạch, đường trong cơ, và khả năng hấp thu trực tiếp qua các mô của màng niêm dịch. Các tác nhân trị liệu được dùng theo cùng một đường hoặc các đường khác nhau. Ví dụ, tác nhân trị liệu thứ nhất của dạng kết hợp đã được chọn được dùng bằng cách tiêm tĩnh mạch trong khi các tác nhân trị liệu khác của dạng kết hợp được dùng qua đường uống. Theo cách khác, ví dụ, tất cả các tác nhân trị liệu được dùng qua đường uống hoặc tất cả các tác nhân trị liệu được dùng bằng cách tiêm tĩnh mạch.

Việc trị liệu kết hợp cũng bao gồm việc dùng các tác nhân trị liệu như được mô tả trên đây ở dạng kết hợp khác với các thành phần hoạt tính sinh học khác và các phương pháp điều trị không dùng thuốc. Trong đó việc trị liệu kết hợp còn bao gồm việc điều trị không dùng thuốc, việc điều trị không dùng thuốc này được tiến hành ở thời điểm thích hợp bất kỳ với điều kiện hiệu quả có lợi thu được từ tác dụng đồng thời của dạng kết hợp của các tác nhân trị liệu và việc điều trị không dùng thuốc đạt được. Ví dụ, trong các trường hợp thích hợp, hiệu quả có lợi vẫn đạt được khi việc điều trị không dùng thuốc được loại bỏ tạm thời từ việc dùng các tác nhân trị liệu, có lẽ là theo ngày hoặc thậm chí là tuần.

Các hợp phần của dạng kết hợp được dùng cho bệnh nhân đồng thời hoặc lần lượt. Cần phải hiểu rằng các hợp phần có mặt trong cùng một chất mang dược dụng và, do đó, được dùng đồng thời. Theo cách khác, các thành phần hoạt tính có mặt trong các chất mang dược dụng riêng rẽ, như dạng liều uống thông thường, mà được dùng đồng thời hoặc lần lượt.

Kit/Vật phẩm sản xuất

Để dùng trong các ứng dụng điều trị được mô tả ở đây, kit và vật phẩm sản xuất cũng được mô tả ở đây. Kit như vậy có thể bao gồm chất mang, bao gói, hoặc đồ chứa được chia ngăn để tiếp nhận một hoặc nhiều đồ chứa như lọ nhỏ, ống, và tương tự, mỗi đồ chứa trong số (các) đồ chứa này bao gồm một trong số các yếu tố riêng rẽ cần được sử dụng trong phương pháp được mô tả ở đây. Các đồ chứa thích hợp bao gồm, ví dụ, các chai, lọ nhỏ, xi lanh, và ống thử nghiệm. Đồ chứa có thể được tạo ra từ nhiều nguyên liệu như thủy tinh hoặc chất dẻo.

Vật phẩm sản xuất được đưa ra ở đây chứa các nguyên liệu đóng gói. Các nguyên liệu đóng gói dùng để đóng gói các sản phẩm dùng trong dược phẩm bao gồm, ví dụ, các Patent Mỹ số 5,323,907, 5,052,558 và 5,033,252. Ví dụ về các nguyên liệu đóng gói dùng trong dược phẩm bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bao gói xốp, các chai, ống, máy xông, bơm, túi, lọ nhỏ, đồ chứa, xi lanh, các chai, và nguyên liệu đóng gói bất kỳ thích hợp đối với chế phẩm đã chọn và cách thức dùng và điều trị đã định. Nhiều chế phẩm chứa các hợp chất và chế phẩm được đưa ra ở đây được bao hàm để dùng cho nhiều phương pháp điều trị cho các bệnh, rối loạn, hoặc tình trạng bệnh bất kỳ mà có thể có lợi bằng cách ức chế TG2.

Ví dụ, (các) đồ chứa có thể bao gồm một hoặc nhiều hợp chất được mô tả ở đây, tuỳ ý trong chế phẩm hoặc kết hợp với các chất khác như được bộc lộ ở đây. (Các) đồ chứa tuỳ ý có cổng vào vô trùng (ví dụ đồ chứa có thể là túi dung dịch dùng theo đường tĩnh mạch hoặc lọ nhỏ có nút chặn có thể chọc vào bởi kim tiêm dưới da). Kit như vậy tuỳ ý bao gồm hợp chất cùng với tờ mô tả hoặc nhãn nhận diện hoặc các hướng dẫn sử dụng liên quan tới việc dùng nó trong các phương pháp được mô tả ở đây.

Kit thông thường có thể bao gồm một hoặc nhiều đồ chứa bổ sung, mỗi đồ chứa làm từ một hoặc nhiều nguyên liệu khác nhau (như các chất phản ứng, tuỳ ý ở dạng được cô, và/hoặc dụng cụ) mong muốn từ quan điểm thương mại và người sử dụng để dùng hợp chất được mô tả ở đây. Ví dụ không giới hạn về các nguyên liệu như vậy bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, chất đệm, chất pha loãng, bộ lọc, kim tiêm, xi lanh; chất mang, bao gói, đồ chứa, lọ nhỏ và/hoặc nhãn ống

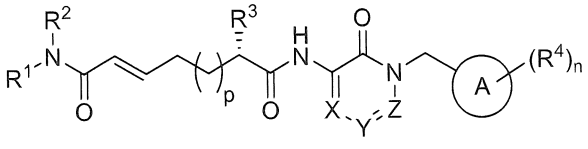
liệt kê các thành phần và/hoặc các hướng dẫn sử dụng, và tờ bao gói kèm hướng dẫn sử dụng. Bộ hướng dẫn sử dụng cũng thường được bao gồm.

Nhãn có thể nằm trên hoặc kèm theo đồ chứa. Nhãn có thể nằm trên đồ chứa khi các chữ cái, số hoặc các ký tự khác tạo nên nhãn được gắn vào, được đúc hoặc được khắc vào chính đồ chứa; nhãn có thể được kèm theo đồ chứa khi nó có mặt trong đồ đựng hoặc đồ mang cũng giữ đồ chứa, ví dụ, như tờ bao gói. Nhãn có thể được sử dụng để chỉ ra rằng các thành phần phải được sử dụng cho các ứng dụng điều trị cụ thể. Nhãn cũng có thể chỉ ra cách sử dụng các thành phần, như trong các phương pháp được mô tả ở đây.

Theo một số phương án nhất định, dược phẩm có thể được có mặt trong gói hoặc thiết bị phân phối có thể chứa một hoặc nhiều dạng liều đơn vị chứa hợp chất được đưa ra ở đây. Gói có thể, ví dụ, chứa lá kim loại hoặc chất dẻo, như gói bao xốp. Gói hoặc thiết bị phân phối device có thể là đi với các hướng dẫn sử dụng for administration. Gói hoặc thiết bị phân phối cũng có thể kèm theo thông báo đi kèm đồ chứa ở dạng được phê duyệt bởi cơ quan chính phủ quản lý việc sản xuất, sử dụng, hoặc bán dược phẩm, trong đó thông báo này phản ánh sự phê chuẩn bởi cơ quan về dạng thuốc để dùng cho người hoặc thú y. Thông báo như vậy, ví dụ, có thể được phê chuẩn bởi cơ quan quản lý thực phẩm và thuốc của Mỹ (U.S. Food and Drug Administration) đối với các thuốc kê đơn, hoặc tờ sản phẩm được phê chuẩn. Các chế phẩm chứa hợp chất được đưa ra ở đây được bào chế trong chất mang tương hợp dùng trong dược phẩm cũng có thể được bào chế, đặt trong các đồ chứa thích hợp, và dán nhãn để điều trị tình trạng bệnh được chỉ định.

Sáng chế bao gồm các mục sau:

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



Công thức (I);

trong đó:

(A) là vòng heteroaryl hai vòng 9 cạnh;

X, Y, và Z được chọn từ =C(R^{11})- và =N-, trong đó ít nhất hai trong số X, Y, và Z là =C(R^{11})-;

R^1 và R^2 độc lập được chọn từ H và alkyl tùy ý được thế; hoặc R^1 và R^2, cùng với nitơ mà chúng được gắn vào, tạo ra vòng heteroxycloalkyl 3, 4, 5 hoặc 6 cạnh tuỳ ý được thế;

R^3 là $-N(H)C(O)OR^5$, $-OC(O)NR^6R^7$, $-N(H)C(O)NR^6R^7$, hoặc $-N(H)C(O)R^8$;

mỗi R^4 độc lập được chọn từ halogen, -CN, $-OR^9$, $-SR^9$, $-N(R^{10})_2$, $-S(O)R^9$, $-S(O)_2R^9$, $-NHS(O)_2R^9$, $-S(O)_2N(R^{10})_2$, $-C(O)R^9$, $-C(O)OR^9$, $-OC(O)R^9$, $-C(O)N(R^{10})_2$, $-OC(O)N(R^{10})_2$, $-NR^{10}C(O)N(R^{10})_2$, $-NR^{10}C(O)R^9$, $-NR^{10}C(O)OR^9$, alkyl tùy ý được thế, alkenyl tùy ý được thế, alkynyl tùy ý được thế, xycloalkyl tùy ý được thế, phenyl tùy ý được thế, và heteroaryl tùy ý được thế;

R^5 được chọn từ alkyl tùy ý được thế, heteroxycloalkyl tùy ý được thế, phenyl tùy ý được thế, và heteroaryl tùy ý được thế;

R^6 và R^7 độc lập được chọn từ H và alkyl tùy ý được thế; hoặc R^6 và R^7, cùng với nitơ mà chúng được gắn vào, tạo ra vòng heteroxycloalkyl 5 hoặc 6 cạnh tuỳ ý được thế;

R^8 được chọn từ alkyl tùy ý được thế, xycloalkyl tùy ý được thế, phenyl tùy ý được thế, heteroxycloalkyl tùy ý được thế, và heteroaryl tùy ý được thế;

mỗi R^9 độc lập được chọn từ alkyl tùy ý được thế, xycloalkyl tùy ý được thế, phenyl tùy ý được thế, và heteroaryl tùy ý được thế;

mỗi R^{10} độc lập được chọn từ H, alkyl tùy ý được thế, xycloalkyl tùy ý được thế, phenyl tùy ý được thế, và heteroaryl tùy ý được thế;

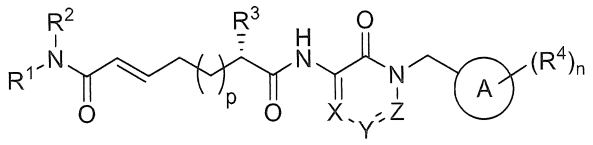
mỗi R^{11} độc lập được chọn từ H, halogen, và alkyl tùy ý được thế;

n bằng 0, 1, 2, 3, hoặc 4; và

p bằng 0, 1, hoặc 2;

hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng.

Mục 2. Hợp chất có cấu trúc có công thức (II):



Công thức (II);

trong đó:

(A) là vòng heteroaryl hai vòng 9 cạnh;

X, Y, và Z được chọn từ =C(R^{11})- và =N-, trong đó ít nhất hai trong số X, Y, và Z là =C(R^{11})-;

R^1 và R^2 độc lập được chọn từ H, C_{1-6}alkyl, và -C_{1-6}alkyl-OH; hoặc R^1 và R^2, cùng với nitơ mà chúng được gắn vào, tạo ra vòng heteroxycloalkyl 3, 4, 5 hoặc 6 cạnh tuỳ ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ halogen và C_{1-6}alkyl;

R^3 được chọn từ -N(H)C(O)OR^5, -OC(O)NR^6R^7, -N(H)C(O)NR^6R^7, và -N(H)C(O)R^8;

mỗi R^4 độc lập được chọn từ halogen, -CN, -OR^9, -SR^9, -N$(R^{10})_2$, -S(O)R^9, -$S(O)_2R^9$, -NHS$(O)_2R^9$, -$S(O)_2$N$(R^{10})_2$, -C(O)R^9, -C(O)OR^9, -OC(O)R^9, -C(O)N$(R^{10})_2$, -OC(O)N$(R^{10})_2$, -NR^{10}C(O)N$(R^{10})_2$, -NR^{10}C(O)R^9, -NR^{10}C(O)OR^9, C_{1-10}alkyl, C_{1-10}alkyl-OH, C_{1-10}alkyl-OR^9, C_{2-10}alkenyl, C_{2-10}alkynyl, C_{1-10}haloalkyl, C_{1-10}haloalkyl-OH, C_{2-10}haloalkenyl, C_{3-12}xycloalkyl, -C_{1-6}alkyl-C_{3-12}xycloalkyl, -C_{2-6}alkenyl-C_{3-12}xycloalkyl, phenyl, -C_{1-6}alkyl-phenyl, -C_{2-6}alkenyl-phenyl, C_{2-9}heteroxycloalkyl, và C_{2-9}heteroaryl, trong đó phenyl, -C_{1-6}alkyl-phenyl, -C_{2-6}alkenyl-phenyl, C_{2-9}heteroxycloalkyl, và C_{2-9}heteroaryl tuỳ ý được thế bằng một, hai, hoặc ba nhóm độc lập được chọn từ halogen và C_{1-6}alkyl;

R^5 được chọn từ C_{1-6}alkyl, -C_{1-6}alkyl-OH, -C_{1-6}alkyl-O-C_{1-6}alkyl, -C_{1-6}alkyl-O-C(O)C_{1-6}alkyl, C_{2-9}heteroxycloalkyl, -C_{1-6}alkyl-C_{2-9}heteroxycloalkyl, phenyl, -C_{1-6}alkyl-phenyl, và C_{2-9}heteroaryl, trong đó C_{2-9}heteroxycloalkyl, -C_{1-6}alkyl-C_{2-9}heteroxycloalkyl, phenyl, -C_{1-6}alkyl-phenyl, và C_{2-9}heteroaryl tuỳ ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ halogen và C_{1-6}alkyl;

R^6 và R^7 độc lập được chọn từ H, C_{1-6}alkyl, -C_{1-6}alkyl-OH, -C_{1-6}alkyl-O-C_{1-6}alkyl, và -C_{1-6}alkyl-N(C_{1-6}alkyl)$_2$; hoặc R^6 và R^7, cùng với nitơ mà chúng được gắn vào, tạo ra vòng heteroxycloalkyl 5 hoặc 6 cạnh tuỳ ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ halogen và C_{1-6}alkyl;

R^8 được chọn từ C_{1-6}alkyl, C_{1-6}haloalkyl, -C_{1-6}alkyl-OH, -C_{1-6}alkyl-O-C_{1-6}alkyl, C_{3-6}xycloalkyl, phenyl, C_{2-9}heteroxycloalkyl, và C_{2-9}heteroaryl, trong đó C_{3-6}xycloalkyl, phenyl, C_{2-9}heteroxycloalkyl, và C_{2-9}heteroaryl tuỳ ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ halogen và C_{1-6}alkyl;

mỗi R^9 độc lập được chọn từ C_{1-10}alkyl, C_{1-10}haloalkyl, C_{3-12}xycloalkyl, -C_{1-6}alkyl-C_{3-12}xycloalkyl, phenyl, -C_{1-6}alkyl-phenyl, và C_{2-9}heteroaryl, trong đó phenyl, -C_{1-6}alkyl-

phenyl, và C_{2-9}heteroaryl tuỳ ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ halogen và C_{1-6}alkyl;

mỗi R^{10} độc lập được chọn từ H, C_{1-10}alkyl, C_{1-10}haloalkyl, C_{3-12}xycloalkyl, -C_{1-6}alkyl-C_{3-12}xycloalkyl, phenyl, -C_{1-6}alkyl-phenyl, và C_{2-9}heteroaryl, trong đó phenyl, -C_{1-6}alkyl-phenyl, và C_{2-9}heteroaryl tuỳ ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ halogen và C_{1-6}alkyl;

mỗi R^{11} độc lập được chọn từ H, halogen, C_{1-6}alkyl, và C_{1-6}haloalkyl;

n bằng 0, 1, 2, 3, hoặc 4; và

p bằng 0, 1, hoặc 2;

hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng.

Mục 3. Hợp chất theo mục 1 hoặc mục 2, hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^1 và R^2 độc lập được chọn từ H và C_{1-6}alkyl.

Mục 4. Hợp chất theo mục 3, hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó mỗi R^1 và R^2 là H

Mục 5. Hợp chất theo mục 3, hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó mỗi R^1 và R^2 là C_{1-6}alkyl.

Mục 6. Hợp chất theo mục 5, hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó mỗi R^1 và R^2 là -CH_3.

Mục 7. Hợp chất theo mục 1 hoặc mục 2, hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^1 và R^2, cùng với nitơ mà chúng được gắn vào, tạo ra vòng heteroxycloalkyl 3, 4, 5 hoặc 6 cạnh tuỳ ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ halogen và C_{1-6}alkyl.

Mục 8. Hợp chất theo mục 1 hoặc mục 2, hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^1 và R^2, cùng với nitơ mà chúng được gắn vào, tạo ra vòng heteroxycloalkyl 3, 4, 5 hoặc 6 cạnh không được thế.

Mục 9. Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 8, hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^3 là -N(H)C(O)OR^5.

Mục 10. Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 9, hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^5 được chọn từ C_{1-6}alkyl, -C_{1-6}alkyl-OH, C_{1-6}alkyl-O-C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl-O-C(O)C_{1-6}alkyl, C_{2-9}heteroxycloalkyl, -C_{1-6}alkyl-C_{2-9}heteroxycloalkyl, -C_{1-6}alkyl-phenyl, và C_{2-9}heteroaryl.

Mục 11. Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 10, hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^5 được chọn từ C_{1-6}alkyl, -C_{1-6}alkyl-OH, -C_{1-6}alkyl-O-C_{1-6}alkyl, -C_{1-6}alkyl-C_{2-9}heteroxycloalkyl, và -C_{1-6}alkyl-phenyl.

Mục 12. Hợp chất theo mục 11, hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^5 là C_{1-6}alkyl.

Mục 13. Hợp chất theo mục 12, hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^5 là -CH_3.

Mục 14. Hợp chất theo mục 11, hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^5 là -C_{1-6}alkyl-OH.

Mục 15. Hợp chất theo mục 11, hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^5 là -C_{1-6}alkyl-O-C_{1-6}alkyl.

Mục 16. Hợp chất theo mục 11, hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^5 là -C_{1-6}alkyl-C_{2-9}heteroxycloalkyl.

Mục 17. Hợp chất theo mục 11, hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^5 là -C_{1-6}alkyl-phenyl.

Mục 18. Hợp chất theo mục 17, hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^5 là -CH_2-phenyl.

Mục 19. Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 8, hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^3 là -OC(O)NR^6R^7.

Mục 20. Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 8, hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^3 là -N(H)C(O)NR^6R^7.

Mục 21. Hợp chất theo mục 19 hoặc mục 20, hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^6 và R^7 độc lập được chọn từ H, C_{1-6}alkyl, -C_{1-6}alkyl-OH, -C_{1-6}alkyl-O-C_{1-6}alkyl, và -C_{1-6}alkyl-N(C_{1-6}alkyl)$_2$.

Mục 22. Hợp chất theo mục 21, hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^6 và R^7 độc lập được chọn từ H, C_{1-6}alkyl, -C_{1-6}alkyl-O-C_{1-6}alkyl, và -C_{1-6}alkyl-N(C_{1-6}alkyl)$_2$.

Mục 23. Hợp chất theo mục 22, hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^6 và R^7 độc lập được chọn từ C_{1-6}alkyl.

Mục 24. Hợp chất theo mục 23, hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó mỗi R^6 và R^7 là -CH_3.

Mục 25. Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 8, hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^3 là -N(H)C(O)R^8.

Mục 26. Hợp chất theo mục 25, hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^8 là -C_{1-6}alkyl-OH.

Mục 27. Hợp chất theo mục 25, hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^8 là -C_{1-6}alkyl-O-C_{1-6}alkyl.

Mục 28. Hợp chất theo mục 25, hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^8 là phenyl tuỳ ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ halogen và C_{1-6}alkyl.

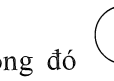
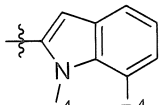
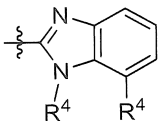
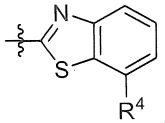
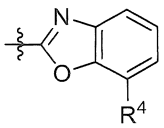
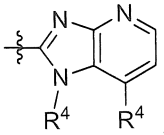
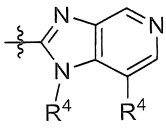
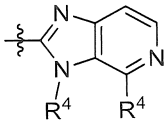
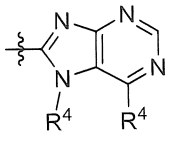
Mục 29. Hợp chất theo mục 25, hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^8 là C_{2-9}heteroaryl tuỳ ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ halogen và C_{1-6}alkyl.

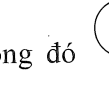
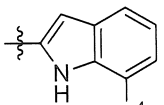
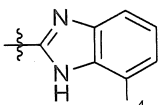
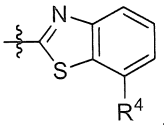
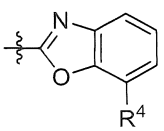
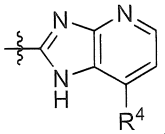
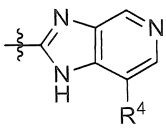
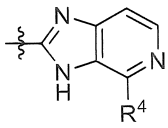
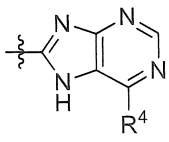
Mục 30. Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 29, hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó mỗi R^4 độc lập được chọn từ halogen, -OR^9, -C(O)OR^9, -C(O)-C_{1-10}alkyl, C_{1-10}alkyl, C_{1-10}alkyl-OH, C_{2-10}alkenyl, C_{1-10}haloalkyl, C_{1-10}haloalkyl-OH, C_{2-10}haloalkenyl, C_{3-12}xycloalkyl, -C_{1-6}alkyl-C_{3-12}xycloalkyl, phenyl, và -C_{1-6}alkyl-phenyl, trong đó phenyl và -C_{1-6}alkyl-phenyl tuỳ ý được thế bằng một, hai, hoặc ba nhóm độc lập được chọn từ halogen và C_{1-6}alkyl.

Mục 31. Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 29, hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó mỗi R^4 độc lập được chọn từ halogen, $-OR^9$, $-C(O)OR^9$, C_{1-10}alkyl, C_{1-10}alkyl-OH, C_{1-10}haloalkyl, $-C_{1-6}$alkyl-C_{3-12}xycloalkyl, và $-C_{1-6}$alkyl-phenyl, trong đó $-C_{1-6}$alkyl-phenyl tuỳ ý được thế bằng một hoặc hai halogen.

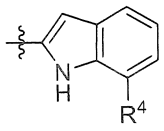
Mục 32. Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 31, hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó mỗi R^4 độc lập được chọn từ halogen, $-OR^9$, $-C(O)OR^9$, C_{1-10}alkyl, C_{1-10}haloalkyl, và $-C_{1-6}$alkyl-phenyl, trong đó $-C_{1-6}$alkyl-phenyl tuỳ ý được thế bằng một hoặc hai halogen.

Mục 33. Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 32, hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó mỗi R^9 độc lập được chọn từ C_{1-10}alkyl, C_{1-10}haloalkyl, $-C_{1-6}$alkyl-C_{3-12}xycloalkyl, phenyl, và $-C_{1-6}$alkyl-phenyl, trong đó phenyl và $-C_{1-6}$alkyl-phenyl tuỳ ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ halogen và C_{1-6}alkyl.

Mục 34. Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 33, hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó  được chọn từ  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , và  .

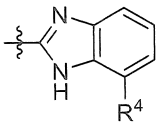
Mục 35. Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 34, hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó  được chọn từ  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , và  .

Mục 36. Hợp chất theo mục 35, hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó A



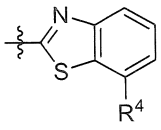
là .

Mục 37. Hợp chất theo mục 35, hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó A



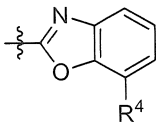
là .

Mục 38. Hợp chất theo mục 35, hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó A



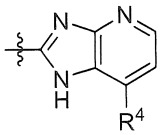
là .

Mục 39. Hợp chất theo mục 35, hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó A



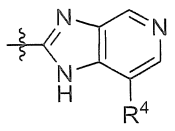
là .

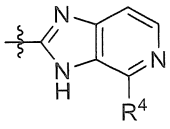
Mục 40. Hợp chất theo mục 35, hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó A

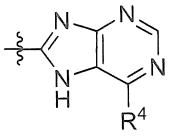


là .

Mục 41. Hợp chất theo mục 36, hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó A

là  .

Mục 42. Hợp chất theo mục 35, hoặc muối dược dụng hoặc solvat của nó, trong đó A là  .

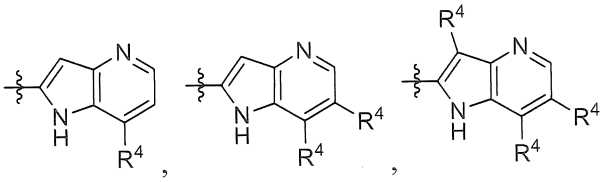
Mục 43. Hợp chất theo mục 35, hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó A là  .

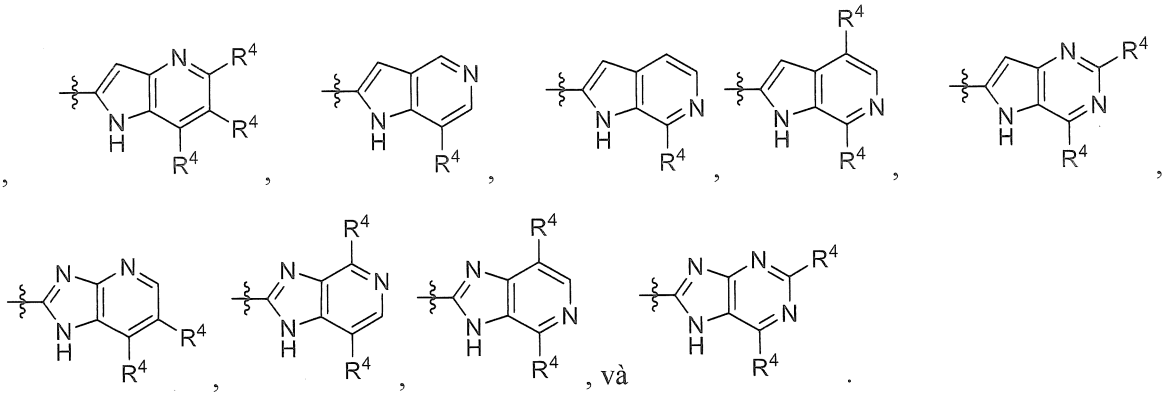
Mục 44. Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ 35 đến 43, hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^4 là C_{1-10}alkyl.

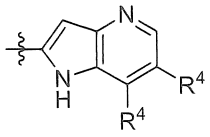
Mục 45. Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ 35 đến 43, hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^4 là C_{1-10}haloalkyl.

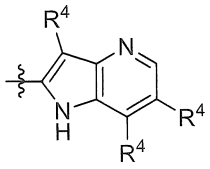
Mục 46. Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ 35 đến 43, hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^4 là $-OR^9$.

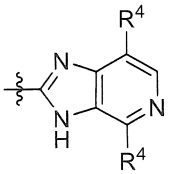
Mục 47. Hợp chất theo mục 46, hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^9 là $-C_{1-6}$alkyl-phenyl tuỳ ý được thế bằng một hoặc hai halogen.

Mục 48. Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 33, hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó A được chọn từ  .



Mục 49. Hợp chất theo mục 48, hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó A là  .

Mục 50. Hợp chất theo mục 48, hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó A là  .

Mục 51. Hợp chất theo mục 48, hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó A là  .

Mục 52. Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ 48 đến 51, hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó mỗi R^4 độc lập được chọn từ halogen và C_{1-10}alkyl.

Mục 53. Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 52, hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó p bằng 0.

Mục 54. Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 52, hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó p bằng 1.

Mục 55. Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 52, hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó p bằng 2.

Mục 56. Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 55, hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó mỗi X, Y, và Z là $=C(R^{11})-$.

Mục 57. Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 55, hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó X là =N-, Y là $=C(R^{11})-$, và Z là $=C(R^{11})-$.

Mục 58. Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 55, hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó X là $=C(R^{11})-$, Y là $=C(R^{11})-$, và Z là =N-.

Mục 59. Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 55, hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó X là $=C(R^{11})-$, Y là =N-, và Z là $=C(R^{11})-$.

Mục 60. Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 59, hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó mỗi R^{11} là H.

Mục 61. Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 55, hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó X là =C(H)-, Y là =C(H)-, và Z là =C(Cl)-.

Mục 62. Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 55, hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, trong đó X là =C(H)-, Y là =C(H)-, và Z là $=C(CH_3)-$.

Mục 63. Dược phẩm bao gồm hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 62, hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, và ít nhất một tá dược dược dụng.

Mục 64. Phương pháp điều trị bệnh không dung nạp gluten ở bệnh nhân có nhu cầu điều trị bệnh, bao gồm bước cho bệnh nhân dùng lượng hữu hiệu trị liệu của hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 62, hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng.

Mục 65. Phương pháp điều trị bệnh thoái hóa thần kinh ở bệnh nhân có nhu cầu điều trị bệnh, bao gồm bước cho bệnh nhân dùng lượng hữu hiệu trị liệu của hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 62, hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng.

Mục 66. Phương pháp theo mục 65, trong đó bệnh thoái hóa thần kinh được chọn từ bệnh Parkinson, bệnh Huntington, và bệnh Alzheimer.

Mục 67. Phương pháp điều trị bệnh về mắt ở bệnh nhân có nhu cầu điều trị bệnh, bao gồm bước cho bệnh nhân dùng lượng hữu hiệu trị liệu của hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 62, hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng.

Mục 68. Phương pháp theo mục 67, trong đó bệnh về mắt được chọn từ bệnh thoái hoá điểm vàng, bệnh glôcôm, bệnh đục thủy tinh thể, và bệnh viêm màng bồ đào.

Mục 69. Phương pháp điều trị bệnh ung thư ở bệnh nhân có nhu cầu điều trị bệnh, bao gồm bước cho bệnh nhân dùng lượng hữu hiệu trị liệu của hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 62, hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng.

Mục 70. Phương pháp theo mục 69, trong đó bệnh ung thư được chọn từ u melanin, u nguyên bào xốp, u màng não, bệnh ung thư tụy, carcinom tế bào thận, và bệnh ung thư vú.

Mục 71. Phương pháp điều trị chứng xơ hóa ở bệnh nhân có nhu cầu điều trị bệnh, bao gồm bước cho bệnh nhân dùng lượng hữu hiệu trị liệu của hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 62, hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng.

Mục 72. Phương pháp điều trị chứng xơ hóa thận ở bệnh nhân có nhu cầu điều trị bệnh, bao gồm bước cho bệnh nhân dùng lượng hữu hiệu trị liệu của hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 62, hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng.

Mục 73. Phương pháp điều trị bệnh xơ hóa phổi tự phát ở bệnh nhân có nhu cầu điều trị bệnh, bao gồm bước cho bệnh nhân dùng lượng hữu hiệu trị liệu của hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 62, hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng.

Mục 74. Phương pháp điều trị chứng xơ gan ở bệnh nhân có nhu cầu điều trị bệnh, bao gồm bước cho bệnh nhân dùng lượng hữu hiệu trị liệu của hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 62, hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng.

Mục 75. Phương pháp làm giảm sự hoạt hóa transglutaminaza 2 (TG2) ở cá thể bao gồm bước cho cá thể này dùng hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 62, hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, với liều hữu hiệu để làm giảm hoạt tính TG2.

Mục 76. Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 62, hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, để dùng trong điều trị bệnh không dung nạp gluten.

Mục 77. Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 62, hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, để dùng trong điều trị bệnh thoái hóa thần kinh.

Mục 78. Hợp chất để dùng theo mục 77, trong đó bệnh thoái hóa thần kinh được chọn từ bệnh Parkinson, bệnh Huntington, và bệnh Alzheimer.

Mục 79. Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 62, hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, để dùng trong điều trị bệnh về mắt.

Mục 80. Hợp chất để dùng theo mục 79, trong đó bệnh về mắt được chọn từ bệnh thoái hoá điểm vàng, bệnh glôcôm, bệnh đục thủy tinh thể, và bệnh viêm màng bồ đào.

Mục 81. Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 62, hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, để dùng trong điều trị bệnh ung thư.

Mục 82. Hợp chất để dùng theo mục 81, trong đó bệnh ung thư được chọn từ u melanin, u nguyên bào xốp, u màng não, bệnh ung thư tụy, carcinom tế bào thận, và bệnh ung thư vú.

Mục 83. Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 62, hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, để dùng trong điều trị chứng xơ hóa.

Mục 84. Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 62, hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, để dùng trong điều trị chứng xơ hóa thận.

Mục 85. Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 62, hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, để dùng trong điều trị bệnh xơ hóa phổi tự phát.

Mục 86. Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 62, hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, để dùng trong điều trị chứng xơ gan.

Mục 87. Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 62, hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, dùng để làm giảm sự hoạt hóa transglutaminaza 2 (TG2).

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các chữ viết tắt

DMF: N,N-dimetylformamit
EtOAc: etyl axetat
DCM: diclometan
MeOH: metanol
Py: pyridin
DMSO: dimetyl sulfoxit
THF: tetrahydrofuran
IPA: isopropyl
IPAm: isopropamit
TFA: axit trifloaxetic
CAN: axetonitril
TEA: N,N-dimetylformamit trietylamin
Me: metyl
Boc: t-butoxycarbonyl
DMP: Dess-Martin periodinan
PMB: p-metoxybenzyl
Ph: phenyl
Bn: benzyl
TBDPS: t-butyldiphenylsilyl
TBS: t-butyldimetylsilyl

SEM: 2-(trimetylsilyl)etoxymetyl

DIBALH: diisobutylaluminum hydrua

PTSA: axit p-toluenulfonic

TBAF: tetrabutylamoni florua

HATU: O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'- tetrametyluroni hexaflophosphat

EDCl: 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)carbodiimit hydroclorua

CDI: N,N-Carbonyldiimidazol

$Pd_2(dba)_3$: tris(dibenzyliđenaxeton)dipaladi(0) CAS: 51364-51-3

$Pd(dppf)Cl_2$: [1,1'-bis(diphenylphosphin)feroxen]diclopaladi(II)

t-BuXphos: 2-di-tert-butylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl

MsCl: mesyl (metansulfonyl) clorua

$POCl_3$: phospho oxyclorua

t-BuOK: kali tert-butoxit

DMAP: N,N-4-dimetylaminpyridin

DIPEA/DIEA: diisopropyletylamin

T_3P: propylphosphonic anhydrit

HPLC: sắc ký lỏng cao áp

LCMS: lỏng sắc ký và phổ khối

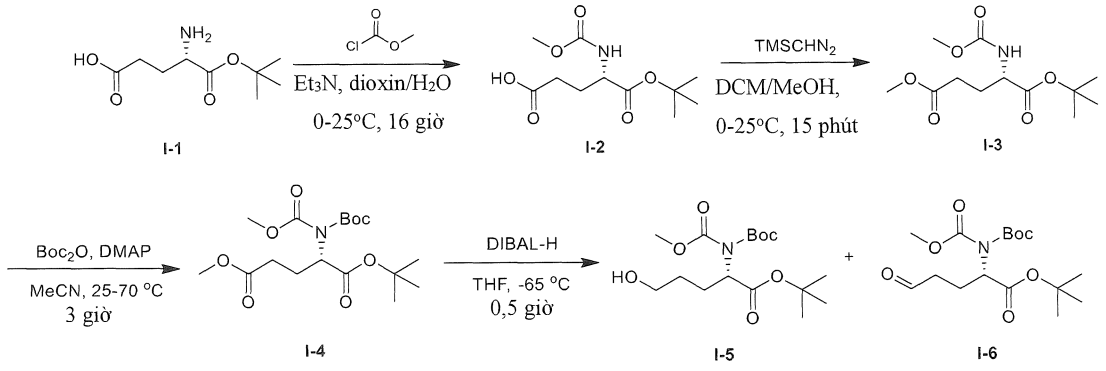
SFC: siêu đến hạn fluid sắc ký

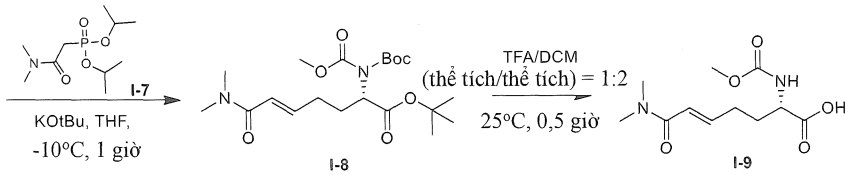
MS: Phổ khối

m/z: tỷ lệ giữa khối lượng và điện tích

eq: đương lượng

Tổng hợp sản phẩm trung gian carbamat axit (I-9):





Dung dịch chứa axit (4S)-4-amino-5-tert-butoxy-5-oxo-pentanoic (100 g, 492mmol) và TEA (99,6 g, 984mmol,137mL) trong dioxan (500mL) và H_2O (500mL) được bổ sung metyl carbonocloridat (55,8 g, 590mmol, 45,7mL) ở 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở 25°C trong 16 h. Na_2CO_3 bão hòa (nước) được bổ sung để điều chỉnh đến độ pH~9. Sau đó được rửa bằng etyl axetat (500mL x 2). HCl (6 N) sau đó được bổ sung để điều chỉnh độ pH~3, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat (500mL x 2). Lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối (500mL x 1), được làm khô trên Na_2SO_4 và được cô để tạo ra dầu màu vàng. Sản phẩm thô axit (4S)-5-tert-butoxy-4-(metoxycarbonylamino)-5-oxo-pentanoic (**I-2**) (320 g) được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm là dầu màu vàng nhạt.

Dung dịch chứa axit (4S)-5-tert-butoxy-4-(metoxycarbonylamino)-5-oxo-pentanoic (150 g, 574mmol) trong DCM (750mL) và MeOH (750mL) được bổ sung diazometyl(trimetyl)silan (2 M, 344mL) ở 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở 25°C trong 15 phút. Hỗn hợp được lọc và được cô trong điều kiện áp suất thấp để tạo ra O1-tert-butyl O5-metyl (2S)-2-(metoxycarbonylamino)pentandioat (**I-3**) (250 g) là dầu màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5,30-5,28 (m, 1H), 4,27-4,24 (m, 1H), 3,68 (s, 6H), 2,46-2,29 (m, 2H), 2,25-2,12 (m, 1H), 2,02-1,85 (m, 1H), 1,46 (s, 9H).

Dung dịch chứa O1-tert-butyl O5-metyl (2S)-2-(metoxycarbonylamino) pentandioat (125 g, 454mmol) trong MeCN (1300mL) được bổ sung DMAP (55,5 g, 454mmol) và Boc_2O (248 g, 1,14 mol, 261mL) ở 25°C. Hỗn hợp được khuấy ở 70°C trong 3 giờ. Hỗn hợp được cô trong điều kiện áp suất thấp để tạo ra sản phẩm thô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cột sắc ký để tạo ra O1-tert-butyl O5-metyl (2S)-2-[tert-butoxycarbonyl(metoxycarbonyl)amino] pentandioat (**I-4**) (264 g, hiệu suất 77%) là dầu màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,87 (dd, J = 9,2, 4,4 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 2,50-2,31 (m, 3H), 2,23-2,12 (m, 1H), 1,50 (s, 9H), 1,44 (s, 9H).

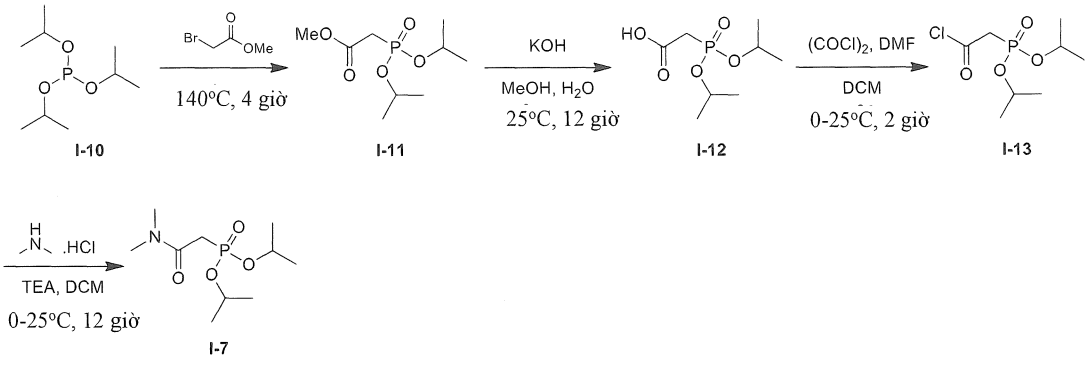
Dung dịch chứa O1-tert-butyl O5-metyl (2S)-2-[tert-butoxycarbonyl (metoxycarbonyl)amino]pentandioat (100 g, 266mmol) trong THF (1 L) được bổ sung DIBAL-H (1 M, 532,7mL) ở -65°C. Hỗn hợp được khuấy ở -65°C trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội bằng dung dịch NH_4Cl bão hoà (500mL) ở 0°C. Huyền phù thu được được chiết bằng EtOAc (1000mL × 2). Lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối (500mL) được làm khô trên

khan Na_2SO_4. Được lọc và được cô trong điều kiện áp suất thấp để tạo ra dầu. Dầu được tinh chế bằng cột sắc ký để tạo ra tert-butyl (2S)-2-[tert-butoxycarbonyl(metoxycarbonyl)amino]-5-hydroxy-pentanoat (**I-5**) (37 g, hiệu suất 20%) là dầu màu vàng và tert-butyl (2S)-2-[tert-butoxycarbonyl (metoxycarbonyl)amino]-5-oxo-pentanoat (**I-6**) (107 g, hiệu suất 58%) là dầu không màu. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,77 - 9,73 (m, 1H), 4,81 (dd, J=5,2, 9,4 Hz, 1H), 4,13 - 4,06 (m, 1H), 4,10 (q, J=7,1 Hz, 1H), 3,81 - 3,79 (m, 3H), 3,70 - 3,62 (m, 2H), 2,50 - 2,41 (m, 2H), 2,29 (br dd, J=5,6, 13,6 Hz, 1H), 2,21 - 2,06 (m, 1H), 1,49 (s, 9H), 1,43 (s, 9H), 1,24 (t, J=7,2 Hz, 2H), 0,23 - 0,15 (m, 1H).

Dung dịch chứa 2-diisopropoxyphosphoryl-N,N-dimetyl-axetamit (**I-7**) (20,7 g, 82,5mmol) trong THF (200mL) được bổ sung t-BuOK (7,41 g, 66,0mmol) ở -10°C. Hỗn hợp được khuấy trong 0,5 giờ. Sau đó tert-butyl (2S)-2-[tert-butoxycarbonyl (metoxycarbonyl)amino]-5-oxo-pentanoat (**I-6**) (19 g, 55,0mmol) được bổ sung ở -10°C và hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy trong 0,5 giờ nữa. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội bằng dung dịch NH_4Cl bão hoà (500mL) ở 0°C. Huyền phù thu được được chiết bằng EtOAc (500mL × 2). Lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối (250mL), được làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và được cô trong điều kiện áp suất thấp để tạo ra dầu. Dầu được tinh chế bằng cột sắc ký để tạo ra tert-butyl (E,2S)-2-[tert-butoxycarbonyl(metoxycarbonyl)amino]-7-(dimetylamin)-7-oxo-hept-5-enoat (**I-8**) (44 g, hiệu suất 55%) là dầu màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,87 - 6,76 (m, 1H), 6,25 (d, J=14,9 Hz, 1H), 4,84 - 4,77 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,05 (s, 3H), 2,97 (s, 3H), 2,29 - 2,18 (m, 3H), 2,07 - 1,97 (m, 1H), 1,48 (s, 9H), 1,42 (s, 9H).

Dung dịch chứa tert-butyl (E,2S)-2-[tert-butoxycarbonyl(metoxycarbonyl)amino]-7-(dimetylamin)-7-oxo-hept-5-enoat (20,5 g, 49,5mmol) trong TFA (40mL) và DCM (100mL) ở 25°C. Hỗn hợp được khuấy trong 30 phút. Hỗn hợp được cô trong điều kiện áp suất thấp để tạo ra sản phẩm thô. Sản phẩm thô axit (E,2S)-7-(dimetylamin)-2-(metoxycarbonylamino)-7-oxo-hept-5-enoic (**I-9**) (48 g) được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm là dầu màu vàng.

Tổng hợp i-Pr phosphat (I-7):



Triisopropyl phosphit (44,5 g, 213,70mmol, 49,17mL) và metyl 2-bromaxetat (35,96 g, 235,07mmol, 22,20mL) được nạp vào thiết bị phản ứng và phản ứng được khuấy ở 140°C trong 4h. Hỗn hợp được cô để tạo ra metyl 2-diisopropoxyphosphorylaxetat (**I-11**) (220 g) là dầu không màu mà được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

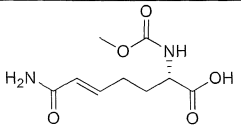
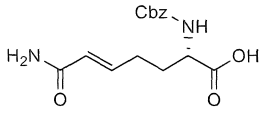
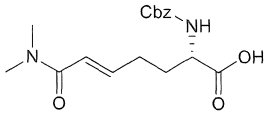
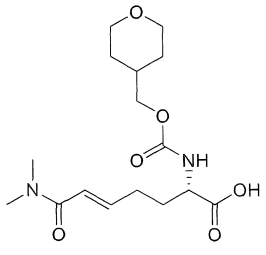
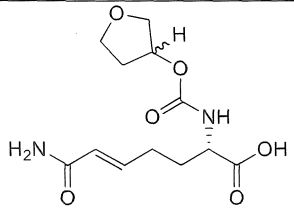
Dung dịch chứa metyl 2-diisopropoxyphosphorylaxetat (55 g, 230,88mmol) trong MeOH (280mL) và H_2O (280mL) được bổ sung KOH (25,91 g, 461,76mmol) ở 25°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 25°C trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong điều kiện áp suất thấp để loại bỏ MeOH, sau đó phần lắng cặn được rửa bằng EtOAc (100mL *2), tách pha nước mà được điều chỉnh độ pH~1 bằng HCl (12 N) và được chiết bằng EtOAc (150mL x 3), lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối (100mL x 2), được làm khô trên khan Na_2SO_4, và sau đó được cô trong điều kiện áp suất thấp để tạo ra axit 2-diisopropoxyphosph-orylaxetic (**I-12**) (150 g) là dầu màu vàng nhạt. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,50 (br s, 2H), 4,78 (quind, J=6,2, 7,7 Hz, 2H), 3,02 - 2,84 (m, 2H), 1,33 (d, J=6,2 Hz, 12H).

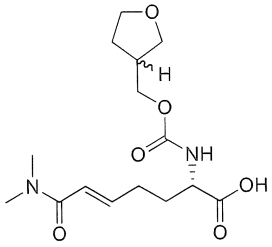
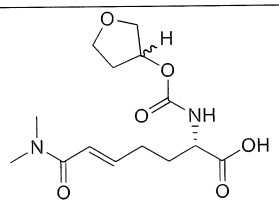
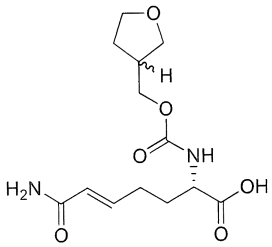
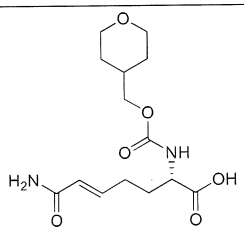
Dung dịch chứa axit 2-diisopropoxyphosphorylaxetic (25 g, 111,51mmol, 1 đương lượng) trong DCM (250mL), sau đó oxalyl diclorua (28,31 g, 223,02mmol, 19,52mL) và DMF (815,09 mg, 11,15mmol, 857,98 uL) được bổ sung trong điều kiện N_2 ở 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở 25°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô để tạo ra sản phẩm thô 2-diisopropoxyphosphorylaxetyl clorua (**I-13**) (104 g) là chất lỏng màu đỏ mà được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

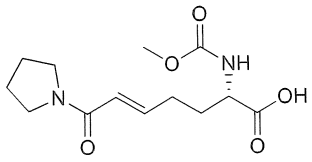
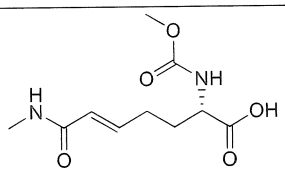
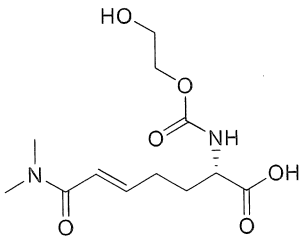
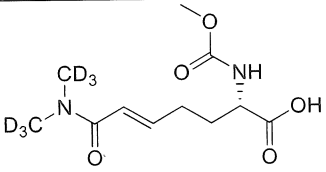
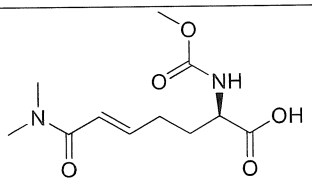
Hỗn hợp chứa N-metylmetanamin HCl (13,11 g, 160,73mmol, 14,73mL) và TEA (32,53 g, 321,47mmol, 44,74mL) trong DCM (120mL) được khuấy ở 0°C trong 0,5 giờ, và sau đó 2-diisopropoxyphosphorylaxetyl clorua (26 g, 107,16mmol, 1 đương lượng) được bổ sung trong điều kiện N_2. Hỗn hợp được khuấy ở 25°C trong 10 giờ trong điều kiện khí N_2. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội bằng cách bổ sung dung dịch NH_4Cl bão hòa 200mL, và pha hữu cơ được rửa bằng

dung dịch NH_4Cl bão hòa (100mL*5), nước muối (100mL*2), được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô trong điều kiện áp suất thấp để tạo ra 2-diisopropoxyphosphoryl-N,N-dimetyl-axetamit (**I-7**) (100 g) là dầu màu đỏ. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,25 (s, 1H), 4,80 - 4,67 (m, 2H), 3,11 (s, 1H), 3,13 - 3,07 (m, 1H), 3,15 - 3,07 (m, 1H), 3,02 (s, 1H), 3,04 - 3,00 (m, 1H), 2,98 - 2,96 (m, 1H), 2,95 (d, J=1,3 Hz, 1H), 2,99 - 2,93 (m, 1H), 1,39 - 1,21 (m, 12H).

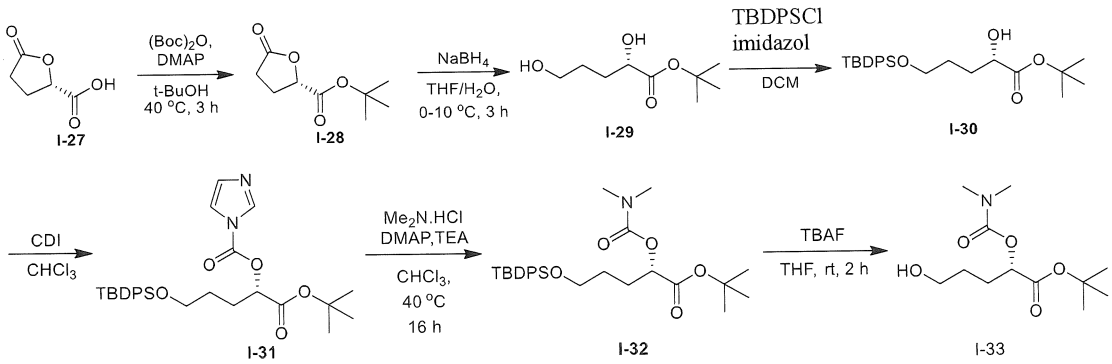
Các axit trung gian dưới đây được điều chế theo các phương pháp nêu trên được mô tả đối với việc tổng hợp **I-9** bằng cách sử dụng chất phản ứng thích hợp.

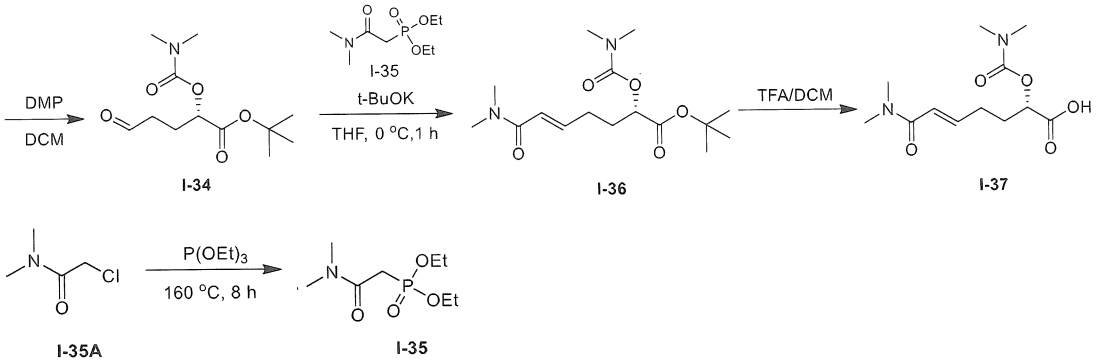
Hợp chất	**Cấu trúc**	**Dữ liệu về đặc điểm**
I-14		MS m/z 231,2 $(M+1)^+$
I-15		MS m/z 307,1 $(M+1)^+$
I-16		MS m/z 335,1 $(M+1)^+$
I-17		^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,78-6,66 (m, 1H), 6,28 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 5,79 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,21-4,13 (m, 1H), 3,97 (dd, J = 11,2, 3,2 Hz, 2H), 3,90 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 3,43-3,31 (m, 2H), 3,07 (s, 3H), 2,98 (s, 3H), 2,35-2,22 (m, 2H), 2,10-1,96 (m, 1H), 1,93-1,78 (m, 2H), 1,64-1,53 (m, 2H), 1,42-1,27 (m, 2H).
I-18		MS m/z 287,2 $(M+1)^+$

I-19		1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,58-7,48 (m, 1H), 6,66-6,55 (m, 1H), 6,40 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 3,92-3,86 (m, 3H), 3,74-3,68 (m, 2H), 3,65-3,58 (m, 1H), 3,47-3,39 (m, 1H), 3,02 (s, 3H), 2,88-2,82 (m, 3H), 2,48-2,43 (m, 1H), 2,29-2,18 (m, 2H), 1,98-1,89 (m, 1H), 1,86-1,78 (m, 1H), 1,77-1,68 (m, 1H), 1,58-1,54 (m, 1H).
I-20		MS m/z 314,2 $(M+1)^+$
I-21		1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,58-7,48 (m, 1H), 6,66-6,55 (m, 1H), 6,40 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 3,92-3,86 (m, 3H), 3,74-3,68 (m, 2H), 3,65-3,58 (m, 1H), 3,47-3,39 (m, 1H), 3,02 (s, 3H), 2,88-2,82 (m, 3H), 2,48-2,43 (m, 1H), 2,29-2,18 (m, 2H), 1,98-1,89 (m, 1H), 1,86-1,78 (m, 1H), 1,77-1,68 (m, 1H), 1,58-1,54 (m, 1H).
I-22		LCMS m/z 315,2 $(M+H)^+$

I-23		LCMS m/z 285,0 $(M+H)^+$
I-24		LCMS m/z 245,1 $(M+1)^+$
I-25		1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,50 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,65-6,53 (m, 1H), 6,40 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 4,02-3,85 (m, 3H), 3,54 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,01 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), 2,29-2,15 (m, 2H), 1,87-1,64 (m, 2H).
I-26		LCMS m/z 265,2 $(M+H)^+$
I-532		LCMS m/z 259,2 $(M+H)^+$

Tổng hợp các axit carbamat đảo trung gian (I-37):





Hỗn hợp chứa (S)-5-oxotetrahydrofuran-2-axit carboxylic (5 g, 38,4mmol) và DMAP (2,35 g, 19,2mmol) trong t-BuOH (50mL) được bổ sung Boc_2O (10,1 g, 46,1mmol, 10,6mL). Hỗn hợp được khuấy ở 40°C trong 3 giờ. Hỗn hợp được pha loãng với nước (100mL) và được chiết bằng etyl axetat (100mL × 3). Lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối (200mL), được làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và được cô trong chân không để tạo ra phần cặn. Phần lắng cặn được tinh chế bằng sắc ký silicagel để tạo ra (S)-tert-butyl 5-oxotetrahydrofuran-2-carboxylat (**I-28**) (3,9 g) là chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,87-4,78 (m, 1H), 2,70-2,43 (m, 3H), 2,35-2,19 (m, 1H), 1,50 (s, 9H).

Hỗn hợp chứa (S)-tert-butyl 5-oxotetrahydrofuran-2-carboxylat (10,1 g, 54,2mmol) trong THF (60mL) được bổ sung dung dịch chứa $NaBH_4$ (8,21 g, 217mmol) trong H_2O băng (30mL). $NaBH_4$ (4,1 g, 108mmol) được bổ sung vào dung dịch nêu trên với các phần nhỏ ở 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở 10°C trong 3 giờ. Hỗn hợp được làm nguội bằng NH_4Cl bão hoà (100mL) và được chiết bằng etyl axetat (100mL × 3). Lớp hữu cơ gom lại được làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và được cô trong chân không để tạo ra phần cặn. Phần lắng cặn được tinh chế bằng sắc ký silicagel để tạo ra (S)-tert-butyl 2.5-dihydroxypentanoat (**I-29**) (4,8 g) là dầu không màu. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,17-4,03 (m, 1H), 3,75-3,60 (m, 2H), 2,02-1,85 (m, 1H), 1,78-1,61 (m, 3H), 1,57-1,44 (m, 9H).

Hỗn hợp chứa (S)-tert-butyl 2.5-dihydroxypentanoat (4,8 g, 25,2mmol) trong DCM (40mL) được bổ sung vào TBDPS-Cl (8,32 g, 30,3mmol, 7,78mL) và imidazol (5,15 g, 75,7mmol). Hỗn hợp được khuấy ở 10°C trong 1 giờ trong điều kiện khí N_2. Hỗn hợp được pha loãng với nước (100mL) và được chiết bằng DCM (100mL × 3). Lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối (250mL), được làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và được cô trong chân không để tạo ra phần cặn. Phần lắng cặn được tinh chế bằng sắc ký silicagel để tạo ra (S)-tert-butyl 5-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)-2-hydroxypentanoat (**I-30**) (8,8 g) là dầu không màu. ^{1}H NMR (400 MHz,

$CDCl_3$) δ 7,71-7,63 (m, 4H), 7,47-7,35 (m, 6H), 4,15-4,04 (m, 1H), 3,75-3,64 (m, 2H), 2,91 (s, 1H), 1,80-1,61 (m, 1H), 1,80-1,55 (m, 3H), 1,50 (s, 9H), 1,06 (s, 9H).

Hỗn hợp chứa (S)-tert-butyl 5-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)-2-hydroxypentanoat (0,8 g, 1,87mmol) trong $CHCl_3$ (10mL) được bổ sung CDI (333 mg, 2,05mmol). Hỗn hợp được khuấy ở 15°C trong 2 giờ. Hỗn hợp được cô trong chân không để tạo ra (S)-1-(tert-butoxy)-5-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)-1-oxopentan-2-yl 1H- imidazol-1-carboxylat (**I-31**) (976 mg) là dầu không màu.

Hỗn hợp chứa (S)-1-(tert-butoxy)-5-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)-1-oxopentan-2-yl 1H-imidazol-1-carboxylat (976 mg, 1,87mmol) và N-metylmetanamin hydroclorua (167 mg, 2,05mmol) trong $CHCl_3$ (20mL) được bổ sung vào DMAP (228 mg, 1,87mmol) và TEA (378 mg, 3,73mmol, 0,520mL). Hỗn hợp được khuấy ở 40°C trong 16 h. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với nước (20mL) và được chiết bằng DCM (15mL × 2). Lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối (30mL), được làm khô trên khan Na_2SO_4, được lọc và được cô trong chân không. Phần lắng cặn được tinh chế bằng sắc ký silicagel để tạo ra (S)-tert-butyl 5-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)-2-((dimetylcarbamoyl)oxy)pentanoat (**I-32**) (800 mg) là dầu không màu. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,70-7,61 (m, 4H), 7,48-7,33 (m, 6H), 4,95-4,75 (m, 1H), 3,78-3,62 (m, 2H), 2,93 (s, 6H), 2,04-1,82 (m, 2H), 1,75-1,61 (m, 2H), 1,47 (s, 9H), 1,06 (s, 9H).

Hỗn hợp chứa (S)-tert-butyl 5-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)-2-((dimetylcarbamoyl) oxy)pentanoat (0,8 g, 1,6mmol) trong THF (10mL) được bổ sung TBAF (1 M, 1,6mL). Hỗn hợp được khuấy ở 15°C trong 2 giờ. Hỗn hợp được cô trong chân không để tạo ra phần cặn. Phần lắng cặn được tinh chế bằng sắc ký silicagel để tạo ra (S)-tert-butyl 2-((dimetylcarbamoyl)oxy)-5-hydroxypentanoat (**I-33**) (0,36 g) là dầu không màu. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,94-4,84 (m, 1H), 3,70 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,03-2,87 (m, 6H), 2,00-1,82 (m, 2H), 1,76-1,66 (m, 2H), 1,47 (s, 9H).

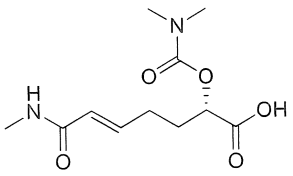
Hỗn hợp chứa (S)-tert-butyl 2-((dimetylcarbamoyl)oxy)-5-hydroxypentanoat (0,31 g, 1,19mmol) trong DCM (20mL) được bổ sung DMP (755 mg, 1,78mmol, 0,551mL) ở 0 °C. Hỗn hợp được khuấy ở 15°C trong 0,5 giờ. Hỗn hợp được cô trong chân không để tạo ra phần cặn. Phần lắng cặn được tinh chế bằng sắc ký silicagel để tạo ra (S)-tert-butyl 2-((dimetylcarbamoyl)oxy)-5-oxopentanoat (**I-34**) (0,3 g) là chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,83-9,76 (m, 1H), 4,96-4,82 (m, 1H), 3,00-2,83 (m, 6H), 2,67-2,49 (m, 2H), 2,28-2,11 (m, 2H), 1,48 (s, 9H).

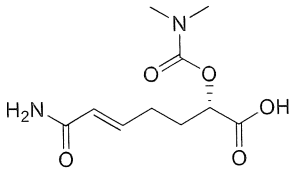
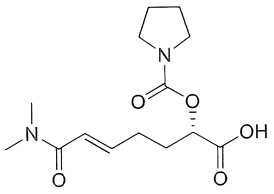
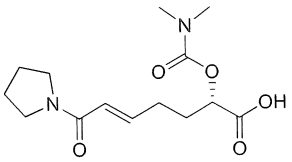
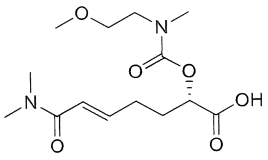
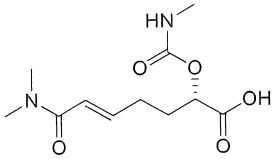
Hỗn hợp chứa dietyl (2-(dimetylamin)-2-oxoetyl)phosphonat (**I-35**) (310 mg, 1,39mmol) trong THF (10mL) được bổ sung t-BuOK (156 mg, 1,39mmol) ở 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở 0°C trong 0,5 giờ. (S)-tert-butyl 2-((dimetylcarbamoyl)oxy)-5-oxopentanoat (**I-34**) (0,3 g, 1,16mmol) trong THF (5mL) được bổ sung vào dung dịch nêu trên. Hỗn hợp được khuấy ở 0°C trong 0,5 giờ. Dung dịch thu được được pha loãng với nước (10mL) và được chiết bằng etyl axetat (20mL × 2). Lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối (30mL), được làm khô trên khan Na_2SO_4, được lọc và được cô trong chân không để tạo ra phần cặn. Phần lắng cặn được tinh chế bằng sắc ký silicagel để tạo ra (S,E)-tert-butyl 7-(dimetylamin)-2-((dimetylcarbamoyl)oxy)-7-oxohept-5-enoat (**I-36**) (0,3 g, hiệu suất 78%) là dầu không màu.

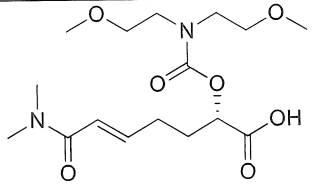
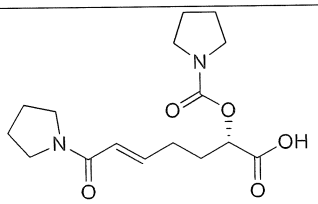
Hỗn hợp chứa (S,E)-tert-butyl 7-(dimetylamin)-2-((dimetylcarbamoyl)oxy)-7-oxohept-5-enoat (0,3 g, 0,904mmol) trong DCM (1mL) được bổ sung TFA (3,08 g, 27mmol, 2mL) ở 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở 15°C trong 3,5 giờ. Hỗn hợp được cô trong chân không và đông khô nhanh để tạo ra axit (S,E)-7-(dimetylamin)-2-((dimetylcarbamoyl)oxy)-7-oxohept-5-enoic (**I-37**) (250 mg) là dầu màu hồng.

Hỗn hợp chứa 2-clo-N,N-dimetylaxetamit (5,0 g, 41,1mmol) và trietyl phosphit (6,83 g, 41,1mmol) được loại khí và sục bằng N_2 trong 3 lần. Hỗn hợp được khuấy ở 160°C trong 8 h trong điều kiện khí N_2. Hỗn hợp được cô và được tinh chế bằng cột sắc ký để tạo ra dietyl (2-(dimetylamin)-2-oxoetyl)phosphonat (**I-35**) (4,5 g) là dầu màu vàng. LCMS m/z 224,3 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,20-4,12 (m, 4H), 3,11 (s, 3H), 3,07-3,01 (d, J = 22 Hz, 2H), 2,97 (s, 3H), 1,35-1,31 (t, J = 7,2 Hz, 6H).

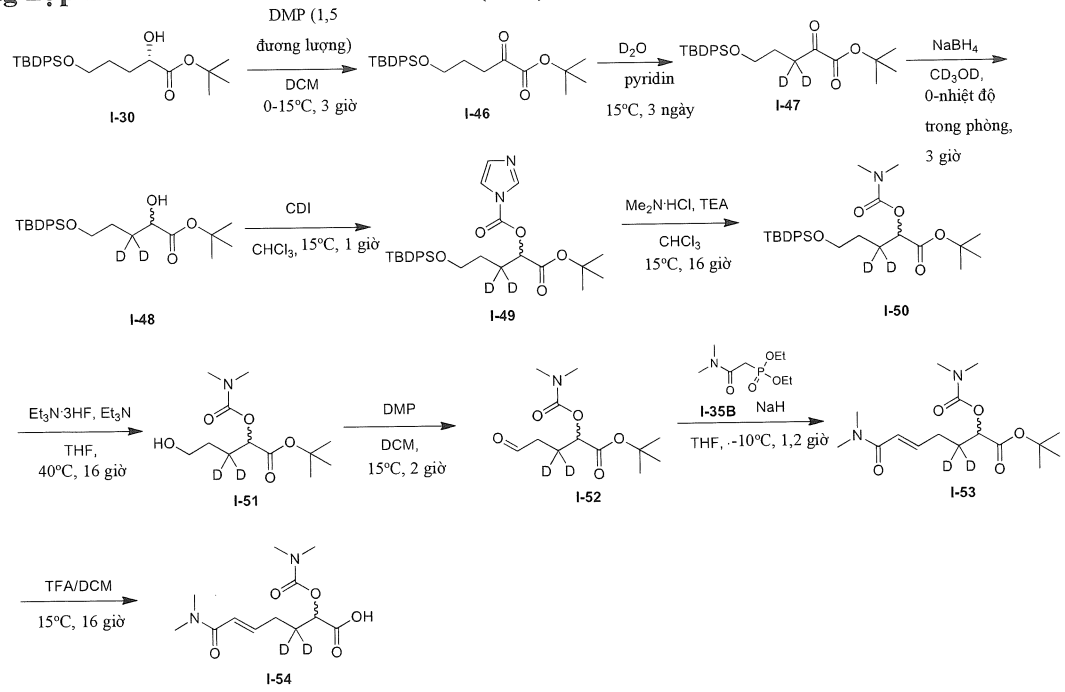
Các axit carbamat đảo trung gian dưới đây được điều chế theo các phương pháp nêu trên được mô tả về quy trình tổng hợp **I-37** bằng cách sử dụng chất phản ứng thích hợp.

Hợp chất	**Cấu trúc**	**Dữ liệu về đặc điểm**
I-38		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,83 (m, 1H), 5,79 (m, 1H), 5,45 (s, 1H), 4,87 (dd, J = 7,1, 5,3 Hz, 1H), 2,95 (d, J = 16,9 Hz, 6H), 2,88 (d, J = 4,9 Hz, 3H), 2,36-2,27 (m, 2H), 2,01-1,93 (m, 2H), 1,47 (s, 9H).

I-39		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,96-6,75 (m, 1H), 6,28 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 5,28-5,27 (m, 1H), 5,01 (m, 1H), 3,97-3,47 (m, 3H), 3,46-3,35 (m, 3H), 3,21-3,17 (m, 1H), 3,12-2,96 (m, 9H), 2,46-2,30 (m, 2H), 2,17-1,99 (m, 2H).
I-40		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,90-6,83 (m, 1H), 6,28 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 5,04-5,01 (m, 1H), 3,50-3,40 (m, 4H), 3,12-3,06 (m, 6H), 2,43-2,38 (m, 2H), 2,08-1,91 (m, 6H).
I-41		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,00-6,87 (m, 1H), 6,20-6,11 (m, 1H), 5,06-4,94 (m, 1H), 3,58-3,55 (m, 4H), 2,99-2,94 (m, 6H), 2,42-2,40 (m, 2H), 2,09-1,90 (m, 6H).
I-42		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,96-6,75 (m, 1H), 6,28 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 5,28-5,27 (m, 1H), 5,01 (m, 1H), 3,97-3,47 (m, 3H), 3,46-3,35 (m, 3H), 3,21-3,17 (m, 1H), 3,12-2,96 (m, 9H), 2,46-2,30 (m, 2H), 2,17-1,99 (m, 2H).
I-43		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,28 (s, 1H), 6,89-6,70 (m, 1H), 6,24 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 5,27-5,15 (m, 1H), 5,05-5,02 (m, 1H), 3,07 (s, 3H), 3,01 (s,

		3H), 2,78 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 2,40-2,27 (m, 2H), 2,10-1,88 (m, 2H).
I-44		LCMS m/z 361,2 $(M+H)^+$
I-45		LCMS m/z 325,2 $(M+H)^+$

Tổng hợp axit carbamat đảo đơterat hóa (I-54):



Dung dịch chứa (S)-tert-butyl 5-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)-2-hydroxypentanoat (20 g, 46,7mmol) trong DCM (200mL) được bổ sung DMP (27,8 g, 65,3mmol) theo các phần ở 0°C. Sau khi khuấy ở 15°C trong 18 h, hỗn hợp được rót vào H_2O (300mL). Pha nước được chiết bằng EtOAc (200mL × 2). Các lớp hữu cơ gom lại (DCM và EtOAc) được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô để tạo ra phần cặn. Phần lắng cặn được tinh chế bằng cột sắc ký để tạo ra tert-butyl

5-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)-2-oxopentanoat (**I-46**) (14 g) là dầu màu vàng nhạt. LCMS m/z 449,2 $(M+23)^+$.

Dung dịch chứa tert-butyl 5-[tert-butyl(diphenyl)silyl]oxy-2-oxo-pentanoat (15,5 g, 26,9mmol) trong pyridin (32,0mL) được bổ sung D_2O (10,8 g, 538mmol). Hỗn hợp được khuấy ở 15°C trong 24 h. Phản ứng được cô để tạo ra phần cặn. Phần lắng cặn được hoà tan trong pyridin (32,0mL) và được bổ sung D_2O (10,8 g, 538mmol). Hỗn hợp được khuấy ở 15°C trong 72 giờ. Phản ứng được cô để tạo ra phần cặn lần thứ hai và phần lắng cặn được hoà tan trong pyridin (32,0mL) và được bổ sung D_2O (10,8 g, 538mmol). Phản ứng được khuấy ở 15°C trong 24 giờ nữa. Phản ứng được cô để tạo ra tert-butyl 5-[tert-butyl(diphenyl)silyl]oxy-3,3-diđoterio-2-oxo-pentanoat (**I-47**) (16 g) là dầu màu vàng nhạt. LCMS m/z 451,2 $(M+23)^+$.

Dung dịch chứa tert-butyl 5-[tert-butyl(diphenyl)silyl]oxy-3,3-diđoterio-2-oxo-pentanoat (10 g, 23,3mmol) trong CD_3OD (30mL) được bổ sung $NaBH_4$ (265 mg, 7,00mmol) ở 0°C. Sau khi khuấy ở 0°C trong 0,25 giờ, hỗn hợp được làm nguội bởi H_2O (100mL) và được điều chỉnh độ pH = 7 bởi HCl (1 M). Hỗn hợp thu được được chiết bằng EtOAc (100mL × 3). Lớp hữu cơ gom lại được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô để tạo ra phần cặn. Phần lắng cặn được tinh chế bằng cột sắc ký để tạo ra tert-butyl 5-[tert-butyl(diphenyl)silyl]oxy-3,3-diđoterio-2-hydroxy-pentanoat (**I-48**) (7,5 g) là chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,71-7,64 (m, 4H), 7,46-7,35 (m, 6H), 4,09 (s, 1H), 3,70 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,90 (br s, 1H), 1,77-1,61 (m, 2H), 1,50 (s, 9H), 1,06 (s, 9H).

Dung dịch chứa tert-butyl 5-[tert-butyl(diphenyl)silyl]oxy-3,3-diđoterio-2-hydroxy-pentanoat (7 g, 16,3mmol) trong triclometan (120mL) được bổ sung di(imidazol-1-yl)metanon (3,16 g, 19,5mmol). Hỗn hợp được khuấy ở 15°C trong 1 giờ. Hợp chất mong muốn (**I-49**) [1-tert-butoxycarbonyl-4-[tert-butyl(diphenyl)silyl]oxy-2,2-diđoterio-butyl]imidazol-1-carboxylat thu được ở dạng dung dịch không màu trong $CHCl_3$ (120mL) mà được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LCMS m/z 524,3 $(M+23)^+$.

Dung dịch chứa [1-tert-butoxycarbonyl-4-[tert-butyl(diphenyl)silyl]oxy-2,2-diđoterio-butyl]imidazol-1-carboxylat (8,5 g, 16,2mmol) trong $CHCl_3$ (120mL) được bổ sung vào N-metylmetanamin HCl (2,10 g, 25,9mmol) và TEA (3,28 g, 22,4mmol) ở 0°C. Sau khi được khuấy ở 15°C trong 88 h, hỗn hợp được rót vào H_2O (100mL). Hỗn hợp thu được được tách ra. Pha nước được chiết bằng EtOAc (50mL × 2). Các lớp hữu cơ gom lại (EtOAc và DCM) được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô để tạo ra tert-butyl 5-[tert-butyl(diphenyl)silyl]oxy-3,3-diđoterio-2-

(dimetylcarbamoyloxy)pentanoat (**I-50**) (8,3 g, 11,6mmol) là dầu màu vàng nhạt. LCMS m/z 524,3 $(M+23)^+$.

Dung dịch chứa tert-butyl 5-[tert-butyl(diphenyl)silyl]oxy-3,3-diđơterio-2-(dimetylcarbamoyloxy)pentanoat (8,3 g, 11,6mmol) trong THF (100mL) được bổ sung N,N-dietylethanamin trihydroflorua (3,73 g, 23,2mmol) và TEA (2,93 g, 29,0mmol). Sau khi khuấy ở 15°C trong 16 h, hỗn hợp được rót vào H_2O (200mL). Hỗn hợp thu được được chiết bằng EtOAc (100mL × 2). Các lớp hữu cơ gom lại được cô để tạo ra phần cặn. Phần lắng cặn được tinh chế bằng cột sắc ký để tạo ra tert-butyl 3,3-diđơterio-2-(dimetylcarbamoyloxy)-5-hydroxy-pentanoat (**I-51**) (3,5 g) là dầu màu vàng nhạt. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,88 (s, 1H), 3,69 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,97 (s, 3H), 2,93 (s, 3H), 1,69 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 1,47 (s, 9H).

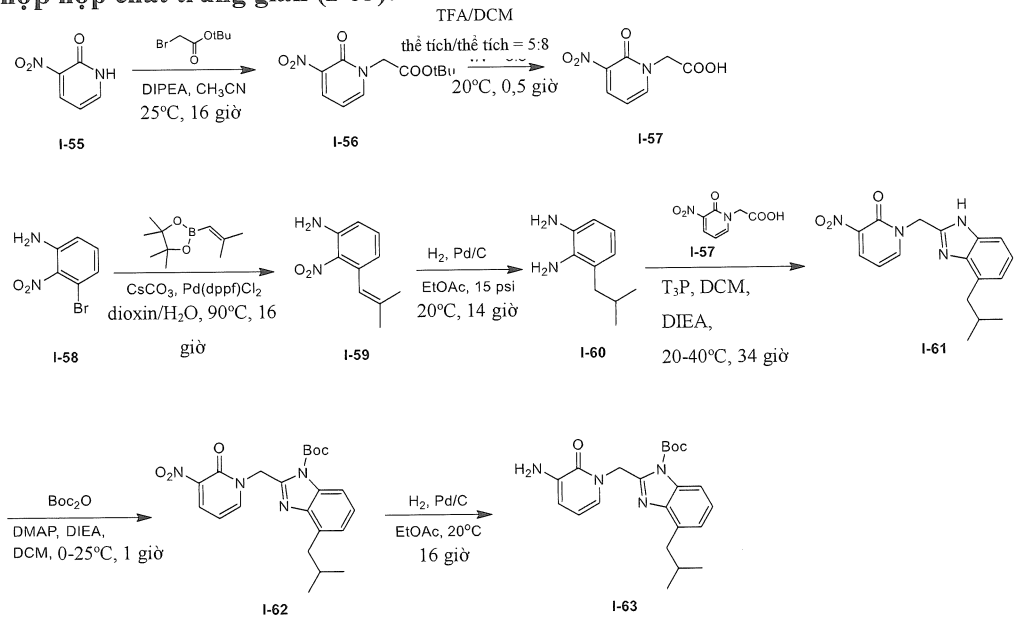
Dung dịch chứa tert-butyl 3,3-diđơterio-2-(dimetylcarbamoyloxy)-5-hydroxy-pentanoat (3,5 g, 13,3mmol) trong DCM (50mL) được bổ sung DMP (8,46 g, 19,9mmol) ở 0°C. Sau khi được khuấy ở 15°C trong 2 h, hỗn hợp được pha loãng với EtOAc (100mL) và sau đó được rót vào H_2O (100mL). Chất rắn màu trắng được tạo thành và hỗn hợp được lọc. Phần lọc được tách ra và được cô lớp hữu cơ để tạo ra phần cặn. Phần lắng cặn được tinh chế bằng cột sắc ký để tạo ra tert-butyl 3,3-diđơterio-2-(dimetylcarbamoyloxy)-5-oxo-pentanoat (**I-52**) (2,7 g) là dầu màu vàng nhạt. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,80 (t, J = 1,2 Hz, 1H), 4,89 (s, 1H), 2,95 (s, 3H), 2,93 (s, 3H), 2,51-2,64 (m, 2H), 1,47 (s, 9H).

Dung dịch chứa dietyl (2-(dimetylamin)-2-oxoetyl)phosphonat (**I-35**) (2,77 g, 12,4mmol) trong THF (20mL) được bổ sung NaH (496 mg, 12,4mmol, độ tinh khiết 60%) ở -10°C, hỗn hợp được khuấy trong 10 phút. Sau đó, dung dịch gồm tert-butyl 3,3-diđơterio-2-(dimetylcarbamoyloxy)-5-oxo-pentanoat (**I-52**) (2,7 g, 10,3mmol) trong THF (10mL) được bổ sung từng giọt vào phản ứng ở -10°C. Sau khi được khuấy ở -10°C trong 1 giờ, hỗn hợp được rót vào H_2O (100mL). Hỗn hợp thu được được chiết bằng EtOAc (50mL × 3). Lớp hữu cơ gom lại được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô để tạo ra tert-butyl (E)-3,3-diđơterio-7-(dimetylamin)-2-(dimetylcarbamoyloxy)-7-oxo-hept-5-enoat (**I-53**) (3,0 g, 8,72mmol) là dầu màu vàng nhạt. LCMS m/z 331,1 $(M+1)^+$.

Dung dịch chứa tert-butyl (E)-3,3-diđơterio-7-(dimetylamin)-2-(dimetyl carbamoyloxy)-7-oxo-hept-5-enoat (3 g, 8,72mmol) trong DCM (10mL) được bổ sung TFA (20mL). Sau khi được khuấy ở 15°C trong 16 h, hỗn hợp được cô để tạo ra phần cặn ở 30°C để tạo ra phần cặn. Phần lắng cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra axit (E)-3,3-diđơterio-7-(dimetylamin)-2-(dimetyl

carbamoyloxy)-7-oxo-hept-5-enoic (**I-54**) (1,7 g, 5,39mmol) là chất rắn màu trắng. LCMS m/z 275,1 $(M+1)^+$.

Tổng hợp hợp chất trung gian (I-63):



Dung dịch chứa 3-nitro-1H-pyridin-2-on (50,00 g, 356,90mmol, 1 đương lượng) trong CH_3CN (600mL) được bổ sung tert-butyl 2-bromaxetat (83,54 g, 428,28mmol, 63,29mL, 1,2 đương lượng) và DIEA (92,25 g, 713,79mmol, 124,33mL, 2 đương lượng) ở 25°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 25°C trong 16 h. Hỗn hợp được cô trong chân không để loại bỏ hầu hết CH_3CN, được pha loãng bằng nước (1500mL), được chiết bằng EtOAc (1500mL*2). Lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối (1500mL* 2), được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc và được cô trong chân không để tạo ra tert-butyl 2-(3-nitro-2-oxo-1-pyridyl)axetat (**I-56**) (230 g) là chất rắn màu đỏ.

Hỗn hợp chứa tert-butyl 2-(3-nitro-2-oxo-1-pyridyl)axetat (110 g, 432,66mmol, 1 đương lượng) trong CF_3COOH (250mL) và DCM (400mL) được khuấy ở 20°C trong 0,5 giờ. Hỗn hợp được cô trong điều kiện áp suất thấp. Phần lắng cặn được rửa bằng etyl axetat (200mL*3) và axit 2-(3-nitro-2-oxo-1-pyridyl)axetic (**I-57**) (160 g) thu được là chất rắn màu xanh lá cây. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,48 (dd, J=8,0 Hz, 1,6 Hz, 1H), 8,20 (dd, J=7,2 Hz, 2,0 Hz, 2H), 6,50 (t, J=6,8 Hz, 1H), 4,79 (s, 2H).

Dung dịch chứa 3-bromo-2-nitro-anilin (44 g, 202,75mmol, 1 đương lượng) và 4,4,5,5-tetrametyl-2-(2-metylprop-1-enyl)-1,3,2-dioxaborolan (40,60 g, 223,02mmol, 1,1 đương lượng) trong dioxan (450mL) /H_2O (45mL) được bổ sung $Pd(dppf)Cl_2$ (2,97 g, 4,05mmol, 0,02 đương lượng) và

Cs_2CO_3 (132,12 g, 405,49mmol, 2 đương lượng) ở 25°C. Hỗn hợp được khuấy ở 90°C trong 16 h. Hỗn hợp được cô trong chân không để loại bỏ hầu hết dioxan và nước, sau đó được pha loãng bằng nước (450mL) /EtOAc (350mL) và được lọc. Phần lọc được tách ra và pha nước được chiết bằng EtOAc (300mL x 2). Lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối (500mL), được làm khô trên Na_2SO_4 và được cô trong chân không để tạo ra sản phẩm. Phần lắng cặn được tinh chế bằng cột sắc ký để tạo ra 3-(2-metylprop-1-enyl)-2-nitro-anilin (**I-59**) (45 g) là chất lỏng màu nâu. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,60 (s, 3 H) 1,80 (s, 3 H) 5,03 (br. s, 2 H) 6,25 (s, 1 H) 6,47 (d, J=7,21 Hz, 1 H) 6,61 (d, J=8,43 Hz, 1 H) 7,12 (t, J=8,02 Hz, 1 H).

Dung dịch chứa 3-(2-metylprop-1-enyl)-2-nitro-anilin (38 g, 197,70mmol) và Et_3N (6,14 g, 60,67mmol, 8,44mL) trong MeOH (300mL) được bổ sung Pd/C (10 g). Huyền phù được loại khí trong chân không và sục bằng H_2 một vài lần. Hỗn hợp được khuấy trong điều kiện H_2 (15 psi) ở 20°C trong 14 giờ. Hỗn hợp được lọc và phần lọc được cô để tạo ra 3-isobutylbenzen-1,2-diamin (**I-60**) (30 g) ở dạng dầu màu đỏ. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,87 (d, J=6,60 Hz, 6 H) 1,85 (dquin, J=13,46, 6,75, 6,75, 6,75, 6,75 Hz, 1 H) 2,29 (d, J=7,09 Hz, 2 H) 4,09 (s, 2 H) 4,37 (s, 2 H) 6,22 - 6,27 (m, 1 H) 6,32 (t, J=7,52 Hz, 1 H) 6,40 (dd, J=7,58, 1,47 Hz, 1 H).

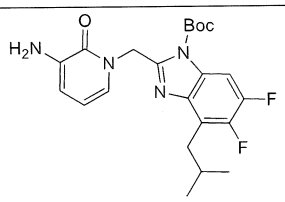
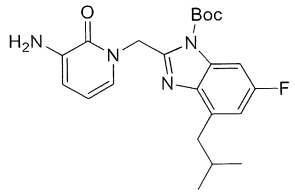
Hỗn hợp chứa 3-isobutylbenzen-1,2-diamin (30 g, 182,65mmol, 1 đương lượng), axit 2-(3-nitro-2-oxo-1-pyridyl)axetic (38,00 g, 191,78mmol, 1,05 đương lượng), và DIPEA (47,21 g, 365,30mmol, 63,63mL, 2 đương lượng) trong DCM (300mL) được bổ sung T_3P (127,86 g, 200,92mmol, 119,49mL, 50% độ tinh khiết, 1,1 đương lượng) ở 20°C trong 16 h. Hỗn hợp được khuấy ở 40°C trong 18 h. Hỗn hợp được làm lạnh đến 20°C và được cô trong chân không. Phần lắng cặn được rót vào nước (300mL). Pha nước được chiết bằng etyl axetat (300mL*2). Pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (250mL*2), được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và được cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cột sắc ký trên silicagel để tạo ra 1-[(4-isobutyl-1H-benzimitazol-2-yl)metyl]-3-nitro-pyridin-2-on (**I-61**) (23,9 g, hiệu suất 40%) là chất rắn màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,47 (dd, J=8,0 Hz, 2,0 Hz, 1H), 8,36 (dd, J=6,4 Hz, 2,0 Hz, 1H), 7,31 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,06 (t, J=8,0 Hz, 1H), 6,93 (d, J=6,8 Hz, 1H), 6,54 (t, J=6,8 Hz, 1H), 2,69 (d, J=7,2 Hz, 2H), 2,02-1,96 (m, 1H), 0,85 (d, J=6,8 Hz, 6H).

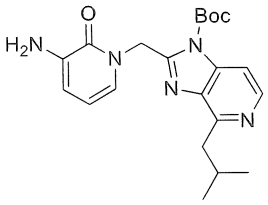
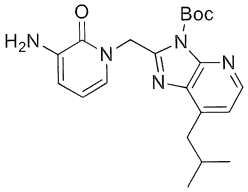
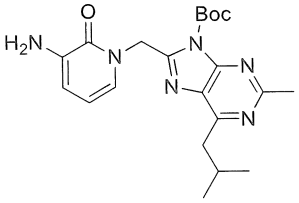
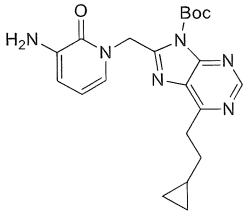
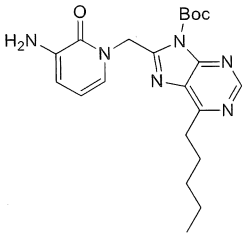
Dung dịch chứa 1-[(4-isobutyl-1H-benzimitazol-2-yl)metyl]-3-nitro-pyridin-2-on (5 g, 15,32mmol, 1 đương lượng) và Boc_2O (4,01 g, 18,39mmol, 4,22mL, 1,2 đương lượng) trong DCM (50mL) được bổ sung DIEA (2,97 g, 22,98mmol, 4,00mL, 1,5 đương lượng) và DMAP (93,59 mg, 766,05 umol, 0,05 đương lượng) ở 0°C, sau đó phản ứng được khuấy ở 25°C trong 1h. Pha hữu cơ

được cô trong chân không để tạo ra phần cặn. Phần lắng cặn được tinh chế bằng cột sắc ký để tạo ra tert-butyl 4-isobutyl-2-[(3-nitro-2-oxo-1-pyridyl)metyl]benzimitazol-1-carboxylat (**I-62**) (23,4 g, 90% hiệu suất) là chất rắn màu nâu. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,54 (dd, *J*=7,67, 1,97 Hz, 1 H) 8,29 (dd, *J*=6,80, 1,97 Hz, 1 H) 7,76 (d, *J*=7,89 Hz, 1 H) 7,29 (t, *J*=7,89 Hz, 1 H) 7,09 (d, *J*=7,45 Hz, 1 H) 6,55 (dd, *J*=7,45, 6,58 Hz, 1 H) 5,72 (s, 2 H) 2,62 (d, *J*=6,58 Hz, 2 H) 1,87 (dquin, *J*=13,43, 6,62, 6,62, 6,62, 6,62 Hz, 1 H) 1,70 (s, 9 H) 0,72 (d, *J*=6,58 Hz, 6 H).

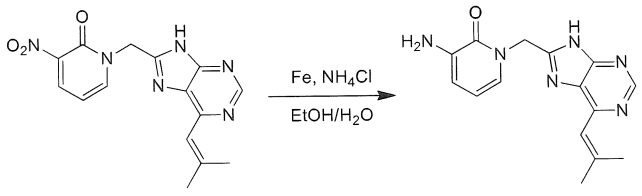
Dung dịch chứa tert-butyl 4-isobutyl-2-[(3-nitro-2-oxo-1-pyridyl)metyl]benzimitazol-1-carboxylat (25,1 g, 58,86mmol, 1 đương lượng) trong EtOAc (300mL) được bổ sung Pd/C (8 g, 58,86mmol, 10% độ tinh khiết) trong điều kiện N_2. Huyền phù được loại khí trong chân không và sục bằng H_2 một vài lần. Hỗn hợp được khuấy trong điều kiện H_2 (15 psi) ở 25°C trong 1 giờ và sau đó được lọc và được cô trong điều kiện áp suất thấp để tạo ra tert-butyl 2-[(3-amino-2-oxo-1-pyridyl)metyl]-4-isobutyl-benzimitazol-1-carboxylat (23,9 g) là dầu màu nâu. ^{1}H NMR (**I-63**) (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,71 - 7,79 (m, 1 H) 7,21 - 7,32 (m, 1 H) 7,09 (d, *J*=7,02 Hz, 1 H) 6,94 (dd, *J*=6,80, 1,53 Hz, 1 H) 6,50 (dd, *J*=7,24, 1,53 Hz, 1 H) 6,08 (t, *J*=6,80 Hz, 1 H) 5,55 (s, 2 H) 5,05 (s, 2 H) 2,65 (d, *J*=7,02 Hz, 2 H) 1,87 - 2,00 (m, 1 H) 1,63 - 1,72 (m, 9 H) 0,76 (d, *J*=6,58 Hz, 6 H).

Sản phẩm trung gian dưới đây được điều chế theo các phương pháp được mô tả cho quy trình tổng hợp **I-63** bằng cách sử dụng chất phản ứng thích hợp.

Hợp chất	**Cấu trúc**	**Dữ liệu LCMS**
I-64		LCMS m/z 433,2 $(M+H)^+$
I-67		LCMS m/z 415,2 $(M+H)^+$

I-583		LCMS m/z 398,2 $(M+H)^+$
I-584		LCMS m/z 398,2 $(M+H)^+$
I-591		LCMS m/z 413,2 $(M+H)^+$
I-605		LCMS m/z 411,2 $(M+H)^+$
I-606		LCMS m/z 413,2 $(M+H)^+$

Tổng hợp 3-amino-1-[[6-(2-metylprop-1-enyl)-9H-purin-8-yl]metyl]pyridin-2-on (I-65)

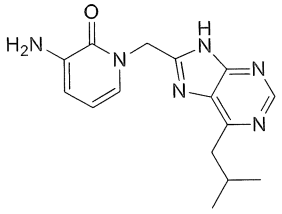
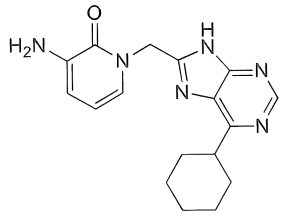
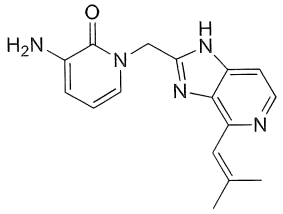
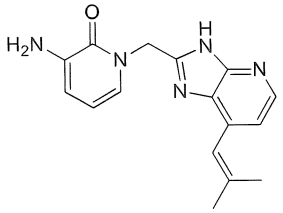


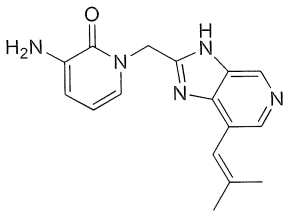
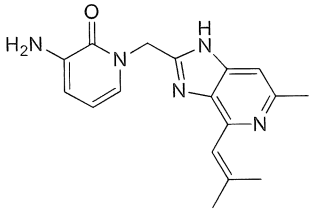
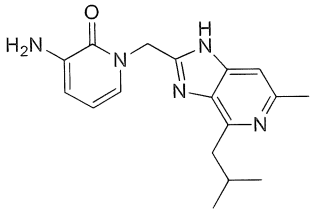
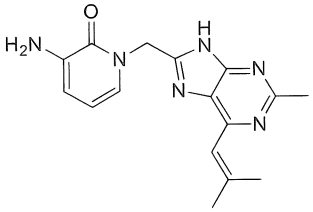
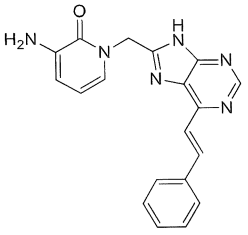
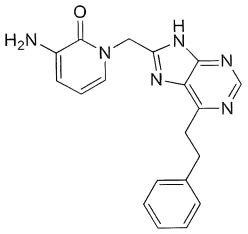
I-65A I-65

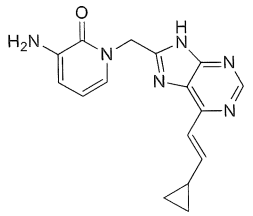
Hỗn hợp chứa 1-[[6-(2-metylprop-1-enyl)-9H-purin-8-yl]metyl]-3-nitro-pyridin-2-on (100 mg, 306,46 umol) trong H_2O (0,5mL) và EtOH (2,5mL), sau đó được bổ sung Fe (85,57 mg,

1,53mmol), NH_4Cl (163,93 mg, 3,06mmol, 107,14 uL) ở 15°C, và sau đó hỗn hợp được khuấy ở 80°C trong 1 giờ. Hỗn hợp được lọc và phần dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất thấp để tạo ra chất rắn. Phần cặn lắng được pha loãng bằng nước 10mL và được chiết bằng EtOAc 16mL (8mL x 2). Lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối 8mL, được làm khô trên khan Na_2SO_4, được lọc và được cô trong điều kiện áp suất thấp để tạo ra 3-amino-1-[[6-(2-metylprop-1-enyl)-9H-purin-8-yl]metyl]pyridin-2-on (**I-65**) (100 mg) là chất rắn màu nâu. LCMS m/z 297,2 $(M+H)^+$.

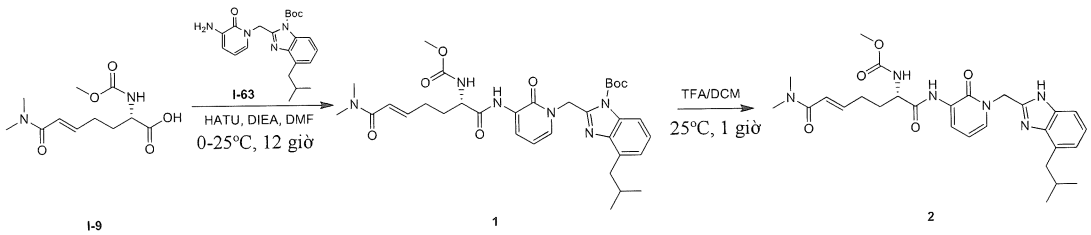
Sản phẩm trung gian dưới đây được điều chế theo các phương pháp được mô tả cho quy trình tổng hợp **I-65** bằng cách sử dụng chất phản ứng thích hợp.

Hợp chất	**Cấu trúc**	**Dữ liệu LCMS**
I-66		LCMS m/z 299,2 $(M+H)^+$
I-585		LCMS m/z 325,2 $(M+H)^+$
I-586		LCMS m/z 296,2 $(M+H)^+$
I-587		LCMS m/z 296,2 $(M+H)^+$

I-588		LCMS m/z 296,2 $(M+H)^+$
I-589		LCMS m/z 311,2 $(M+H)^+$
I-590		LCMS m/z 313,2 $(M+H)^+$
I-592		LCMS m/z 311,2 $(M+H)^+$
I-593		LCMS m/z 345,2 $(M+H)^+$
I-594		LCMS m/z 347,2 $(M+H)^+$

I-607		LCMS m/z 309,2 $(M+H)^+$

Ví dụ 1:

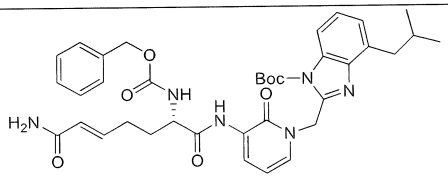
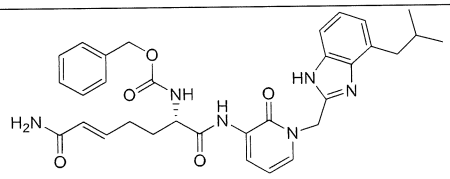
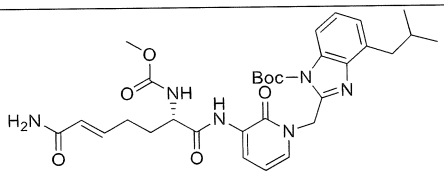
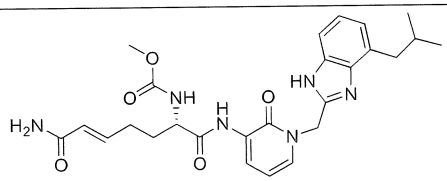


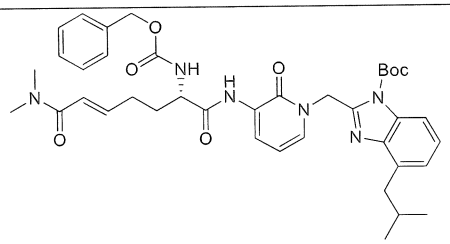
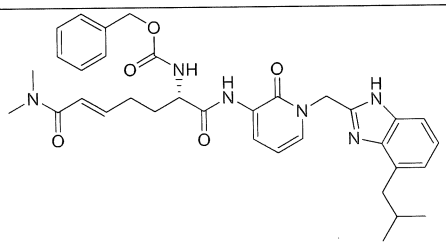
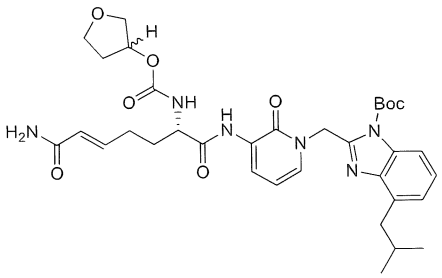
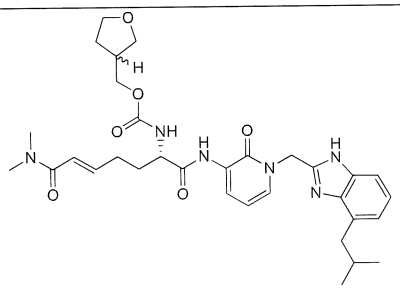
Hỗn hợp chứa tert-butyl 2-[(3-amino-2-oxo-1-pyridyl)metyl]-4-isobutyl-benzimitazol-1-carboxylat (**I-63**) (11,6 g, 29,26mmol), axit (E,2S)-7-(dimetylamin)-2-(metoxycarbonylamino)-7-oxo-hept-5-enoic (**I-9**) (23 g, 89,05mmol) và DIEA (30,25 g, 234,06mmol, 40,77mL) trong DMF (80mL) được làm lạnh đến 0°C, sau đó HATU (18,91 g, 49,74mmol, 1,7 đương lượng) trong DMF (40mL) được bổ sung từng giọt vào hỗn hợp ở 0°C. Sau đó hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 25°C trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào dung dịch băng NH_4Cl bão hòa (1000mL), và được chiết bằng etyl axetat (200mL*3). Pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (500mL*2), được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và được cô trong chân không. Phần lắng cặn được tinh chế bằng cột sắc ký để tạo ra tert-butyl 2-[[3-[[(E,2S)-7-(dimetylamin)-2-(metoxycarbonylamino)-7-oxo-hept-5-enoyl]amino]-2-oxo-1-pyridyl]metyl]-4-isobutyl-benzimitazol-1-carboxylat (**Hợp chất 1**) (25 g, 39,26mmol, hiệu suất 67%) ở dạng bọt màu xanh lá cây nhạt. LCMS m/z 637,3 $(M+1)^+$.

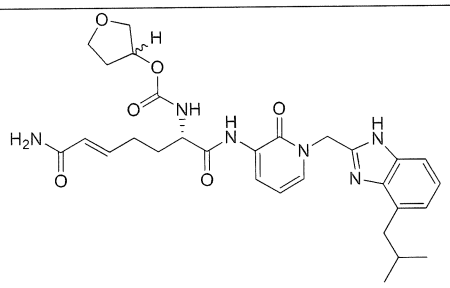
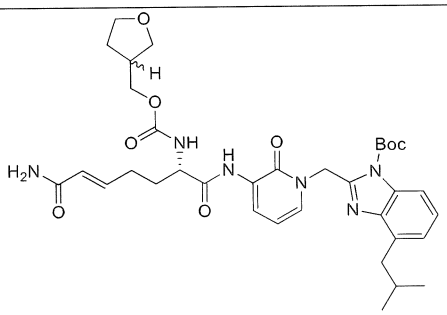
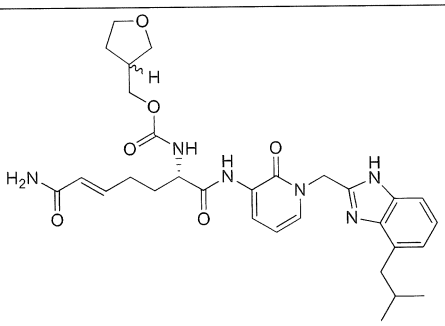
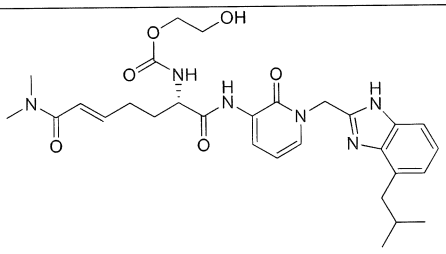
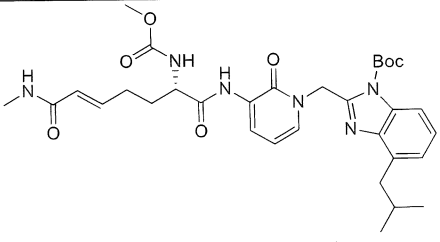
Hỗn hợp chứa tert-butyl 2-[[3-[[(E,2S)-7-(dimetylamin)-2-(metoxycarbonylamino)-7-oxo-hept-5-enoyl]amino]-2-oxo-1-pyridyl]metyl]-4-isobutyl-benzimitazol-1-carboxylat (**Hợp chất 1**) (12,5 g, 19,63mmol) trong DCM (100mL) được bổ sung một phần TFA (30,80 g, 270,12mmol, 20,00mL, 13,76 đương lượng) ở 25°C. Sau đó hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 25°C trong 1 giờ. Hai mẻ phản ứng được thiết lập song song với nhau. Hai hỗn hợp phản ứng song song được kết hợp và hỗn hợp phản ứng được làm khô bằng cách cho chảy N_2, sau đó được bổ sung dung dịch nước đá $NaHCO_3$ bão hòa để điều chỉnh độ pH đến ~8. Sau đó được chiết bằng etyl axetat (100mL*3). Pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (200mL*1), được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc

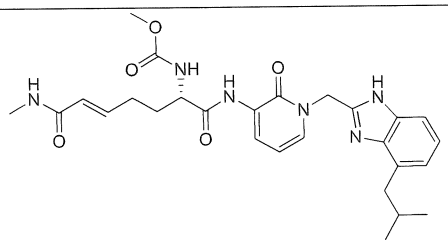
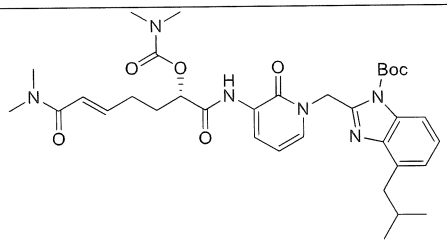
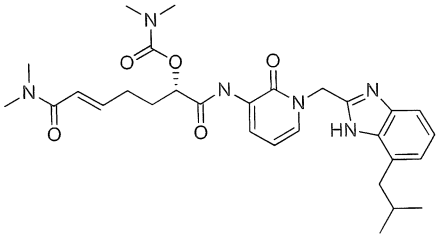
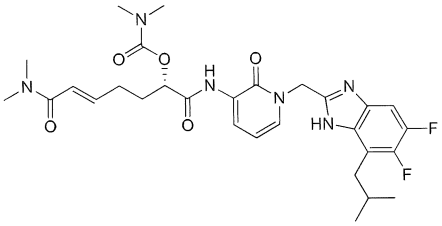
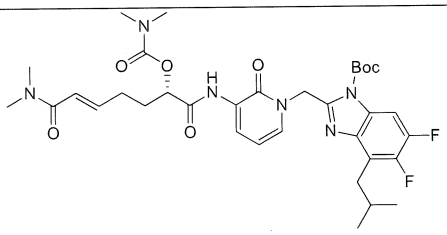
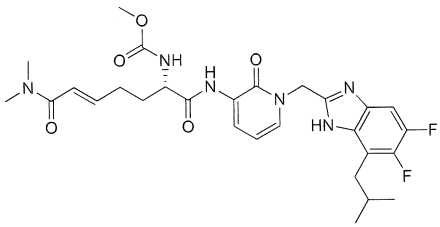
và được cô trong chân không để tạo ra chất rắn màu xanh lá cây sáng. Phần lắng cặn được bổ sung etyl axetat (100mL), một vài chất rắn không được hòa tan, và hỗn hợp được khuấy ở 60°C trong 0,5 giờ. Hỗn hợp được lọc để tạo ra metyl N-[(E,1S)-6-(dimetylamin)-1-[[1-[(4-isobutyl-1H-benzimitazol-2-yl)metyl]-2-oxo-3-pyridyl]carbamoyl]-6-oxo-hex-4-enyl]carbamat (**Hợp chất 2**) (12,1 g, hiệu suất 57%) là chất rắn màu trắng nhờ. LCMS m/z 537,3 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,17 - 12,60 (m, 1 H) 9,27 (br d, *J*=11,62 Hz, 1 H) 8,26 (br d, *J*=7,09 Hz, 1 H) 7,68 - 7,81 (m, 1 H) 7,74 (br s, 1 H) 7,56 (br t, *J*=5,93 Hz, 1 H) 7,21 - 7,39 (m, 1 H) 7,05 (dt, *J*=11,92, 7,61 Hz, 1 H) 6,87 - 6,97 (m, 1 H) 6,53 - 6,68 (m, 1 H) 6,29 - 6,43 (m, 2 H) 5,41 (s, 2 H) 4,18 (br s, 1 H) 3,55 (br s, 3 H) 2,98 (s, 3 H) 2,83 (s, 3 H) 2,65 - 2,78 (m, 2 H) 2,19 - 2,31 (m, 2 H) 1,94 - 2,17 (m, 1 H) 1,65 - 1,94 (m, 2 H) 0,88 (br dd, *J*=18,95, 6,48 Hz, 6 H).

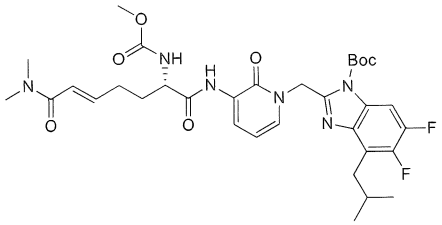
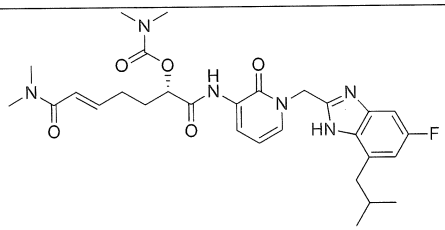
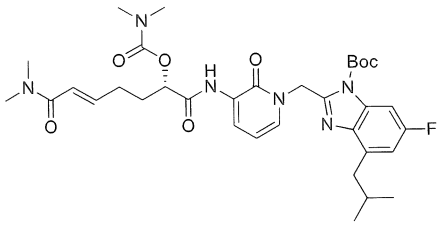
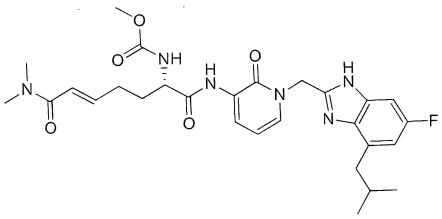
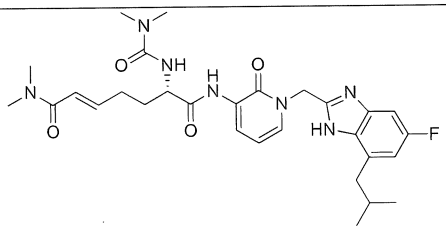
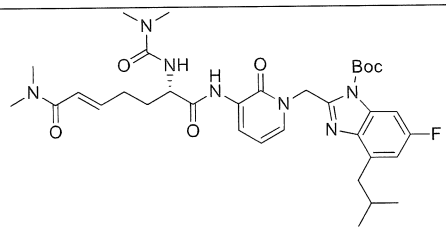
Các hợp chất dưới đây được điều chế theo các phương pháp mô tả trong Ví dụ **1** bằng cách sử dụng hợp chất trung gian thích hợp.

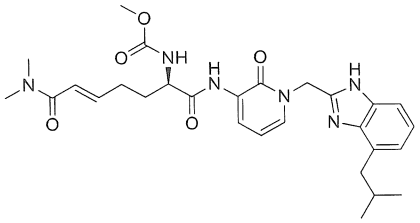
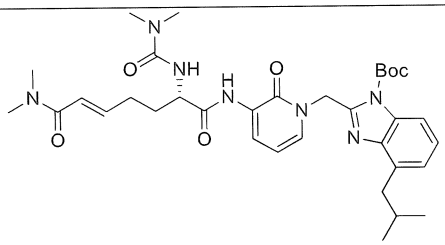
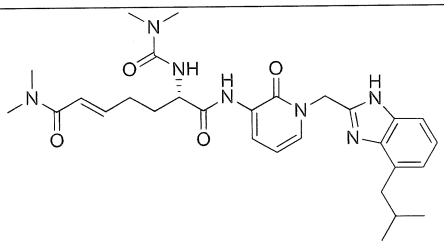
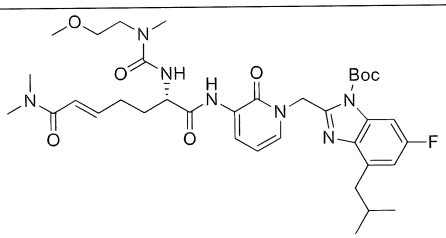
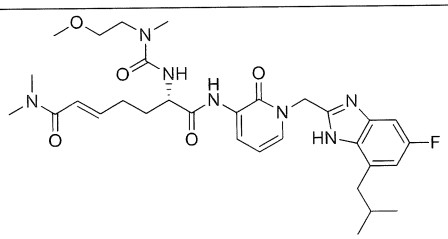
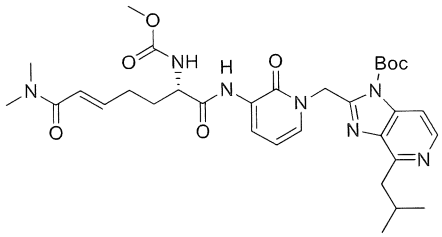
Hợp chất	**Cấu trúc**	**Dữ liệu về đặc điểm**
3		LCMS m/z 685,3 $(M+1)^+$
4		LCMS m/z 585,3 $(M+1)^+$.
5		LCMS m/z 609,3 $(M+1)^+$
6		LCMS m/z 509,3 $(M+1)^+$

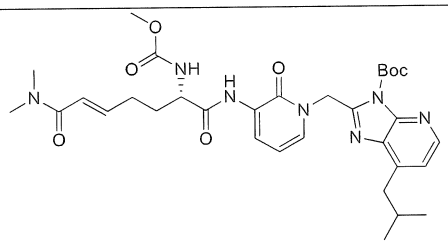
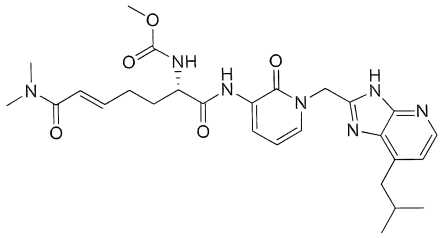
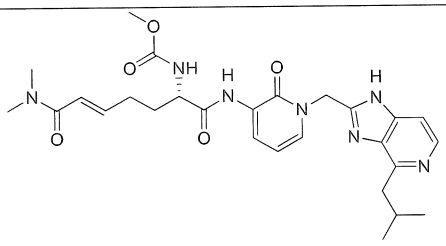
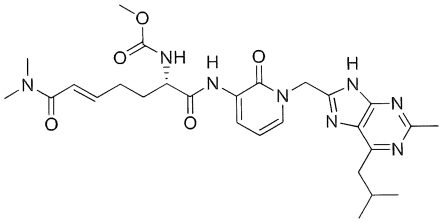
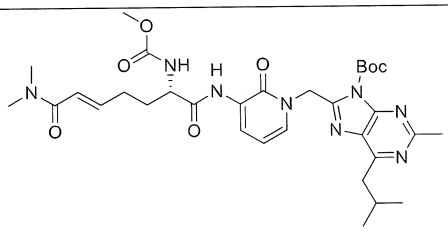
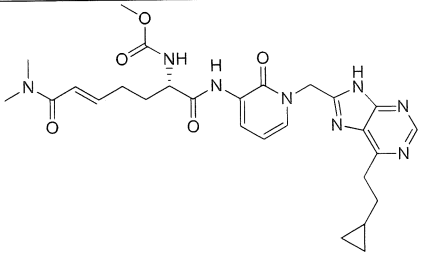
7		LCMS m/z 713,3 $(M+1)^+$
8		LCMS m/z 613,3 $(M+1)^+$
9		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,25(s, 1H), 8,28 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,83 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,51-7,46 (m, 1H), 7,35-7,25 (m, 2H), 7,09 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,62-6,52 (m, 1H), 6,34 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 5,83 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 5,63 (s, 2H), 5,15-5,02 (m, 1H), 4,22-4,13 (m, 1H), 3,80-3,60 (m, 4H), 2,64-2,59 (m, 2H), 2,25-2,10 (m, 2H), 2,10-1,98 (m, 1H), 1,93-1,78 (m, 3H), 1,69 (s, 10H), 0,72 (d, J = 6,7 Hz, 6H)
10		LCMS m/z 607,5 $(M+1)^+$

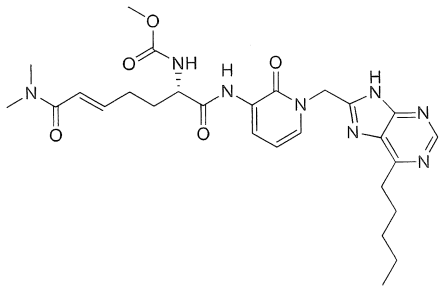
11		LCMS m/z 565,3 $(M+1)^+$
12		LCMS m/z 679,4 $(M+1)^+$
13		LCMS m/z 579,4 $(M+1)^+$
14		LCMS m/z 567,1 $(M+1)^+$
15		LCMS m/z 623,2 $(M+1)^+$

16		LCMS m/z 523,3 $(M+1)^+$
17		LCMS m/z 651,4 $(M+1)^+$
18		LCMS m/z 551,2 $(M+1)^+$
19		LCMS m/z 587,3 $(M+1)^+$
20		LCMS m/z 687,4 $(M+1)^+$
21		LCMS m/z 573,3 $(M+1)^+$

22		LCMS m/z 673,5 $(M+1)^+$
23		LCMS m/z 569,4 $(M+1)^+$
24		LCMS m/z 669,4 $(M+1)^+$
25		LCMS m/z 555,2 $(M+1)^+$
26		LCMS m/z 568,3 $(M+1)^+$
414		LCMS m/z 668,3 (M+1)+

396		LCMS m/z 537,1 $(M+1)^+$
398		LCMS m/z 650,4 $(M+1)^+$
399		LCMS m/z 550,3 $(M+1)^+$
401		LCMS m/z 694,4 $(M+1)^+$
402		LCMS m/z 594,3 $(M+1)^+$
419		LCMS m/z 638,3 $(M+1)^+$

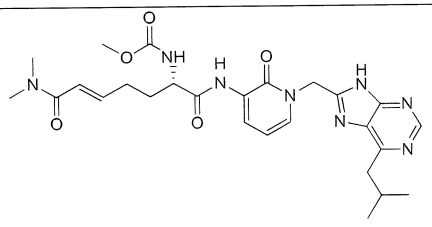
421		LCMS m/z 638,3 $(M+1)^+$
424		LCMS m/z 538,3 $(M+1)^+$
431		LCMS m/z 538,3 $(M+1)^+$
442		LCMS m/z 553,2 $(M+1)^+$
443		LCMS m/z 653,3 $(M+1)^+$
446		LCMS m/z 551,2 $(M+1)^+$

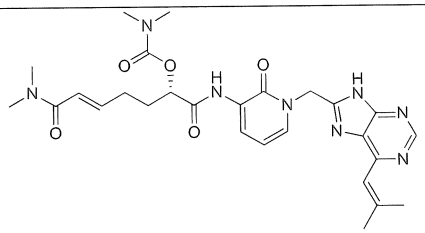
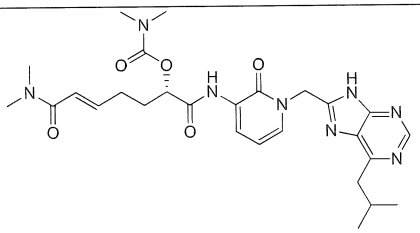
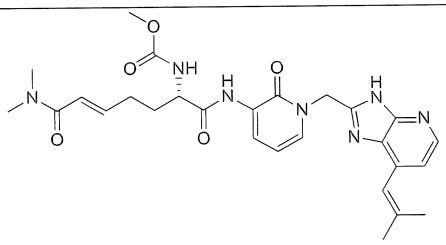
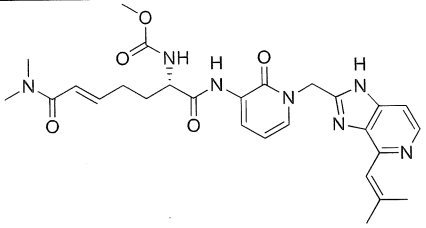
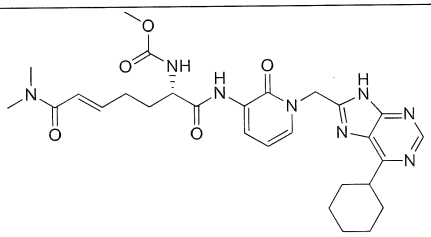
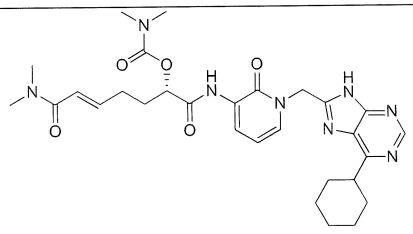
447		LCMS m/z 553,2 $(M+1)^+$

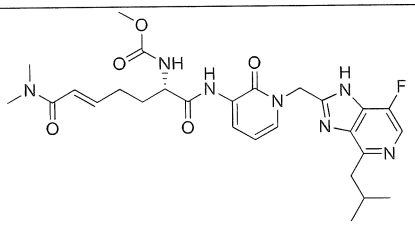
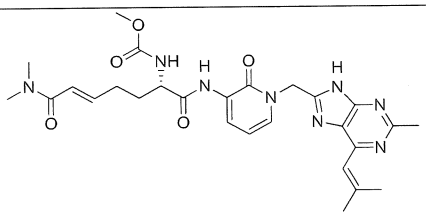
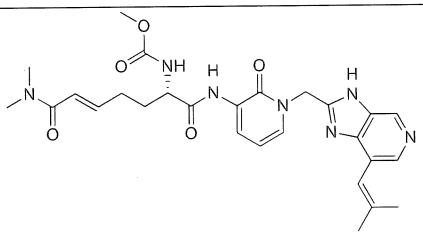
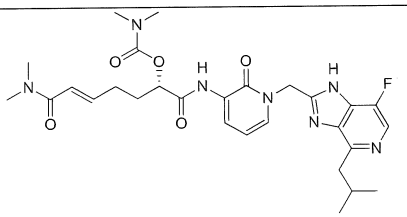
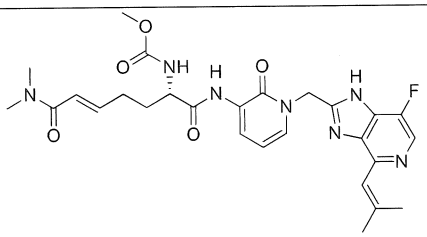
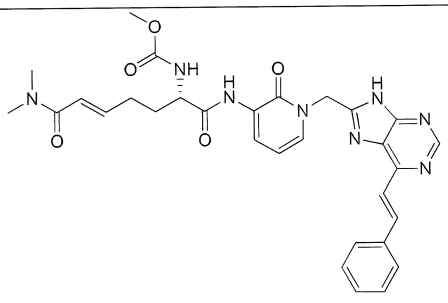
Ví dụ 2:

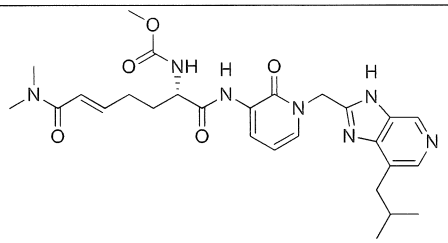
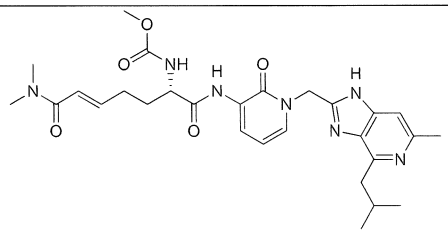
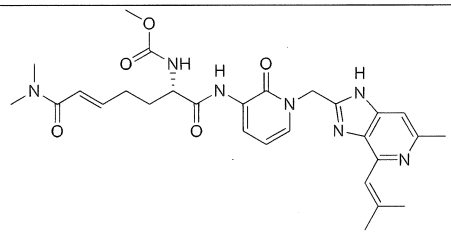
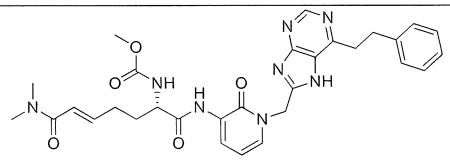
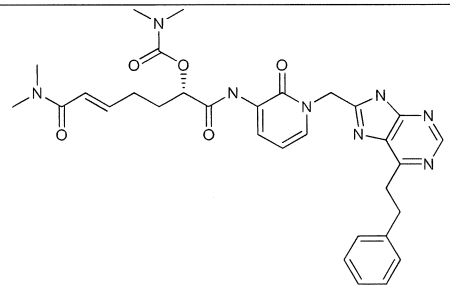
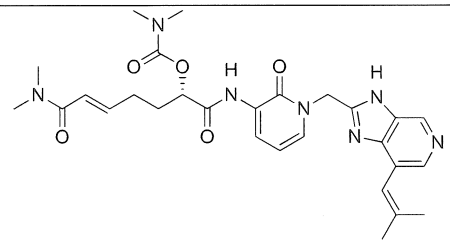
Hỗn hợp chứa 3-amino-1-[[6-(2-metylprop-1-enyl)-9H-purin-8-yl]metyl]pyridin-2-on (220 mg, 742,42 umol) và axit (E,2S)-7-(dimetylamin)-2-(metoxycarbonylamino)-7-oxo-hept-5-enoic (153,40 mg, 593,94 umol) trong DMF (2,5mL) được bổ sung HATU (508,13 mg, 1,34mmol), DIEA (143,93 mg, 1,11mmol) ở 25°C. Hỗn hợp được khuấy ở 40°C trong 12 giờ. Hỗn hợp được lọc và được cô. Phần lắng cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra metyl N-[(E,1S)-6-(dimetylamin)-1-[[1-[[6-(2-metylprop-1-enyl)-9H-purin-8-yl]metyl]-2-oxo-3-pyridyl]carbamoyl]-6-oxo-hex-4-enyl]carbamat (**Hợp chất 27**) (91,8 mg, hiệu suất 21%) là chất rắn màu nâu. LCMS m/z 537,2 (M+1)+. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,43 (br s, 1 H) 9,27 (s, 1 H) 8,76 (s, 1 H) 8,27 (dd, J=7,46, 1,59 Hz, 1 H) 7,72 (br d, J=7,95 Hz, 1 H) 7,56-7,64 (m, 1 H) 6,73 (br s, 1 H) 6,54-6,65 (m, 1 H) 6,32-6,43 (m, 2 H) 5,44 (s, 2 H) 4,14-4,21 (m, 1 H) 3,54 (s, 3 H) 2,99 (s, 3 H) 2,78-2,87 (m, 3 H) 2,34 (d, J=0,73 Hz, 3 H) 2,17-2,27 (m, 2 H) 2,02 (s, 3 H) 1,68-1,92 (m, 1 H) 1,66-1,94 (m, 1 H).

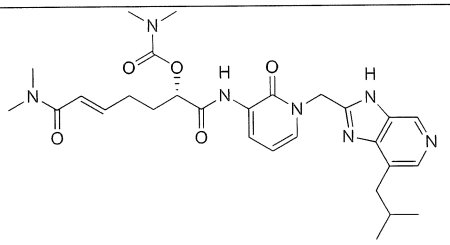
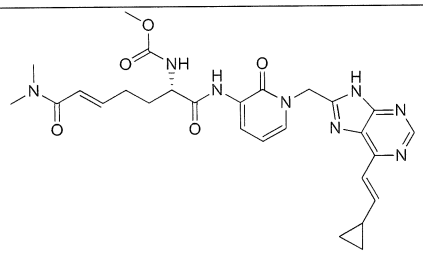
Các hợp chất dưới đây được điều chế theo các phương pháp mô tả trong Ví dụ **2** bằng cách sử dụng hợp chất trung gian thích hợp.

Hợp chất	**Cấu trúc**	**Dữ liệu LCMS**
28		LCMS m/z 539,3 $(M+1)^+$

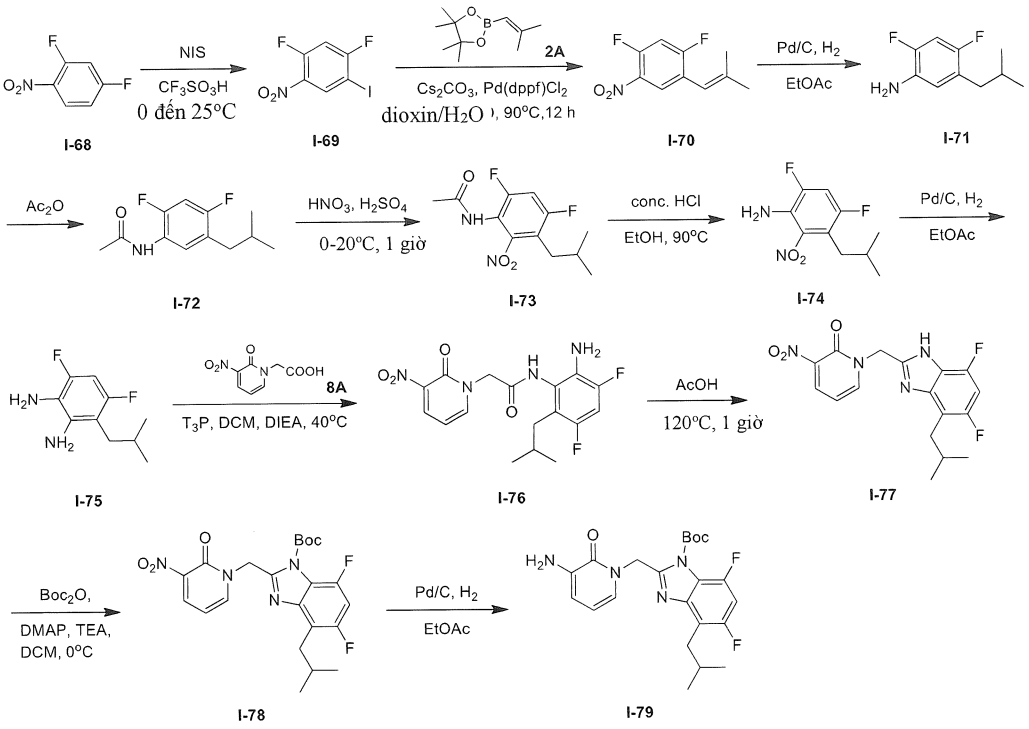
422		LCMS m/z 551,3 $(M+1)^+$
423		LCMS m/z 553,3 $(M+1)^+$
425		LCMS m/z 536,3 $(M+1)^+$
426		LCMS m/z 536,3 $(M+1)^+$
427		LCMS m/z 565,3 $(M+1)^+$
428		LCMS m/z 579,3 $(M+1)^+$

441		LCMS m/z 556,3 $(M+1)^+$
448		LCMS m/z 551,2 $(M+1)^+$
450		LCMS m/z 536,3 $(M+1)^+$
451		LCMS m/z 570,3 $(M+1)^+$
455		LCMS m/z 554,2 $(M+1)^+$
457		LCMS m/z 585,2 $(M+1)^+$

460		LCMS m/z 536,3 $(M+1)^+$
463		LCMS m/z 552,3 $(M+1)^+$
464		LCMS m/z 550,2 $(M+1)^+$
479		LCMS m/z 587,3 $(M+1)^+$
480		LCMS m/z 601,3 $(M+1)^+$
487		LCMS m/z 550,3 $(M+1)^+$

489		LCMS m/z 552,3 $(M+1)^+$
444		LCMS m/z 549,3 $(M+1)^+$

Tổng hợp hợp chất trung gian I-79:



[00308] NIS (56,89 g, 252,86 mmol) được bổ sung theo các phần nhỏ vào dung dịch được khuấy đều của 2,4-diflo-1-nitro-benzen (35,6 g, 223,77 mmol, 24,55 mL) trong CF_3SO_3H (177,99 g, 1,19 mol, 104,70 mL) ở nhiệt độ 0°C, sau đó, hỗn hợp phản ứng được làm ấm lên nhiệt độ 25°C và được khuấy trong 12 giờ. Hỗn hợp được làm dừng bằng nước đá lạnh (400 mL) và được chiết bằng EtOAc (100 mL x 3). Các lớp hữu cơ kết hợp được

rửa bằng dung dịch nước Na_2SO_3 bão hòa (200 mL x 2) và nước muối (100 mL), sau đó, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được dầu. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để thu được 1,5-diflo-2-iodo-4-nitro-benzen (I-69) (70 g) là dầu màu vàng.

Hỗn hợp của 1,5-diflo-2-iodo-4-nitro-benzen (8 g, 28,07 mmol), 4,4,5,5-tetrametyl-2-(2-metylprop-1-enyl)-1,3,2-dioxaborolan (5,62 g, 30,88 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (2,05 g, 2,81 mmol), Cs_2CO_3 (18,29 g, 56,14 mmol) trong dioxan (100 mL) và H_2O (10 mL) được khử khí và được làm sạch bằng N_2 trong 3 lần, và sau đó, hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 90°C trong 12 giờ trong môi trường khí N_2. Hỗn hợp phản ứng được lọc và dịch lọc được cô để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để thu được 1,5-diflo-2-(2-metylprop-1-enyl)-4-nitro-benzen (I-70) (3,3 g, hiệu suất 55%) là dầu màu vàng.

Hỗn hợp của 1,5-diflo-2-(2-metylprop-1-enyl)-4-nitro-benzen (3,3 g, 15,48 mmol), Pd/C (0,5 g, độ tinh khiết 10%) trong EtOAc (100 mL) được khử khí và được làm sạch bằng H_2 trong 3 lần, và sau đó, hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 40°C trong 12 giờ trong môi trường khí H_2 (15 psi). Hỗn hợp phản ứng được lọc và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm để thu được 2,4-diflo-5-isobutyl-anilin (I-71) (2,7 g) là dầu màu vàng. LCMS m/z 186,1 $(M+1)^+$.

Hỗn hợp của 2,4-diflo-5-isobutyl-anilin (2,7 g, 14,58 mmol) trong Ac_2O (30 mL) được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 0,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào trong nước đá 40 mL để làm nguội Ac_2O, sau đó, một ít chất rắn được tách ra, hỗn hợp được lọc và bánh lọc được cô dưới áp suất giảm để thu được N-(2,4-diflo-5-isobutyl-phenyl)axetamit (I-72) (2,4 g, hiệu suất 72%) là chất rắn màu trắng. LCMS m/z 228,2 $(M+1)^+$.

Hỗn hợp của N-(2,4-diflo-5-isobutyl-phenyl)axetamit (1,2 g, 5,28 mmol) trong H_2SO_4 (12 mL) được bổ sung hỗn hợp của HNO_3 (998,18 mg, 15,84 mmol, 712,99 Ul) trong H_2SO_4 (1 mL) từng giọt ở nhiệt độ 0°C, và sau đó, hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào trong nước đá 50 mL và sau đó, được chiết bằng EtOAc 40 mL (20 mL x 2). Pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối 30

mL, làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm để thu được N-(4,6-diflo-3-isobutyl-2-nitro-phenyl)axetamit (I-73) (3 g) là dầu màu vàng da cam.

Hỗn hợp của N-(4,6-diflo-3-isobutyl-2-nitro-phenyl)axetamit (3 g, 11,02 mmol) trong HCl (20 mL, 12M) và EtOH (10 mL) được khuấy ở nhiệt độ 90°C trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào trong nước đá 50 mL và sau đó, được chiết bằng EtOAc (20 mL x 2). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa (30 mL x 2), làm khô trên Na_2SO_4, lọc và dịch lọc được cô để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột) để thu được 4,6-diflo-3-isobutyl-2-nitro-anilin (I-74) (0,83 g, hiệu suất 33%) là dầu màu vàng da cam. LCMS m/z 231,2 $(M+1)^+$

Hỗn hợp của 4,6-diflo-3-isobutyl-2-nitro-anilin (1,36 g, 5,91 mmol), Pd/C (0,5 g) trong EtOAc (30 mL) được khử khí và được làm sạch bằng H_2 trong 3 lần, và sau đó, hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 30°C trong 5 giờ trong môi trường khí H_2 (15 psi). Hỗn hợp phản ứng được lọc và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm để thu được 4,6-diflo-3-isobutyl-benzen-1,2-diamin (I-75) (1,2 g) là dầu màu nâu.

Hỗn hợp của 4,6-diflo-3-isobutyl-benzen-1,2-diamin (1,2 g, 5,99 mmol), axit 2-(3-nitro-2-oxo-1-pyridyl)axetic (1,19 g, 5,99 mmol), DIEA (1,55 g, 11,99 mmol, 2,09 mL), T_3P (5,72 g, 8,99 mmol, 5,35 mL) trong DCM (15 mL) được khuấy ở nhiệt độ 40°C trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa (40 mL) và được chiết bằng DCM (30 mL x 2). Các lớp hữu cơ kết hợp được cô dưới áp suất giảm để thu được N-(2-amino-3,5-diflo-6-isobutyl-phenyl)-2-(3-nitro-2-oxo-1-pyridyl)axetamit (I-76) (2,8 g) là dầu màu nâu.

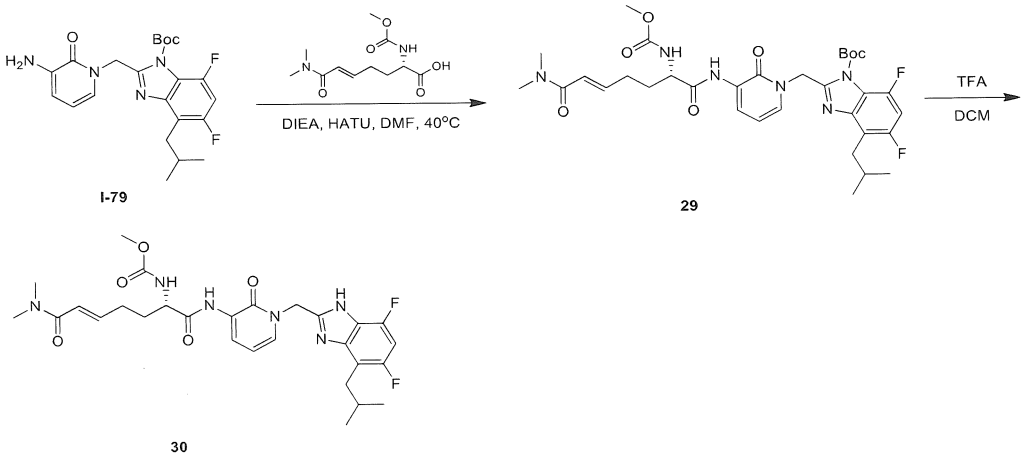
Hỗn hợp của N-(2-amino-3,5-diflo-6-isobutyl-phenyl)-2-(3-nitro-2-oxo-1-pyridyl)axetamit (2,8 g, 7,36 mmol,) trong AcOH (30 mL) được khuấy ở nhiệt độ 120°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để thu được phần còn lại và phần còn lại được pha loãng bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa (50 mL) và sau đó, được chiết bằng EtOAc (20 mL × 10). Các lớp hữu cơ kết hợp được cô dưới áp suất giảm để thu được phần còn lại. Phần còn lại được pha loãng bằng hỗn hợp của EtOAc (4 mL) và PE (40 mL) và được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 15 phút. Hỗn hợp được lọc để thu được 1-

[(5,7-diflo-4-isobutyl-1H-benzimidazol-2-yl)metyl]-3-nitro-pyridin-2-on (I-77) (1,8 g) là dầu màu nâu.

Hỗn hợp của 1-[(5,7-diflo-4-isobutyl-1H-benzimidazol-2-yl)metyl]-3-nitro-pyridin-2-on (1,75 g, 4,83 mmol), Boc_2O (1,37 g, 6,28 mmol, 1,44 mL) trong DCM (20 mL) được bổ sung DMAP (59,01 mg, 482,98 umol) và TEA (733,10 mg, 7,24 mmol, 1,01 mL) ở nhiệt độ 0°C và sau đó, hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng cách bổ sung dung dịch NH_4Cl bão hòa (40 mL) ở nhiệt độ 0°C, sau đó, được chiết bằng DCM (20 mL x 10). Các lớp hữu cơ kết hợp được cô dưới áp suất giảm để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để thu được tert-butyl5,7-diflo-4-isobutyl-2-[(3-nitro-2-oxo-1-pyridyl)metyl]benzimidazol-1-carboxylat (I-78) (0,88 g, hiệu suất 39%) là dầu màu nâu.

Hỗn hợp của tert-butyl 5,7-diflo-4-isobutyl-2-[(3-nitro-2-oxo-1-pyridyl)metyl] benzimidazol-1-carboxylat (0,15 g, 324,36 umol), Pd/C (0,2 g) trong EtOAc (25 mL) được khử khí và được làm sạch bằng H_2 trong 3 lần, và sau đó, hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 0,5 giờ trong môi trường khí H_2 (15 psi). Hỗn hợp phản ứng được lọc và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm để thu được tert-butyl 2-[(3-amino-2-oxo-1-pyridyl)metyl]-5,7-diflo-4-isobutyl-benzimidazol-1-carboxylat (I-79) (0,15 g) là dầu màu nâu. LCMS m/z 433,2 $(M+1)^+$.

Ví dụ 3:



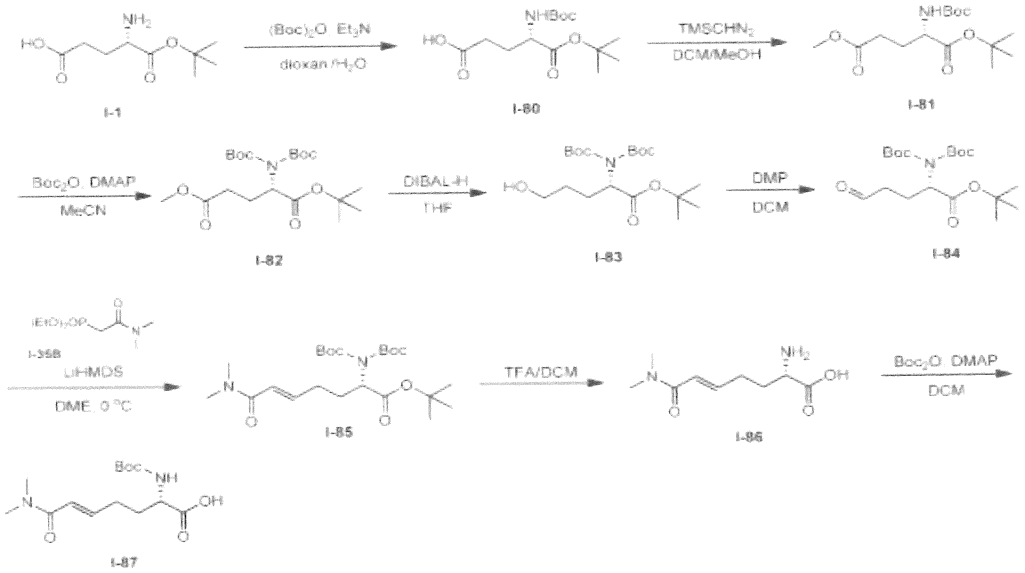
I-79 29 30

Hỗn hợp của axit (E,2S)-7-(dimetylamino)-2-(metoxycarbonylamino)-7-oxo-hept-5-enoic (125,41 mg, 485,59 umol), tert-butyl 2-[(3-amino-2-oxo-1-pyridyl)metyl]-5,7-diflo-4-isobutyl-benzimidazol-1-carboxylat (0,14 g, 323,73 umol), DIEA (83,68 mg, 647,45 umol) trong DMF (2 mL) được bổ sung HATU (184,64 mg, 485,59 umol) ở nhiệt độ 40°C, và sau đó, hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 40°C trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào trong nước (20 mL) và được chiết bằng EtOAc (8 mL x 3). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (20 mL) và được cô dưới áp suất giảm để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp TLC điều chế để thu được tert-butyl 2-[[3-[[(E,2S)-7-(dimetylamino)-2-(metoxycarbonylamino)-7-oxo-hept-5-enoyl]amino]-2-oxo-1-pyridyl]metyl]-5,7-diflo-4-isobutyl-benzimidazol-1-carboxylat (Hợp chất 29) 0,1 g, hiệu suất 45%) là gôm màu nâu. LCMS m/z 673,3 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,28 (s, 1 H) 8,34 (dd, J=7,40, 1,65 Hz, 1 H) 7,79 (br d, J=7,70 Hz, 1 H) 7,56 (dd, J=6,85, 1,71 Hz, 1 H) 7,29 (t, J=11,13 Hz, 1 H) 6,60 – 6,73 (m, 1 H) 6,37 – 6,48 (m, 2 H) 5,65 (s, 2 H) 4,17 – 4,28 (m, 1 H) 3,59 (s, 3 H) 3,05 (s, 3 H) 2,90 (s, 3 H) 2,63 (br d, J=6,85 Hz, 2 H) 2,22 – 2,35 (m, 2 H) 1,83 – 1,98 (m, 2 H) 1,66 – 1,81 (m, 10 H) 0,77 (d, J=6,60 Hz, 6 H).

Hỗn hợp của tert-butyl 2-[[3-[[(E,2S)-7-(dimetylamino)-2-(metoxycarbonylamino)-7-oxo-hept-5-enoyl]amino]-2-oxo-1-pyridyl]metyl]-5,7-diflo-4-isobutyl-benzimidazol-1-carboxylat (Hợp chất 29) (0,1 g, 144,19 umol) trong TFA (0,5 mL) và DCM (2 mL) được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào trong dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa 10 mL, sau đó, được chiết bằng DCM (8 mL x 2), các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối 10 mL, sau đó, làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được metyl N-[(E,1S)-1-[[1-[(5,7-diflo-4-isobutyl-1H-benzimidazol-2-yl)metyl]-2-oxo-3-pyridyl]carbamoyl]-6-(dimetylamino)-6-oxo-hex-4-enyl]carbamat (Hợp chất 30) (77,9 mg, hiệu suất 92%) là dầu màu nâu. LCMS m/z 573,3 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,00 (br s, 1 H) 9,26 (s, 1 H) 8,21 – 8,31 (m, 1 H) 7,72 (br d, J=7,34 Hz, 1 H) 7,51 – 7,62 (m, 1 H) 6,95 (t, J=10,76 Hz, 1 H) 6,55 – 6,65 (m, 1 H) 6,32 – 6,42 (m, 2 H) 5,40 (s, 2 H) 4,11 – 4,23 (m, 1 H) 3,54 (s, 3 H) 2,98 (s, 3 H) 2,83 (s, 3 H)

2,69 (br d, J=7,34 Hz, 2 H) 2,17 – 2,30 (m, 2 H) 1,82 – 1,98 (m, 2 H) 1,64 – 1,78 (m, 1 H) 0,82 – 0,92 (m, 6 H).

Tổng hợp các hợp chất trung gian I-86 và I-87:



Hỗn hợp của axit (4S)-4-amino-5-tert-butoxy-5-oxo-pentanoic (50 g, 246 mmol) trong dioxan (150 mL) và H_2O (150 mL) được bổ sung Et_3N (49,7 g, 492 mmol) và Boc_2O (59,1 g, 270 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 16 giờ. Hỗn hợp được pha loãng bằng dung dịch NaOH (2 M, 800 mL) và EtOAc (200 mL). Dung dịch tạo ra được chiết bằng dung dịch NaOH (2 M, 200 mL). HCl (dạng nước, 6M) được bổ sung vào lớp nước thu được ở trên để điều chỉnh độ Ph~5. Dung dịch thu được được chiết bằng EtOAc (500 mL × 2). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (300 mL), làm khô trên Na_2SO_4 khan và được cô trong chân không để thu được axit (S)-5-(tert-butoxy)-4-((tert-butoxycarbonyl)amino)-5-oxopentanoic (I-80) (55 g, hiệu suất 73%) là dầu màu vàng da cam. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5,16 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 4,29-4,15 (m, J = 5,0 Hz, 1H), 2,53-2,33 (m, 2H), 2,21-2,11 (m, 1H), 1,99-1,84 (m, 1H), 1,50-1,39 (m, 18H).

Dung dịch của axit (S)-5-(tert-butoxy)-4-((tert-butoxycarbonyl)amino)-5-oxopentanoic (27,5 g, 90,6 mmol) trong DCM (200 mL) và MeOH (200 mL) được bổ sung

$TMSCHN_2$ (2 M, 90,6 mL) trong bể nước đá cho tới khi không còn khí thoát ra và dung dịch chuyển sang màu vàng. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không để thu được (S)-1-tert-butyl 5-metyl 2-((tert-butoxycarbonyl) amino)pentandioat (I-81) (46 g, hiệu suất 80%, 2 mẻ) là dầu màu vàng.

Hỗn hợp của (S)-1-tert-butyl 5-metyl 2-((tert-butoxycarbonyl)amino) pentandioat (28 g, 88,2 mmol) và DMAP (5,39 g, 44,1 mmol) trong MeCN (400 mL) được bổ sung Boc_2O (20 g, 88,1 mmol) ở nhiệt độ 25°C. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung Boc_2O (40 g, 176 mmol) ở nhiệt độ 80°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 1,5 giờ cho tới khi màu sắc chuyển sang màu đen. Dung dịch tạo ra được cô trong chân không để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để thu được (S)-1-tert-butyl 5-metyl 2-(bis(tert-butoxycarbonyl)amino)pentandioat (I-82) (53 g, hiệu suất 72%) là dầu màu vàng. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,81-4,72 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 2,43-2,34 (m, 3H), 2,19-2,10 (m, 1H), 1,49 (s, 18H), 1,43 (s, 9H).

Dung dịch của (S)-1-tert-butyl 5-metyl 2-(bis(tert-butoxycarbonyl)amino) pentandioat (26,5 g, 63,4 mmol) trong THF khô (300 mL) trong bình thót cổ đứng được bổ sung DIBAL-H (95,2 mL, 1M) ở nhiệt độ -65°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ -65°C trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa (100 mL) ở nhiệt độ 0°C, được pha loãng bằng dung dịch kali natri tartrat (100 mL), và được khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp được chiết bằng EtOAc (200 mL × 3). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (200 mL), làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô trong chân không để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để thu được (S)-tert-butyl 2-(bis(tert-butoxycarbonyl)amino)-5-oxopentanoat (I-84) (7,5 g, hiệu suất 15%) là dầu màu vàng và (S)-tert-butyl 2-(bis(tert-butoxycarbonyl) amino)-5-hydroxypentanoat (I-83) (33 g, hiệu suất 66%) là dầu màu vàng. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,70 (dd, J = 5,4, 9,2 Hz, 1H), 3,62 (br. S., 2H), 2,20-2,06 (m, 1H), 1,93-1,80 (m, 2H), 1,63-1,54 (m, 2H), 1,47 (s, 18H), 1,41 (s, 9H).

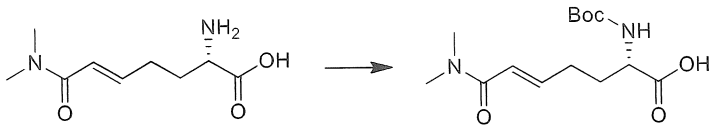
Dung dịch của (S)-tert-butyl 2-(bis(tert-butoxycarbonyl)amino)-5-hydroxypentanoat (I-83) (18,7 g, 48,1 mmol) trong DCM (200 mL) được bổ sung chất phản

ứng Dess-Martin (26,4 g, 62,4 mmol) trong bể nước đá. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để thu được (S)-tert-butyl 2-(bis(tert-butoxycarbonyl)amino)-5-oxopentanoat (I-84) (13,5 g, hiệu suất 72%) là dầu màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,75 (s, 1H), 4,72 (dd, J = 5,1, 9,4 Hz, 1H), 2,64-2,36 (m, 3H), 2,19-2,07 (m, 1H), 1,49 (s, 18H), 1,44 (s, 9H).

Dung dịch của 2-dietoxyphosphoryl-N,N-dimetyl-axetamit (633 mg, 2,84 mmol) trong DME (10 mL) được bổ sung LiHMDS (1 M, 2,84 mL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 0,5 giờ. Sau đó, tert-butyl (2S)-2-[bis(tert-butoxycarbonyl)amino]-5-oxo-pentanoat (1 g, 2,58 mmol) trong DME (5 mL) được bổ sung, hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 1 giờ. Hỗn hợp được bổ sung H_2O (50 mL), và được chiết bằng EtOAc (30 mL × 3). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (30 mL × 3), làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để thu được (E,2S)-2-[bis(tert-butoxycarbonyl)amino]-7-(dimetylamino)-7-oxo-hept-5-enoat (I-85) (1,1 g) là dầu màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,93-6,78 (m, 1H), 6,27 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 4,80-4,64 (m, 1H), 3,09-2,94 (m, 6H), 2,30-2,16 (m, 3H), 2,03-1,95 (m, 1H), 1,49 (s, 18H), 1,43 (s, 9H).

Dung dịch của tert-butyl (E,2S)-2-[bis(tert-butoxycarbonyl)amino]-7-(dimetylamino)-7-oxo-hept-5-enoat (1,1 g, 2,41 mmol) trong DCM (2,5 mL) được bổ sung TFA (5,39 g, 47,28 mmol, 3,50 mL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 4 giờ. Phản ứng được cô trong chân không để thu được axit (S,E)-2-amino-7-(dimetylamino)-7-oxohept-5-enoic (I-86) (482 mg) là dầu màu vàng.

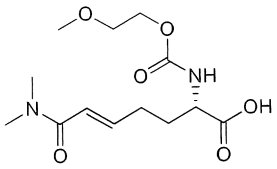
Bước 8: Tổng hợp axit (S,E)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-7-(dimetylamino)-7-oxohept-5-enoic (I-87)

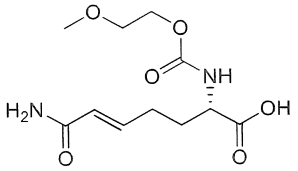
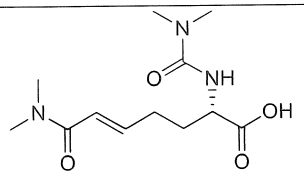
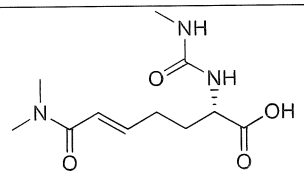
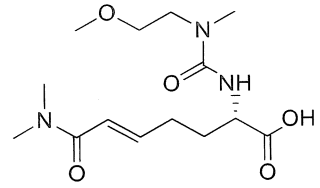


I-86 I-87

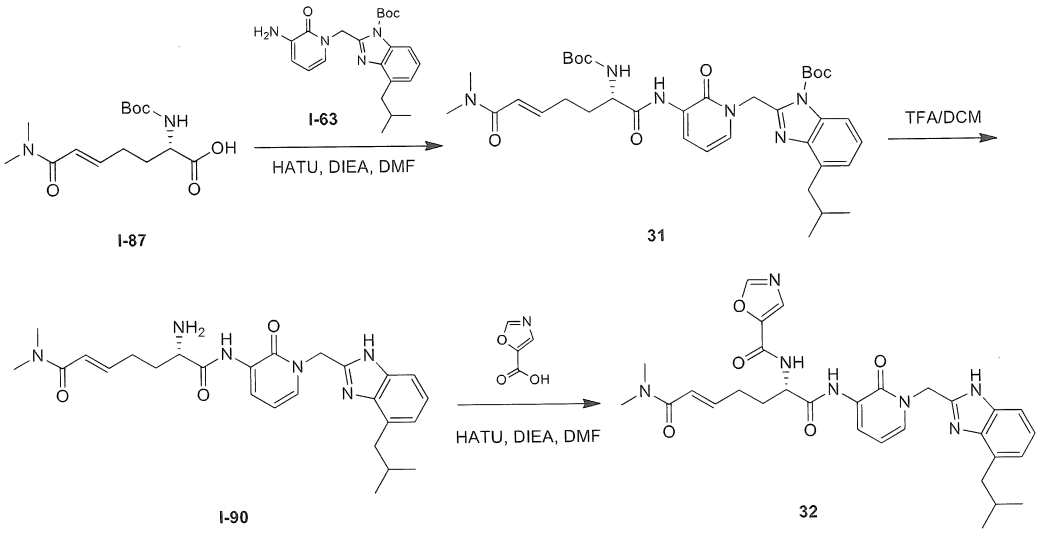
Dung dịch của axit (S,E)-2-amino-7-(dimetylamino)-7-oxohept-5-enoic (920 mg, 4,59 mmol) trong DCM (10 mL) được bổ sung $(Boc)_2O$ (2 g, 9,18 mmol) và DIPEA (2,97 g, 23 mmol) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 16 giờ. Hỗn hợp được pha loãng bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa (60 mL), rửa bằng DCM (30 mL). Pha nước được điều chỉnh tới độ Ph~2 bằng HCl (1M) và được chiết bằng DCM (30 mL × 3). Các lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 khan và được cô trong chân không để thu được axit (S,E)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-7-(dimetylamino)-7-oxohept-5-enoic (I-87) (1,5 g) là dầu màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,85-6,71 (m, 1H), 6,27 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 5,22 (d, J = 7,6 Hz, 1H),4,40-4,21 (m, 1H), 3,09-2,99 (m, 6H), 2,37-2,17 (m, 2H), 2,06-1,91 (m, 1H), 1,81-1,67 (m, 1H), 1,43 (s, 9H).

Các hợp chất trung gian sau được điều chế theo các quy trình được mô tả trong I-87 sử dụng các hợp chất trung gian thích hợp.

Hợp chất	Công thức cấu trúc	Dữ liệu mô tả đặc trưng
I-88		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,96-6,75 (m, 1H), 6,28 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 5,28-5,27 (m, 1H), 5,01 (m, 1H), 3,97-3,47 (m, 3H), 3,46-3,35 (m, 3H), 3,21-3,17 (m, 1H), 3,12-2,96 (m, 9H), 2,46-2,30 (m, 2H), 2,17-1,99 (m, 2H)

I-89		LCMS m/z 275,3 $(M+1)^+$
I-527		LCMS m/z 272,2 $(M+1)^+$
`I-528		LCMS m/z 258,2 $(M+1)^+$
I-530		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,74 - 6,88 (m, 1 H) 6,29 (d, J=15,16 Hz, 1 H) 5,90 - 6,13 (m, 1 H) 4,36 (q, J=6,32 Hz, 1 H) 3,08 (s, 3 H) 2,99 - 3,04 (m, 3 H) 2,96 (s, 3 H) 2,89 (s, 7 H) 2,25 - 2,42 (m, 2 H) 2,00 - 2,17 (m, 1 H) 1,77 - 1,91 (m, 1 H)

Ví dụ 4:



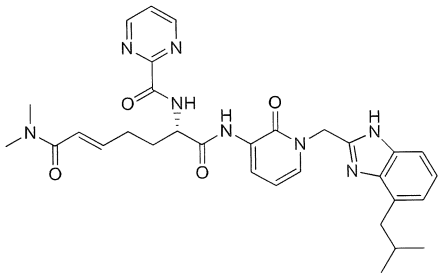
Dung dịch của axit (S,E)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-7-(dimetylamino)-7-oxohept-5-enoic (485 mg, 1,61 mmol) và tert-butyl 2-((3-amino-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-4-isobutyl-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxylat (320 mg, 0,807 mmol) trong DMF (3 mL) được bổ sung HATU (614 mg, 1,61 mmol) và DIPEA (313 mg, 2,42 mmol) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng H_2O (50 mL) và được chiết bằng EtOAc (30 mL × 3). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (30 mL × 3), làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột và phương pháp HPLC điều chế để thu được (S,E)-tert-butyl 2-((3-(2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-7-(dimetylamino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-4-isobutyl-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxylat (Hợp chất 31) (475 mg, hiệu suất 83%) là dầu màu vàng. LCMS m/z 679,5 $(M+1)^+$.

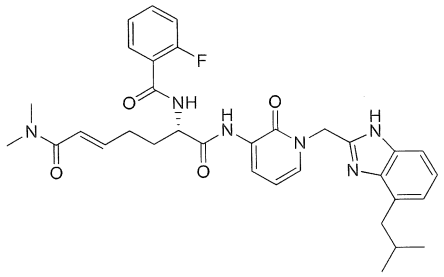
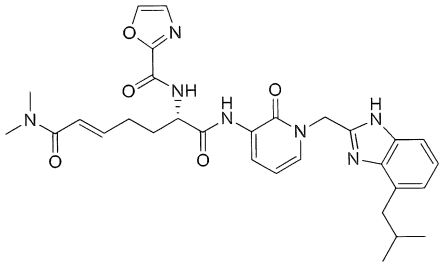
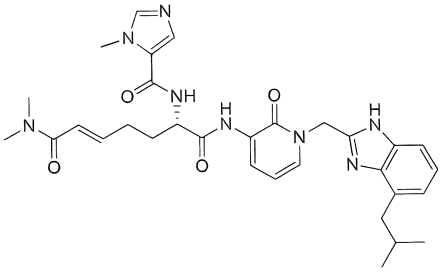
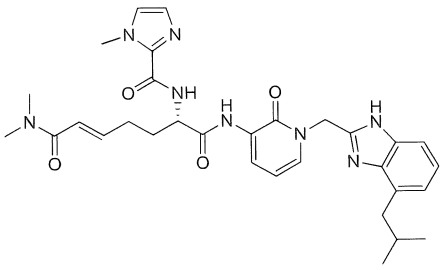
Dung dịch của (S,E)-tert-butyl 2-((3-(2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-7-(dimetylamino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-4-isobutyl-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxylat (1,7 g, 2,50 mmol) trong DCM (6 mL) được bổ sung TFA (4,62 g, 40,5 mmol, 3,00 mL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không để thu được (S,E)-6-amino-N7-(1-((4-isobutyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl) 2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)-N1,N1-

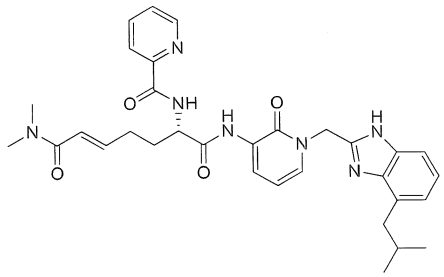
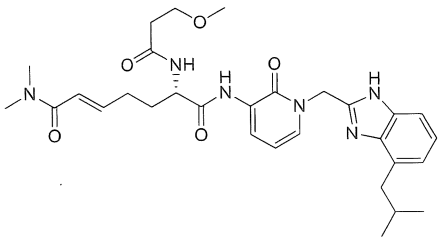
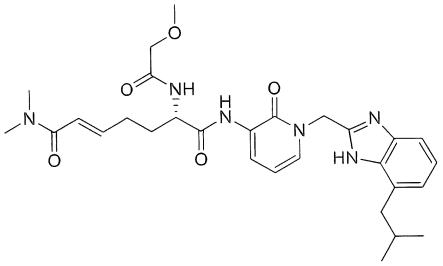
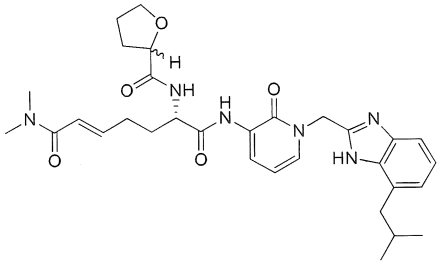
dimetylhept-2-enediamit (I-90) (1,48 g, thô, TFA) là dầu màu vàng. LCMS m/z 479,2 $(M+1)^+$.

Dung dịch của (S,E)-6-amino-N7-(1-((4-isobutyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)-N1,N1-dimetylhept-2-enediamit (200 mg, 0,337 mmol, TFA) và axit oxazol-5-carboxylic (57,2 mg, 0,506 mmol) trong DMF (2 mL) được bổ sung HATU (257 mg, 0,675 mmol) và DIPEA (131 mg, 1,01 mmol) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được (S,E)-N7-(1-((4-isobutyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)-N1,N1-dimetyl-6-(oxazol-5-carboxamido)hept-2-enediamit (Hợp chất 32) (78,5 mg, hiệu suất 39%) là chất rắn màu trắng. LCMS m/z 574,3 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,71 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 9,00 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,25 (dd, J = 7,6, 2,0 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,57 (dd, J = 6,8, 1,6 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,08 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,69-6,56 (m, 1H), 6,41-6,31 (m, 2H), 5,50-5,34 (m, 2H), 4,71-4,58 (m, 1H), 2,95 (s, 3H), 2,81 (s, 3H), 2,76-2,69 (m, 2H), 2,36-2,19 (m, 2H), 2,08-1,77 (m, 3H), 0,88 (d, J = 6,4 Hz, 6H).

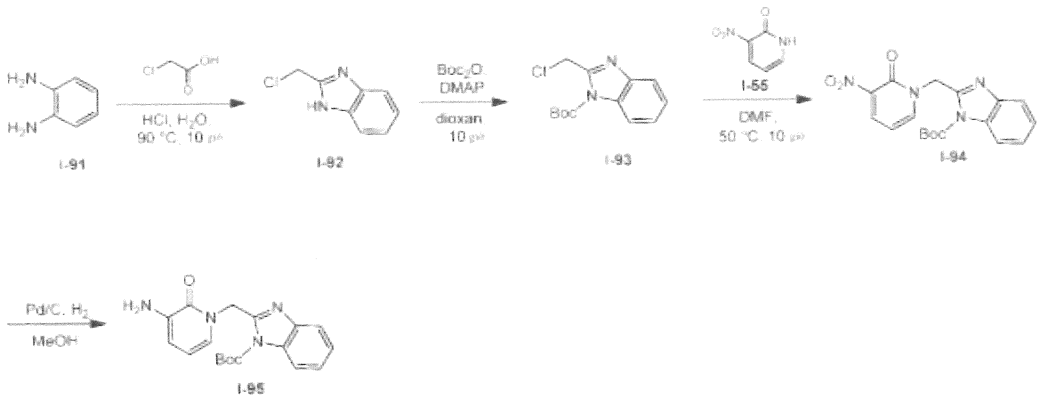
Các hợp chất sau được điều chế theo các quy trình được mô tả trong ví dụ 4 sử dụng các hợp chất trung gian thích hợp.

Hợp chất	Công thức cấu trúc	Dữ liệu LCMS
33		LCMS m/z 585,4 $(M+1)^+$

34		LCMS m/z 601,4 $(M+1)^+$
35		LCMS m/z 574,3 $(M+1)^+$
36		LCMS m/z 587,4 $(M+1)^+$
37		LCMS m/z 587,3 $(M+1)^+$

38		LCMS m/z 584,4 $(M+1)^+$
39		LCMS m/z 565,4 $(M+1)^+$
40		LCMS m/z 551,3 $(M+1)^+$
41		LCMS m/z 577,3 $(M+1)^+$

Tổng hợp hợp chất trung gian I-95:



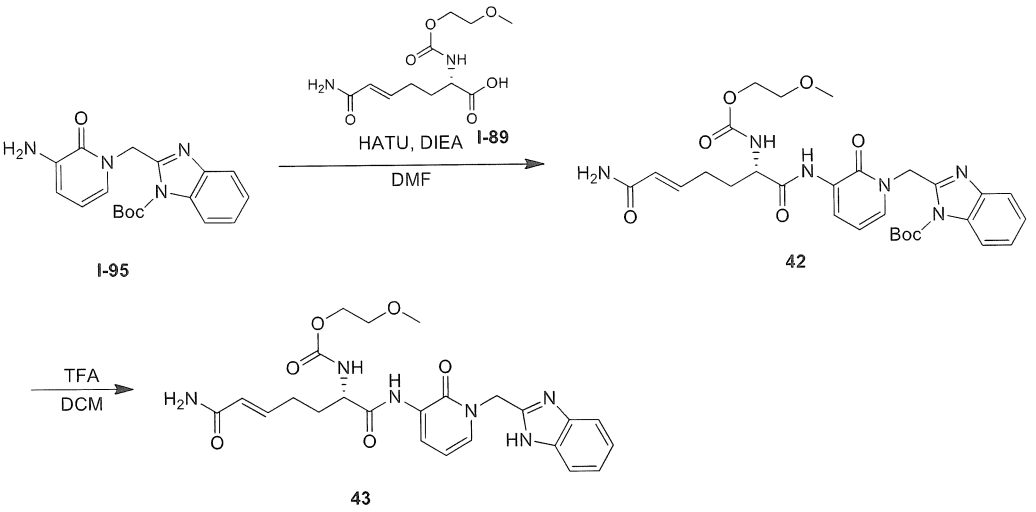
Axit 2-cloaxetic (1,3 g, 13,8 mmol) và benzen-1,2-diamin (1,0 g, 9,3 mmol) được hòa tan trong HCl (5 mL)/H_2O (15 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong 10 giờ. Amoni hydroxit (25%-28%) được bổ sung để điều chỉnh độ pH~8. Huyền phù tạo ra được lọc. Phần cặn rắn còn lại được rửa bằng nước (50 mL) và sau đó, nó được làm khô dưới áp suất giảm để thu được 2-(clometyl)-1H-benzimidazol (I-92) (800 mg, 4,8 mmol) là chất rắn màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,58-7,51 (m, 2H), 7,25-7,19 (m, 2H), 4,92 (s, 2H).

2-(clometyl)-1H-benzimidazol (500 mg, 3,0 mmol) được hòa tan trong dioxan (10 mL). Boc_2O (720 mg, 3,3 mmol) và DMAP (366 mg, 3,0 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 10 giờ. Dung dịch tạo ra được cô và tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để thu được tert-butyl 2-(clometyl)benzimidazol-1-carboxylat (I-93) (690 mg) là dầu màu vàng nhạt.

3-nitro-1H-pyridin-2-on (341 mg, 2,4 mmol) và TEA (493 mg, 4,9 mmol) được bổ sung vào dung dịch của tert-butyl 2-(clometyl)benzimidazol-1-carboxylat (650 mg, 2,4 mmol) trong DMF (3 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 50°C trong 10 giờ. Dung dịch tạo ra được pha loãng bằng etyl axetat (30 mL) và được rửa bằng nước (50 mL) và nước muối (50 mL). Pha hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được tert-butyl 2-((3-nitro-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxylat (I-94) (850 mg) là dầu màu nâu. LCMS m/z 271,0 $(M+1)^+$.

Dung dịch của tert-butyl 2-((3-nitro-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxylat (400 mg) trong MeOH (30 mL) được bổ sung Pd/C (50 mg) (độ ẩm 10%). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong môi trường khí H_2 (15 psi) trong 1 giờ. Sau khi lọc, dịch lọc được cô để thu được tert-butyl 2-((3-amino-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxylat (I-95) (350 mg) là chất rắn màu vàng.

Ví dụ 5:

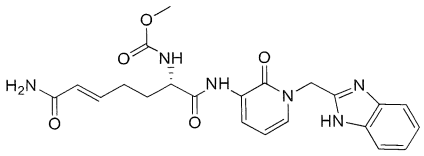
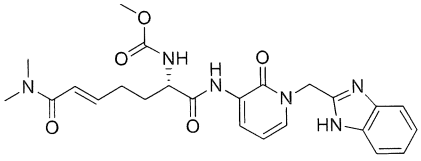
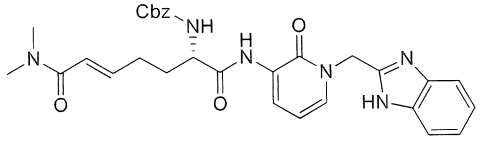


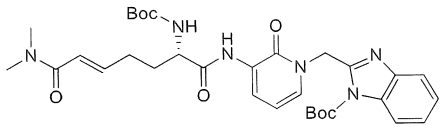
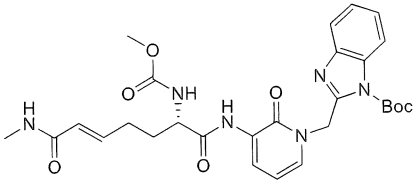
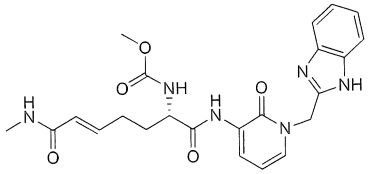
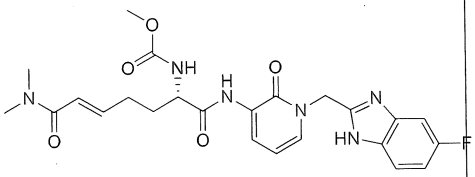
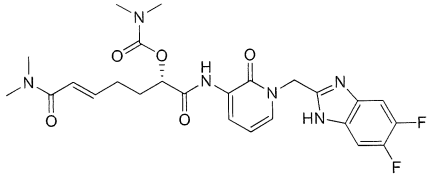
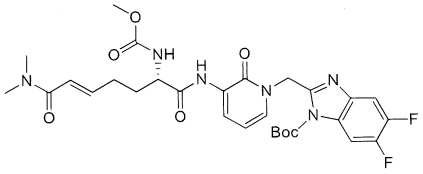
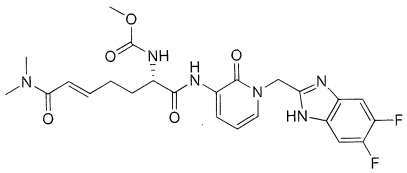
Dung dịch của axit (S,E)-7-amino-2-(((2-metoxyetoxy)carbonyl)amino)-7-oxohept-5-enoic (0,17 g, 620 µmol) và tert-butyl 2-((3-amino-2-oxopyridin-1(2H)-yl) metyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxylat (211 mg, 620 µmol) trong DCM (2 mL) được bổ sung HATU (354 mg, 930 µmol) và DIPEA (240 mg, 1,86 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 30°C trong 12 giờ. Hỗn hợp được pha loãng bằng EtOAc (30 mL), rửa bằng nước muối (30 mL×2). Pha hữu cơ được cô trong chân không. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp TLC điều chế và phương pháp SFC điều chế để thu được sản phẩm mong muốn (S,E)-tert-butyl 2-((3-(7-amino-2-(((2-metoxyetoxy)carbonyl)amino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxylat (Hợp chất 42) (0,1 g, hiệu suất 26%) là chất rắn màu vàng. LCMS m/z 597,1 $(M+1)^+$.

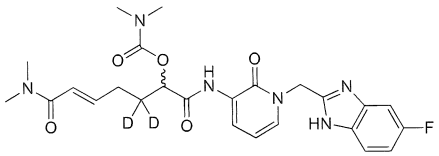
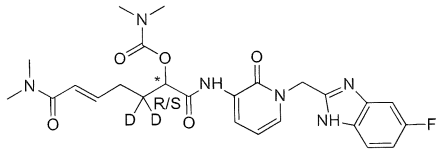
Dung dịch của (S,E)-tert-butyl 2-((3-(7-amino-2-(((2-metoxyetoxy)carbonyl) amino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-

carboxylat (0,08 g, 134 µmol) trong DCM (2 mL) được bổ sung TFA (924 mg, 8,10 mmol) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 10°C trong 3 giờ và được cô trong chân không. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được sản phẩm mong muốn (S,E)-2-metoxyetyl (1-((1-((1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-amino-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat (Hợp chất 43) (0,05 g, hiệu suất 67%) là chất rắn màu trắng. LCMS m/z 497,1 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,10-11,80 (m, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,28-8,23 (m, 1H), 7,84 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,57 (dd, J = 7,2, 1,6 Hz, 1H), 7,55-7,45 (m, 2H), 7,34 (s, 1H), 7,18-7,11 (m, 2H), 6,90 (s, 1H), 6,62-6,50 (m, 1H), 6,36 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 5,83 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 5,40 (s, 2H), 4,21-4,14 (m, 1H), 4,11-4,01 (m, 2H), 3,54-3,44 (m, 2H), 3,21 (s, 3H), 2,26-2,09 (m, 2H), 1,89-1,78 (m, 1H), 1,74-1,62 (m, 1H).

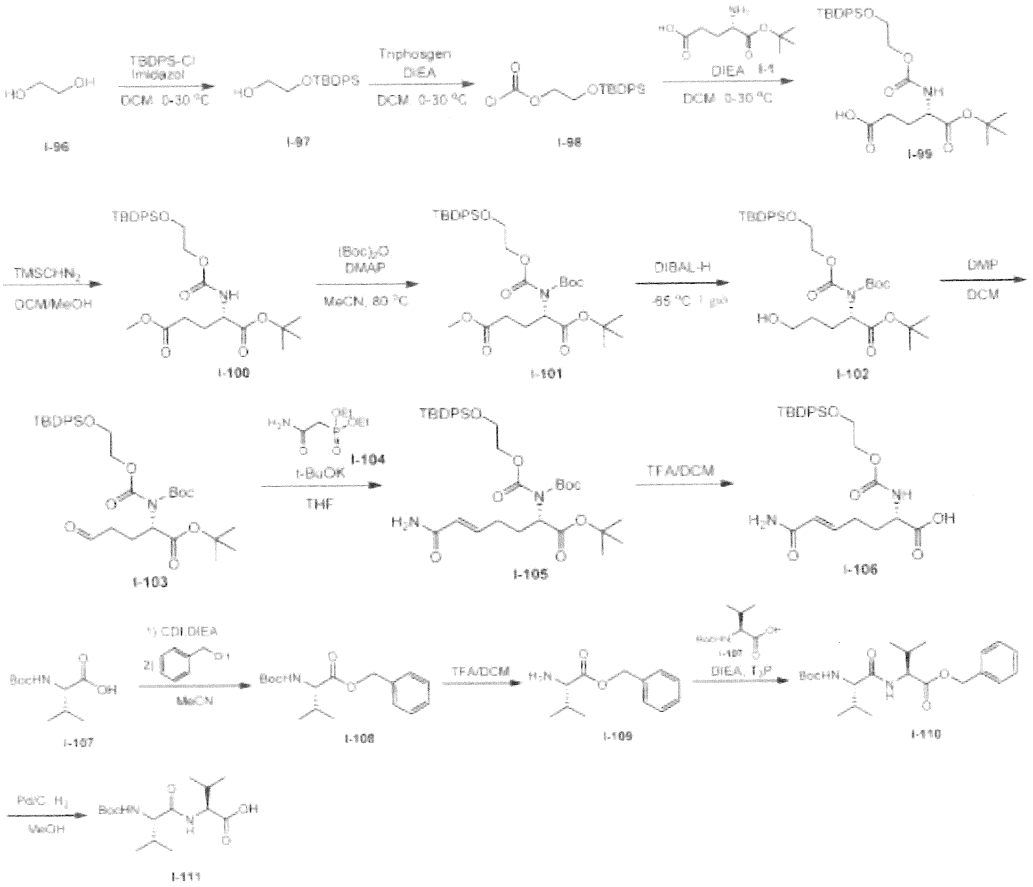
Các hợp chất sau được điều chế theo các quy trình được mô tả trong ví dụ 6 sử dụng các hợp chất trung gian thích hợp.

Hợp chất	Công thức cấu trúc	Dữ liệu LCMS
44		LCMS m/z 453,2 $(M+1)^+$
45		LCMS m/z 481,3 $(M+1)^+$
46		LCMS m/z 557,4 $(M+1)^+$

47		LCMS m/z 623,2 $(M+1)^+$
48		LCMS m/z 567,2 $(M+1)^+$
49		LCMS m/z 467,1 $(M+1)^+$
50		LCMS m/z 499,1 $(M+1)^+$
51		LCMS m/z 531,0 $(M+1)^+$
52		LCMS m/z 617,3 $(M+1)^+$
53		LCMS m/z 517,0 $(M+1)^+$

54		LCMS m/z 515,2 $(M+1)^+$
55		LCMS m/z 515,2 $(M+1)^+$

Tổng hợp các hợp chất trung gian I-106 và I-111:



Dung dịch của etylen glycol (100 g, 1,61 mol) và imidazol (219 g, 3,22 mol) trong DCM (2 L) được bổ sung từng giọt TBDPSCl (354 g, 1,29 mol) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 30°C trong 2 giờ trong môi trường khí N_2. Hỗn hợp được rót vào trong H_2O (1 L) và được chiết bằng DCM (1 L × 2). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để thu được 2-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)etanol (I-97) (117 g, 389 mmol) là dầu màu vàng nhạt. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,73-7,68 (m, 4H), 7,49-7,39 (m, 6H), 3,82-3,77 (m, 2H), 3,74-3,68 (m, 2H), 1,10 (s, 9H).

Dung dịch của 2-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)etanol (117 g, 389 mmol) và DIEA (69,8 mL) trong DCM khô (1000 mL) được bổ sung triphosgen (57,8 g, 195 mmol) theo các phần ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 30°C trong 1 giờ. 2-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)etyl carbonocloridat (I-98) là dung dịch không màu trong DCM (1000 mL) được sử dụng trong bước tiếp theo không cần xử lý thêm.

Hỗn hợp của axit (S)-4-amino-5-(tert-butoxy)-5-oxopentanoic (87,1 g, 428 mmol) và DIEA (23,3 mL) trong DCM khô (500 mL) được bổ sung từng giọt dung dịch của 2-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)etyl carbonocloridat (~389 mmol) trong DCM (1000 mL) ở nhiệt độ 0°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 30°C trong 2 giờ trong môi trường khí N_2. Hỗn hợp được rót vào trong nước đá (1 L). Hỗn hợp thu được được điều chỉnh tới độ pH~3 bằng HCl (1M), và được chiết bằng EtOAc (1 L × 3). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để thu được axit (S)-10-(tert-butoxycarbonyl)-2,2-dimetyl-8-oxo-3,3-diphenyl-4,7-dioxa-9-aza-3-silatridecan-13-oic (I-99) (110 g, 162 mmol) là dầu màu vàng. LCMS m/z 552,1 $(M+23)^+$.

Dung dịch của axit (S)-10-(tert-butoxycarbonyl)-2,2-dimetyl-8-oxo-3,3-diphenyl-4,7-dioxa-9-aza-3-silatridecan-13-oic (110 g, 162 mmol) trong DCM (500 mL)/MeOH (500 mL) được bổ sung $TMSCHN_2$ (2 M, 243 mL) ở nhiệt độ 0°C trong 0,5 giờ. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 30°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô để thu được (S)-1-

tert-butyl 5-metyl 2-(((2-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)etoxy)carbonyl)amino) pentandioat (I-100) (100 g) là dầu màu vàng nhạt. LCMS m/z 566,4 $(M+23)^+$.

Dung dịch của (S)-1-tert-butyl 5-metyl 2-(((2-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)etoxy) carbonyl)amino)pentandioat (100 g, 184 mmol) và DMAP (112 g, 920 mmol) trong MeCN (1 L) được bổ sung từng giọt $(Boc)_2O$ (169 mL, 736 mmol) ở nhiệt độ 80°C trong 0,5 giờ. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 16 giờ. Dung dịch tạo ra được cô, được pha loãng bằng EtOAc (1 L) và sau đó, được rót vào trong H_2O (1 L). Hỗn hợp thu được được chiết bằng EtOAc (1 L × 2). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để thu được (2S)-O1-tert-butyl-O5-metyl-2-[tert-butoxycarbonyl-[2-[tert-butyl(diphenyl)silyl]oxyetoxycarbonyl]amino]pentandioat (I-101) (51 g, 53,9 mmol) là dầu màu vàng nhạt. LCMS m/z 666,3 $(M+23)^+$.

Dung dịch của (2S)-O1-tert-butyl-O5-metyl-2-[tert-butoxycarbonyl-[2-[tert-butyl (diphenyl)silyl]oxyetoxycarbonyl]amino]pentandioat (41 g, 63,7 mmol) trong THF (500 mL) được bổ sung từng giọt DIBAL-H (1 M, 382 mL) ở nhiệt độ -65°C trong 0,5 giờ. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ -65°C trong 1 giờ trong môi trường khí N_2. Phản ứng được làm dừng bằng EtOAc (500 mL) ở nhiệt độ -65°C. Hỗn hợp được rót vào trong kali natri tartrat bão hòa (1 L) ở nhiệt độ 0°C và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Dung dịch tạo ra được chiết bằng EtOAc (1 L × 2). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để thu được (2S)-tert-butyl-2-[tert-butoxycarbonyl-[2-[tert-butyl(diphenyl)silyl]oxyetoxycarbonyl]amino]-5-hydroxy-pentanoat (I-102) (15 g, 14,6 mmol) là dầu màu vàng nhạt. LCMS m/z 638,1 $(M+23)^+$.

Dung dịch của (2S)-tert-butyl-2-[tert-butoxycarbonyl-[2-[tert-butyl(diphenyl)silyl] oxyetoxycarbonyl]amino]-5-hydroxy-pentanoat (15 g, 14,6 mmol) trong DCM khô (200 mL) được bổ sung DMP (12,4 g, 29,2 mmol) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 30°C trong 2 giờ. Huyền phù tạo ra được lọc qua đệm xelit. Dịch lọc được cô để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để thu được

(2S)-tert-butyl-2-[tert-butoxycarbonyl-[2-[tert-butyl(diphenyl)silyl] oxyetoxycarbonyl]amino]-5-oxo-pentanoat (I-103) (9,7 g, 10,8 mmol) là dầu màu vàng nhạt. LCMS m/z 636,3 $(M+23)^+$.

Dung dịch của dietyl (2-amino-2-oxoetyl)phosphonat (I-104) (4,77 g, 24,4 mmol) trong THF (250 mL) được bổ sung t-BuOK (2,74 g, 24,4 mmol) ở nhiệt độ -10°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ -10°C trong 0,5 giờ. Sau đó, dung dịch của (2S)-tert-butyl-2-[tert-butoxycarbonyl-[2-[tert-butyl(diphenyl)silyl]oxyetoxycarbonyl]amino]-5-oxo-pentanoat (I-103) (15 g, 12,2 mmol) trong THF (50 mL) được bổ sung từng giọt vào hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ -10°C trong 1 giờ. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ -10°C trong 1 giờ nữa. Hỗn hợp được rót vào trong H_2O (500 mL) và được chiết bằng EtOAc (500 mL × 3). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để thu được (E,2S)-tert-butyl-7-amino-2-[tert-butoxycarbonyl-[2-[tert-butyl(diphenyl)silyl] oxyetoxycarbonyl]amino]-7-oxo-hept-5-enoat (I-105) (5,60 g, 8,55 mmol) là dầu màu vàng nhạt. LCMS m/z 677,4 $(M+23)^+$.

Dung dịch của (E,2S)-tert-butyl-7-amino-2-[tert-butoxycarbonyl-[2-[tert-butyl (diphenyl)silyl]oxyetoxycarbonyl]amino]-7-oxo-hept-5-enoat (9,6 g, 14,7 mmol) trong DCM (120 mL) được bổ sung TFA (405 mmol, 30 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 2 giờ. Hỗn hợp được pha loãng bằng EtOAc (100 mL) và được điều chỉnh tới độ pH~3 bằng $NaHCO_3$ bão hòa. Hỗn hợp thu được được chiết bằng EtOAc (300 mL × 2). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để thu được axit (S,E)-10-(5-amino-5-oxopent-3-en-1-yl)-2,2-dimetyl-8-oxo-3,3-diphenyl-4,7-dioxa-9-aza-3-silaundecan-11-oic (I-106) (1,6 g, 2,95 mmol) là dầu màu vàng nhạt. LCMS m/z 499,2 $(M+1)^+$.

Dung dịch của axit (S)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-3-metylbutanoic (I-107) (3 g, 13,8 mmol) trong MeCN (5 mL) được bổ sung CDI (4,48 g, 27,6 mmol) và DIEA (5,35 g, 41,4 mmol, 7,23 mL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 1 giờ.

Sau đó, phenylmetanol (2,24 g, 20,7 mmol, 2,15 mL) được bổ sung vào phản ứng nêu trên. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 2 giờ nữa. Dung dịch tạo ra được cô để thu được phần còn lại. Phần còn lại được pha loãng bằng EtOAc (300 mL) và được rửa bằng H_2O (200 mL). Pha hữu cơ được cô và tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để thu được (S)-benzyl 2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-3-metylbutanoat (I-108) (3,8 g, 12,2 mmol) là dầu màu vàng nhạt. LCMS m/z 330,1 $(M+23)^+$.

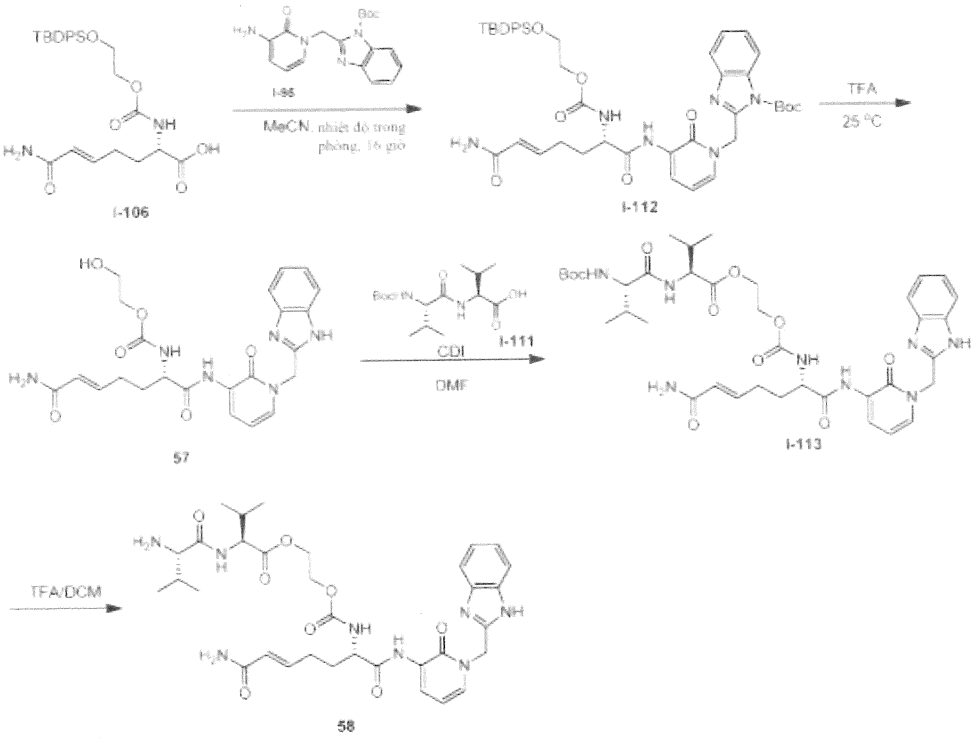
Dung dịch của benzyl (S)-benzyl 2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-3-metylbutanoat (3,8 g, 12,4 mmol) trong DCM (30 mL) được bổ sung TFA (15 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô để thu được phần còn lại. Phần còn lại được pha loãng bằng H_2O (100 mL) và được điều chỉnh tới độ pH~8 bằng $NaHCO_3$ bão hòa. Hỗn hợp thu được được chiết bằng EtOAc (100 mL × 3). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô để thu được (S)-benzyl 2-amino-3-metylbutanoat (I-109) (3,00 g) là dầu màu vàng nhạt. LCMS m/z 208,1 $(M+1)^+$.

Dung dịch của axit (S)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-3-metylbutanoic (3,77 g, 17,4 mmol) trong MeCN (50 mL) được bổ sung T_3P (18,4 g, 29,0 mmol, 17,2 mL) và DIEA (5,61 g, 43,4 mmol, 7,58 mL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 0,5 giờ. Sau đó, (S)-benzyl 2-amino-3-metylbutanoat (3 g, 14,5 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 18 giờ nữa. Phản ứng được cô, được chiết bằng EtOAc (100 mL) và được rửa bằng nước (100 mL). Pha hữu cơ được cô và tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để thu được (S)-benzyl2-((S)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-3-metyl butanamido)-3-metylbutanoat (I-110) (1,5 g, 3,65 mmol) là dầu màu vàng nhạt. LCMS m/z 407,2 $(M+1)^+$.

Dung dịch của benzyl (S)-benzyl 2-((S)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-3-metyl butanamido)-3-metylbutanoat (1,50 g, 3,69 mmol) trong MeOH (30 mL) được bổ sung $Pd(OH)_2$ (518 mg). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 16 giờ trong môi trường khí H_2 (15 psi). Huyền phù tạo ra được lọc qua đệm xelit. Dịch lọc được cô để thu được axit (S)-2-((S)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-3-metylbutanamido)-3-metylbutanoic (I-111) (1,00 g, 3,16 mmol) là chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,77 (d,

J = 8,4 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,14 (dd, J = 8,0, 5,6 Hz, 1H), 3,85 (dd, J = 8,8, 7,2 Hz, 1H), 2,11-2,00 (m, 1H), 1,99-1,88 (m, 1H), 1,38 (s, 9H), 0,95-0,78 (m, 12H).

Ví dụ 6:



Dung dịch của axit (S,E)-10-(5-amino-5-oxopent-3-en-1-yl)-2,2-dimetyl-8-oxo-3,3-diphenyl-4,7-dioxa-9-aza-3-silaundecan-11-oic (600 mg, 1,03 mmol) và tert-butyl2-((3-amino-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxylat (423 mg, 1,24 mmol) trong MeCN (1 mL) được bổ sung HATU (787 mg, 2,07 mmol) và DIEA (401 mg, 3,10 mmol) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 18 giờ. Dung dịch tạo ra được rót vào trong H_2O (100 mL) và được chiết bằng EtOAc (100 mL × 2). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để thu được (S,E)-tert-butyl2-((3-(10-(5-amino-5-oxopent-3-en-1-yl)-2,2-dimetyl-8-oxo-3,3-diphenyl-4,7-dioxa-9-aza-3-silaundecanamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxylat (I-112) (1 g) là dầu màu nâu. LCMS m/z 821,1 $(M+1)^+$.

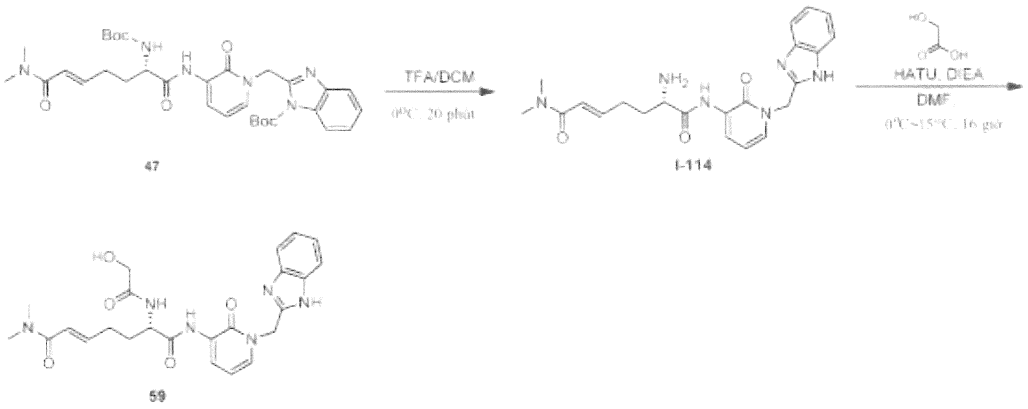
(S,E)-tert-butyl 2-((3-(10-(5-amino-5-oxopent-3-en-1-yl)-2,2-dimetyl-8-oxo-3,3-diphenyl-4,7-dioxa-9-aza-3-silaundecanamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxylat (900 mg, 1,10 mmol) được bổ sung vào TFA (18 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 2 giờ. Hỗn hợp được cô để thu được phần còn lại. Phần còn lại được pha loãng bằng H_2O (10 mL) và được điều chỉnh tới độ pH~8 bằng $NaHCO_3$ bão hòa. Hỗn hợp thu được được làm đông khô để thu được phần còn lại, phần cặn này được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được (S,E)-2-hydroxyetyl(1-((1-((1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-amino-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat (Hợp chất 57) (250 mg) là chất rắn màu trắng. LCMS m/z 483,2 $(M+1)^+$.

Dung dịch của axit (S)-2-((S)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-3-metylbutanamido)-3-metylbutanoic (I-111) (197 mg, 622 μmol) trong DMF (2 mL) được bổ sung CDI (101 mg, 622 μmol) và DMAP (75,9 mg, 622 μmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 10°C trong 1 giờ. Sau đó, (S,E)-2-hydroxyetyl(1-((1-((1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-amino-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat (Hợp chất 57) (150 mg, 311 μmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng nêu trên và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong 72 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào trong H_2O (20 mL) và được chiết bằng EtOAc (20 mL × 3). Các lớp hữu cơ kết hợp được cô để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp TLC điều chế để thu được (S)-2-((((S,E)-1-((1-((1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-amino-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamoyl)oxy)etyl 2-((S)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-3-metylbutanamido)-3-metylbutanoat (I-113) (50 mg) là chất rắn màu trắng. LCMS m/z 781,4 $(M+1)^+$.

Dung dịch của (S)-2-((((S,E)-1-((1-((1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-amino-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamoyl)oxy) etyl2-((S)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-3-metylbutanamido)-3-metylbutanoat (80 mg, 102 μmol) trong DCM (3 mL) được bổ sung TFA (4,62 g, 40,5 mmol, 3 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 15°C trong 1 giờ. Dung dịch tạo ra được cô để thu được phần còn lại và

được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được (S)-2-((((S,E)-1-((1-((1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-amino-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamoyl)oxy)etyl 2-((S)-2-amino-3-metylbutanamido)-3-metylbutanoat (Hợp chất 58) (33,8 mg) là chất rắn màu trắng. LCMS m/z 681,3 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,29 (s, 1H), 8,31-8,22 (m, 2H), 8,16 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 7,2, 2,0 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 5,6, 3,2 Hz, 2H), 7,32 (br s, 1H), 7,17-7,09 (m, 2H), 6,87 (br s, 1H), 6,63-6,52 (m, 1H), 6,35 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 5,83 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 5,40 (s, 2H), 4,33-4,09 (m, 6H), 3,19-3,13 (m, 1H), 2,23-2,10 (m, 2H), 2,10-1,99 (m, 1H), 1,94-1,76 (m, 2H), 1,75-1,61 (m, 1H), 0,73-0,93 (m, 12H).

Ví dụ 7:



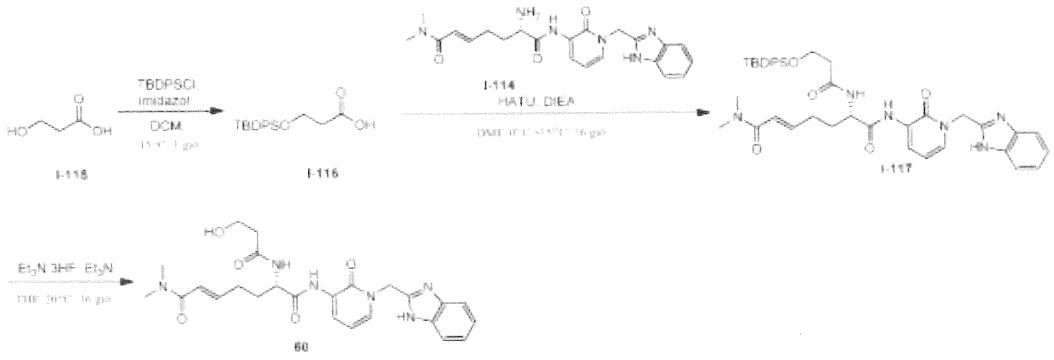
47 I-114 59

Hỗn hợp của tert-butyl 2-[[3-[[(E,2S)-2-(tert-butoxycarbonylamino)-7-(dimetylamino)-7-oxo-hept-5-enoyl]amino]-2-oxo-1-pyridyl]metyl]benzimidazol-1-carboxylat (0,3 g, 482 µmol) trong DCM (3 mL) được bổ sung TFA (1,54 g, 13,5 mmol, 1 mL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 20 phút. Hỗn hợp được cô dưới nhiệt độ trong phòng để thu được (E,6S)-6-amino-N'-[1-(1H-benzimidazol-2-ylmetyl)-2-oxo-3-pyridyl]-N,N-dimetyl-hept-2-enediamit (I-114) (0,25 g, muối TFA) là dầu màu nâu nhạt. LCMS m/z 423,3 $(M+1)^+$.

Hỗn hợp của axit 2-hydroxyaxetic (32,4 mg, 426 µmol, 25,9 µL) và (E,6S)-6-amino-N'-[1-(1H-benzimidazol-2-ylmetyl)-2-oxo-3-pyridyl]-N,N-dimetyl-hept-2-enediamit

(0,12 g, 284 µmol) trong DMF (2 mL) được bổ sung HATU (162 mg, 426 µmol) và DIEA (73,4 mg, 568 µmol, 99,0 µL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 15°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng (được kết hợp theo tỷ lệ nhỏ hơn) được pha loãng bằng EtOAc (20 mL), rửa bằng nước (10 mL), và nước muối (10 mL). Pha hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 khan và được cô để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được (S,E)-N7-(1-((1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)-6-(2-hydroxyaxetamido)-N1,N1-dimetylhept-2-enediamit (Hợp chất 59) (28 mg, hiệu suất 20%) là chất rắn màu trắng. LCMS m/z 481,1 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,40 (s, 1H), 8,29 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,73-7,68 (m, 2H), 7,62 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,45 (s, 2H), 6,63-6,54 (m, 1H), 6,44 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 6,37-6,34 (m, 1H), 6,39-6,31 (m, 1H), 5,58 (s, 2H), 4,53 (m, 1H), 3,96-3,80 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,83 (s, 3H), 2,19 (m, 2H), 1,92-1,79 (m, 2H), 1,25 (t, J = 5,9 Hz, 1H).

Ví dụ 8:



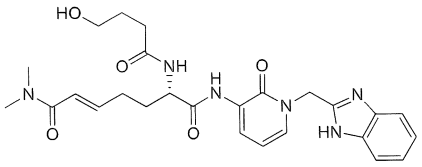
Hỗn hợp của axit 3-hydroxypropanoic (1 g, 11,1 mmol) và TBDPSCl (3,66 g, 13,32 mmol, 3 mL) trong DCM (30 mL) được bổ sung imidazol (1,51 g, 22,2 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 15°C trong 1 giờ. Hỗn hợp được rửa bằng nước muối (15 mL × 2), làm khô trên Na_2SO_4 khan và được cô để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để thu được axit 3-[tert-butyl(diphenyl)silyl]oxypropanoic

(I-116) (1,5 g) là chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,72-7,65 (m, 4H), 7,46-7,37 (m, 6H), 4,00-3,92 (m, 2H), 2,62 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 1,13-1,04 (m, 9H).

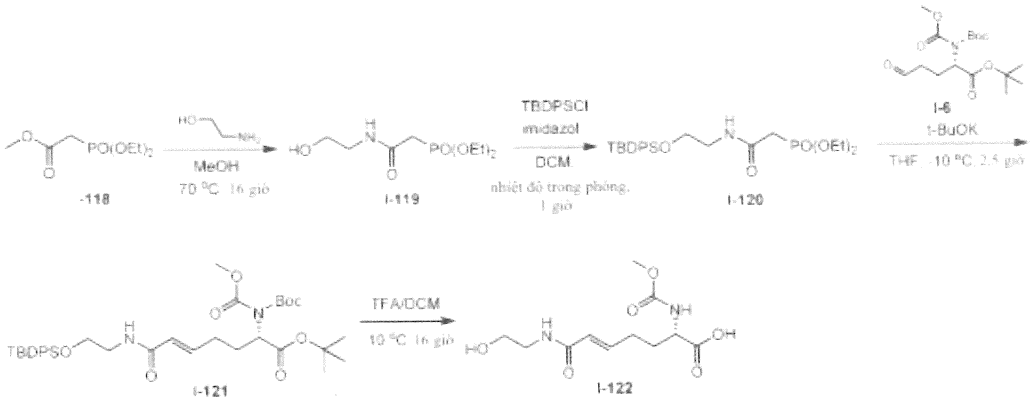
Dung dịch của (E,6S)-6-amino-N'-[1-(1H-benzimidazol-2-ylmetyl)-2-oxo-3-pyridyl]-N,N-dimetyl-hept-2-enediamit (0,15 g, 279,59 µmol, muối TFA) và axit 3-[tert-butyl(diphenyl)silyl]oxypropanoic (184 mg, 559 µmol) trong DMF (3 mL) được bổ sung HATU (127,57 mg, 336 µmol) và DIEA (72,3 mg, 559 µmol, 97,4 µL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 15°C trong 16 giờ. Hỗn hợp được pha loãng bằng nước (10 mL) và được chiết bằng EtOAc (30 mL × 2). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (20 mL × 3), làm khô trên Na_2SO_4 khan và được cô để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp TLC điều chế để thu được (E,6S)-N'-[1-(1H-benzimidazol-2-ylmetyl)-2-oxo-3-pyridyl]-6-[3-[tert-butyl(diphenyl)silyl]oxypropanoylamino]-N,N-dimetyl-hept-2-enediamit (I-117) (0,07 g) là chất rắn màu trắng.

Hỗn hợp của (E,6S)-N'-[1-(1H-benzimidazol-2-ylmetyl)-2-oxo-3-pyridyl]-6-[3-[tert-butyl(diphenyl)silyl]oxypropanoylamino]-N,N-dimetyl-hept-2-enediamit (0,07 g, 95,5 µmol) trong THF (5 mL) được bổ sung Et_3N,3HF (92,3 mg, 573 µmol) và Et_3N (29,0 mg, 287 µmol, 39 µL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 15°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng (được kết hợp theo tỷ lệ nhỏ hơn) được cô để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được (E,6S)-N'-[1-(1H-benzimidazol-2-ylmetyl)-2-oxo-3-pyridyl]-6-(3-hydroxypropanoylamino)-N,N-dimetyl-hept-2-enediamit (Hợp chất 60) (13,5 mg, hiệu suất 28%) là chất rắn màu trắng. LCMS m/z 495,2 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,47 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,34 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,49 (s, 2H), 7,15 (s, 2H), 6,65-6,55 (m, 1H), 6,41-6,32 (m, 2H), 5,39 (s, 2H), 4,60 (s, 1H), 4,45-4,34 (m, 1H), 3,62 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,83 (s, 3H), 2,40-2,15 (m, 4H), 1,97-1,84 (m, 1H), 1,79-1,64 (m, 1H).

Hợp chất trung gian sau được điều chế theo các quy trình được mô tả trong ví dụ 8 sử dụng các chất phản ứng thích hợp.

Hợp chất	Công thức cấu trúc	Dữ liệu LCMS
61		LCMS m/z 509,2 $(M+1)^+$

Tổng hợp hợp chất trung gian I-122:



Dung dịch của metyl 2-(dietoxyphosphoryl)axetat (5,00 g, 23,8 mmol) trong MeOH (10 mL) được bổ sung 2-aminoetanol (2,91 g, 47,6 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 70°C trong 16 giờ. Dung dịch tạo ra được cô để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để thu được dietyl (2-((2-hydroxyetyl)amino)-2-oxoetyl)phosphonat (I-119) (4,2 g) là dầu màu vàng. LCMS m/z 240,1 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,22 (br.s, 1H), 4,19-4,12 (m, 4H), 3,71-3,70 (m, 3H), 3,44-3,41 (m, 2H), 2,89 (d, J = 20,8Hz, 2H), 1,36-1,33 (m, 6H).

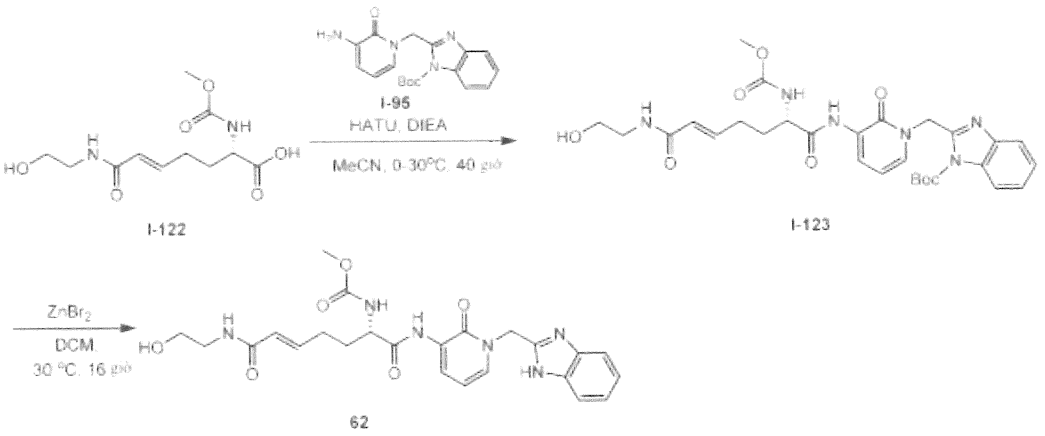
Hỗn hợp của dietyl (2-((2-hydroxyetyl)amino)-2-oxoetyl)phosphonat (2,7 g, 11,3 mmol) và imidazol (1,54 g, 22,6 mmol) trong DCM (30 mL) được bổ sung TBDPSCl (3,72 g, 13,5 mmol). Sau khi khuấy ở nhiệt độ 15°C trong 1 giờ, hỗn hợp được pha loãng bằng nước (30 mL) và được chiết bằng DCM (30 mL × 2). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (50 mL), làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô trong chân không để thu

được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel để thu được dietyl (2-((2-((tert-butyldiphenylsilyl) oxy)etyl)amino)-2-oxoetyl) phosphonat (I-120) (4,2 g) là dầu màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,79-7,58 (m, 4H), 7,57-7,34 (m, 6H), 6,89 (s, 1H), 4,28-4,04 (m, 4H), 3,85-3,64 (m, 2H), 3,56-3,34 (m 2H), 2,92-2,72 (m, 2H), 1,33 (t, J = 6,8 Hz, 6H), 1,08 (s, 9H).

Dung dịch của dietyl(2-((2-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)etyl)amino)-2-oxoetyl) phosphonat (3,1 g, 6,49 mmol) trong THF (45 mL) được bổ sung t-BuOK (874 mg, 7,79 mmol) ở nhiệt độ -10°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 0,5 giờ. Dung dịch của (S)tert-butyl-2-[tert-butoxycarbonyl(metoxycarbonyl)amino]-5-oxo-pentanoat (2,24 g, 6,49 mmol) trong THF (15 mL) được bổ sung từng giọt vào hỗn hợp phản ứng nêu trên. Sau khi khuấy ở nhiệt độ -10°C trong 2 giờ trong môi trường khí N_2, hỗn hợp được rót vào trong H_2O (100 mL). Hỗn hợp thu được được chiết bằng EtOAc (100 mL × 2). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để thu được (S,E)-2-[tert-butoxycarbonyl(metoxycarbonyl)amino]-7-[2-[tert-butyl(diphenyl)silyl]oxyetylamino]-7-oxo-hept-5-enoat (I-121) (1,7 g) là dầu không màu. LCMS m/z 569,3 $(M-99)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,69-7,61 (m, 4H), 7,47-7,35 (m, 6H), 6,82-6,72 (m, 1H), 5,79-5,69 (m, 2H), 5,11-5,01 (m, 1H), 4,87-4,79 (m, 1H), 4,28-4,17 (m, 1H), 3,75-3,85 (m, 3H), 3,47 (q, J = 5,44 Hz, 2H), 2,31-2,16 (m, 2H), 2,02-1,86 (m, 1H), 1,80-1,67 (m, 1H), 1,41-1,55 (m, 18H), 1,08 (s, 9H).

Dung dịch của tert-butyl (S,E)-2-[tert-butoxycarbonyl(metoxycarbonyl)amino]-7-[2-[tert-butyl(diphenyl)silyl]oxyetylamino]-7-oxo-hept-5-enoat (1,7 g, 2,39 mmol) trong DCM (10 mL) được bổ sung TFA (18,8 mL, 254 mmol). Sau khi khuấy ở nhiệt độ 10°C trong 16 giờ, hỗn hợp được cô để thu được phần còn lại ở nhiệt độ 10°C. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp HPLC nhanh - đảo pha và phương pháp HPLC điều chế theo trình tự để thu được axit (S,E)-7-((2-hydroxyetyl)amino)-2-((metoxycarbonyl)amino)-7-oxohept-5-enoic (I-122) (130 mg) là dầu màu vàng nhạt. LCMS m/z 275,0 $(M+1)^+$.

Ví dụ 9:

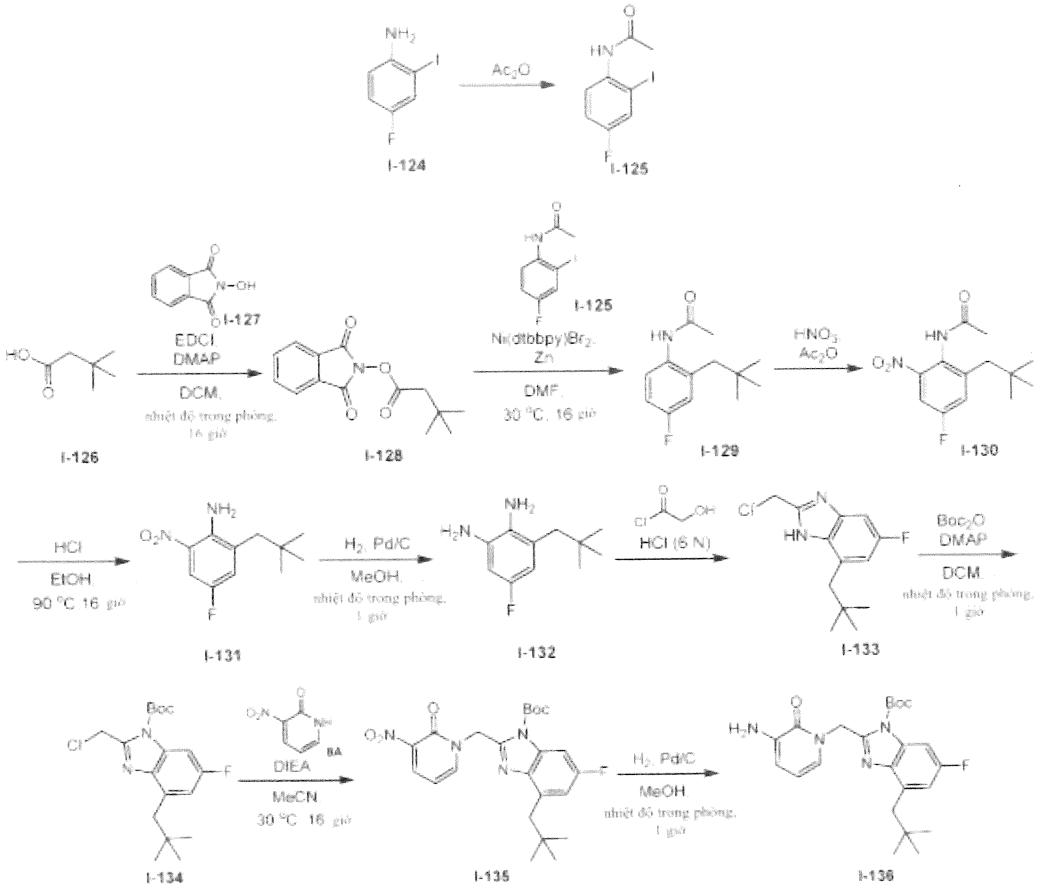


Dung dịch của axit (S,E)-7-((2-hydroxyetyl)amino)-2-((metoxycarbonyl)amino)-7-oxohept-5-enoic (130 mg, 469 μmol) và tert-butyl 2-((3-amino-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxylat (176 mg, 516 μmol) trong MeCN (3 mL) /DMF (1 mL) được bổ sung HATU (357 mg, 938 μmol) và DIEA (182 mg, 1,41 mmol) ở nhiệt độ 0°C. Sau khi khuấy ở nhiệt độ 30°C trong 40 giờ, hỗn hợp được rót vào trong H_2O (50 mL) và hỗn hợp thu được được chiết bằng EtOAc (50 mL × 4). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột và phương pháp TLC điều chế để thu được (S,E)-tert-butyl 2-((3-(7-((2-hydroxyetyl)amino)-2-((metoxy-carbonyl) amino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxylat (I-123) (50 mg) là chất rắn màu vàng nhạt. LCMS m/z 597,3 $(M+1)^+$.

Dung dịch của (S,E)-tert-butyl 2-((3-(7-((2-hydroxyetyl)amino)-2-((metoxycarbonyl)amino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxylat (38 mg, 45,9 μmol) trong DCM (3 mL) được bổ sung $ZnBr_2$ (51,6 mg, 229 μmol). Sau khi khuấy ở nhiệt độ 30°C trong 16 giờ, hỗn hợp được cô để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được (S,E)-metyl(1-((1-((1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-

dihydropyridin-3-yl)amino)-7-((2-hydroxyetyl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat (Hợp chất 62) (10,3 mg) là chất rắn màu trắng. LCMS m/z 497,2 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,51 (br s, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,25 (dd, J = 7,2, 1,6 Hz, 1H), 7,94 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,57 (dd, J = 7,2, 1,6 Hz, 1H), 7,49 (s, 2H), 7,18-7,10 (m, 2H), 6,62-6,51 (m, 1H), 6,36 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 5,88 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 5,40 (s, 2H), 4,69 (br. s, 1H), 4,22-4,12 (m, 1H), 3,54 (s, 3H), 3,15 (q, J = 6,0 Hz, 2H), 2,24-2,10 (m, 2H), 1,90-1,78 (m, 1H), 1,73-1,62 (m, 1H).

Tổng hợp tert-butyl 2-((3-amino-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-6-flo-4-neopentyl-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxylat:



Hỗn hợp của 4-flo-2-iodo-anilin (10 g, 42,2 mmol) trong Ac_2O (50 mL) được khuấy ở nhiệt độ 15°C trong 1 giờ. Hỗn hợp được pha loãng bằng nước (100 mL) và được chiết bằng etyl axetat (50 mL × 2). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (100 mL), làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô trong chân không để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel để thu được N-(4-flo-2-iodophenyl)axetamit (I-125) (12 g) là dầu màu vàng. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,12-8,08 (m, 1H), 7,50 (dd, J = 7,6, 1,6 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,13-7,02 (m, 1H), 2,23 (s, 3H).

Dung dịch của axit 3,3-dimetylbutanoic (3 g, 25,8 mmol) trong DCM (20 mL) được bổ sung 2-hydroxyisoindolin-1,3-dion (4,21 g, 25,8 mmol), DMAP (631 mg, 5,17 mmol) và EDCI (5,45 g, 28,4 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 15°C trong 16 giờ. Dung dịch phản ứng được cô, được pha loãng bằng nước (40 mL) và được chiết bằng etyl axetat (40 mL × 2). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (80 mL), làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô trong chân không để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để thu được 1,3-dioxoisoindolin-2-yl 3,3-dimetylbutanoat (I-128) (5,3 g) là chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,94-7,87 (m, 2H), 7,84-7,77 (m, 2H), 2,55 (s, 2H), 1,24-1,13 (m, 9H).

Huyền phù của 1,3-dioxoisoindolin-2-yl 3,3-dimetylbutanoat (7,02 g, 26,9 mmol), N-(4-flo-2-iodophenyl)axetamit (5 g, 17,9 mmol) và Zn (2,34 g, 35,8 mmol) trong DMA (17 mL) được bổ sung dung dịch của (dtbbpy)$NiBr_2$ (610 mg, 1,25 mmol) trong DMA (3 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 30°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng H_2O (50 mL) và EtOAc (50 mL). Huyền phù tạo ra được lọc và dịch lọc được tập hợp. Dịch lọc được chiết bằng etyl axetat (30 mL × 2). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (30 mL × 2), làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô trong chân không để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để thu được N-(4-flo-2-neopentylphenyl)axetamit (I-129) (4,25 g) là chất rắn màu trắng.

Hỗn hợp của N-(4-flo-2-neopentylphenyl)axetamit (1 g, 4,48 mmol) trong Ac_2O (2 mL) được bổ sung dung dịch hỗn hợp của HNO_3 (941 mg) và Ac_2O (914 mg, 8,96 mmol) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 15°C trong 7 giờ. Dung dịch tạo ra được

pha loãng bằng nước (50 mL) và được chiết bằng etyl axetat (30 mL × 2). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa (50 mL), làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô trong chân không để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để thu được N-(4-flo-2-neopentyl-6-nitrophenyl)axetamit (I-130) (440 mg) là chất rắn màu vàng.

Dung dịch của N-(4-flo-2-neopentyl-6-nitrophenyl)axetamit (440 mg, 1,64 mmol) trong EtOH (3 mL) được bổ sung HCl (12M, 6 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 90°C trong 16 giờ. Độ pH của hỗn hợp được điều chỉnh tới 7 bằng cách bổ sung dung dịch NaOH (1M) ở nhiệt độ 0°C. Dung dịch tạo ra được chiết bằng etyl axetat (30 mL × 3). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (50 mL), làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô trong chân không để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để thu được 4-flo-2-neopentyl-6-nitroanilin (I-131) (400 mg) là chất rắn màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,77 (dd, J = 8,8, 3,2 Hz, 1H), 7,04 (dd, J = 8,4, 3,2 Hz, 1H), 6,19 (s, 2H), 2,50 (s, 2H), 1,00 (m, 9H).

Dung dịch của 4-flo-2-neopentyl-6-nitroanilin (400 mg, 1,77 mmol) trong MeOH (50 mL) được bổ sung Pd/C ẩm (300 mg). Huyền phù được khử khí trong chân không và được làm sạch bằng H_2 trong 3 lần. Hỗn hợp được khuấy trong môi trường khí H_2 (15 psi) ở nhiệt độ 15°C trong 1 giờ. Huyền phù tạo ra được lọc và dịch lọc được cô trong chân không để thu được 5-flo-3-neopentylbenzen-1,2-diamin (I-132) (200 mg) là chất rắn màu vàng. LCMS m/z 197,1 $(M+1)^+$.

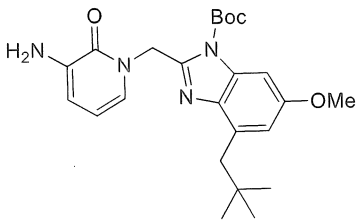
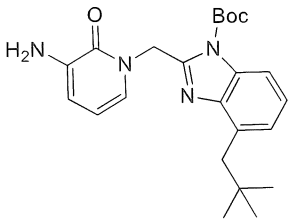
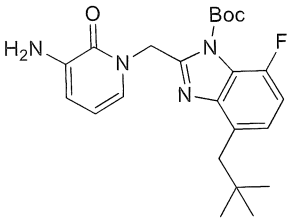
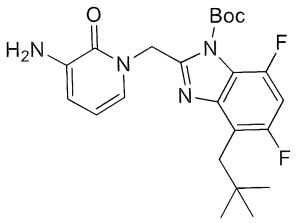
Hỗn hợp của 5-flo-3-neopentylbenzen-1,2-diamin (200 mg, 1,02 mmol) và axit 2-cloaxetic (193 mg, 2,04 mmol) trong HCl (6 M, 5 mL) được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong 16 giờ. Hỗn hợp được điều chỉnh tới độ Ph~9 bằng $NH_3{\cdot}H_2O$ và được chiết bằng EtOAc (50 mL × 3). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (50 mL × 2), làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và dịch lọc được cô trong chân không để thu được 2-(clometyl)-5-flo-7-neopentyl-1H-benzo[d]imidazol (I-133) (260 mg) là dầu màu vàng. LCMS m/z 355,1 $(M+1)^+$.

Dung dịch của 2-(clometyl)-5-flo-7-neopentyl-1H-benzo[d]imidazol (260 mg, 1,02 mmol) trong DCM (10 mL) được bổ sung $(Boc)_2O$ (245 mg, 1,12 mmol) và DMAP (137 mg, 1,12 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 15°C trong 1 giờ. Dung dịch tạo ra được cô trong chân không để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để thu được tert-butyl 2-(clometyl)-6-flo-4-neopentyl-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxylat (I-134) (140 mg) là dầu màu vàng. LCMS m/z 355,1 $(M+1)^+$.

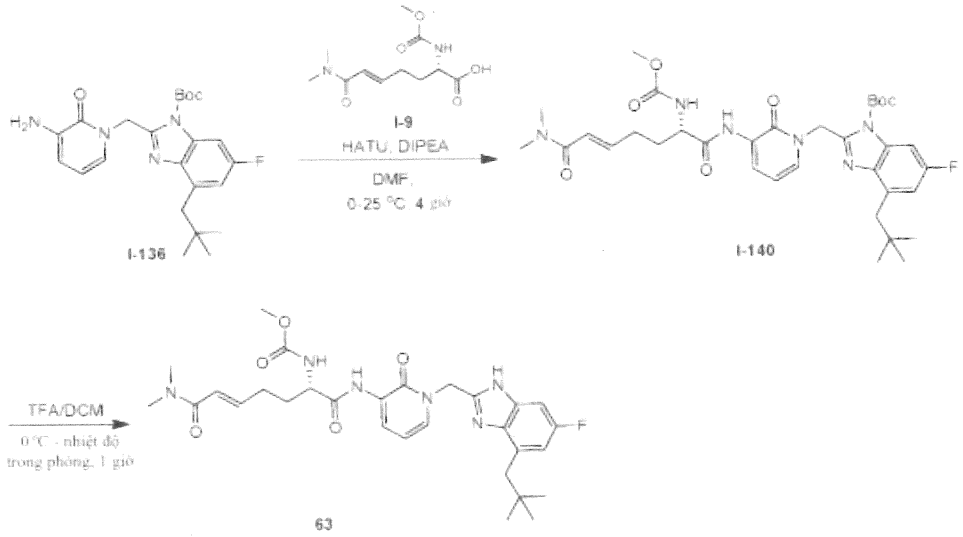
Dung dịch của tert-butyl 2-(clometyl)-6-flo-4-neopentyl-1H-benzo[d] imidazol-1-carboxylat (140 mg, 0,395 mmol) và 3-nitro-1H-pyridin-2-on (82,9 mg, 0,592 mmol) trong CH_3CN (5 mL) được bổ sung DIPEA (102 mg, 0,790 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không để thu được phần còn lại. Phần còn lại được pha loãng bằng H_2O (50 mL), và được chiết bằng EtOAc (20 mL × 3). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (30 mL), làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp TLC điều chế để thu được tert-butyl 6-flo-4-neopentyl-2-((3-nitro-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxylat (I-135) (100 mg). LCMS m/z 459,3 $(M+1)^+$.

Dung dịch của tert-butyl 6-flo-4-neopentyl-2-((3-nitro-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxylat (100 mg, 0,218 mmol) trong MeOH (5 mL) được bổ sung Pd/C ẩm (50 mg). Huyền phù được khử khí trong chân không và được làm sạch bằng H_2 trong 3 lần. Hỗn hợp được khuấy trong môi trường khí H_2 (15 psi) ở nhiệt độ 15°C trong 0,5 giờ. Huyền phù tạo ra được lọc và cô trong chân không để thu được tert-butyl 2-((3-amino-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-6-flo-4-neopentyl-1H-benzo[d]imidazol-1- carboxylat (I-136) (90 mg) là chất rắn màu vàng. LCMS m/z 429,1 $(M+1)^+$.

Các hợp chất trung gian sau được điều chế theo các quy trình được mô tả trong I-136 sử dụng các chất phản ứng thích hợp.

Hợp chất	Công thức cấu trúc	Dữ liệu LCMS
I-137		LCMS m/z 441.,2 $(M+1)^+$
I-138		LCMS m/z 411.,2 $(M+1)^+$
I-139		LCMS m/z 429.,2 $(M+1)^+$
I-531		LCMS m/z 447,2 $(M+1)^+$

Ví dụ 10:

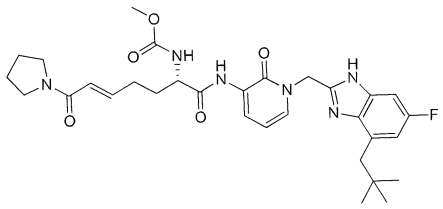
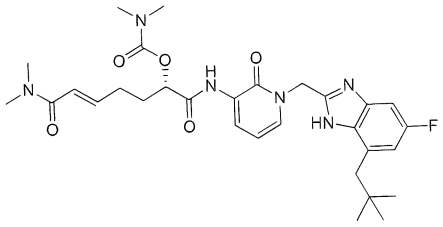


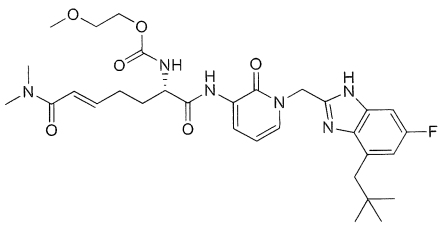
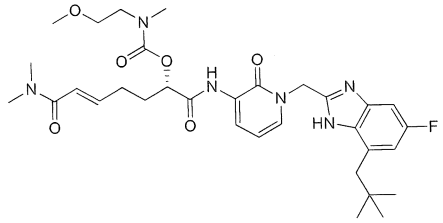
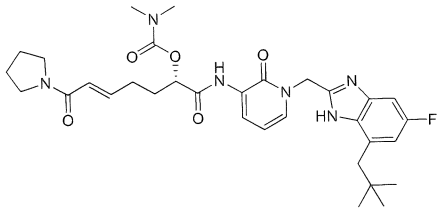
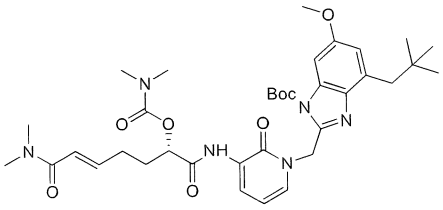
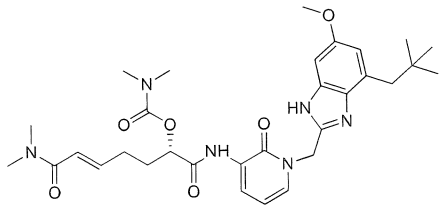
Dung dịch của axit (S,E)-7-(dimetylamino)-2-((metoxycarbonyl)amino)-7-oxohept-5-enoic (81,4 mg, 0,315 mmol) và tert-butyl 2-((3-amino-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-6-flo-4-neopentyl-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxylat (90 mg, 0,210 mmol) trong DMF (2 mL) được bổ sung HATU (160 mg, 0,420 mmol) và DIEA (81,4 mg, 0,630 mmol) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 30°C trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng H_2O (50 mL), và được chiết bằng EtOAc (30 mL × 3). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (30 mL × 3), làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp TLC điều chế để thu được (S,E)-tert-butyl 2-((3-(7-(dimetylamino)-2-((metoxycarbonyl)amino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-6-flo-4-neopentyl-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxylat (I-140) (130 mg) là dầu màu vàng. LCMS m/z 569,2 $(M+1)^+$.

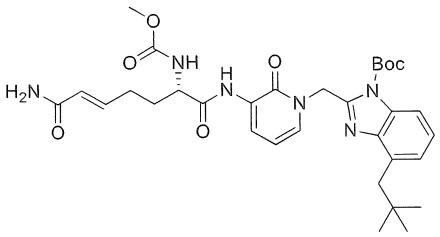
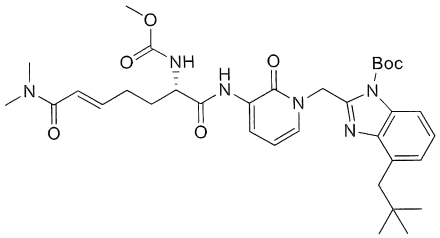
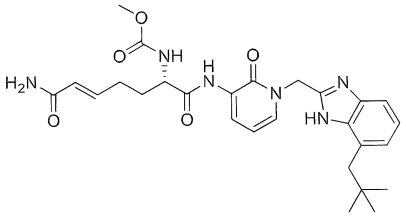
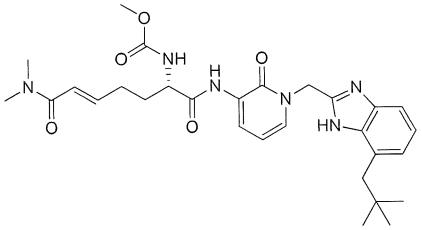
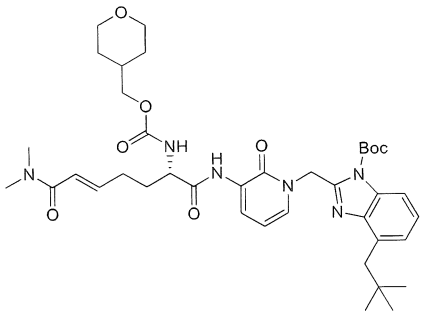
Dung dịch của (S,E)-tert-butyl 2-((3-(7-(dimetylamino)-2-((metoxycarbonyl) amino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-6-flo-4-neopentyl-1H-

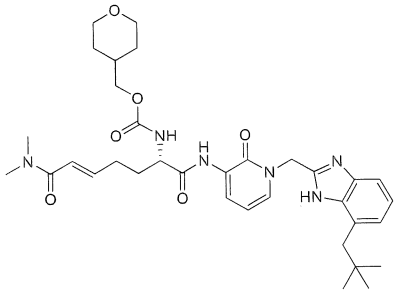
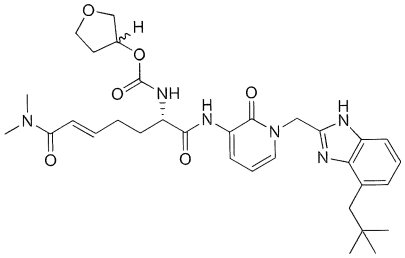
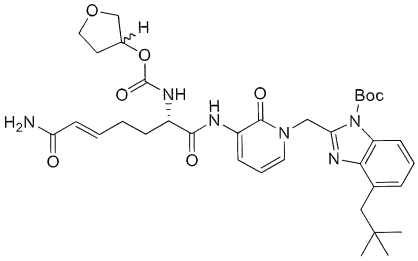
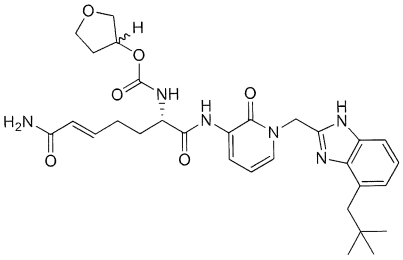
benzo[d]imidazol-1-carboxylat (130 mg, 0,194 mmol) trong DCM (4 mL) được bổ sung TFA (3,08 g, 27 mmol, 2 mL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 15°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được (S,E)-metyl (7-(dimetylamino)-1-((1-((6-flo-4-neopentyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat (Hợp chất 63) (47,2 mg, hiệu suất 36%) là chất rắn màu trắng. LCMS m/z 569,2 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,26 (s, 1H), 8,25 (dd, J = 7,2, 1,6 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 7,6, 1H), 7,55 (dd, J = 7,2, 1,6 Hz, 1H), 7,16 (dd, J = 9,2, 2,0 Hz, 1H), 6,80 (dd, J = 10,6, 2,0 Hz, 1H), 6,66-6,53 (m, 1H), 6,42-6,30 (m, 2H), 5,40 (s, 1H), 4,24 - 4,09 (m, 1H), 3,54 (s, 3H), 2,98 (s, 3H), 2,83 (s, 3H), 2,78 (s, 2H), 2,29-2,14 (m, 2H), 1,93-1,64 (m, 2H), 0,91 (s, 9H).

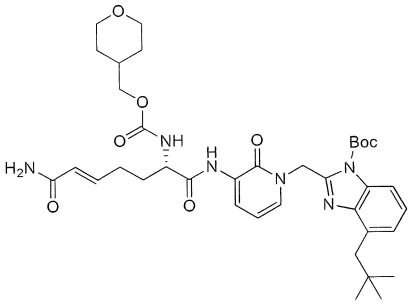
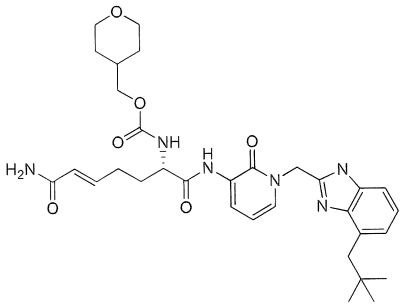
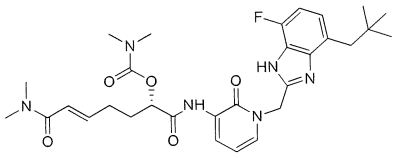
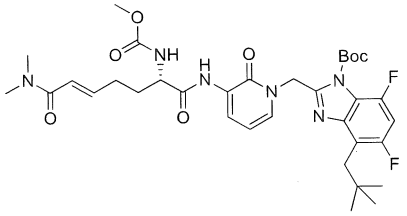
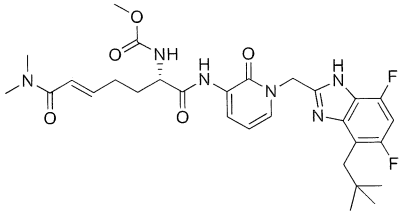
Các hợp chất sau được điều chế theo các quy trình được mô tả trong ví dụ 10 sử dụng các hợp chất trung gian thích hợp.

Hợp chất	Công thức cấu trúc	Dữ liệu LCMS
64		LCMS m/z 595,2 $(M+1)^+$
65		LCMS m/z 583,3 $(M+1)^+$

66		LCMS m/z 613,2 $(M+1)^+$
67		LCMS m/z 627,3 $(M+1)^+$
68		LCMS m/z 609,3 $(M+1)^+$
69		LCMS m/z 695,3 $(M+1)^+$
70		LCMS m/z 595,4 $(M+1)^+$

71		LCMS m/z 623,4 $(M+1)^+$
72		LCMS m/z 651,5 $(M+1)^+$.
73		LCMS m/z 523,3 $(M+1)^+$
74		LCMS m/z 551,3 $(M+1)^+$.
75		LCMS m/z 735,4 $(M+1)^+$

76		LCMS m/z 635,5 $(M+1)^+$
77		LCMS m/z 607,4 $(M+1)^+$
78		LCMS m/z 679,4 $(M+1)^+$
79		LCMS m/z 579,3 $(M+1)^+$

80		LCMS m/z 707,5 $(M+1)^+$
81		LCMS m/z 607,4 $(M+1)^+$
161		LCMS m/z 507,2 $(M+1)^+$
403		LCMS m/z 687,4 $(M+1)^+$
404		LCMS m/z 587,3 $(M+1)^+$

thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để thu được 2-((benzyloxy)metyl)-7-(2-metylprop-1-en-1-yl)benzo[d]thiazol (I-460) (3,80 g, hiệu suất 60%) là dầu màu vàng. LCMS m/z 310,1 $(M+1)^+$.

Dung dịch của 2-((benzyloxy)metyl)-7-(2-metylprop-1-en-1-yl)benzo[d]thiazol (3,80 g, 12,3 mmol) trong MeOH (40 mL) được bổ sung Pd/C (400 mg, 12,3 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 2 ngày trong môi trường khí H_2 (15 psi). Hỗn hợp phản ứng được lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được 2-((benzyloxy)-metyl)-7-isobutylbenzo[d]thiazol (I-461) (3,50 g, hiệu suất 91%) là dầu màu vàng. LCMS m/z 312,0 $(M+1)^+$.

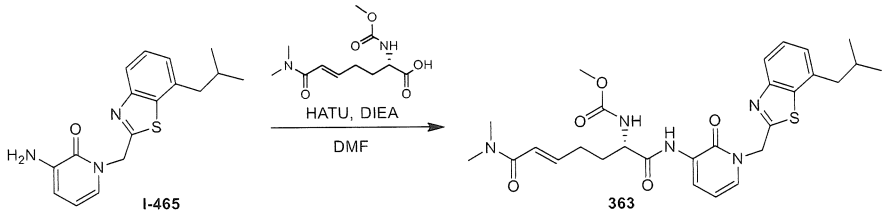
Dung dịch của 2-((benzyloxy)metyl)-7-isobutylbenzo[d]thiazol (3,50 g, 11,24 mmol) trong DCM (40 mL) được bổ sung BBr_3 (5,63 g, 22,48 mmol) ở nhiệt độ -78°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong 1,5 giờ trong môi trường khí N_2. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng nước (20 mL) ở nhiệt độ -78°C, và được chiết bằng EtOAc (30 mL × 3). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa (30 mL × 2), rửa bằng nước muối (30 mL × 2) và làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để thu được (7-isobutylbenzo[d]thiazol-2-yl)-metanol (I-462) (2,00 g, hiệu suất 80%) là dầu màu vàng. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,85 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,42 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 5,08 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 3,18-3,12 (m, 1H), 2,74 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 2,17-2,08 (m, 1H), 0,96 (d, J = 6,4 Hz, 6H).

Dung dịch của (7-isobutylbenzo[d]thiazol-2-yl)metanol (2,00 g, 9,04 mmol) và TEA (1,83 g, 18,08 mmol) trong DCM (30,0 mL) được bổ sung MsCl (1,55 g, 13,56 mmol) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 1,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước muối (20 mL) và được chiết bằng DCM (30 mL × 3). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được 3,00 g (7-isobutylbenzo[d]thiazol-2-yl)metyl metansulfonat (I-463) mà nó được sử dụng trong bước tiếp theo không cần tinh chế thêm.

Dung dịch của Et_3N (1,83 g, 18,0 mmol) và 3-nitro-1H-pyridin-2-on (1,90 g, 13,5 mmol) trong MeCN (40 mL) được bổ sung (7-isobutylbenzo[d]thiazol-2-yl)metyl metansulfonat (3,00 g, 9,02 mmol) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (60 mL) và được chiết bằng EtOAc (80 mL × 3). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (80 mL × 2), làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế phương pháp TLC điều chế để thu được 1-((7-isobutylbenzo[d]thiazol-2-yl)metyl)-3-nitropyridin-2(1H)-on (I-464) (900 mg, hiệu suất 29%) là dầu màu vàng. LCMS m/z 305,1 $(M+1)^+$.

Dung dịch của 1-((7-isobutylbenzo[d]thiazol-2-yl)metyl)-3-nitropyridin-2(1H)-on (900 mg, 2,62 mmol) trong MeOH (20 mL) được bổ sung Pd/C (100 mg, 2,62 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 0,5 giờ trong môi trường khí H_2 (15 psi). Hỗn hợp phản ứng được lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để thu được 3-amino-1-((7-isobutylbenzo[d]thiazol-2-yl)metyl)pyridin-2(1H)-on (I-465) (780 mg, hiệu suất 95%) là dầu màu vàng. LCMS m/z 314,0 $(M+1)^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,87 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,42 (t, J=7,6 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,96 (dd, J = 6,8, 1,6 Hz, 1H), 6,56 (dd, J = 7,2, 1,6 Hz, 1H), 6,13 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 5,55 (s, 2H), 4,32-4,26 (m, 2H), 2,69 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 2,13-2,06 (m, 1H), 0,92 (d, J = 6,4 Hz, 6H).

Ví dụ 51:

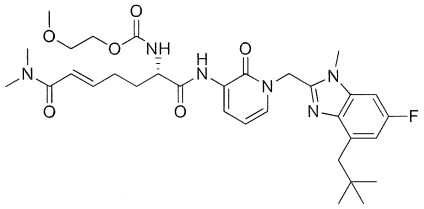


I-465 363

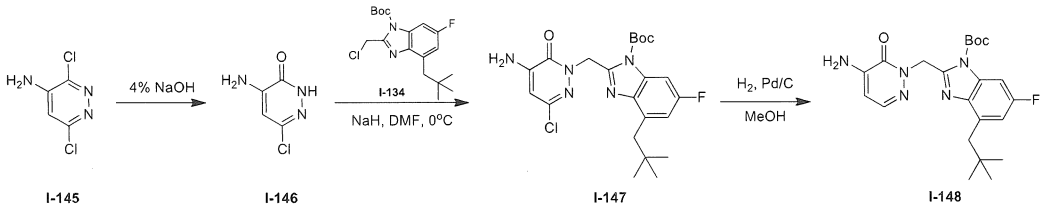
Dung dịch của axit (S,E)-7-(dimetylamino)-2-((metoxycarbonyl)amino)-7-oxohept-5-enoic (124 mg, 479 μmol) và 3-amino-1-((7-isobutylbenzo[d]thiazol-2-yl)metyl)pyridin-2(1H)-on (100 mg, 319 μmol) trong DMF (3 mL) được bổ sung HATU (146 mg, 383 μmol)

lượng) ở nhiệt độ -30°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ đó trong 30 phút. MS mong muốn được quan sát trên LCMS. Hỗn hợp được làm dừng bằng H_2O (10 mL) và được chiết bằng EtOAc / MeOH (10 : 1, 5 mL × 3). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (10 mL), làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được [(E,1S)-6-(dimetylamino)-1-[[1-[[4-(2,2-dimetylpropyl)-6-flo-1-metyl-benzimidazol-2-yl]metyl]-2-oxo-3-pyridyl]carbamoyl]-6-oxo-hex-4-enyl] N,N-dimetylcarbamat (Hợp chất 82) (15,2 mg, hiệu suất 15%) là chất rắn màu trắng nhạt. LCMS m/z 597,3 $(M+1)^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,32 (s, 1H), 8,21 (dd, J=1,5, 7,3 Hz, 1H), 7,51 (dd, J=1,5, 6,8 Hz, 1H), 7,28 (dd, J=2,3, 9,2 Hz, 1H), 6,78 (dd, J=2,2, 10,8 Hz, 1H), 6,69 - 6,57 (m, 1H), 6,41 - 6,30 (m, 2H), 5,45 (s, 2H), 5,08 (dd, J=4,6, 7,5 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 2,99 - 2,92 (m, 6H), 2,85 - 2,78 (m, 6H), 2,31 - 2,20 (m, 2H), 1,98 - 1,86 (m, 2H), 0,83 (s, 10H).

Hợp chất sau được điều chế theo các quy trình được mô tả trong ví dụ 11 sử dụng các hợp chất trung gian thích hợp.

Hợp chất	Công thức cấu trúc	Dữ liệu LCMS
83		LCMS m/z 627,4 $(M+1)^+$

Tổng hợp hợp chất trung gian I-148:

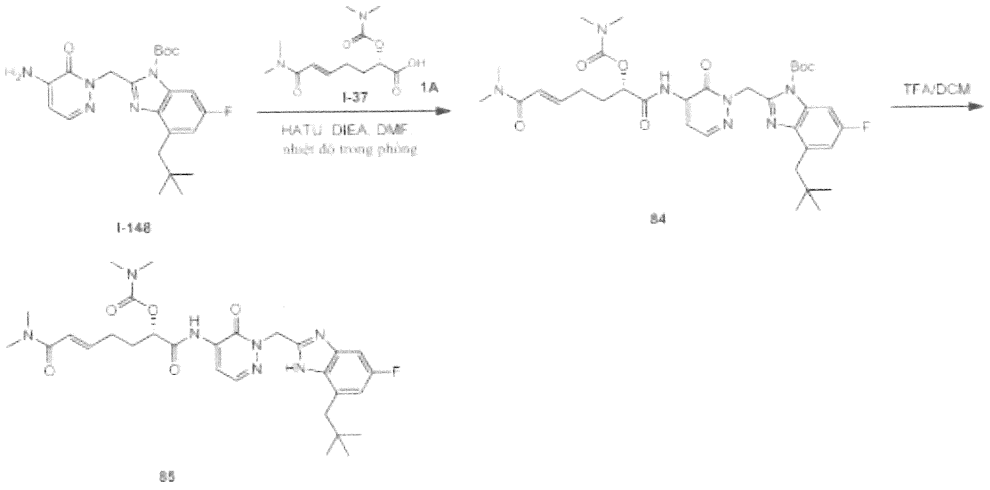


Hỗn hợp của 3,6-diclopyridazin-4-amin (6 g, 36,59 mmol, 1 đương lượng) trong dung dịch nước NaOH (100 mL, dung dịch nước 4%) được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng cách bổ sung HCl 1N cho tới khi độ pH ~ 5~6, và sau đó, được chiết bằng EtOAc (30 mL x 3). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (150 mL x 1), làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được 5-amino-3-clo-1H-pyridazin-6-on (**I-145**) (4,1 g) là dầu màu nâu, dầu này được sử dụng cho bước tiếp theo không cần tinh chế.

Dung dịch của 5-amino-3-clo-1H-pyridazin-6-on (98,44 mg, 676,35 umol, 1,2 đương lượng) trong DMF (3 mL) được bổ sung NaH (33,81 mg, 845,44 umol, độ tinh khiết 60%, 1,5 đương lượng) ở nhiệt độ -10°C, sau đó, tert-butyl 2-(clometyl)-4-(2,2-dimetylpropyl)-6-flo-benzimidazol-1-carboxylat (200,00 mg, 563,63 umol, 1 đương lượng) được bổ sung ở nhiệt độ -10°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng cách bổ sung dung dịch NH_4Cl bão hòa (3 mL) và được chiết bằng EtOAc (**2** mL x 3). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối bão hòa (**5** mL x 1), làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp TLC điều chế để thu được tert-butyl 2-[(5-amino-3-clo-6-oxo-pyridazin-1-yl)metyl]-4-(2,2-dimetylpropyl)-6-flo-benzimidazol-1-carboxylat (I-147) (0,11 g) là dầu màu vàng.

Dung dịch của tert-butyl 2-[(5-amino-3-clo-6-oxo-pyridazin-1-yl)metyl]-4-(2,2-dimetylpropyl)-6-flo-benzimidazol-1-carboxylat (I-147) (110,00 mg, 237,10 umol, 1 đương lượng) trong EtOAc (5 mL) được bổ sung Pd/C (0,1 g, 237,10 umol, độ tinh khiết 10%) trong môi trường khí N_2. Huyền phù được khử khí trong chân không và được làm sạch bằng H_2 nhiều lần. Hỗn hợp được khuấy trong môi trường khí H_2 (15 psi) ở nhiệt độ 25°C trong 1 giờ. LCMS thể hiện I-147 vẫn còn, do đó hỗn hợp được khuấy trong 3 giờ nữa trong môi trường khí H_2 15 psi ở nhiệt độ 25°C. Hỗn hợp phản ứng được lọc và dịch lọc được cô để thu được tert-butyl 2-[(5-amino-6-oxo-pyridazin-1-yl)metyl]-4-(2,2-dimetylpropyl)-6-flo-benzimidazol-1-carboxylat (I-148) (100 mg) là dầu màu vàng, dầu này được sử dụng trong bước tiếp theo không cần tinh chế.

Ví dụ 12:



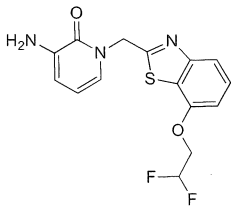
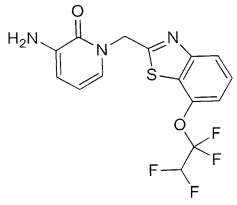
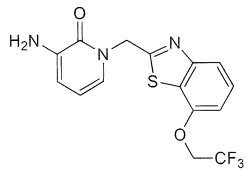
Dung dịch của tert-butyl 2-[(5-amino-6-oxo-pyridazin-1-yl)metyl]-4-(2,2-dimetylpropyl)-6-flo-benzimidazol-1-carboxylat (90 mg, 209,55 umol, 1 đương lượng) và axit (E,2S)-7-(dimetylamino)-2-(dimetylcarbamoyloxy)-7-oxo-hept-5-enoic (57,06 mg, 209,55 umol, 1 đương lượng) trong py (3 mL) được bổ sung $POCl_3$ (64,26 mg, 419,10 umol, 38,95 uL, 2 đương lượng) ở nhiệt độ -30°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ -30°C trong 0,5 giờ. Hỗn hợp được làm dừng bằng 1N HCl 0,5 mL, và được cô để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp TLC điều chế để thu được tert-butyl 2-[[5-[[(E,2S)-7-(dimetylamino)-2-(dimetylcarbamoyloxy)-7-oxo-hept-5-enoyl]amino]-6-oxo-pyridazin-1-yl]metyl]-4-(2,2-dimetylpropyl)-6-flo-benzimidazol-1-carboxylat (Hợp chất 84) (52 mg, hiệu suất 36%) là chất rắn màu trắng.

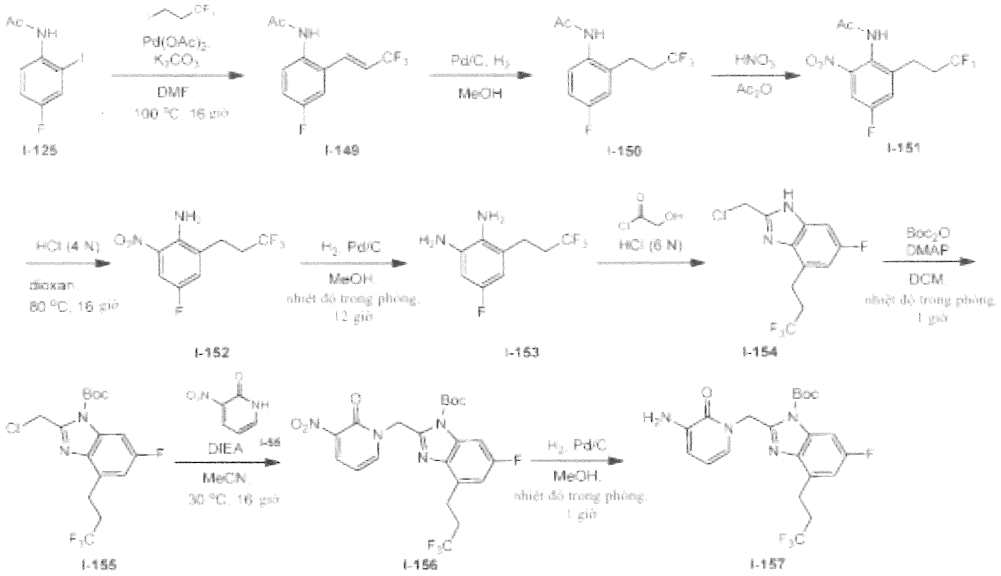
Hỗn hợp của tert-butyl 2-[[5-[[(E,2S)-7-(dimetylamino)-2-(dimetylcarbamoyloxy)-7-oxo-hept-5-enoyl]amino]-6-oxo-pyridazin-1-yl]metyl]-4-(2,2-dimetylpropyl)-6-flo-benzimidazol-1-carboxylat (48,00 mg, 70,20 umol, 1 đương lượng), TFA (320,17 mg, 2,81 mmol, 207,90 uL, 40 đương lượng) trong DCM (1 mL) được khử khí và được làm sạch bằng N_2 trong 3 lần, và sau đó, hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 1 giờ trong môi trường khí N_2. Hỗn hợp được cô để thu được muối [(E,1S)-6-(dimetylamino)-1-[[2-[[7-(2,2-dimetylpropyl)-5-flo-1H-benzimidazol-2-yl]metyl]-3-oxo-

giờ. Hỗn hợp được cô dưới áp suất giảm để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để thu được 1-((7-((2,4-diflobenzyl)oxy)benzo[d]thiazol-2-yl)metyl)-3-nitropyridin-2(1H)-on (I-471) (300 mg) là chất rắn màu vàng. LCMS m/z 430 $(M+1)^+$.

Dung dịch của 1-((7-((2,4-diflobenzyl)oxy)benzo[d]thiazol-2-yl)metyl)-3-nitropyridin-2(1H)-on (300 mg, 698,6 µmol) trong MeOH (10 mL) được bổ sung Pd/C (10%, 30 mg) trong môi trường khí N_2. Huyền phù được khử khí trong chân không và được làm sạch bằng H_2 ba lần. Hỗn hợp được khuấy trong môi trường khí H_2 (15 psi) ở nhiệt độ 30°C trong 20 phút. Huyền phù tạo ra được lọc và dịch lọc được cô để thu được 3-amino-1-((7-((2,4-diflobenzyl)oxy)benzo[d]thiazol-2-yl)metyl)pyridin-2(1H)-on (I-472) (120 mg) là chất rắn màu vàng. LCMS m/z 400 $(M+1)^+$.

Các hợp chất trung gian sau được điều chế theo các quy trình được mô tả trong quy trình tổng hợp I-472 sử dụng các chất phản ứng thích hợp.

Hợp chất	Công thức cấu trúc	Dữ liệu LCMS
I-473		LCMS m/z 338,0 $(M+1)^+$
I-474		LCMS m/z 373,9 $(M+1)^+$
I-475		LCMS m/z 356,1 $(M+1)^+$



Dung dịch của N-(4-flo-2-iodo-phenyl)axetamit (20,0 g, 71,7 mmol) trong DMF (20 mL) được bổ sung $Pd(OAc)_2$ (322 mg, 1,43 mmol), K_2CO_3 (34,7 g, 251 mmol) và 1,1,1-triflo-3-iodopropan (48,2 g, 215 mmol, 25,2 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 110°C trong 36 giờ trong môi trường khí N_2. Hỗn hợp được pha loãng bằng nước (200 mL). Hỗn hợp thu được được chiết bằng EtOAc (200 mL x 2). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (100 × 2 mL), làm khô trên Na_2SO_4 khan và được cô để thu được phần còn lại. Phần còn lại được nghiền với (Ete dầu hỏa/EtOAc = 20/1, 100 mL) để thu được N-[4-flo-2-[(E)-3,3,3-trifloprop-1-enyl] phenyl]axetamit (I-149) (13,5 g, hiệu suất 57%) là chất rắn màu vàng nhạt. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,53 (dd, J = 8,8, 5,3 Hz, 1H), 7,24-7,16 (m, 2H), 7,14-7,07 (m, 2H), 6,16 (m, 1H), 2,23 (s, 3H).

Dung dịch của N-[4-flo-2-[(E)-3,3,3-trifloprop-1-enyl]phenyl]axetamit (13,5 g, 41,0 mmol) trong MeOH (80 mL) được bổ sung Pd/C ẩm (0,1 g, độ tinh khiết 10%). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 15°C trong 12 giờ trong môi trường khí H_2 (15 psi). Huyền phù tạo ra được lọc và dịch lọc được cô để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế

bằng phương pháp sắc ký trên silicagel để thu được N-[4-flo-2-(3,3,3-triflopropyl)phenyl]axetamit (I-150) (12 g) là chất rắn màu vàng nhạt.

Dung dịch của N-[4-flo-2-(3,3,3-triflopropyl)phenyl]axetamit (5,5 g, 22,1 mmol) trong Ac_2O (15 mL) được bổ sung HNO_3 (4,28 g, 44,1 mmol, 3,06 mL, độ tinh khiết 65%) từng giọt ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 15 phút. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 12°C trong 6 giờ. Hỗn hợp được pha loãng bằng nước (40 mL) và được chiết bằng EtOAc (40 mL × 2). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa (40 mL × 2) và nước muối (60 mL) lần lượt, làm khô trên Na_2SO_4 khan và được cô để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký trên silicagel để thu được N-[4-flo-2-nitro-6-(3,3,3-triflopropyl)phenyl]axetamit (I-151) (3,4 g, hiệu suất 47%) là chất rắn màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,02 (s, 1H), 7,66 (dd, J = 7,5, 2,9 Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 8,3, 2,9 Hz, 1H), 2,97-2,88 (m, 2H), 2,54-2,41 (m, 2H), 2,25 (s, 3H).

Dung dịch của N-[4-flo-2-nitro-6-(3,3,3-triflopropyl)phenyl]axetamit (2,90 g, 8,87 mmol) trong H_2O (20 mL)/dioxan (20 mL) được bổ sung HCl đặc (18,4 g, 171 mmol, 18,0 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 14 giờ trong môi trường khí N_2. Hỗn hợp được pha loãng bằng nước (60 mL). Hỗn hợp thu được được chiết bằng EtOAc (60 mL × 2). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (60 mL × 2) và dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa (60 mL × 2) lần lượt, làm khô trên Na_2SO_4 khan và được cô để thu được 4-flo-2-nitro-6-(3,3,3-triflopropyl)anilin (I-152) (2,5 g) là dầu màu nâu. Phần còn lại được sử dụng trong bước tiếp theo không cần tinh chế thêm. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,83 (dd, J = 8,8, 2,9 Hz, 1H), 7,13 (dd, J = 8,1, 2,9 Hz, 1H), 6,23-5,90 (m, 2H), 2,91-2,78 (m, 2H), 2,56-2,38 (m, 2H).

Dung dịch của 4-flo-2-nitro-6-(3,3,3-triflopropyl)anilin (2,50 g, 9,91 mmol) trong MeOH (25 mL) được bổ sung Pd/C (0,2 g, độ tinh khiết 10%). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 15°C trong 12 giờ trong môi trường khí H_2 (15 psi). Huyền phù tạo ra được lọc và dịch lọc được cô để thu được 5-flo-3-(3,3,3-triflopropyl) benzen-1,2-diamin (I-153) (2,2 g) là dầu màu nâu. Phần còn lại được sử dụng trong bước tiếp theo không cần tinh chế. ^{1}H NMR

(400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,51-6,23 (m, 2H), 3,24 (br. s., 4H), 2,82-2,68 (m, 2H), 2,50-2,26 (m, 2H).

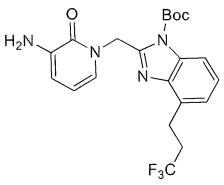
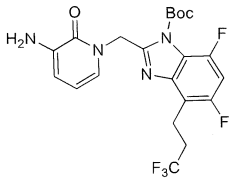
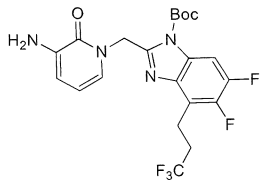
Hỗn hợp của 5-flo-3-(3,3,3-triflopropyl)benzen-1,2-diamin (1,20 g, 5,40 mmol) và axit 2-cloaxetic (612 mg, 6,48 mmol, 729 µL) trong HCl (6 M, 12 mL) được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong 6 giờ. Hỗn hợp được làm dừng bằng $NH_3{\cdot}H_2O$ (40 mL). Dung dịch tạo ra được chiết bằng EtOAc (50 mL × 2). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (50 mL), làm khô trên Na_2SO_4 khan và được cô để thu được 2-(clometyl)-6-flo-4-(3,3,3-triflo propyl)-1H-benzimidazol (I-154) (1,5 g, hiệu suất 79%) là dầu màu nâu. Phần còn lại được sử dụng trong bước tiếp theo không cần tinh chế. LCMS m/z 281,0 $(M+1)^+$.

Dung dịch của 2-(clometyl)-6-flo-4-(3,3,3-triflopropyl)-1H-benzimidazol (1,50 g, 4,28 mmol) và DMAP (522 mg, 4,28 mmol) trong DCM (20 mL) được bổ sung Boc_2O (933 mg, 4,28 mmol, 982 µL) theo các phần. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 15°C trong 1 giờ. Dung dịch tạo ra được cô để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký trên silic dioxit để thu được tert-butyl 2-(clometyl)-6-flo-4-(3,3,3-triflopropyl)benzimidazol-1-carboxylat (I-155) (1,2 g, hiệu suất 63%) là dầu màu vàng nhạt. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,61 (dd, J = 9,2, 2,3 Hz, 1H), 6,95 (dd, J = 9,9, 1,9 Hz, 1H), 5,04 (s, 2H), 3,30-3,22 (m, 2H), 2,69-2,54 (m, 2H), 1,74 (s, 9H).

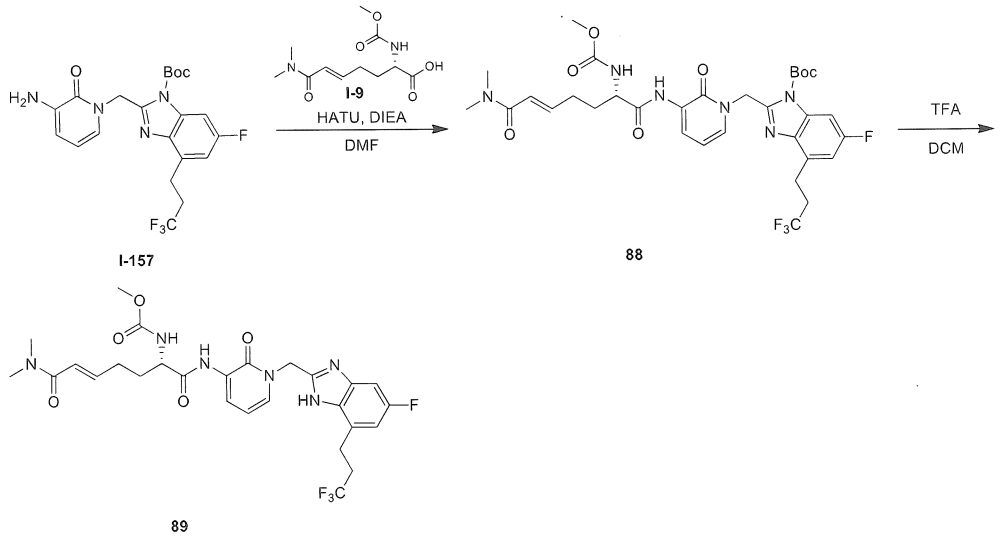
Dung dịch của tert-butyl 2-(clometyl)-6-flo-4-(3,3,3-triflopropyl)benzimi dazol-1-carboxylat (1,20 g, 2,68 mmol) và 3-nitropyridin-2(1H)-on (450 mg, 3,21 mmol) trong MeCN (10 mL) được bổ sung DIEA (692 mg, 5,36 mmol, 933 µL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 30°C trong 14 giờ. Dung dịch tạo ra được cô để thu được phần còn lại. Phần còn lại được nghiền với (H_2O/etyl axetat = 5/1, 24 mL) để thu được tert-butyl 6-flo-2-[(3-nitro-2-oxo-1-pyridyl)metyl]-4-(3,3,3-triflopropyl)benzimidazol-1-carboxylat (I-156) (0,7 g, hiệu suất 51%) là chất rắn màu tía nhạt. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,54 (dd, J = 7,7, 2,1 Hz, 1H), 8,28 (dd, J = 6,7, 2,0 Hz, 1H), 7,53 (dd, J = 9,3, 2,4 Hz, 1H), 7,22 (dd, J = 10,4, 2,4 Hz, 1H), 6,58-6,54 (m, 1H), 5,72 (s, 2H), 3,04-2,94 (m, 2H), 2,65-2,54 (m, 2H), 1,70 (s, 9H).

Dung dịch của tert-butyl 6-flo-2-[(3-nitro-2-oxo-1-pyridyl)metyl]-4-(3,3,3-triflopropyl)benzimidazol-1-carboxylat (0,7 g, 1,37 mmol) trong etyl axetat (20 mL) được bổ sung Pd/C ẩm (70 mg, độ tinh khiết 10%). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 15°C trong 1 giờ trong môi trường khí H_2 (15 psi). Hỗn hợp được lọc và dịch lọc được cô để thu được tert-butyl 2-[(3-amino-2-oxo-1-pyridyl)metyl]-6-flo-4-(3,3,3-triflopropyl) benzimidazol-1-carboxylat (I-157) (0,65 g, hiệu suất 99%) là chất rắn màu nâu nhạt. LCMS m/z 455,3 $(M+1)^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,50 (dd, J = 9,2, 2,4 Hz, 1H), 6,87 (dd, J = 9,9, 2,4 Hz, 1H), 6,76 (dd, J = 6,8, 1,6 Hz, 1H), 6,62 (dd, J = 7,2, 1,6 Hz, 1H), 6,14 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 5,59 (s, 2H), 4,20 (s, 2H), 3,14-3,01 (m, 2H), 2,56-2,41 (m, 2H), 1,72 (s, 9H).

Các hợp chất trung gian sau được điều chế theo các quy trình được mô tả trong quy trình tổng hợp I-157 sử dụng các chất phản ứng thích hợp.

Hợp chất	Công thức cấu trúc	Dữ liệu LCMS
I-158		LCMS m/z 337,1 (M-100+1)$^+$
I-159		LCMS m/z 373,1 (M-100+1)$^+$
I-529		LCMS m/z 373,1 (M-100+1)$^+$

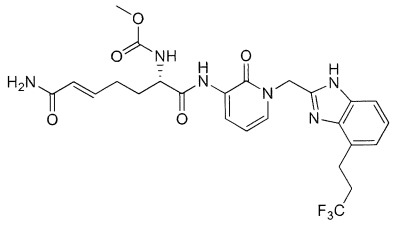
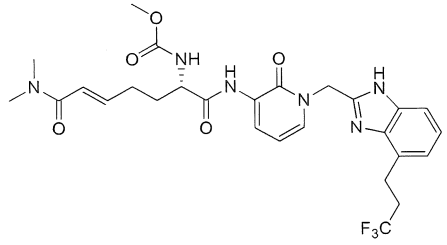
Ví dụ 13:

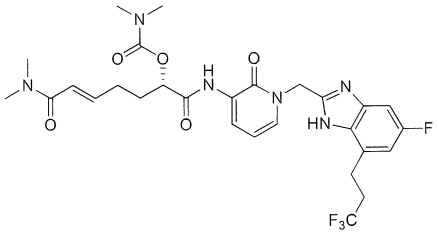
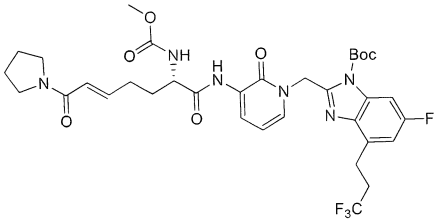
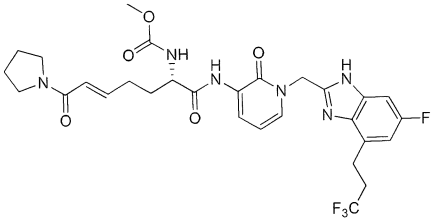
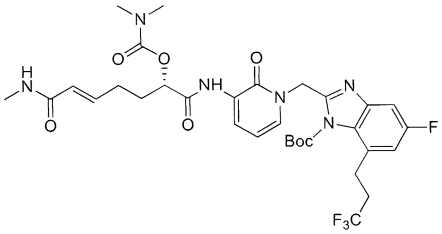
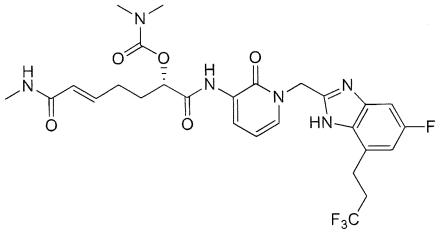


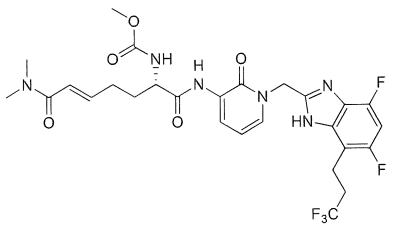
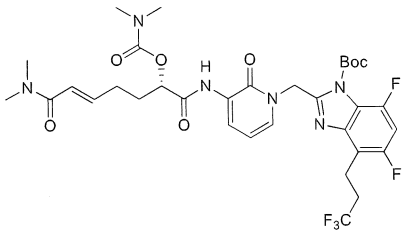
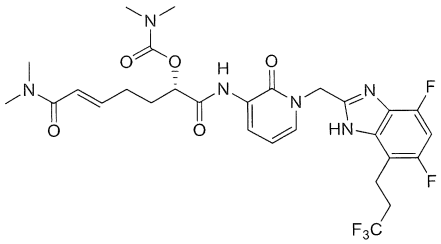
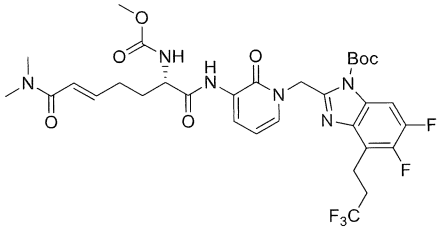
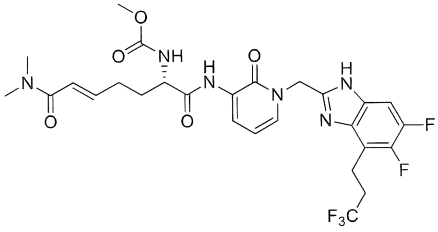
Dung dịch của tert-butyl 2-[(3-amino-2-oxo-1-pyridyl)metyl]-6-flo-4-(3,3,3-triflopropyl)benzimidazol-1-carboxylat (30 mg, 62,7 µmol) và axit (E,2S)-7-(dimetylamino)-2-(metoxycarbonylamino)-7-oxo-hept-5-enoic (19,4 mg, 75,3 µmol) trong DMF (1 mL) được bổ sung HATU (28,6 mg, 75,3 µmol), DIEA (16,2 mg, 125 µmol, 21,9 µL) lần lượt. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 30°C trong 16 giờ. Hỗn hợp được pha loãng bằng nước (40 mL). Hỗn hợp thu được được chiết bằng EtOAc (30 mL × 2). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (60 × 3 mL), làm khô trên Na_2SO_4 khan và được cô để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký trên silicagel để thu được tert-butyl 2-[[3-[[(E,2S)-7-(dimetylamino)-2-(metoxycarbonylamino)-7-oxo-hept-5-enoyl]amino]-2-oxo-1-pyridyl]metyl]-6-flo-4-(3,3,3-triflopropyl)benzimidazol-1-carboxylat (Hợp chất 88) (24,9 mg, hiệu suất 57%) là chất rắn màu trắng. LCMS m/z 695,2 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,43 (s, 1H), 7,45 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,00-6,85 (m, 1H), 6,90 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,74-6,61 (m, 2H), 6,37 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 5,84-5,69 (m, 1H), 5,58-5,46 (m, 2H), 4,81 (s, 2H), 3,34 (br. s., 1H), 2,70 (s, 3H), 2,21-2,09 (m, 5H), 2,00 (s, 3H), 1,85-1,71 (m, 2H), 1,45-1,31 (m, 2H), 1,03 (d, J=5,3 Hz, 2H), 0,88-0,83 (m, 1H), 0,86 (s, 7H), 0,88-0,81 (m, 1H).

Dung dịch của tert-butyl 2-[[3-[[(E,2S)-7-(dimetylamino)-2-(metoxycarbonylamino)-7-oxo-hept-5-enoyl]amino]-2-oxo-1-pyridyl]metyl]-6-flo-4-(3,3,3-triflopropyl)benzimidazol-1-carboxylat (0,120 g, 173 µmol) trong DCM (6 mL) được bổ sung TFA (3,08 g, 27,0 mmol, 2 mL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 10°C trong 1 giờ. Hỗn hợp được cô để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế và phương pháp SFC điều chế để thu được metyl N-[(E,1S)-6-(dimetylamino)-1-[[1-[[5-flo-7-(3,3,3-triflopropyl)-1H-benzimidazol-2-yl]metyl]-2-oxo-3-pyridyl]carbamoyl]-6-oxo-hex-4-enyl]carbamat (Hợp chất 89) (41,2 mg, hiệu suất 67%) là chất rắn màu trắng. LCMS m/z 595,2 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,27 (s, 1H), 8,25 (dd, J = 7,4, 1,6 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,57 (dd, J = 6,9, 1,6 Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,00 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,68-6,53 (m, 1H), 6,43-6,29 (m, 2H), 5,40 (s, 2H), 4,28-4,07 (m, 1H), 3,54 (s, 3H), 3,16-3,06 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,83 (s, 3H), 2,77-2,63 (m, 2H), 2,30-2,16 (m, 2H), 1,94-1,65 (m, 2H).

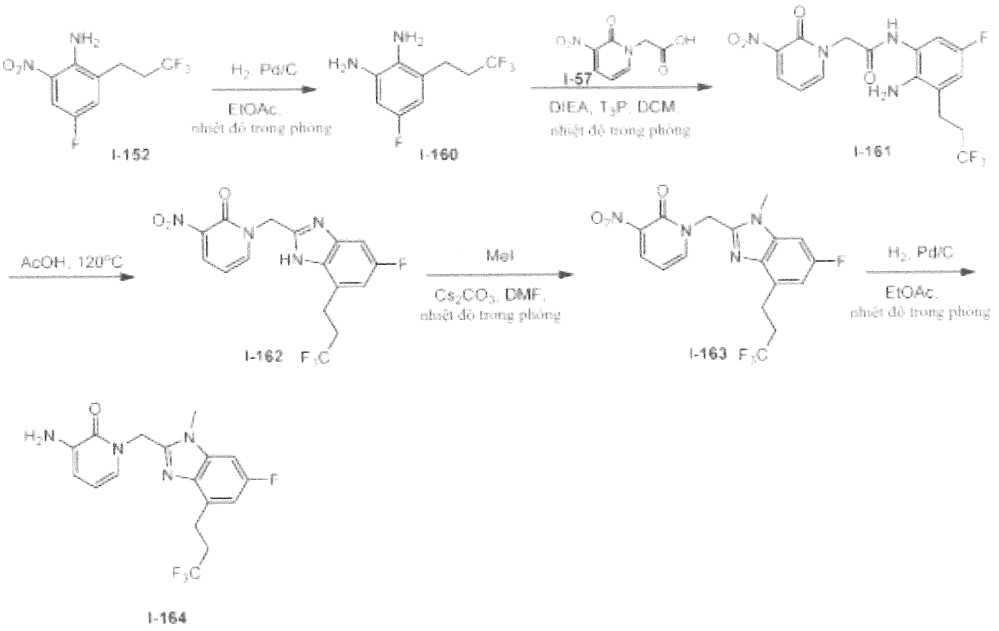
Các hợp chất sau được điều chế theo các quy trình được mô tả trong ví dụ tổng hợp 13 sử dụng các hợp chất trung gian thích hợp.

Hợp chất	Công thức cấu trúc	Dữ liệu LCMS
90		LCMS m/z 549,3 $(M+1)^+$.
91		LCMS m/z 577,4 $(M+1)^+$.

92		LCMS m/z 609,2 $(M+1)^+$
93		LCMS m/z 721,3 $(M+1)^+$
94		LCMS m/z 621,2 $(M+1)^+$
95		LCMS m/z 595,2 $(M+1-100)^+$
96		LCMS m/z 595,2 $(M+1)^+$

97		LCMS m/z 612,2 $(M+1)^+$
98		LCMS m/z 727,3 $(M+1)^+$
99		LCMS m/z 627,3 $(M+1)^+$
405		LCMS m/z 713,3 $(M+1)^+$
406		LCMS m/z 613,3 $(M+1)^+$

Tổng hợp hợp chất trung gian I-164:



Dung dịch của 4-flo-2-nitro-6-(3,3,3-triflopropyl)anilin (1,5 g, 5,95 mmol) trong EtOAc (40 mL) được bổ sung Pd/C (0,5 g, độ tinh khiết 10%) trong môi trường khí N_2. Huyền phù được khử khí trong chân không và được làm sạch bằng H_2 nhiều lần. Hỗn hợp được khuấy trong môi trường khí H_2 (15 psi) ở nhiệt độ 25°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc và dịch lọc được cô trong chân không để thu được 5-flo-3-(3,3,3-triflopropyl)benzen-1,2-diamin (I-160) (1,35 g) là dầu màu vàng.

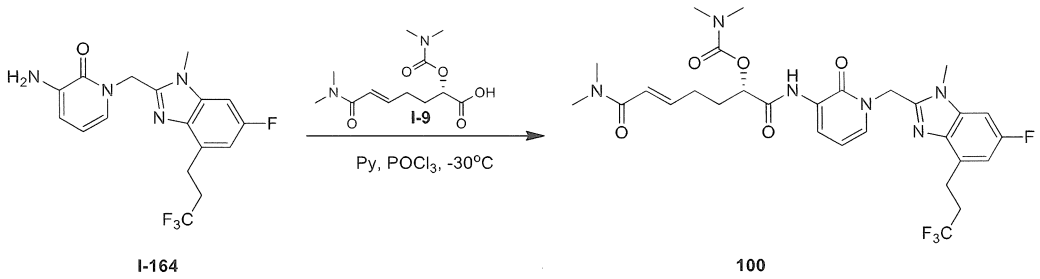
Hỗn hợp của 5-flo-3-(3,3,3-triflopropyl)benzen-1,2-diamin (0,45 g, 2,03 mmol), axit 2-(3-nitro-2-oxo-1-pyridyl)axetic (300,97 mg, 1,52 mmol) và DIEA (523,53 mg, 4,05 mmol) trong DCM (5 mL) được bổ sung T_3P (1,93 g, 3,04 mmol, độ tinh khiết 50%) ở nhiệt độ 30°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 30°C trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung H_2O (10 mL), và sau đó, được chiết bằng DCM (5 mL*2). Pha hữu cơ kết hợp được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cô trong chân không để thu được N-[2-amino-5-flo-3-(3,3,3-triflopropyl)phenyl]-2-(3-nitro-2-oxo-1-pyridyl)axetamit (I-161) (0,67 g) là dầu màu nâu.

Hỗn hợp phản ứng của N-[2-amino-5-flo-3-(3,3,3-triflopropyl)phenyl]-2-(3-nitro-2-oxo-1-pyridyl)axetamit (0,67 g, 1,67 mmol) trong AcOH (6 mL) được khuấy ở nhiệt độ 120°C trong 11 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không để thu được chất rắn màu nâu. Phần còn lại được rửa bằng ete dầu hỏa (20 mL) để thu được 1-[[5-flo-7-(3,3,3-triflopropyl)-1H-benzimidazol-2-yl]metyl]-3-nitro-pyridin-2-on (I-162) (0,6 g) là dầu màu nâu.

Hỗn hợp của 1-[[5-flo-7-(3,3,3-triflopropyl)-1H-benzimidazol-2-yl]metyl]-3-nitro-pyridin-2-on (200 mg, 520,45 umol) và Cs_2CO_3 (339,14 mg, 1,04 mmol) trong DMF (3 mL) được bổ sung MeI (147,74 mg, 1,04 mmol) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng cách bổ sung NH_4Cl bão hòa (20 mL), và được chiết bằng etyl axetat (5 mL*3). Pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (20 mL*1), làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cô trong chân không. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để thu được 1-[[6-flo-1-metyl-4-(3,3,3-triflopropyl)benzimidazol-2-yl]metyl]-3-nitro-pyridin-2-on (I-163) (0,15 g, hiệu suất 56%) là chất rắn màu vàng nhạt.

Dung dịch của 1-[[6-flo-1-metyl-4-(3,3,3-triflopropyl)benzimidazol-2-yl]metyl]-3-nitro-pyridin-2-on (0,15 g, 376,59 umol) trong EtOAc (10 mL) được bổ sung Pd/C (0,2 g, độ tinh khiết 10%) trong môi trường khí N_2. Huyền phù được khử khí trong chân không và được làm sạch bằng H_2 nhiều lần. Hỗn hợp được khuấy trong môi trường khí H_2 (15 psi) ở nhiệt độ 25°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc và dịch lọc được cô trong chân không để thu được 3-amino-1-[[6-flo-1-metyl-4-(3,3,3-triflopropyl)benzimidazol-2-yl]metyl]pyridin-2-on (I-164) (150 mg) là dầu màu nâu. LCMS m/z 369,3 $(M+1)^+$.

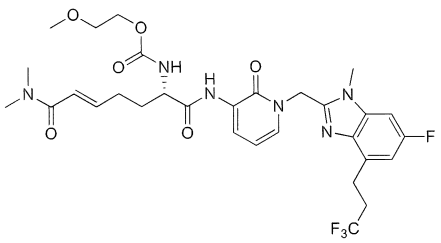
Ví dụ 14:



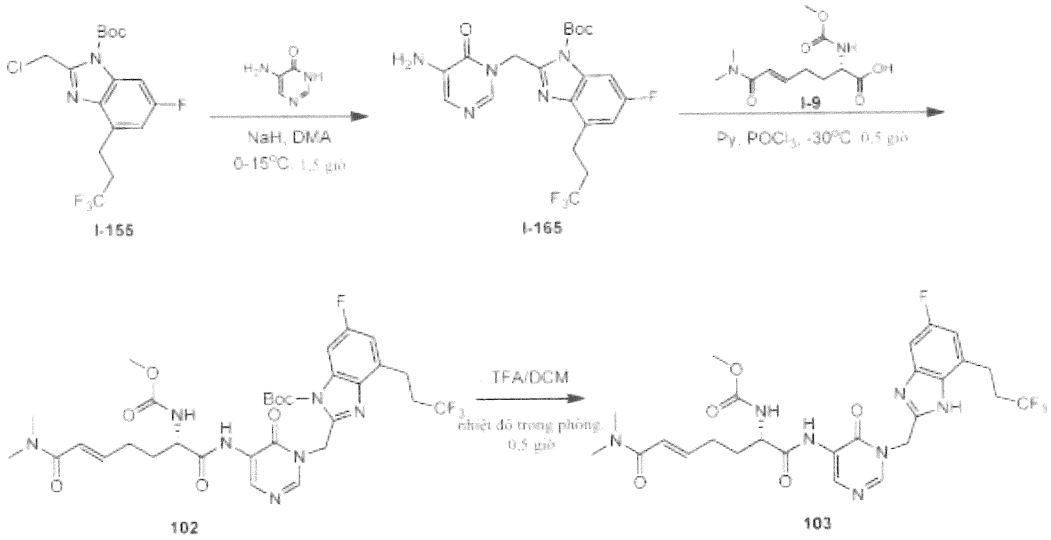
Hỗn hợp của 3-amino-1-[[6-flo-1-metyl-4-(3,3,3-triflopropyl)benzimidazol-2-yl]metyl]pyridin-2-on (65 mg, 176,47 umol) và axit (E,2S)-7-(dimetylamino)-2-(dimetylcarbamoyloxy)-7-oxo-hept-5-enoic (52,86 mg, 194,12 umol) trong Py (2 mL) được làm lạnh xuống nhiệt độ -30°C, sau đó, $POCl_3$ (54,12 mg, 352,95 umol) được bổ sung từng giọt ở nhiệt độ -30°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ -30°C trong 0,5 giờ. TLC cho thấy phản ứng được phản ứng hầu hết. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng cách bổ sung dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa (10 mL), và được chiết bằng etyl axetat (5 mL*2). Pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (10 mL*1), làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cô trong chân không. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp TLC điều chế để thu được [(E,1S)-6-(dimetylamino)-1-[[1-[[6-flo-1-metyl-4-(3,3,3-triflopropyl)benzimidazol-2-yl]metyl]-2-oxo-3-pyridyl]carbamoyl]-6-oxo-hex-4-enyl] N,N-dimetylcarbamat (Hợp chất 100) (23,6 mg, hiệu suất 20%) là gôm màu nâu. LCMS m/z 623,4 $(M+1)^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,33 (d, *J*=16,75 Hz, 1 H) 8,22 (dd, *J*=7,34, 1,71 Hz, 1 H) 7,57 (d, *J*=6,36 Hz, 1 H) 7,36 (dd, *J*=9,17, 2,20 Hz, 1 H) 7,01 (dd, *J*=10,70, 2,14 Hz, 1 H) 6,58 - 6,69 (m, 1 H) 6,31 - 6,43 (m, 2 H) 5,46 (s, 2 H) 5,05 - 5,12 (m, 1 H) 3,87 (s, 3 H) 3,05 - 3,13 (m, 2 H) 3,01 (br d, *J*=6,48 Hz, 1 H) 2,91 - 2,98 (m, 4 H) 2,78 - 2,86 (m, 6 H) 2,65 - 2,73 (m, 3 H) 2,21 - 2,35 (m, 2 H) 1,82 - 2,02 (m, 2 H).

Hợp chất sau được điều chế theo các quy trình được mô tả trong ví dụ tổng hợp 14 bằng cách sử dụng các hợp chất trung gian thích hợp.

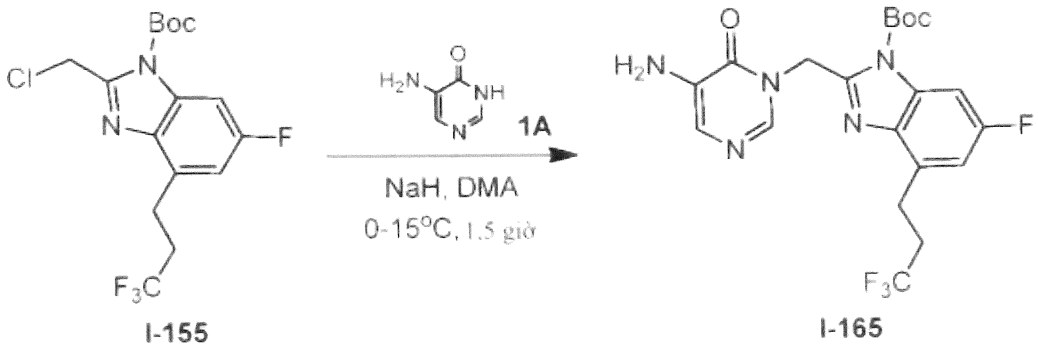
Hợp chất	Công thức cấu trúc	Dữ liệu LCMS

101		LCMS m/z 653,3 $(M+1)^+$

Ví dụ 15:



Bước 1: Tổng hợp tert-butyl 2-[(5-amino-6-oxo-pyrimidin-1-yl)metyl]-6-flo-4-(3,3,3-triflopropyl)benzimidazol-1-carboxylat (I-165)



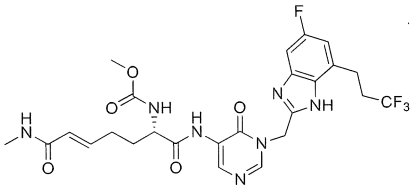
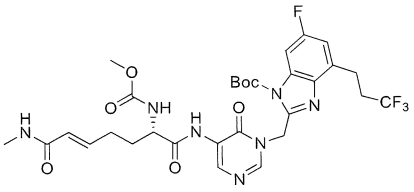
Hỗn hợp của 5-amino-1H-pyrimidin-6-on (87,54 mg, 787,89 umol) trong DMA (3 mL) được làm lạnh xuống nhiệt độ 0°C, sau đó, NaH (52,53 mg, 1,31 mmol, độ tinh khiết 60%) được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 30 phút. Sau đó, tert-butyl 2-(clometyl)-6-flo-4-(3,3,3-triflopropyl)benzimidazol-1-carboxylat (250 mg, 656,57 umol) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng cách bổ sung H_2O (20 mL), và được chiết bằng etyl axetat (10 mL*3). Pha hữu cơ kết hợp được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cô trong chân không. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp TLC điều chế để thu được tert-butyl 2-[(5-amino-6-oxo-pyrimidin-1-yl)metyl]-6-flo-4-(3,3,3-triflopropyl)benzimidazol-1-carboxylat (I-165) (70 mg, hiệu suất 20%) là chất rắn màu vàng nhạt. LCMS m/z 456,3 $(M+1)^+$.

Hỗn hợp của tert-butyl 2-[(5-amino-6-oxo-pyrimidin-1-yl)metyl]-6-flo-4-(3,3,3-triflopropyl)benzimidazol-1-carboxylat (55,00 mg, 120,77 umol) và axit (E,2S)-7-(dimetylamino)-2-(metoxycarbonylamino)-7-oxo-hept-5-enoic (37,43 mg, 144,93 umol) trong Py (1 mL) được làm lạnh xuống nhiệt độ -30°C, sau đó, $POCl_3$ (55,55 mg, 362,31 umol, 33,67 uL) được bổ sung từng giọt ở nhiệt độ -30°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ -30°C trong 0,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng cách bổ sung dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa (20 mL), và được chiết bằng etyl axetat (5 mL*3). Pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng HCl (1 N) (10 mL*1) và nước muối (10 mL*1), làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cô trong chân không. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp TLC điều chế để thu được tert-butyl 2-[[5-[[(E,2S)-7-(dimetylamino)-2-(metoxycarbonylamino)-7-oxo-hept-5-enoyl]amino]-6-oxo-pyrimidin-1-yl]metyl]-6-flo-4-(3,3,3-triflopropyl)benzimidazol-1-carboxylat (Hợp chất 102) (30,0 mg, hiệu suất 33%) là chất rắn màu trắng. LCMS m/z 696,2 $(M+1)^+$.

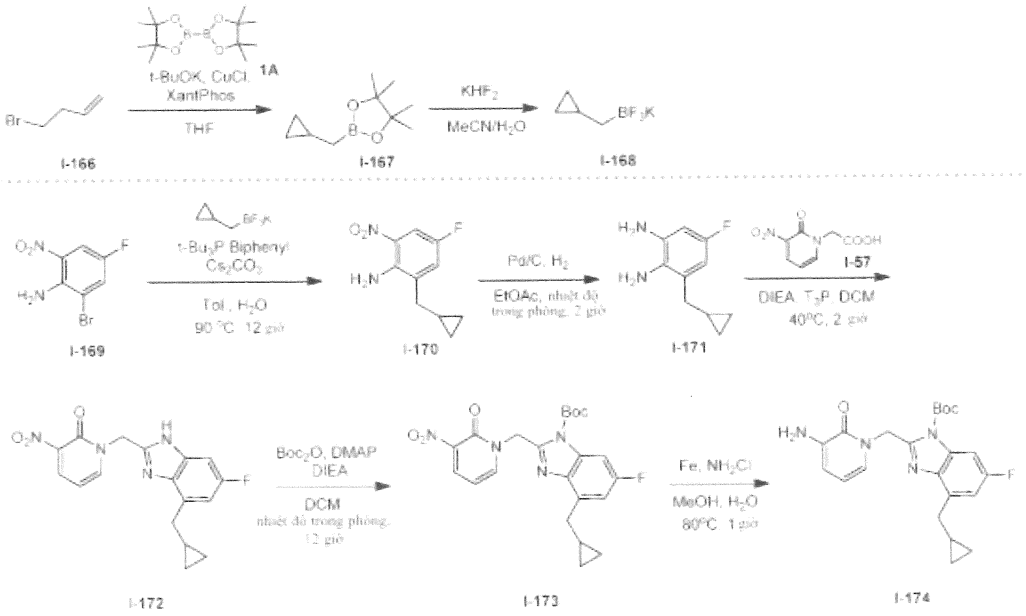
Hỗn hợp của tert-butyl 2-[[5-[[(E,2S)-7-(dimetylamino)-2-(metoxycarbonylamino)-7-oxo-hept-5-enoyl]amino]-6-oxo-pyrimidin-1-yl]metyl]-6-flo-4-(3,3,3-triflopropyl)benzimidazol-1-carboxylat (27,0 mg, 36,30 umol) trong DCM (0,6 mL) được bổ sung TFA (308,00 mg, 2,70 mmol, 0,2 mL) ở nhiệt độ 20°C. Sau đó, phản ứng được

khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 0,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm khô bằng cách phun khí N_2. Dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa lạnh được bổ sung để điều chỉnh độ pH của hỗn hợp tới ~8. Hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat (5 mL*3). Pha hữu cơ kết hợp được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cô trong chân không để thu được metyl N-[(E,1S)-6-(dimetylamino)-1-[[1-[[5-flo-7-(3,3,3-triflopropyl)-1H-benzimidazol-2-yl]metyl]-6-oxo-pyrimidin-5-yl]carbamoyl]-6-oxo-hex-4-enyl]carbamat (Hợp chất 103) (19,5 mg, hiệu suất 88%) là chất rắn màu vàng nhạt. LCMS m/z 596,2 $(M+1)^+$.

Các hợp chất sau được điều chế theo các quy trình được mô tả trong ví dụ tổng hợp 15 bằng cách sử dụng các hợp chất trung gian thích hợp.

Hợp chất	Công thức cấu trúc	Dữ liệu LCMS
400		LCMS m/z 582,0 $(M+1)^+$
397		LCMS m/z 682,2 (M-100+1)$^+$

Tổng hợp hợp chất trung gian I-174:



Dung dịch của 4-bromobut-1-en (50 g, 370 mmol) và 4,4,5,5-tetrametyl-2-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,3,2-dioxaborolan (106 g, 418,5 mmol) trong THF (500 mL) được bổ sung CuCl (1,83 g, 18,52 mmol) và Xantphos (10,72 g, 18,5 mmol). t-BuOK (49,9 g, 444,4 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp ở nhiệt độ 0 đến 30°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 30°C trong 12 giờ. Huyền phù tạo ra được lọc và dịch lọc được cô để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để thu được 2-(xyclopropylmetyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (I-167) (70,0 g) là dầu không màu.

Dung dịch của 2-(xyclopropylmetyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (120 g, 659 mmol) trong MeCN (600 mL) và H_2O (200 mL) được bổ sung KHF_2 (103 g, 1,32 mol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 30°C trong 12 giờ. Hỗn hợp được lọc và dịch lọc được cô tới khoảng 300 mL. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 30°C trong 30 phút và sau đó, lọc để thu được chất rắn màu trắng, rửa bằng MeCN (30 mL × 2) để thu được

xyclopropylmetyl(triflo)boron; kali hydrua (I-168) (26 g, hiệu suất 24%) là chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6+D_2O) δ 0,5-0,49 (m, 1H), 0,17-0,14 (m, 2H), 0,05-0,04 (m, 2H), 0,22-0,21 (m, 2H).

Dung dịch của 2-bromo-4-flo-6-nitro-anilin (5 g, 21,28 mmol) và xyclopropylmetyl(triflo)boron; kali hydrua (8,62 g, 53,19 mmol) trong Tol. (50 mL) và H_2O (5 mL) được bổ sung [2-(2-aminophenyl)phenyl]-clo-paladi;tritert-butylphosphan (545,09 mg, 1,06 mmol) và Cs_2CO_3 (13,86 g, 42,55 mmol) trong môi trường khí N_2. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 90°C trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc và dịch lọc được cô. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để thu được 2-(xyclopropylmetyl)-4-flo-6-nitro-anilin (I-170) (1,6 g, hiệu suất 33%) là chất rắn màu vàng.

Dung dịch của 2-(xyclopropylmetyl)-4-flo-6-nitro-anilin (1 g, 4,76 mmol) trong EtOAc (10 mL) được bổ sung Pd/C (10%, 100 mg) trong môi trường khí N_2. Huyền phù được khử khí trong chân không và được làm sạch bằng H_2 nhiều lần. Hỗn hợp được khuấy trong môi trường khí H_2 (15 psi) ở nhiệt độ 25°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc và dịch lọc được cô để thu được 3-(xyclopropylmetyl)-5-flo-benzen-1,2-diamin (I-171) (890 mg) là dầu màu nâu, dầu này được sử dụng trong bước tiếp theo không cần tinh chế thêm.

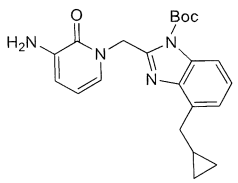
Dung dịch của 3-(xyclopropylmetyl)-5-flo-benzen-1,2-diamin (890 mg, 4,94 mmol) và axit 2-(3-nitro-2-oxo-1-pyridyl)axetic (1,17 g, 5,93 mmol) trong DCM (10 mL) được bổ sung T_3P (4,09 g, 6,42 mmol, 3,82 mL, độ tinh khiết 50%) và DIEA (1,28 g, 9,88 mmol, 1,72 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 40°C trong 2 giờ và được cô để thu được 1-[[4-(xyclopropylmetyl)-6-flo-1H-benzimidazol-2-yl]metyl]-3-nitro-pyridin-2-on (I-172) (1,6 g) là dầu màu tía, dầu này được sử dụng trong bước tiếp theo không cần tinh chế thêm.

Dung dịch của 1-[[4-(xyclopropylmetyl)-6-flo-1H-benzimidazol-2-yl] metyl]-3-nitro-pyridin-2-on (1,6 g, 4,67 mmol) trong DCM (15 mL) được bổ sung Boc_2O (1,33 g, 6,08 mmol, 1,40 mL) và DIEA (1,21 g, 9,35 mmol, 1,63 mL) và DMAP (28,55 mg, 233,70 umol,). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô

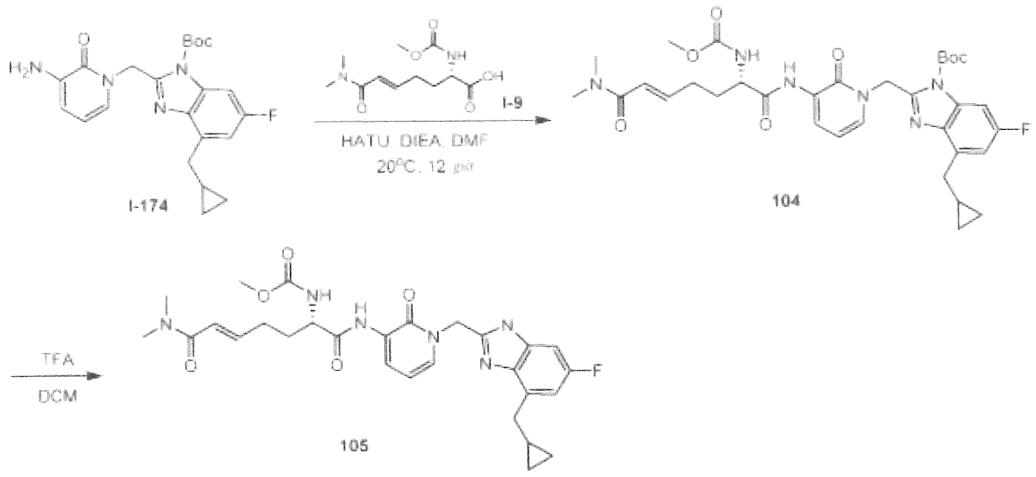
dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để thu được tert-butyl 4-(xyclopropylmetyl)-6-flo-2-[(3-nitro-2-oxo-1-pyridyl)metyl]benzimidazol-1-carboxylat (I-173) (400 mg, hiệu suất 19%) là chất rắn màu vàng.

Dung dịch của tert-butyl 4-(xyclopropylmetyl)-6-flo-2-[(3-nitro-2-oxo-1-pyridyl) metyl]benzimidazol-1-carboxylat (370 mg, 836,27 umol) trong MeOH (5 mL) và H_2O (1 mL) được bổ sung Fe (233,51 mg, 4,18 mmol) và NH_4Cl (447,33 mg, 8,36 mmol, 292,38 uL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc và dịch lọc được cô. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để thu được tert-butyl 2-[(3-amino-2-oxo-1-pyridyl)metyl]-4-(xyclopropylmetyl)-6-flo-benzimidazol-1-carboxylat (I-174) (80 mg, hiệu suất 23%) là dầu màu xanh. LCMS m/z 312,9 $(M-100+1)^+$.

Anilin sau được điều chế theo các quy trình được mô tả trong quy trình tổng hợp I-174 sử dụng các chất phản ứng thích hợp.

Hợp chất	Công thức cấu trúc	Dữ liệu LCMS
I-175		LCMS m/z 395,1 $(M+H)^+$

Ví dụ 16:

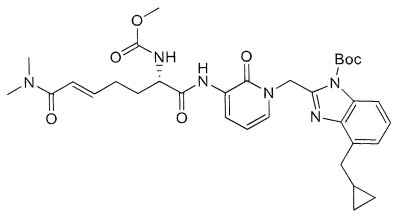
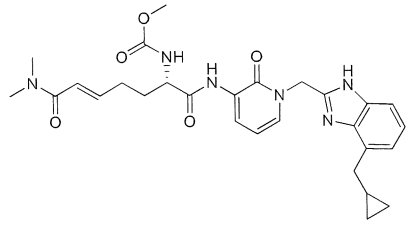


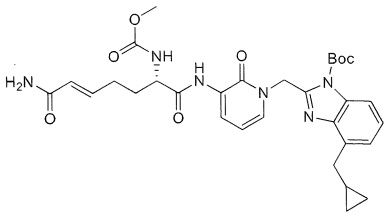
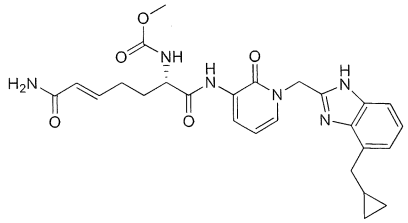
Dung dịch của tert-butyl 2-[(3-amino-2-oxo-1-pyridyl)metyl]-4-(xyclopropylmetyl)-6-flo-benzimidazol-1-carboxylat (70 mg, 169,71 umol) và axit (E,2S)-7-(dimetylamino)-2-(metoxycarbonylamino)-7-oxo-hept-5-enoic (48,22 mg, 186,69 umol) trong DMF (1 mL) được bổ sung HATU (96,80 mg, 254,57 umol) và DIEA (43,87 mg, 339,43 umol, 59,12 uL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 12 giờ. Phần còn lại được rót vào trong dung dịch amoni clorua bão hòa (5 mL), và được chiết bằng etyl axetat (3 mL*3). Pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối bão hòa (5 mL*2), làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cô trong chân không. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được tert-butyl 4-(xyclopropylmetyl)-2-[[3-[[(E,2S)-7-(dimetylamino)-2-metoxycarbonylamino)-7-oxo-hept-5-enoyl]amino]-2-oxo-1-pyridyl]metyl]-6-flo-benzimidazol-1-carboxylat (Hợp chất 104) (87,3 mg, hiệu suất 60%) là chất rắn màu trắng. LCMS m/z 653,3 $(M+1)^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,26 (s, 1 H) 8,28 (dd, *J*=7,45, 1,32 Hz, 1 H) 7,74 (br d, *J*=7,89 Hz, 1 H) 7,45 - 7,51 (m, 2 H) 7,14 (dd, *J*=10,52, 2,63 Hz, 1 H) 6,55 - 6,65 (m, 1 H) 6,31 - 6,40 (m, 2 H) 5,62 (s, 2 H) 4,12 - 4,21 (m, 1 H) 3,53 (s, 3 H) 2,98 (s, 3 H) 2,83 (s, 3 H) 2,63 (d, *J*=7,02 Hz, 2 H) 2,16 - 2,30 (m, 2 H) 1,86 (br d, *J*=7,89 Hz, 1 H) 1,69 (s, 9 H) 0,89 (br t, *J*=7,24 Hz, 1 H) 0,29 - 0,36 (m, 2 H) 0,09 - 0,16 (m, 2 H).

Dung dịch của tert-butyl 4-(xyclopropylmetyl)-2-[[3-[[(E,2S)-7-(dimetylamino)-2-(metoxycarbonylamino)-7-oxo-hept-5-enoyl]amino]-2-oxo-1-pyridyl]metyl]-6-flo-

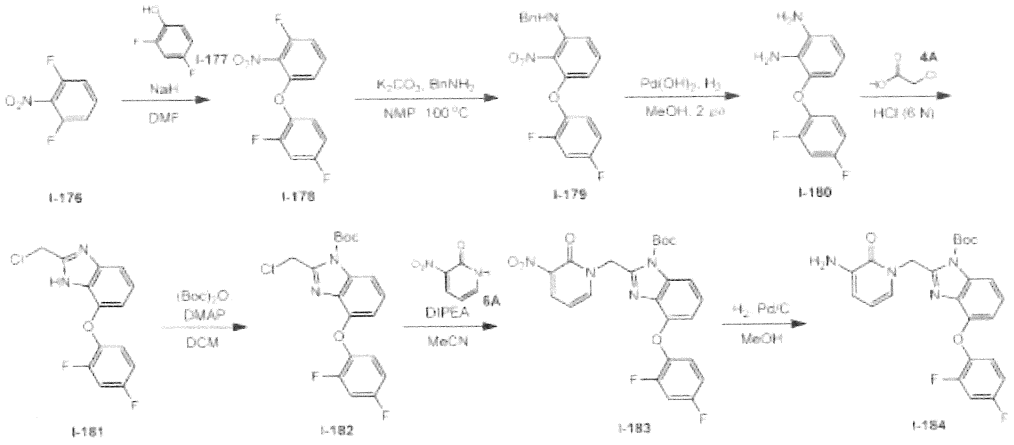
benzimidazol-1-carboxylat (80 mg, 102,87 umol) trong DCM (2 mL) được bổ sung TFA (646,27 mg, 5,67 mmol, 419,66 uL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ dung dịch và sau đó, phần còn lại được bổ sung dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa 5 mL và được chiết bằng etyl axetat (5 mL*3). Pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối bão hòa (5 mL*2), làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cô trong chân không. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được metyl N-[(E,1S)-1-[[1-[[4-(xyclopropylmetyl)-6-flo-1H-benzimidazol-2-yl]metyl]-2-oxo-3-pyridyl]carbamoyl]-6-(dimetylamino)-6-oxo-hex-4-enyl]carbamat (Hợp chất 105) (30,7 mg, hiệu suất 53%) là chất rắn màu trắng. LCMS m/z 553,3 $(M+1)^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,37 - 12,78 (m, 1 H) 9,27 (br d, *J*=7,89 Hz, 1 H) 8,25 (d, *J*=7,45 Hz, 1 H) 7,75 (br s, 1 H) 7,57 (d, *J*=5,26 Hz, 1 H) 7,04 - 7,20 (m, 1 H) 6,96 (br dd, *J*=16,22, 10,96 Hz, 1 H) 6,56 - 6,65 (m, 1 H) 6,31 - 6,42 (m, 2 H) 5,38 (br s, 2 H) 4,17 (br s, 1 H) 3,54 (br s, 3 H) 2,99 (s, 3 H) 2,84 (s, 3 H) 2,73 - 2,80 (m, 2 H) 2,15 - 2,30 (m, 2 H) 1,87 (br s, 1 H) 1,72 (br s, 1 H) 1,11 (br s, 1 H) 0,40 - 0,53 (m, 2 H) 0,24 (br d, *J*=11,40 Hz, 2 H).

Các hợp chất sau được điều chế theo các quy trình được mô tả trong ví dụ tổng hợp 16 sử dụng các hợp chất trung gian thích hợp.

Hợp chất	Công thức cấu trúc	Dữ liệu LCMS
106		LCMS m/z 635,4 $(M+1)^+$
107		LCMS m/z 535,4 $(M+1)^+$

108		LCMS m/z 607,4 $(M+H)^+$
109		LCMS m/z 507,3 $(M+H)^+$

Tổng hợp hợp chất trung gian I-184:



Dung dịch của 2,4-diflophenol (5,00 g, 38,4 mmol) trong DMF (50 mL) được bổ sung NaH (1,84 g, 46,1 mmol, độ tinh khiết 60%) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 1 giờ. Sau đó, 1,3-diflo-2-nitrobenzen (6,11 g, 38,4 mmol) trong DMF (10 mL) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 16 giờ. Dung dịch thu được được pha loãng bằng nước (100 mL), và được chiết bằng etyl axetat (50 mL × 3). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (50 mL × 3), làm

khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để thu được 1-(2,4-diflophenoxy)-3-flo-2-nitrobenzen (I-178) (9,40 g) là dầu màu vàng.

Dung dịch của 1-(2,4-diflophenoxy)-3-flo-2-nitrobenzen (9,40 g, 34,9 mmol) và phenylmetanamin (4,12 g, 38,4 mmol) trong NMP (20 mL) được bổ sung K_2CO_3 (9,65 g, 69,8 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong 16 giờ. Hỗn hợp được pha loãng bằng nước (150 mL) và sau đó, được chiết bằng etyl axetat (50 mL × 3). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (50 mL × 3), làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để thu được N-benzyl-3-(2,4-diflophenoxy)-2-nitroanilin (I-179) (10,0 g) là dầu màu đỏ.

Dung dịch của N-benzyl-3-(2,4-diflophenoxy)-2-nitroanilin (5,00 g, 14,0 mmol) trong MeOH (100 mL) được bổ sung $Pd(OH)_2$ (2,00 g, 2,14 mmol, độ tinh khiết 15%). Hỗn hợp được khuấy trong môi trường khí H_2 (15 psi) ở nhiệt độ 25°C trong 2 giờ. Huyền phù tạo ra được lọc và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để thu được 3-(2,4-diflophenoxy)benzen-1,2-diamin (I-180) (2,50 g, hiệu suất 70%) là dầu màu đỏ. LCMS m/z 237,0 $(M+1)^+$.

Dung dịch của 3-(2,4-diflophenoxy)benzen-1,2-diamin (5,00 g, 21,2 mmol) trong H_2O (20 mL) và HCl (20 mL) được bổ sung axit 2-cloaxetic (4,00 g, 42,3 mmol) ở nhiệt độ 25°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 90°C trong 16 giờ. Độ pH của hỗn hợp được điều chỉnh tới 7 bằng cách bổ sung amoni hydroxit bão hòa ở nhiệt độ 0°C. Huyền phù tạo ra được chiết bằng etyl axetat (100 mL × 3). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (100 mL), làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô trong chân không để thu được 2-(clometyl)-7-(2,4-diflophenoxy)-1H-benzo[d]imidazol (I-181) (6,35 g) là dầu màu nâu.

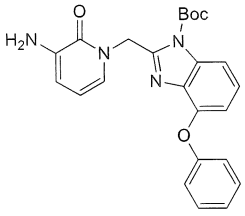
Dung dịch của 2-(clometyl)-7-(2,4-diflophenoxy)-1H-benzo[d]imidazol (6,35 g, 21,6 mmol) trong DCM (30 mL) được bổ sung Boc_2O (5,17 g, 23,7 mmol) và DMAP (2,90 g, 23,7 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 1 giờ. Hỗn hợp được bổ sung H_2O (100 mL) và được chiết bằng Etyl axetat (100 mL × 3). Các lớp hữu cơ kết hợp làm

khô trên Na_2SO_4, lọc và cô dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để thu được tert-butyl 2-(clometyl)-4-(2,4-diflophenoxy)-1H-benzo [d]imidazol-1-carboxylat (I-182) (2,0 g, hiệu suất 21%) là chất rắn màu vàng. LCMS m/z 338,9 $(M+1)^+$.

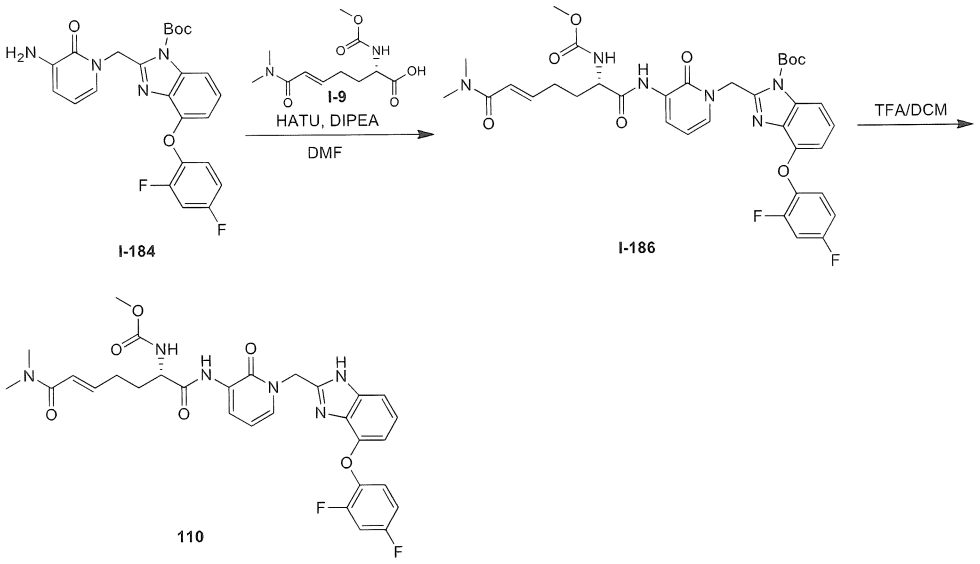
Dung dịch của 3-nitropyridin-2(1H)-on (427 mg, 3,04 mmol) và tert-butyl 2-(clometyl)-4-(2,4-diflophenoxy)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxylat (800 mg, 2,03 mmol) trong MeCN (15 mL) được bổ sung DIPEA (787 mg, 6,09 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng (kết hợp hai mẻ) được cô dưới áp suất giảm để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để thu được tert-butyl 4-(2,4-diflophenoxy)-2-((3-nitro-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxylat (I-183) (1,15 g, hiệu suất 56%) là chất rắn màu vàng. LCMS m/z 399,0 $(M+1)^+$.

Dung dịch của tert-butyl 4-(2,4-diflophenoxy)-2-((3-nitro-2-oxopyridin-1(2H)-yl) metyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxylat (1,15 g, 2,31 mmol) trong MeOH (100 mL) được bổ sung Pd/C (200 mg, độ tinh khiết 10%). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 0,5 giờ trong môi trường khí H_2 (15 psi). Hỗn hợp phản ứng được lọc và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm để thu được tert-butyl 2-((3-amino-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-4-(2,4-diflophenoxy)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxylat (I-184) (900 mg, hiệu suất 77%) là dầu màu nâu. LCMS m/z 469,0 $(M+1)^+$.

Hợp chất trung gian sau được điều chế theo các quy trình được mô tả trong I-184 sử dụng các chất phản ứng thích hợp.

Hợp chất	Công thức cấu trúc	Dữ liệu LCMS
I-185		LCMS m/z 433,3 $(M+1)^+$

Ví dụ 17:

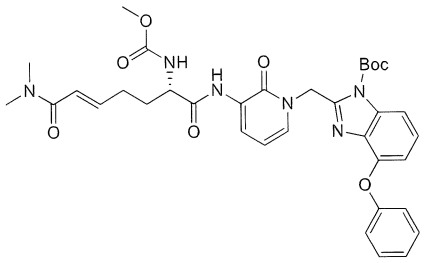
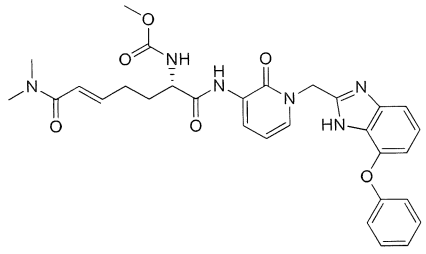


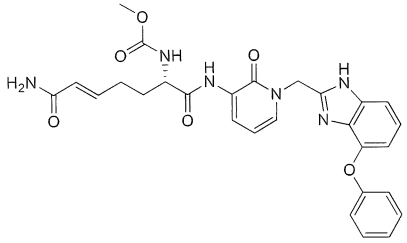
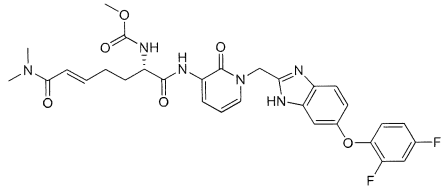
Dung dịch của axit (S,E)-7-(dimetylamino)-2-((metoxycarbonyl)amino)-7-oxohept-5-enoic (185 mg, 718 umol) và tert-butyl 2-((3-amino-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-4-(2,4-diflophenoxy)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxylat (100 mg, 213 umol) trong DMF (3 mL) được bổ sung HATU (218 mg, 574 umol) và DIPEA (186 mg, 1,44 mmol) ở nhiệt độ 0°C. Dung dịch được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 16 giờ. Dung dịch tạo ra được cô dưới áp suất giảm để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp TLC điều chế để thu được (S,E)-tert-butyl4-(2,4-diflophenoxy)-2-((3-(7-(dimetylamino)-2-((metoxycarbonyl)amino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxylat (I-186) (100 mg, hiệu suất 29%) là chất rắn màu trắng. LCMS m/z 709,1 $(M+1)^+$.

Dung dịch của (S,E)-tert-butyl4-(2,4-diflophenoxy)-2-((3-(7-(dimetylamino)-2-((metoxycarbonyl)amino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxylat (95 mg, 134 umol) trong DCM (6 mL) được bổ sung TFA (2 mL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng

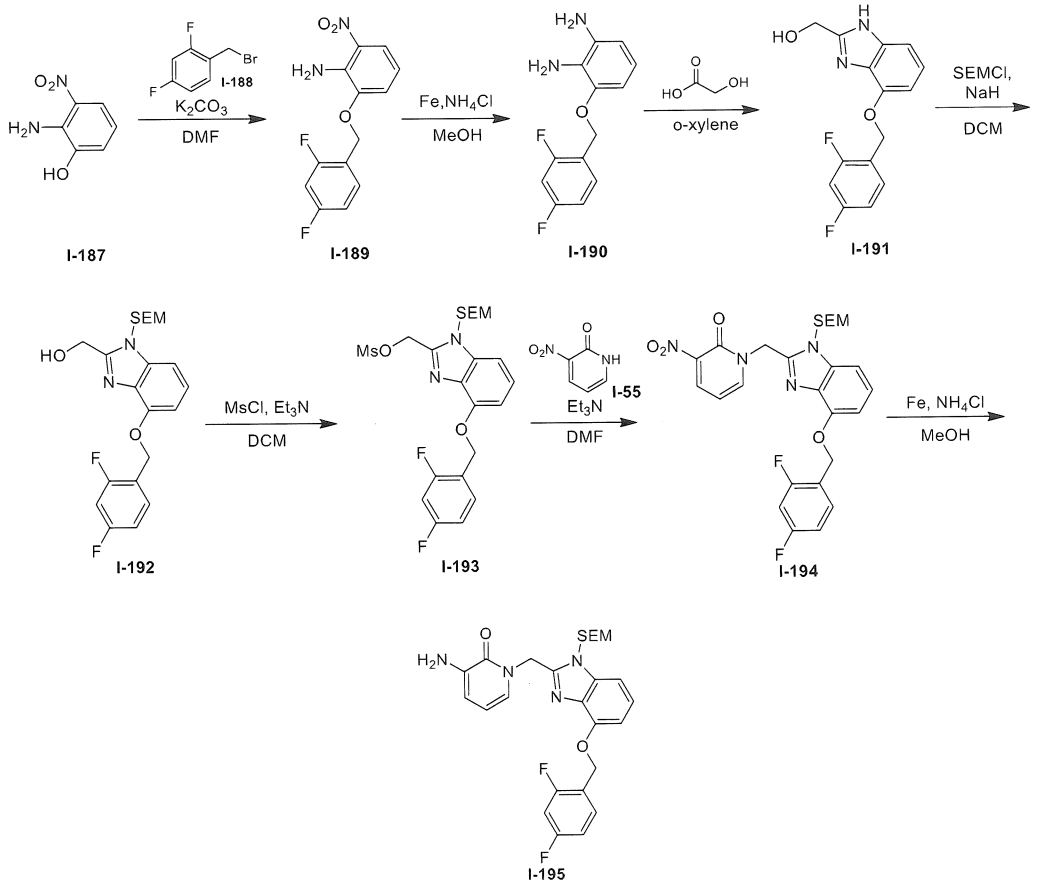
phương pháp HPLC điều chế để thu được (S,E)-metyl (1-((1-((4-(2,4-diflophenoxy)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat (Hợp chất 110) (68,4 mg, hiệu suất 83%) là chất rắn màu trắng. LCMS m/z 609,2 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,27 (s, 1H), 8,26 (dd, J = 7,6, 1,6 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 6,8, 1,6 Hz, 1H), 7,52-7,43 (m, 1H), 7,29-7,16 (m, 2H), 7,08 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 6,65-6,57 (m, 1H), 6,51 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,41-6,34 (m, 2H), 5,40 (s, 2H), 4,21-4,14 (m, 1H), 3,55 (s, 3H), 2,99 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), 2,28-2,19 (m, 2H), 1,95-1,85 (m, 1H), 1,78-1,69 (m, 1H).

Các hợp chất sau được điều chế theo các quy trình được mô tả trong ví dụ 17 sử dụng các hợp chất trung gian thích hợp.

Hợp chất	Công thức cấu trúc	Dữ liệu LCMS
111		LCMS m/z 673,1 $(M+1)^+$
112		LCMS m/z 573,1 $(M+1)^+$

113		LCMS m/z 545,1 $(M+1)^+$
114		LCMS m/z: 609,2 $(M+1)^+$

Tổng hợp hợp chất trung gian I-195:



Dung dịch của 2-amino-3-nitrophenol (5,00 g, 32,4 mmol) và K_2CO_3 (4,04 g, 29,2 mmol) trong DMF (40 mL) được bổ sung 1-(bromometyl)-2, 4-diflobenzen (6,72 g, 32,4 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 23°C trong 2 giờ. Hỗn hợp được rót vào trong nước (100 mL) và được chiết bằng etyl axetat (50 mL × 4). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (200 mL), làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô trong chân không để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để thu được 2-((2,4-diflobenzyl)oxy)-6-nitroanilin (I-189) (9,00 g) là chất rắn màu trắng. LCMS m/z 281,0 $(M+1)^+$.

Dung dịch của 2-((2,4-diflobenzyl)oxy)-6-nitroanilin (7,00 g, 25,0 mmol) trong MeOH (70 mL) và H_2O (7 mL) được bổ sung Fe (6,98 g, 125 mmol) và NH_4Cl (13,4 g, 250 mmol, 8,73 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 85°C trong 2 giờ. Huyền phù tạo ra được lọc và dịch lọc được cô trong chân không để thu được phần còn lại. Phần còn lại được pha loãng bằng nước (50 mL) và được chiết bằng etyl axetat (50 mL × 3). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (150 mL), làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô trong chân không để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để thu được 3-((2,4-diflobenzyl)oxy)benzen-1,2-diamin (I-190) (5,60 g) là dầu màu đen.

Dung dịch của 3-((2,4-diflobenzyl)oxy)benzen-1,2-diamin (5,60 g, 22,4 mmol) trong o-xylen (50 mL) được bổ sung axit 2-hydroxyaxetic (1,70 g, 22,4 mmol, 1,36 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 150°C trong 7 giờ. Dung dịch tạo ra được rót vào trong nước đá (50 mL) và được chiết bằng etyl axetat (50 mL × 3). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (150 mL), làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô trong chân không để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để thu được (7-((2,4-diflobenzyl)oxy)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl) metanol (I-191) (5,70 g, 18,7 mmol, hiệu suất 83%) là dầu màu nâu. LCMS m/z 291,0 $(M+1)^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,50-7,52 (m, 1H), 7,19-7,23 (m, 2H), 6,80-6,90 (m, 3H), 5,47 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 5,27-5,32 (m, 2H), 4,27 (s, 1H).

Dung dịch của (7-((2,4-diflobenzyl)oxy)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metanol (5,70 g, 19,6 mmol) trong THF (60 mL) được bổ sung NaH (1,18 g, 29,5 mmol) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút, và sau đó, SEM-Cl (2,95 g, 17,7 mmol, 3,14 mL) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng nêu trên. Huyền phù tạo ra được khuấy ở nhiệt độ 23°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào trong nước (80 mL) và được chiết bằng etyl axetat (100 mL × 3). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (300 mL), làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô trong chân không để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để thu được (4-((2,4-diflobenzyl)oxy)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metanol (I-192) (6,00 g) là dầu màu nâu. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,75-7,55 (m, 1H), 7,48 (dd, J = 8,4, 3,2 Hz, 1H), 7,31-7,25 (m, 1H), 7,07-6,91 (m, 3H), 5,89 (s, 1H), 5,67 (s, 1H), 5,49-5,40 (m, 1H), 5,32 (s, 1H), 5,08-5,00 (m, 2H), 3,67-3,54 (m, 2H), 1,02-0,83 (m, 2H), 0,05-0,03 (m, 3H), 0,00 (s, 6H).

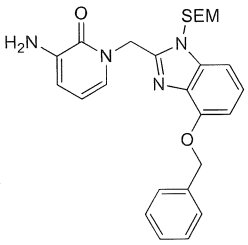
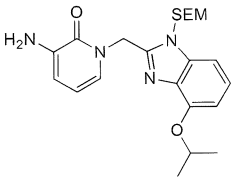
Dung dịch của (4-((2,4-diflobenzyl)oxy)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metanol (6,00 g, 14,3 mmol) trong DCM (50 mL) được bổ sung Et_3N (2,89 g, 28,5 mmol, 3,96 mL) và MsCl (1,63 g, 14,3 mmol, 1,10 mL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 0-23 °C trong 1 giờ. Dung dịch tạo ra được rót vào trong nước (50 mL) và được chiết bằng etyl axetat (50 mL × 3). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (150 mL), làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô trong chân không để thu được (4-((2,4-diflobenzyl)oxy)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl metansulfonat (I-193) (6,60 g) là dầu màu nâu.

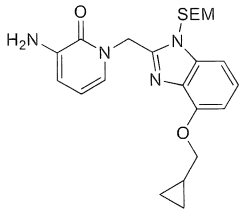
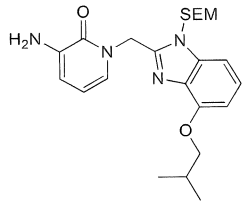
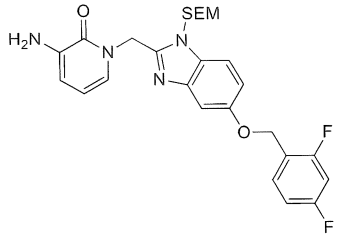
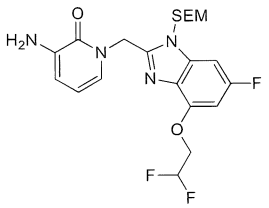
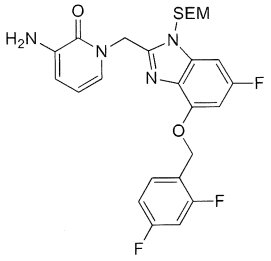
Dung dịch của (4-((2,4-diflobenzyl)oxy)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy) metyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl metansulfonat (6,60 g, 14,2 mmol) trong DMF (50 mL) được bổ sung Et_3N (2,88 g, 28,5 mmol, 3,95 mL) và 3-nitropyridin-2(1H)-on (2,00 g, 14,24 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 23°C trong 16 giờ. Dung dịch tạo ra được rót vào trong nước (100 mL) và được chiết bằng etyl axetat (100 mL × 3). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (300 mL), làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô trong chân không để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để thu

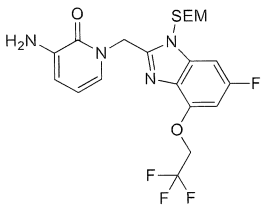
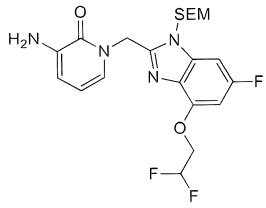
được 1-((4-((2,4-diflobenzyl)oxy)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-3-nitropyridin-2(1H)-on (I-194) (5,00 g) là dầu màu nâu.

Dung dịch của 1-((4-((2,4-diflobenzyl)oxy)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy) metyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-3-nitropyridin-2(1H)-on (5,00 g, 9,21 mmol) trong MeOH (50 mL) và H_2O (5 mL) được bổ sung Fe (2,57 g, 46,1 mmol) và NH_4Cl (4,93 g, 92,1 mmol, 3,22 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 85°C trong 1 giờ. Huyền phù tạo ra được lọc và dịch lọc được cô trong chân không để thu được phần còn lại. Phần còn lại được rót vào trong nước (100 mL) và được chiết bằng etyl axetat (100 mL × 3). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (300 mL), làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô trong chân không. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để thu được 3-amino-1-((4-((2,4-diflobenzyl)oxy)-1-((2-(trimetylsilyl) etoxy) metyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)pyridin-2(1H)-on (I-195) (4,00 g) là dầu màu nâu. LCMS m/z 513,1 $(M+1)^+$.

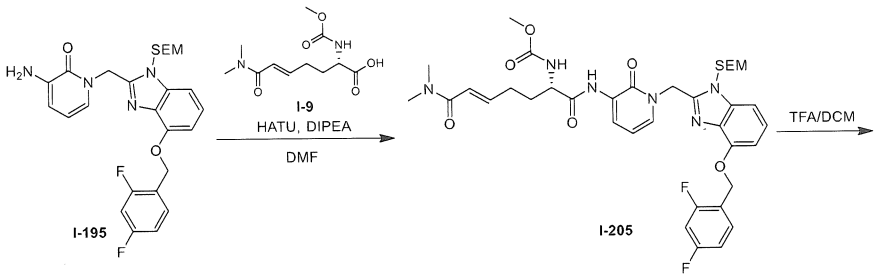
Các hợp chất trung gian sau được điều chế theo các quy trình được mô tả trong I-195 sử dụng các chất phản ứng thích hợp.

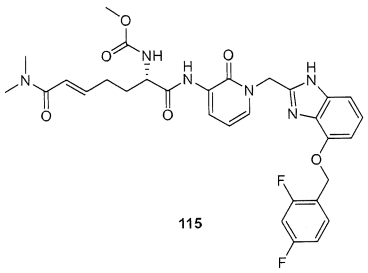
Hợp chất	Công thức cấu trúc	Dữ liệu LCMS
I-196		LCMS m/z 477,3 $(M+1)^+$
I-197		LCMS m/z 429,3 $(M+1)^+$

I-198		LCMS m/z 441,3 $(M+1)^+$
I-199		LCMS m/z 443,3 $(M+1)^+$
I-200		LCMS m/z 513,3 $(M+1)^+$
I-201		LCMS m/z 469,0 $(M+1)^+$
I-202		LCMS m/z 531,2 $(M+1)^+$

I-203		LCMS m/z 487,3 $(M+1)^+$
I-204		LCMS m/z 469,3 $(M+1)^+$

Ví dụ 18:





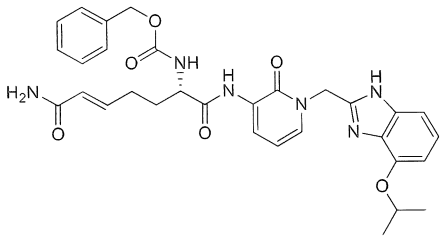
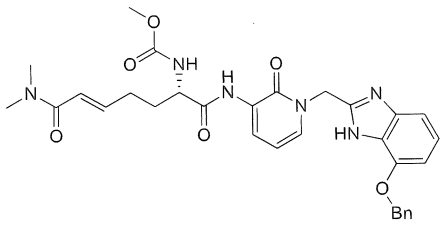
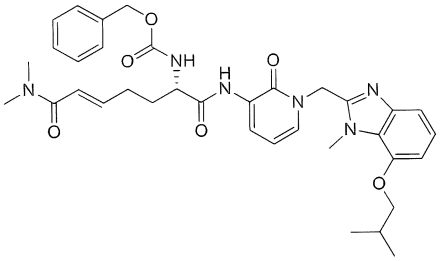
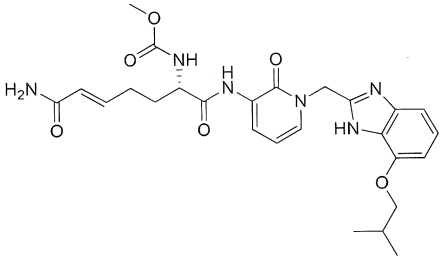
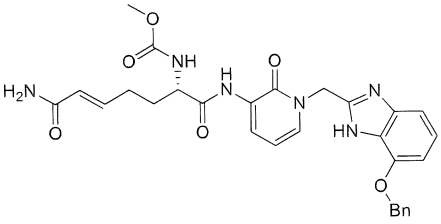
Hỗn hợp của 3-amino-1-((4-((2,4-diflobenzyl)oxy)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy) metyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)pyridin-2(1H)-on (200 mg, 0,390 mmol), axit (S,E)-7-(dimetylamino)-2-((metoxycarbonyl)amino)-7-oxohept-5-enoic (151 mg, 0,585 mmol) và HATU (223 mg, 0,585 mmol) trong DMF (3 mL) được bổ sung DIPEA (151 mg, 1,17 mmol, 0,2 mL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 0-20°C trong 16 giờ. Hỗn hợp được rót vào trong nước đá (30 mL) và được chiết bằng etyl axetat (30 mL ×

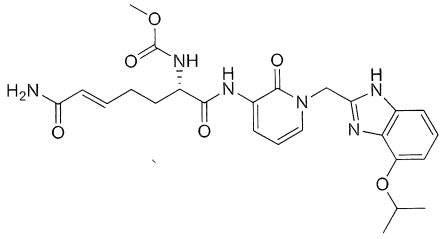
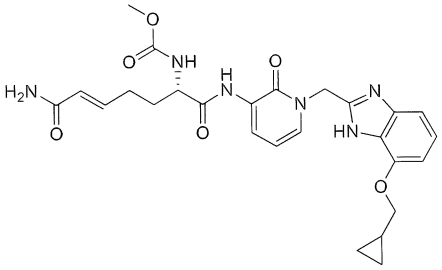
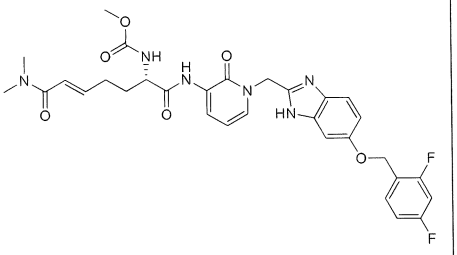
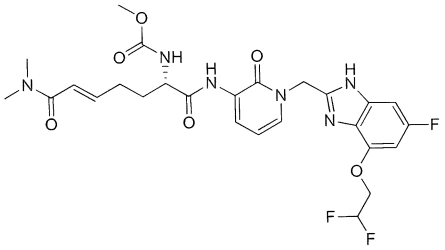
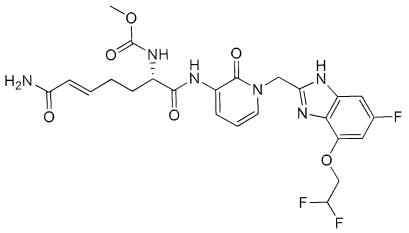
3). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (100 mL), làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô trong chân không để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp TLC điều chế để thu được (S,E)-metyl (1-((1-((4-((2,4-diflobenzyl)oxy)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat (I-205) (280 mg) là dầu màu nâu. LCMS m/z 753,4 $(M+1)^+$.

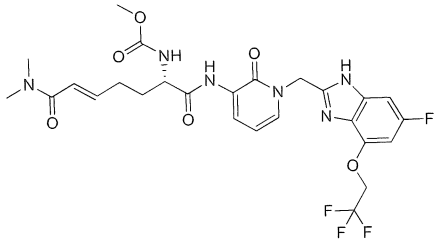
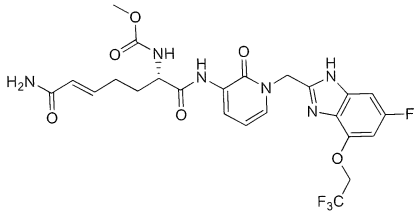
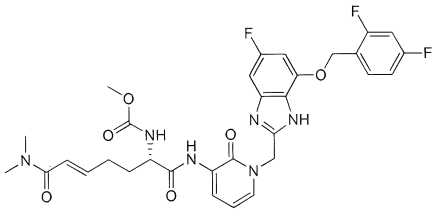
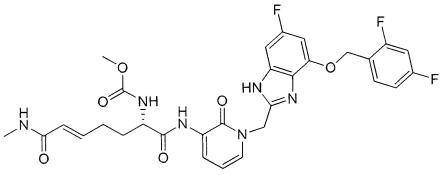
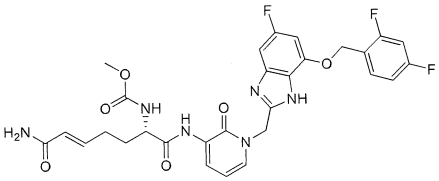
Hỗn hợp của (S,E)-metyl (1-((1-((4-((2,4-diflobenzyl)oxy)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat (280 mg, 0,372 mmol) trong DCM (1 mL) được bổ sung TFA (2,31 g, 20,3 mmol, 1,5 mL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 0-20°C trong 6 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được metyl(S,E)-metyl(1-((1-((7-((2,4-diflobenzyl)oxy)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat (Hợp chất 115) (61,1 mg, hiệu suất 26%) là chất rắn màu trắng. LCMS m/z 623,3 $(M+1)^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,25 (s, 1H), 8,27 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,60-7,50 (m, 3H), 7,46-7,32 (m, 4H), 7,28-7,17 (m, 2H), 6,99 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,52-6,63 (m, 1H), 6,39 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 5,84 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 5,48 (s, 2H), 5,32 (s, 2H), 4,47-3,95 (m, 1H), 3,62-3,59 (m, 3H), 2,29-2,08 (m, 3H), 1,90-1,76 (m, 1H), 1,73-1,62 (m, 1H).

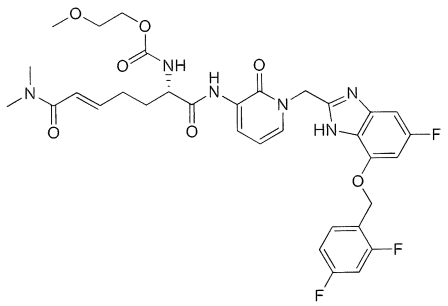
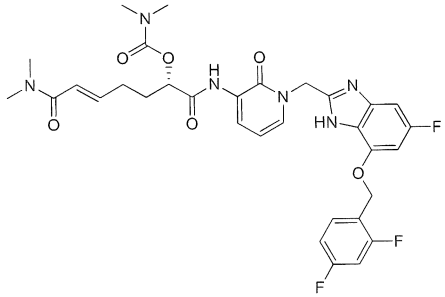
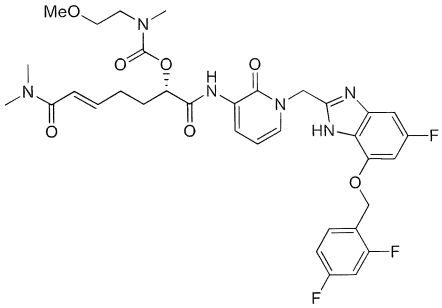
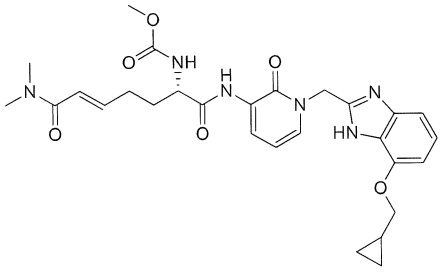
Các hợp chất sau được điều chế theo các quy trình được mô tả trong ví dụ 18 sử dụng các hợp chất trung gian thích hợp.

Hợp chất	Công thức cấu trúc	Dữ liệu LCMS

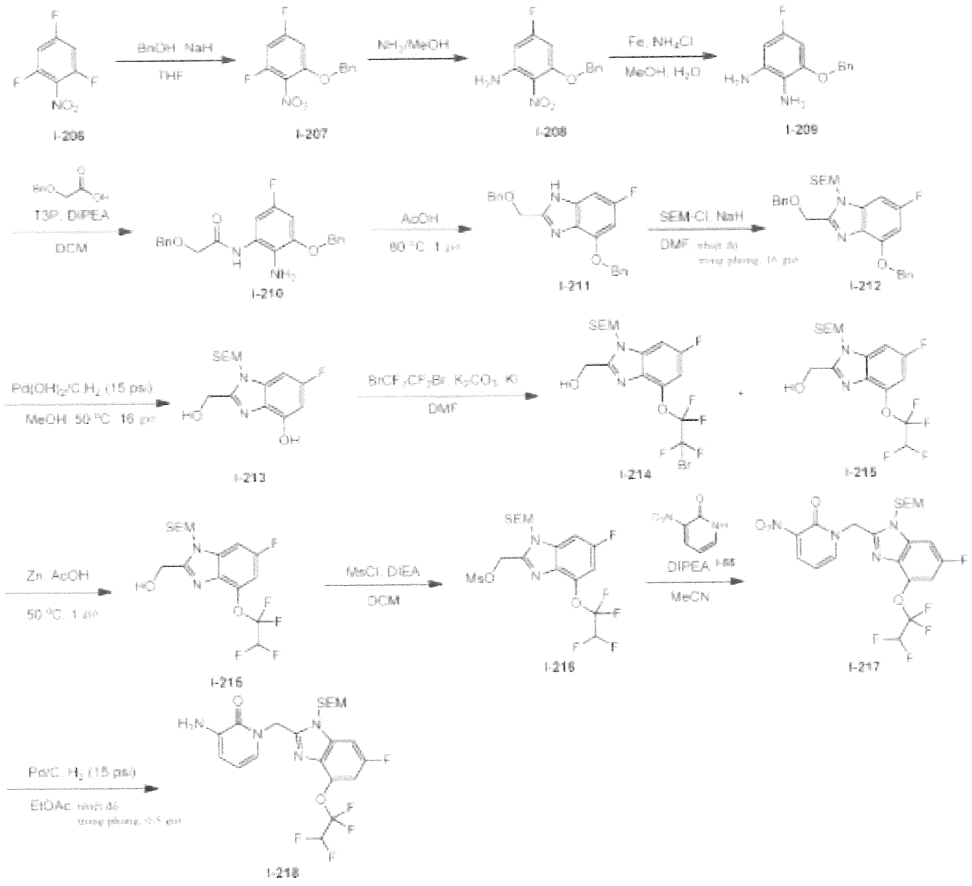
116		LCMS m/z 587,4 $(M+1)^+$
117		LCMS m/z 587,3 $(M+1)^+$
118		LCMS m/z 643,4 $(M+1)^+$
119		LCMS m/z 525,3 $(M+1)^+$
120		LCMS m/z 559,3 $(M+1)^+$

121		LCMS m/z 511,2 $(M+H)^+$
122		LCMS m/z 707,5 $(M+1)^+$
123		LCMS m/z 623,3 $(M+1)^+$
124		LCMS m/z 579,1 $(M+1)^+$
125		LCMS m/z 551,1 $(M+1)^+$

126		LCMS m/z 597,0 $(M+1)^+$
127		LCMS m/z 569,0 $(M+1)^+$
128		LCMS m/z 641,2 $(M+1)^+$
129		LCMS m/z 627,2 $(M+1)^+$
130		LCMS m/z 613,1 $(M+1)^+$

131		LCMS m/z 685,2 $(M+1)^+$
132		LCMS m/z 655,2 $(M+1)^+$
133		LCMS m/z 699,3 $(M+1)^+$
259		LCMS m/z 551,3 $(M+1)^+$.

Tổng hợp hợp chất trung gian I-218:



Dung dịch của BnOH (24,4 g, 226 mmol) trong THF (500 mL) được bổ sung NaH (10,8 g, 271 mmol, độ tinh khiết 60%) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 15°C trong 0,5 giờ. Sau đó, 1,3,5-triflo-2-nitrobenzen (40 g, 225 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng nêu trên ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 15°C trong 16 giờ. Dung dịch tạo ra được làm dừng bằng nước đá (800 mL) ở nhiệt độ 0°C và được chiết bằng EtOAc (1000 mL × 3). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (800 mL × 2), làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để thu được 1-(benzyloxy)-3,5-diflo-2-nitrobenzen (I-207) (21,2 g) là chất rắn màu vàng nhạt. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,47-7,34 (m, 5H), 6,65-6,55 (m, 2H), 5,20 (s, 2H).

Dung dịch của 1-(benzyloxy)-3,5-diflo-2-nitrobenzen (5,6 g × 3, 21,1 mmol) trong NH_3·MeOH (5 M, 21,1 mL) được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong 16 giờ trong bể Stuffy. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để thu được 3-(benzyloxy)-5-flo-2-nitroanilin (I-208) (15,5 g) là chất rắn màu vàng nhạt. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,45-7,32 (m, 5H), 6,47 (s, 2H), 6,36 (dd, J = 10,8, 2,4 Hz, 1H), 6,25 (dd, J = 11,2, 2,4 Hz, 1H), 5,17 (s, 2H).

Dung dịch của 3-(benzyloxy)-5-flo-2-nitroanilin (15,5 g, 59,1 mmol) và Fe (16,5 g, 295 mmol) trong MeOH (300 mL) và H_2O (60 mL) được bổ sung NH_4Cl (31,6 g, 591 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong 3 giờ. Huyền phù tạo ra được lọc và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm để thu được phần còn lại. Phần còn lại được pha loãng bằng nước (200 mL) và được chiết bằng EtOAc (200 mL × 3). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (200 mL × 2), làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được 3-(benzyloxy)-5-flobenzen-1,2-diamin (I-209) (14 g), hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo không cần tinh chế thêm.

Dung dịch của 3-(benzyloxy)-5-flobenzen-1,2-diamin (10,0 g, 60,3 mmol), DIPEA (15,6 g, 121 mmol) và T_3P (57,5 g, 90,4 mmol) trong DCM (200 mL) được bổ sung 3-benzyloxy-5-flo-benzen-1,2-diamin (14 g, 60,3 mmol) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 15°C trong 16 giờ. Dung dịch tạo ra được pha loãng bằng nước (300 mL) và được chiết bằng DCM (300 mL × 3). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng axit xitric (5%, 300 mL × 2), rửa bằng nước (300 mL × 2), làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được N-(2-amino-3-(benzyloxy)-5-flophenyl)-2-(benzyloxy)axetamit (I-210) (20 g), hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo không cần tinh chế thêm. LCMS m/z 381,0 $(M+1)^+$.

Dung dịch của N-(2-amino-3-benzyloxy-5-flo-phenyl)-2-benzyloxy-axetamit (20 g, 21,03 mmol) trong AcOH (200 mL) được khuấy ở nhiệt độ 85°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để thu được phần còn lại. Phần còn lại được pha loãng bằng nước (300 mL) và được chiết bằng EtOAc (200 mL × 3). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng Na_2CO_3 bão hòa (200 mL × 3), nước muối (200 mL × 2), làm khô trên

Na_2SO_4 khan, lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để thu được 4-(benzyloxy)-2-((benzyloxy)metyl)-6-flo-1H-benzo[d]imidazol (I-211) (5,1 g, 11,26 mmol) là dầu màu đỏ. LCMS m/z 363,2 $(M+1)^+$.

Dung dịch của 4-(benzyloxy)-2-((benzyloxy)metyl)-6-flo-1H-benzo[d]- imidazol (10 g, 27,6 mmol) trong THF (100 mL) được bổ sung NaH (1,32 g, 33,11 mmol, độ tinh khiết 60%) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 15°C trong 0,5 giờ. SEM-Cl (5,52 g, 33,1 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng nêu trên ở nhiệt độ 0°C. Dung dịch tạo ra được khuấy ở nhiệt độ 15°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng nước đá (200 mL) ở nhiệt độ 0°C, và được chiết bằng EtOAc (200 mL × 3). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (200 mL × 2), làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để thu được 4-(benzyloxy)-2-((benzyloxy)metyl)-6-flo-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-benzo[d]imidazol (I-212) (7 g, hiệu suất 46%) là dầu màu vàng. LCMS m/z 493,1 $(M+1)^+$.

Dung dịch của 4-(benzyloxy)-2-((benzyloxy)metyl)-6-flo-1-((2-(trimetylsilyl)-etoxy)metyl)-1H-benzo[d]imidazol (6,6 g, 13,4 mmol) trong MeOH (60 mL) được bổ sung $Pd(OH)_2/C$ (1,52 g, 1,63 mmol) và Pd/C (1,5 g, 13,40 mmol, độ tinh khiết 15%). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 50°C trong 30 giờ trong môi trường khí H_2 (45 psi). Hỗn hợp phản ứng được lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được 6-flo-2-(hydroxymetyl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-benzo[d] imidazol-4-ol (I-213) (3,5 g) là dầu màu vàng nhạt. LCMS m/z 313,1 $(M+1)^+$.

Dung dịch của 6-flo-2-(hydroxymetyl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-benzo[d]imidazol-4-ol (1,2 g, 3,84 mmol) và 1,2-dibromo-1,1,2,2-tetraflo-etan (1,50 g, 5,76 mmol) trong DMF (10 mL) được bổ sung K_2CO_3 (1,06 g, 7,68 mmol) và KI (63,7 mg, 0,384 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 90°C trong 16 giờ. Cs_2CO_3 (1,25 g, 3,84 mmol) sau đó được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng nêu trên. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 90°C trong 6 giờ nữa. Dung dịch tạo ra được pha loãng bằng nước (20 mL) và được chiết bằng EtOAc (30 mL × 3). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (50 mL

× 3), làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để thu được (4-(2-bromo-1,1,2,2-tetrafloetoxy)-6-flo-1-((2-(trimetyl-silyl)etoxy)metyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metanol (I-214) (500 mg, hiệu suất 24%) là dầu màu vàng. LCMS m/z 493,0 $(M+1)^+$.

Dung dịch của (4-(2-bromo-1,1,2,2-tetrafloetoxy)-6-flo-1-((2-(trimetyl-silyl)etoxy)metyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metanol (510 mg, 1,04 mmol) trong AcOH (5 mL) được bổ sung Zn (339 mg, 5,19 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 50°C trong 1 giờ. Dung dịch tạo ra được pha loãng bằng nước (20 mL) và được chiết bằng EtOAc (30 mL × 3). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa (30 mL × 3), nước muối (30 mL × 2) và làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được (6-flo-4-(1,1,2,2-tetrafloetoxy)-1-((2-(trimetylsilyl)-etoxy)metyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl metansulfonat (I-215) (0,41 g) là dầu màu nâu. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,67-6,75 (m, 3H), 5,82-5,74 (m, 1H), 5,73-5,61 (m, 2H), 4,75 (s, 2H), 3,56-3,46 (m, 2H), 0,85-0,72 (m, 2H), -0,06--0,16 (m, 9H).

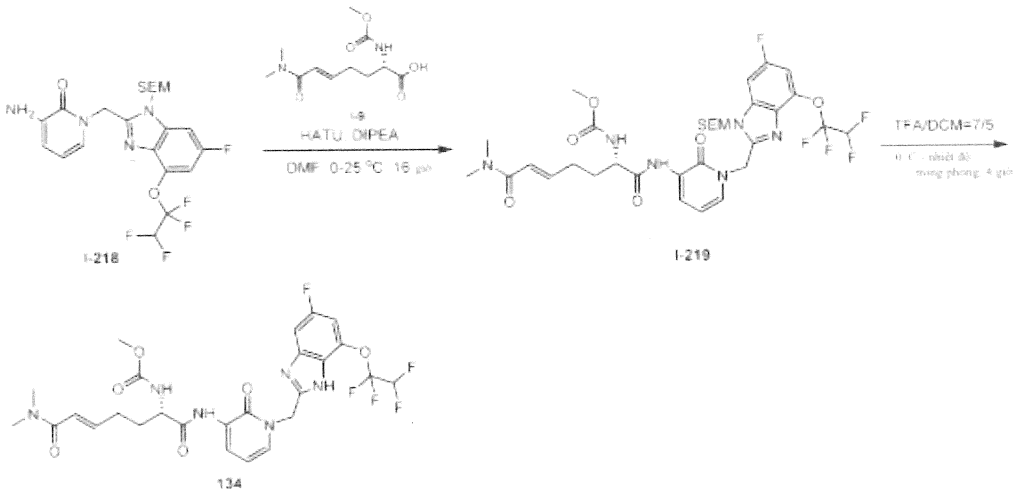
Dung dịch của (6-flo-4-(1,1,2,2-tetrafloetoxy)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)-metyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metanol (0,41 g, 0,994 mmol) và DIPEA (256 mg, 1,99 mmol) trong DCM (10 mL) được bổ sung MsCl (170 mg, 1,49 mmol) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 15°C trong 1 giờ. Dung dịch tạo ra được pha loãng bằng nước (30 mL) và được chiết bằng DCM (30 mL × 3). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước (30 mL × 2), làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô dưới áp suất giảm ở nhiệt độ 15°C để thu được (6-flo-4-(1,1,2,2-tetrafloetoxy)-1-((2-(trimetylsilyl)-etoxy)metyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl metansulfonat (I-216) (550 mg), hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo không cần tinh chế thêm. LCMS m/z 513,0 $(M+1)^+$.

Dung dịch của (6-flo-4-(1,1,2,2-tetrafloetoxy)-1-((2-(trimetylsilyl)-etoxy)metyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl metansulfonat (550 mg, 1,12 mmol) và 3-nitro-1H-pyridin-2-on (157 mg, 1,12 mmol) trong MeCN (10 mL) được bổ sung DIPEA (289 mg, 2,24 mmol) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 30°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (30 mL) và được chiết bằng EtOAc (40 mL × 3). Các

lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (30 mL × 2), làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để thu được 1-((6-flo-4-(1,1,2,2-tetrafloetoxy)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-3-nitropyridin-2(1H)-on (I-217) (0,29 g) là dầu màu vàng nhạt. LCMS m/z 535,0 $(M+1)^+$.

Dung dịch của 1-((6-flo-4-(1,1,2,2-tetrafloetoxy)-1-((2-(trimetylsilyl)-etoxy)metyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-3-nitropyridin-2(1H)-on (290 mg, 0,542 mmol) trong EtOAc (8 mL) được bổ sung Pd/C (150 mg, độ tinh khiết 15%). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 15°C trong 0,5 giờ trong môi trường khí H_2 (15 psi). Hỗn hợp phản ứng được lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được 3-amino-1-((6-flo-4-(1,1,2,2-tetrafloetoxy)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy) metyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)pyridin-2(1H)-on **(I-218)** (250 mg) là dầu màu vàng nhạt. LCMS m/z 505,1 $(M+1)^+$.

Ví dụ 19:

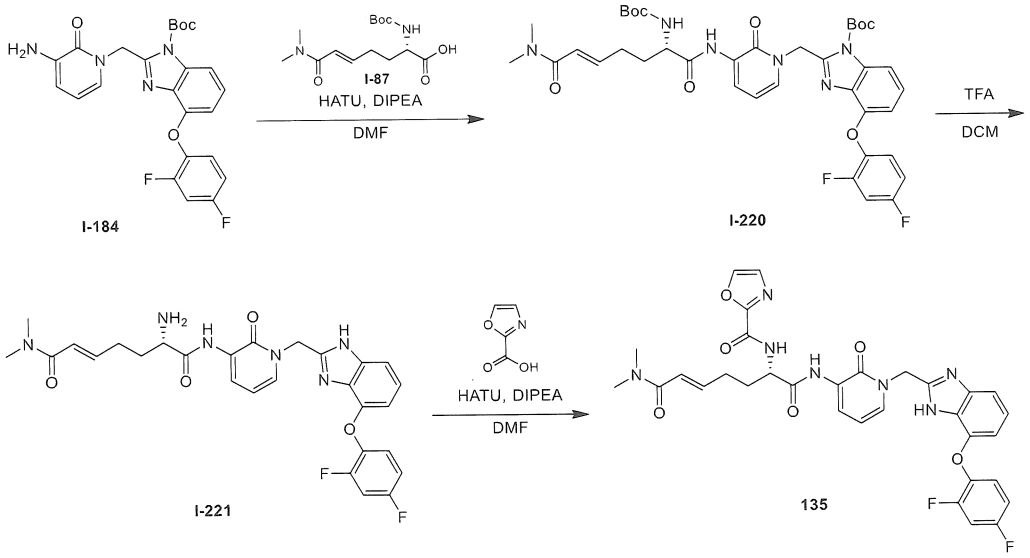


Dung dịch của 3-amino-1-((6-flo-4-(1,1,2,2-tetrafloetoxy)-1-((2-(trimetyl-silyl)etoxy)metyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)pyridin-2(1H)-on (100 mg, 0,198 mmol), axit (E,2S)-7-(dimetylamino)-2-(metoxycarbonylamino)-7-oxo-hept-5-enoic (76,8

mg, 0,297 mmol) và DIPEA (76,9 mg, 0,594 mmol) trong DMF (2 mL) được bổ sung HATU (128 mg, 0,336 mmol) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 30°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (20 mL) và được chiết bằng EtOAc (20 mL × 3). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (20 mL × 2), làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp TLC điều chế để thu được (S,E)-metyl (7-(dimetylamino)-1-((1-((6-flo-4-(1,1,2,2- tetrafloetoxy)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat (I-219) (75 mg, 0,096 mmol, hiệu suất 48%) là dầu không màu. LCMS m/z 745,3 $(M+1)^+$.

Dung dịch của (S,E)-metyl (7-(dimetylamino)-1-((1-((6-flo-4-(1,1,2,2-tetrafloetoxy)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat (75 mg, 0,0956 mmol) trong DCM (1 mL) được bổ sung TFA (1,4 mL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 15°C trong 6 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để thu được phần còn lại ở nhiệt độ 30°C. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được (S,E)-metyl (7-(dimetyl-amino)-1-((1-((5-flo-7-(1,1,2,2-tetrafloetoxy)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat (Hợp chất 134) (28,7 mg, hiệu suất 48%) là chất rắn màu trắng. LCMS m/z 615,2 $(M+1)^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,27 (s, 1H), 8,26 (dd, J = 7,6, 1,6 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 6,8, 2,0 Hz, 1H), 7,36 (dd, J = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,03-6,74 (m, 1H), 6,67-6,55 (m, 1H), 6,42-6,33 (m, 2H), 5,41 (s, 2H), 4,20-4,13 (m, 1H), 3,54 (s, 3H), 2,98 (s, 3H), 2,83 (s, 3H), 2,26-2,21 (m, 2H), 1,90-1,86 (m, 1H), 1,82-1,73 (m, 1H).

Ví dụ 20:

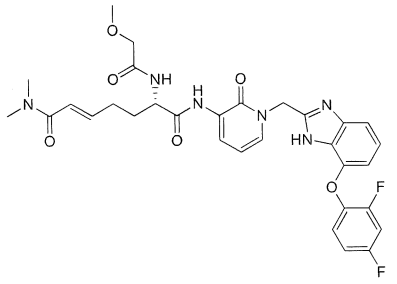


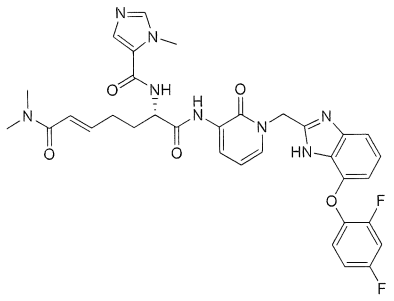
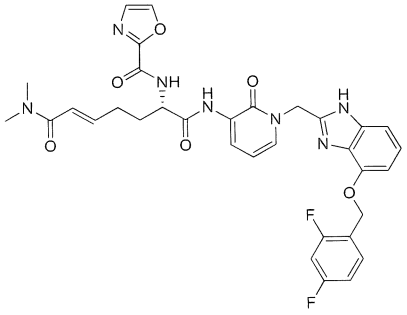
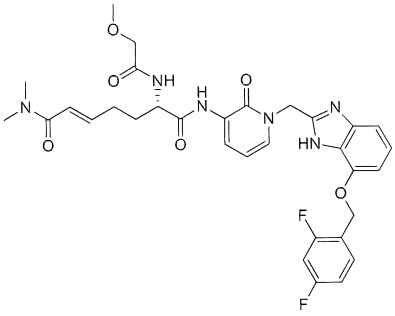
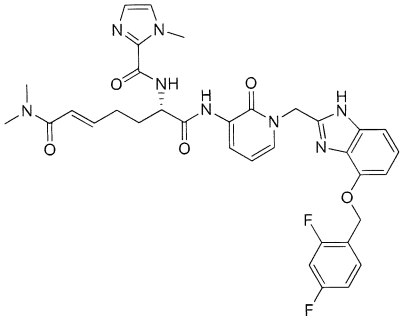
Dung dịch của tert-butyl 2-((3-amino-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-4-(2,4-diflophenoxy)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxylat (200 mg, 427 µmol) và axit (S,E)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-7-(dimetylamino)-7-oxohept-5-enoic (256 mg, 854 µmol) trong DMF (3 mL) được bổ sung HATU (195 mg, 512 µmol) và DIPEA (166 mg, 1,28 mmol) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 16 giờ. Dung dịch tạo ra được cô dưới áp suất giảm để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp TLC điều chế để thu được (S,E)-tert-butyl 2-((3-(2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-7-(dimetylamino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-4-(2,4-diflophenoxy)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxylat (I-220) (190 mg, hiệu suất 53%) là dầu màu nâu. LCMS m/z 751,1 $(M+1)^+$.

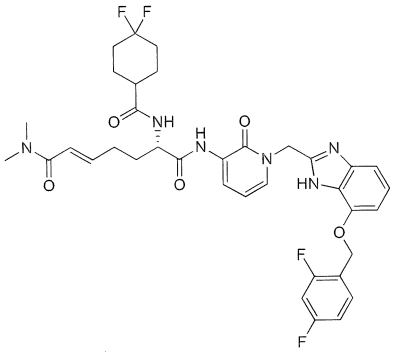
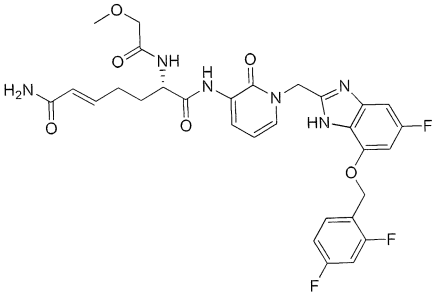
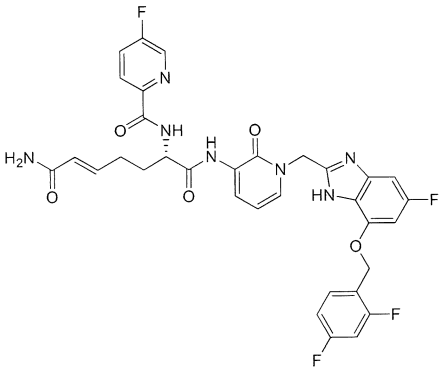
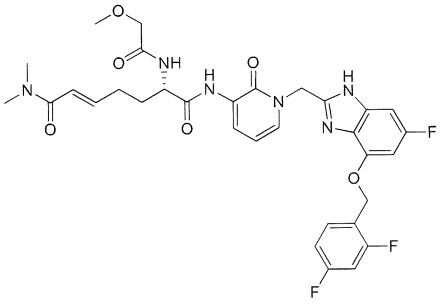
Dung dịch của (S,E)-tert-butyl 2-((3-(2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-7-(dimetylamino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-4-(2,4-diflophenoxy)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxylat (190 mg, 253 µmol) trong DCM (6 mL) được bổ sung TFA (2 mL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 2 giờ. Dung dịch tạo ra được cô để thu được (S,E)-6-amino-N7-(1-((4-(2,4-diflophenoxy)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)-N1,N1-dimetylhept-2-enediamit (I-221) (140 mg) dầu màu xám, dầu này được sử dụng trong phản ứng của bước tiếp theo không cần tinh chế thêm. LCMS m/z 551,3 $(M+1)^+$.

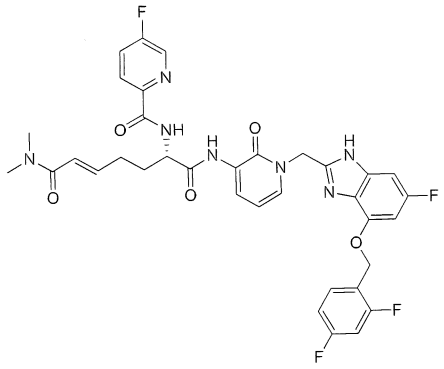
Dung dịch của (S,E)-6-amino-N7-(1-((4-(2,4-diflophenoxy)-1H-benzo[d] imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)-N1,N1-dimetylhept-2-enediamit (140 mg, 254 µmol) và axit oxazol-2-carboxylic (51,9 mg, 381 µmol) trong DMF (3 mL) được bổ sung HATU (116 mg, 305 µmol) và DIPEA (98,6 mg, 763 µmol) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 16 giờ. Dung dịch tạo ra được cô dưới áp suất giảm để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được (S,E)-N7-(1-((7-(2,4-diflophenoxy)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)-N1,N1-dimetyl-6-(oxazol-2-carboxamido)hept-2-enediamit (Hợp chất 135) (118 mg, hiệu suất 71%) là chất rắn màu trắng. LCMS m/z 646,2 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,43 (s, 1H), 9,30 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,25 (dd, J = 7,2, 1,6 Hz, 1H), 7,57 (dd, J = 6,8, 1,2 Hz , 1H), 7,52-7,40 (m, 2H), 7,28-7,15 (m, 2H), 7,07 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 6,66-6,56 (m, 1H), 6,50 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,40-6,33 (m, 2H), 5,38 (s, 2H), 4,68-4,60 (m, 1H), 2,96 (s, 3H), 2,82 (s, 3H), 2,30-2,20 (m, 2H), 2,04-1,95 (m, 2H).

Các hợp chất sau được điều chế theo các quy trình được mô tả trong ví dụ 20 sử dụng các hợp chất trung gian thích hợp.

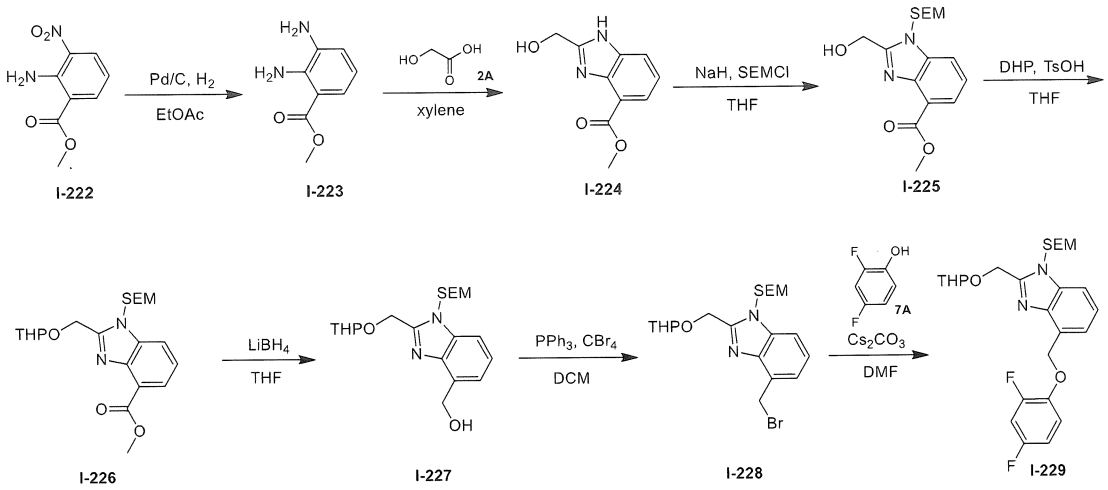
Hợp chất	Công thức cấu trúc	Dữ liệu LCMS
136		LCMS m/z 623,2 $(M+1)^+$

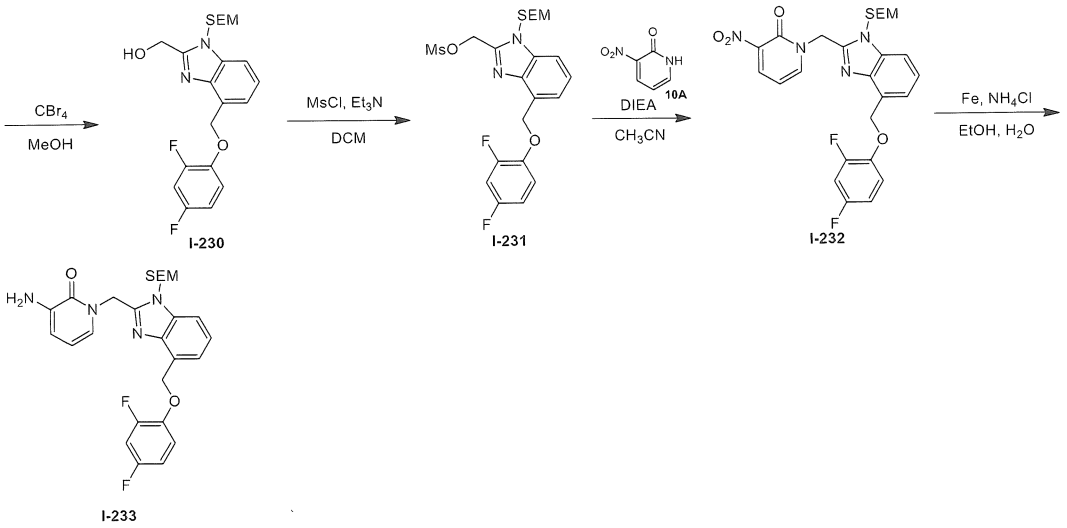
137		LCMS m/z 659,2 $(M+1)^+$
138		LCMS m/z 660,2 $(M+1)^+$
139		LCMS m/z 637,3 $(M+1)^+$
140		LCMS m/z 673,2 $(M+1)^+$

141		LCMS m/z 711,2 $(M+1)^+$
142		LCMS m/z 627,1 $(M+1)^+$
143		LCMS m/z 678,1 $(M+1)^+$
144		LCMS m/z 655,2 $(M+1)^+$

145		LCMS m/z 706,2 $(M+1)^+$

Tổng hợp hợp chất trung gian I-233:





Dung dịch của metyl 2-amino-3-nitro-benzoat (45,0 g, 255 mmol) trong etyl axetat (250 mL) được bổ sung Pd/C (5 g, độ tinh khiết 10%) trong môi trường khí N_2. Huyền phù được khử khí trong chân không và được làm sạch bằng H_2 3 lần. Hỗn hợp được khuấy trong môi trường khí H_2 (50 psi) ở nhiệt độ 25°C trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc và dịch lọc được cô để thu được sản phẩm thô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp MPLC để thu được metyl 2,3-diaminobenzoat (I-223) (36,9 g) là chất rắn màu vàng.

Hỗn hợp của metyl 2,3-diaminobenzoat (5,0 g, 30,1 mmol) trong o-xylen (20 mL) được bổ sung axit 2-hydroxyaxetic (3,43 g, 45,1 mmol) theo một phần ở nhiệt độ 25°C trong môi trường khí N_2. Hỗn hợp được gia nhiệt đến 130°C và được khuấy trong 6 giờ. Hỗn hợp được làm mát xuống 25°C và được cô trong áp suất giảm để thu được phần còn lại. Phần còn lại được rót vào trong nước (20 mL) và được chiết bằng etyl axetat (30 mL × 3). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (30 mL), làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô trong chân không để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (Diclometan/Metanol = 40/1, 20/1) để thu được metyl 2-(hydroxymetyl)-1H-benzo [d]imidazol-4-carboxylat (I-224) (3,0 g, 11,6 mmol, hiệu suất 39%) là chất rắn màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,08 (s, 1H), 7,88 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,73 (s, 2H), 3,98 (s, 3H).

Hỗn hợp của metyl 2-(hydroxymetyl)-1H-benzimidazol-4-carboxylat (3,0 g, 11,6 mmol) trong THF (20 mL) được bổ sung NaH (559 mg, 14,0 mmol, độ tinh khiết 60%) theo các phần ở nhiệt độ 0°C trong môi trường khí N_2. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 0,5 giờ. SEM-Cl (1,94 g, 11,6 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được gia nhiệt đến 25°C và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 2,5 giờ. Hỗn hợp được rót vào trong nước (50 mL) và được chiết bằng etyl axetat (50 mL × 3). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (50 mL), làm khô trên Na_2SO_4 khan và được cô trong chân không để thu được metyl 2-(hydroxymetyl)-1-(2- trimetylsilyletoxymetyl) benzimidazol-4-carboxylat (I-225) (2,30 g) là chất rắn màu vàng.

Hỗn hợp của metyl 2-(hydroxymetyl)-1-(2-trimetylsilyletoxymetyl) benzimidazol-4-carboxylat (550 mg, 1,63 mmol) và DHP (274 mg, 3,26 mmol) trong THF (15 mL) được bổ sung TsOH (56,1 mg, 326 μmol) theo một phần ở nhiệt độ 25°C trong môi trường khí N_2. Hỗn hợp được gia nhiệt đến 70°C và được khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp được làm mát xuống 25°C và được rót vào trong nước (50 mL). Dung dịch tạo ra được chiết bằng etyl axetat (50 mL × 3). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (50 mL), làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô trong chân không để thu được 2-(((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)metyl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxylat (I-226) (560 mg).

Hỗn hợp của metyl 2-(((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)metyl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxylat (560 mg, 1,33 mmol) trong THF (150 mL) được bổ sung $LiBH_4$ (58,5 mg, 2,66 mmol) theo một phần ở nhiệt độ 0°C trong môi trường khí N_2. Hỗn hợp được gia nhiệt đến 25°C và được khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp được rót vào trong nước (50 mL). Dung dịch tạo ra được chiết bằng etyl axetat (50 mL × 3). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (70 mL), làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô trong chân không để thu được (2-(((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)metyl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy) metyl)-1H-benzo[d]imidazol-4-yl)metanol (I-227) (500 mg) là dầu màu vàng.

Hỗn hợp của [2-(tetrahydropyran-2-yloxymetyl)-1-(2-trimetylsilyletoxymetyl) benzimidazol-4-yl]metanol (500 mg, 1,27 mmol) và CBr_4 (548 mg, 1,65 mmol) trong DCM (10 mL) được bổ sung PPh_3 (433 mg, 1,65 mmol) theo một phần ở nhiệt độ 0°C trong môi trường khí N_2. Hỗn hợp được gia nhiệt đến 25°C và được khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp được rót vào trong nước (30 mL). Dung dịch tạo ra được chiết bằng DCM (40 mL × 3). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (30 mL), làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô trong chân không để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để thu được 2-[[4-(bromometyl)-2-(tetrahydropyran-2-yloxymetyl)benzimidazol-1-yl]metoxy]etyl-trimetyl-silan (I-228) (240 mg) là chất rắn màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,51 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,35-7,31 (m, 1H), 5,76-5,73 (m, 2H), 5,35 (s, 1H), 5,14 (s, 2H),4,94 (s, 1H), 4,83 (s, 1H), 4,18-4,16 (m, 1H), 3,97-3,58 (m, 3H), 1,85-1,78 (m, 2H), 1,67-1,60 (m, 6H), 1,31-1,26 (m, 1H), 1,67-1,60 (m, 6H), 0,97-0,93 (m, 2H), 0,02 (s, 9H).

Hỗn hợp của 2-[[4-(bromometyl)-2-(tetrahydropyran-2-yloxymetyl) benzimidazol-1-yl]metoxy]etyl-trimetyl-silan (240 mg, 527 µmol) và 2,4-diflophenol (82,3 mg, 632 µmol) trong DMF (2 mL) được bổ sung Cs_2CO_3 (258 mg, 790 µmol) theo một phần ở nhiệt độ 25°C trong môi trường khí N_2. Hỗn hợp được gia nhiệt đến 70°C và được khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp được làm mát xuống 25°C và được rót vào trong nước (30 mL). Dung dịch tạo ra được chiết bằng etyl axetat (30 mL × 3). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (50 mL), làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô trong chân không để thu được 2-[[4-[(2,4-diflophenoxy) metyl]-2-(tetrahydropyran-2-yloxymetyl)benzimidazol-1-yl]metoxy]etyl-trimetyl-silan (I-229) (300 mg, 482 µmol, hiệu suất 91%) là dầu màu vàng.

Hỗn hợp của 2-[[4-[(2,4-diflophenoxy)metyl]-2-(tetrahydropyran-2-yloxymetyl)benzimidazol-1-yl]metoxy]etyl-trimetyl-silan (240 mg, 385 µmol) trong MeOH (3 mL) được bổ sung CBr_4 (383 mg, 1,16 mmol) theo một phần ở nhiệt độ 25°C trong môi trường khí N_2. Hỗn hợp được gia nhiệt đến 70°C và được khuấy trong 3 giờ. Hỗn hợp được làm mát xuống 25°C và được rót vào trong dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa (20 mL). Dung dịch tạo ra được chiết bằng etyl axetat (30 mL × 3). Pha hữu cơ kết hợp

được rửa bằng nước muối (50 mL), làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô trong chân không để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp TLC điều chế để thu được [4-[(2,4-diflophenoxy)metyl]-1-(2-trimetylsilyletoxymetyl)benzimidazol-2-yl]metanol (I-230) (170 mg) là dầu màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,47-7,43 (m, 2H), 7,36-7,32 (m, 1H), 7,06-7,05 (m, 1H), 6,87-6,86 (m, 1H), 6,73-6,72 (m, 1H), 5,60 (s, 2H), 5,59 (s, 2H), 4,98 (s, 2H), 3,69-3,55 (m, 2H), 0,94-0,90 (m, 2H), -0,03 (s, 9H).

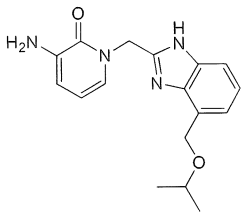
Hỗn hợp của [4-[(2,4-diflophenoxy)metyl]-1-(2-trimetylsilyletoxymetyl) benzimidazol-2-yl]metanol (170 mg, 404 μmol) và Et_3N (61,4 mg, 606 μmol) trong DCM (10 mL) được bổ sung MsCl (60,2 mg, 526 μmol) theo một phần ở nhiệt độ 0°C trong môi trường khí N_2. Hỗn hợp được gia nhiệt đến 25°C và được khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp được rót vào trong nước (30 mL). Dung dịch tạo ra được chiết bằng etyl axetat (30 mL × 3). Pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (30 mL), làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô trong chân không để thu được [4-[(2,4-diflophenoxy)metyl]-1-(2-trimetylsilyletoxymetyl)benzimidazol-2-yl]metyl metansulfonat (I-231) (200 mg) là dầu màu vàng.

Hỗn hợp của [4-[(2,4-diflophenoxy)metyl]-1-(2-trimetylsilyletoxymetyl) benzimidazol-2-yl]metyl metansulfonat (200 mg, 401 μmol) và 3-nitropyridin-2(1H)-on (84,3 mg, 602 μmol) trong CH_3CN (10 mL) được bổ sung DIPEA (104 mg, 802 μmol) theo một phần ở nhiệt độ 25°C trong môi trường khí N_2. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 18 giờ. Hỗn hợp được rót vào trong nước (30 mL). Dung dịch tạo ra được chiết bằng etyl axetat (30 mL × 3). Pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (30 mL), làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô trong chân không để thu được 1-[[4-[(2,4-diflophenoxy)metyl]-1-(2-trimetylsilyletoxymetyl)benzimidazol-2-yl]metyl]-3-nitro-pyridin-2-on (I-232) (210 mg) là dầu màu vàng. LCMS m/z 543,2 $(M+1)^+$.

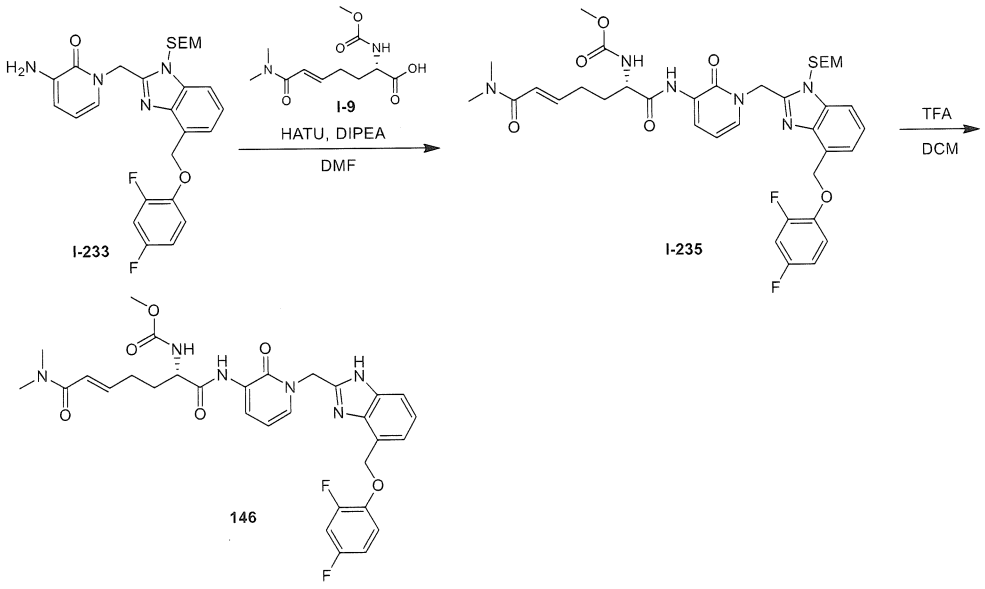
Hỗn hợp của 1-[[4-[(2,4-diflophenoxy)metyl]-1-(2-trimetylsilyletoxymetyl) benzimidazol-2-yl]metyl]-3-nitro-pyridin-2-on (210 mg, 387 μmol) trong EtOH (5 mL) và H_2O (5 mL) được bổ sung Fe (64,9 mg, 1,16 mmol) và NH_4Cl (104 mg, 1,94 mmol) theo một phần ở nhiệt độ 25°C trong môi trường khí N_2. Hỗn hợp được gia nhiệt đến 70°C và

được khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp được làm mát xuống 25°C và được lọc. Dịch lọc được chiết bằng etyl axetat (30 mL × 3). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (50 mL), làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô trong chân không để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp TLC điều chế để thu được 3-amino-1-[[4-[(2,4-diflophenoxy)metyl]-1-(2-trimetylsilyletoxymetyl)benzimidazol-2-yl]metyl]pyridin-2-on (I-233) (140 mg) là dầu màu vàng. LCMS m/z 513 $(M+1)^+$.

Hợp chất trung gian sau được điều chế theo các quy trình được mô tả trong I-233 sử dụng các chất phản ứng thích hợp.

Hợp chất	Công thức cấu trúc	Dữ liệu LCMS
I-234		LCMS m/z 312,2 $(M+1)^+$

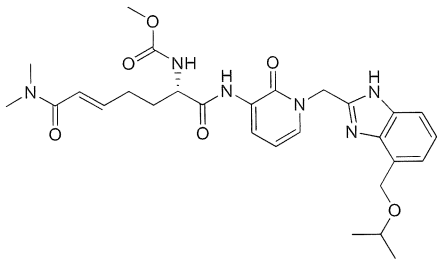
Ví dụ 21:



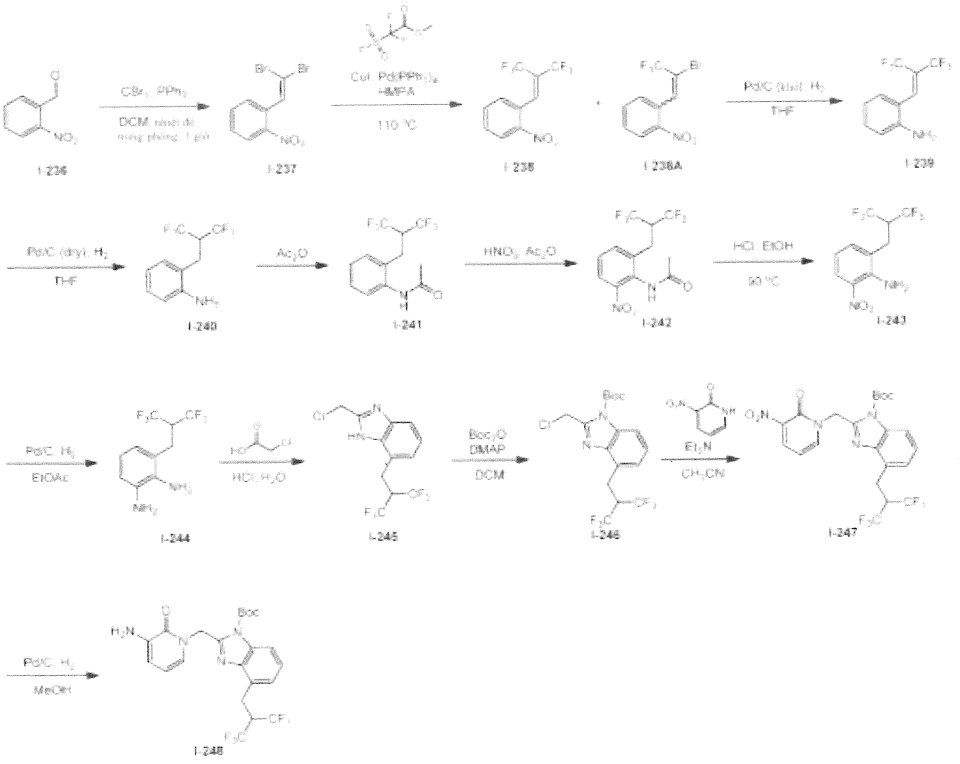
Hỗn hợp của 3-amino-1-[[4-[(2,4-diflophenoxy)metyl]-1-(2-trimetylsilyletoxymetyl)benzimidazol-2-yl]metyl]pyridin-2-on (140 mg, 273 μmol) và axit (E,2S)-7-(dimetylamino)-2-(metoxycarbonylamino)-7-oxo-hept-5-enoic (141 mg, 546 μmol) trong DMF (2 mL) được bổ sung HATU (156 mg, 410 μmol) và DIPEA (70,6 mg, 546 μmol) theo một phần ở nhiệt độ 25°C trong môi trường khí N_2. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 18 giờ. Dung dịch tạo ra được rót vào trong nước (20 mL) và được chiết bằng etyl axetat (20 mL × 3). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (20 mL), làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô trong chân không để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp TLC điều chế để thu được metyl N-[(E,1S)-1-[[1-[[4-[(2,4-diflophenoxy)metyl]-1-(2-trimetylsilyletoxymetyl) benzimidazol-2-yl]metyl]-2-oxo-3-pyridyl]carbamoyl]-6-(dimetylamino)-6-oxo-hex-4-enyl]carbamat (I-235) (130 mg) là chất rắn màu trắng. LCMS m/z 753,3 $(M+1)^+$.

Hỗn hợp của metyl N-[(E,1S)-1-[[1-[[4-[(2,4-diflophenoxy)metyl]-1-(2-trimetylsilyletoxymetyl)benzimidazol-2-yl]metyl]-2-oxo-3-pyridyl]carbamoyl]-6-(dimetylamino)-6-oxo-hex-4-enyl]carbamat (110 mg, 146 μmol) trong DCM (1 mL) được bổ sung TFA (1 mL) theo một phần ở nhiệt độ 25°C trong môi trường khí N_2. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 6 giờ. Hỗn hợp được rót vào trong dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa (15 mL). Dung dịch tạo ra được chiết bằng etyl axetat (30 mL × 3). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (30 mL), làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô trong chân không để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp HPLC để thu được metyl N-[(E,1S)-1-[[1-[[4-[(2,4-diflophenoxy) metyl]-1H-benzimidazol-2-yl]metyl]-2-oxo-3-pyridyl]carbamoyl]-6-(dimetylamino)-6-oxo-hex-4-enyl]carbamat (Hợp chất 146) (62,2 mg, hiệu suất 68%) là chất rắn màu trắng. LCMS m/z 623,2 $(M+1)^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,28 (s, 1H), 8,29 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,61-7,59 (m, 2H), 7,39-7,31 (m, 4H), 7,32-7,31 (m, 1H), 6,62-6,58 (m, 1H), 6,43-6,35 (m, 2H), 5,52 (s, 2H), 5,43 (s, 2H), 4,21-4,14 (m, 1H), 3,54 (s, 3H), 2,98 (s, 3H), 2,83 (s, 3H), 2,77-2,73 (m, 2H), 2,23-2,21 (m, 2H),1,88-1,86 (m, 1H), 1,73-1,71 (m, 1H).

Hợp chất sau được điều chế theo các quy trình được mô tả trong ví dụ 21 sử dụng các hợp chất trung gian thích hợp.

Hợp chất	Công thức cấu trúc	Dữ liệu LCMS
147		LCMS m/z533,2 $(M+1)^+$

Tổng hợp hợp chất trung gian I-246



Hỗn hợp của 2-nitrobenzaldehyt (17 g, 112 mmol) trong DCM (1 L) được bổ sung CBr_4 (149 g, 450 mmol) và PPh_3 (236 g, 900 mmol) ở nhiệt độ 0°C trong môi trường khí N_2. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 0,5 giờ. Hỗn hợp được lọc, và dịch lọc

được cô in vacuo. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel thành 1-(2,2-dibromovinyl)-2-nitrobenzen (I-237) (46 g) là dầu màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,16-8,10 (m, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,72-7,49 (m, 3H).

Hỗn hợp của 1-(2,2-dibromovinyl)-2-nitrobenzen (23 g, 74,9 mmol), CuI (4,28 g, 22,5 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (4,33 g, 3,75 mmol) và HMPA (40,8 g, 228 mmol, 40 mL) trong DMF (200 mL) được bổ sung metyl 2,2-diflo-2-(flosulfonyl)axetat (72 g, 375 mmol, 47,7 mL) trong môi trường khí N_2. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 110°C trong 60 giờ. Hỗn hợp được cô trong chân không và được pha loãng bằng nước (400 mL). Pha nước được chiết bằng etyl axetat (400 mL × 2). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (500 mL × 3), làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô trong chân không. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel để thu được hỗn hợp của 1-nitro-2-(3,3,3-triflo-2-(triflometyl)prop-1-en-1-yl)benzen (I-238) và 1-(2-bromo-3,3,3-trifloprop-1-en-1-yl)-2-nitrobenzen (I-238A) (20 g) là dầu màu vàng.

Hỗn hợp của 1-nitro-2-(3,3,3-triflo-2-(triflometyl)prop-1-en-1-yl)benzen và 1-(2-bromo-3,3,3-trifloprop-1-en-1-yl)-2-nitrobenzen (5 g) trong THF (80 mL) được bổ sung Pd/C (2,5 g) trong môi trường khí N_2. Huyền phù được khử khí trong chân không và được làm sạch bằng H_2 ba lần. Hỗn hợp được khuấy trong môi trường khí H_2 (15 psi) ở nhiệt độ 20°C trong 12 giờ. Hỗn hợp được lọc, và dịch lọc được cô trong chân không để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel để thu được 2-(3,3,3-triflo-2-(triflometyl)prop-1-en-1-yl)anilin (I-239) (2,5 g) là dầu màu vàng.

Dung dịch của 2-(3,3,3-triflo-2-(triflometyl)prop-1-en-1-yl)anilin (2,5 g, 9,8 mmol) trong THF (40 mL) được bổ sung Pd/C (2 g) trong môi trường khí N_2. Huyền phù được khử khí trong chân không và được làm sạch bằng H_2 ba lần. Hỗn hợp được khuấy trong môi trường khí H_2 (45 psi) ở nhiệt độ 45°C trong 16 giờ. Huyền phù tạo ra được lọc, và dịch lọc được cô trong chân không để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được 2-(3,3,3-triflo-2-(triflometyl) propyl)anilin (I-240) (700 mg) là dầu màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,16-7,11 (m, 1H), 7,11-7,06 (m, 1H), 6,82-6,76 (m, 1H), 6,75-6,71 (m, 1H), 3,59-3,43 (m, 1H), 3,05-3,00 (m, 2H).

Hỗn hợp của 2-(3,3,3-triflo-2-(triflometyl)propyl)anilin (2,6 g, 10,1 mmol) trong Ac_2O (5 mL) được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 1 giờ. Hỗn hợp được pha loãng bằng nước (40 mL) và được chiết bằng etyl axetat (40 mL × 2). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (80 mL), làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô trong chân không để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel để thu được N-(2-(3,3,3-triflo-2-(triflometyl)propyl)phenyl)axetamit (I-241) (2,6 g) là chất rắn màu trắng.

Hỗn hợp của N-(2-(3,3,3-triflo-2-(triflometyl)propyl)phenyl)axetamit (2,6 g, 8,69 mmol) trong Ac_2O (9 mL) được bổ sung dung dịch của HNO_3 (1,83 g, 17,4 mmol, 1,30 mL, độ tinh khiết 60%) trong Ac_2O (1 mL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 3 giờ. Hỗn hợp được pha loãng bằng nước (30 mL) và được chiết bằng etyl axetat (30 mL × 2). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa (50 mL), làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô trong chân không. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel để thu được N-(2-nitro-6-(3,3,3-triflo-2-(triflometyl)propyl) phenyl)axetamit (I-242) (1,1 g) là chất rắn màu vàng. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,37 (s, 1H), 8,00 (dd, J = 10,8, 2,0 Hz, 1H), 7,65-7,55 (m, 1H), 7,48-7,37 (m, 1H), 3,45-3,21 (m, 3H), 2,25 (s, 3H).

Hỗn hợp của N-(2-nitro-6-(3,3,3-triflo-2-(triflometyl)propyl) phenyl) axetamit (1,1 g, 3,2 mmol) trong EtOH (5 mL) được bổ sung HCl (4,38 g, 120 mmol, 10 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 90°C trong 12 giờ. Độ pH của hỗn hợp được điều chỉnh tới 7 bằng cách bổ sung dung dịch NaOH (1M) ở nhiệt độ 0°C. Dung dịch tạo ra được chiết bằng etyl axetat (30 mL × 3). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (70 mL), làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô trong chân không. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel để thu được 2-nitro-6-(3,3,3-triflo-2-(triflometyl)propyl) anilin (I-243) (900 mg) là dầu màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,16 (dd, J = 8,8, 1,2 Hz, 1H), 7,41-734 (m, 1H), 6,76 (dd, J = 8,6, 7,4 Hz, 1H), 6,11 (s, 2H), 3,43-3,29 (m, 1H), 3,16-3,08 (m, 2H).

Hỗn hợp của 2-nitro-6-(3,3,3-triflo-2-(triflometyl)propyl)anilin (900 mg, 2,98 mmol) trong EtOAc (50 mL) được bổ sung Pd/C (400 mg, độ tinh khiết 10%) trong môi

trường khí H_2 (15 psi). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 1,5 giờ. Hỗn hợp được lọc, và dịch lọc được cô trong chân không để thu được 3-(3,3,3-triflo-2-(triflometyl) propyl) benzen-1,2-diamin (I-244) (800 mg) là dầu màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,75-6,65 (m, 3H), 3,43 (s, 2H), 3,40-3,36 (m, 1H), 3,08-3,00 (m, 2H).

Hỗn hợp của 3-(3,3,3-triflo-2-(triflometyl)propyl)benzen-1,2-diamin (800 mg, 2,94 mmol) trong HCl (18 mL) và H_2O (36 mL) được bổ sung axit 2-cloaxetic (555 mg, 5,88 mmol, 0,661 mL) ở nhiệt độ 0°C trong môi trường khí N_2. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 90°C trong 12 giờ. Độ pH của hỗn hợp được điều chỉnh tới 7 bằng cách bổ sung amoni hydroxit ở nhiệt độ 0°C. Dung dịch tạo ra được chiết bằng etyl axetat (20 mL × 2). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (30 mL), làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô trong chân không để thu được 2-(clometyl)-7-(3,3,3- triflo-2-(triflometyl)propyl)-1H-benzo[d]imidazol (I-245) (900 mg) là dầu màu vàng.

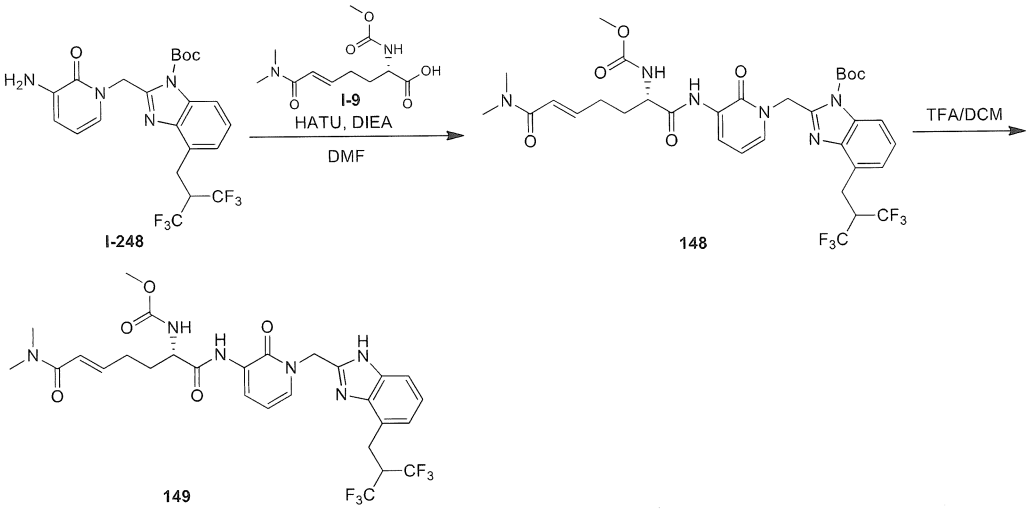
Hỗn hợp của 2-(clometyl)-7-(3,3,3-triflo-2-(triflometyl)propyl)-1H-benzo[d]imidazol (900 mg, 2,72 mmol) trong DCM (10 mL) được bổ sung DMAP (366 mg, 2,99 mmol) và Boc_2O (653 mg, 2,99 mmol, 0,688 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 1 giờ. Hỗn hợp được pha loãng bằng nước (30 mL) và được chiết bằng DCM (30 mL × 2). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (50 mL), làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô trong chân không để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel để thu được tert-butyl 2-(clometyl)-4-(3,3,3-triflo-2-(triflometyl)propyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxylat (I-246) (800 mg, hiệu suất 62%) là chất rắn màu trắng. LCMS m/z 431,0 $(M+1)^+$.

Hỗn hợp của tert-butyl 2-(clometyl)-4-(3,3,3-triflo-2-(triflometyl) propyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxylat (350 mg, 0,748 mmol) và 3-nitro-1H-pyridin-2-on (157 mg, 1,12 mmol) trong CH_3CN (10 mL) được bổ sung Et_3N (151 mg, 1,49 mmol, 0,207 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 12 giờ. Hỗn hợp được pha loãng bằng nước (20 mL) và được chiết bằng etyl axetat (20 mL × 2). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (30 mL), làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô trong chân không. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp TLC điều chế để thu được tert-butyl 2-((3-nitro-

2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-4-(3,3,3-triflo-2-(triflometyl)propyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxylat (I-247) (230 mg) là chất rắn màu vàng.

Hỗn hợp của tert-butyl 2-((3-nitro-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-4-(3,3,3- triflo-2-(triflometyl)propyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxylat (230 mg, 0,43 mmol) trong MeOH (5 mL) được bổ sung Pd/C (200 mg, độ tinh khiết 10%). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong môi trường khí H_2 (15 psi) trong 0,5 giờ. Hỗn hợp được lọc, và dịch lọc được cô trong chân không để thu được tert-butyl 2-((3-amino-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-4-(3,3,3-triflo-2-(triflometyl)propyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxylat (I-248) (190 mg) là dầu không màu. LCMS m/z 505,3 $(M+1)^+$.

Ví dụ 22:

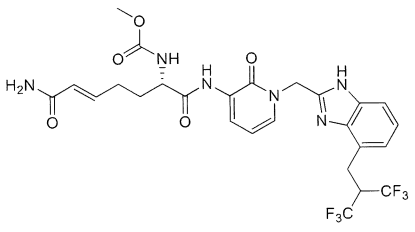


Hỗn hợp của tert-butyl 2-((3-amino-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-4-(3,3,3- triflo-2-(triflometyl)propyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxylat (50 mg, 0,0991 mmol) và axit (S,E)-7-(dimetylamino)-2-((metoxycarbonyl)amino)-7-oxohept-5-enoic (38,4 mg, 0,149 mmol) trong DMF (1 mL) được bổ sung HATU (67,8 mg, 0,178 mmol) và DIEA (38,4 mg, 0,297 mmol, 0,0519 mL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 16 giờ. Hỗn hợp được pha loãng bằng nước (20 mL) và được chiết bằng etyl axetat (20 mL × 3). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (50 mL × 3), làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô trong chân không để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế

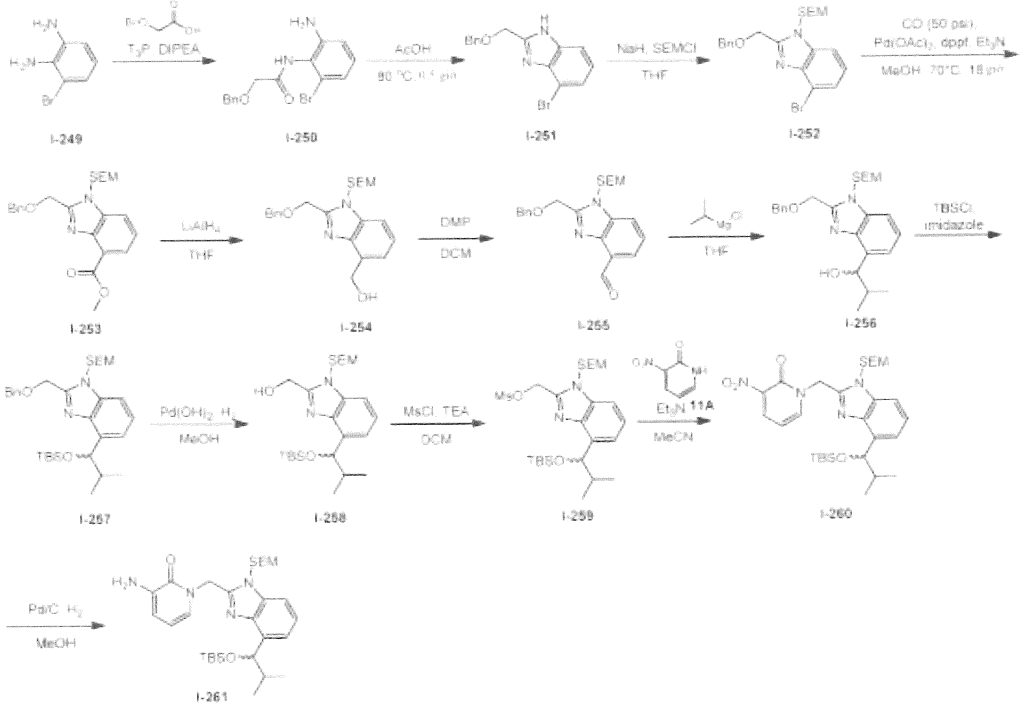
bằng phương pháp TLC điều chế để thu được (S,E)-tert-butyl 2-((3-(7-(dimetylamino)-2-((metoxycarbonyl)amino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-4-(3,3,3-triflo-2-(triflometyl)propyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxylat (Hợp chất 148) (5,4 mg, hiệu suất 7%) là chất rắn màu trắng. LCMS m/z 745,1 $(M+1)^+$.

Hỗn hợp của (S,E)-tert-butyl 2-((3-(7-(dimetylamino)-2-((metoxycarbonyl) amino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-4-(3,3,3-triflo-2-(triflometyl)propyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxylat (150 mg, 0,201 mmol) trong DCM (3 mL) được bổ sung TFA (1,54 g, 13,5 mmol, 1 mL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 1 giờ. Hỗn hợp được cô trong chân không và được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được (S,E)-metyl(7-(dimetylamino)-1,7-dioxo-1-((2-oxo-1-((4-(3,3,3-triflo-2-(triflometyl)propyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)hept-5-en-2-yl)carbamat (Hợp chất 149) (78,4 mg, hiệu suất 59%) là chất rắn màu trắng. LCMS m/z 645,1 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,28 (s, 1H), 8,28 (dd, J = 7,6, 1,6 Hz, 1H), 7,77-7,69 (m, 1H), 7,60 (dd, J = 6,8, 1,6 Hz, 1H), 7,5-7,44 (m, 1H), 7,33-7,22 (m, 2H), 6,65-6,54 (m, 1H), 6,43-6,32 (m, 2H), 5,51 (s, 2H), 4,75-4,62 (m, 1H), 4,22-4,12 (m, 1H), 3,53 (s, 3H), 3,48 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,83 (s, 3H), 2,28-2,15 (m, 2H), 1,92-1,80 (m, 1H), 1,78-1,62 (m, 1H).

Hợp chất sau được điều chế theo các quy trình được mô tả trong ví dụ 22 sử dụng các hợp chất trung gian thích hợp.

Hợp chất	Công thức cấu trúc	Dữ liệu LCMS
150		LCMS m/z 617,1 $(M+1)^+$

Tổng hợp hợp chất trung gian I-261:



Hỗn hợp của axit 3-bromobenzen-1,2-diamin (20,0 g, 107 mmol) và 2-(benzyloxy)axetic (26,8 g, 161 mmol) trong DCM (30 mL) được bổ sung T_3P (102 g, 160 mmol, độ tinh khiết 50%) và DIPEA (27,6 g, 214 mmo) theo một phần ở nhiệt độ 25°C trong môi trường khí N_2. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào trong H_2O (300 mL). Dung dịch tạo ra được chiết bằng DCM (200 mL × 2). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (200 mL × 2), làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô trong chân không để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để thu được N-(2-amino-6-bromophenyl)-2-(benzyloxy)axetamit (I-250) (26,0 g, hiệu suất 73%) là dầu màu vàng.

Dung dịch của N-(2-amino-6-bromophenyl)-2-(benzyloxy)axetamit (26,0 g, 77,6 mmol) trong AcOH (8 mL) được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong môi trường khí N_2. Hỗn hợp được gia nhiệt đến 80°C và được khuấy trong 0,5 giờ. Dung dịch tạo ra được làm mát xuống 25°C và được rót vào trong dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa (100 mL). Dung dịch

tạo ra được chiết bằng etyl axetat (300 mL × 3). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (400 mL), làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô trong chân không để thu được 2-((benzyloxy)metyl)-4-bromo-1H-benzo[d]imidazol (I-251) (19,0 g) là dầu màu vàng.

Hỗn hợp của 2-((benzyloxy)metyl)-4-bromo-1H-benzo[d]imidazol (19,0 g) trong THF (20 mL) được bổ sung NaH (2,16 g, 89,9 mmol, độ tinh khiết 60%) theo các phần ở nhiệt độ 25°C trong môi trường khí N_2. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 0,5 giờ. SEM-Cl (12,0 g, 71,9 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp nêu trên. Dung dịch tạo ra được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào trong H_2O (300 mL). Dung dịch tạo ra được chiết bằng etyl axetat (300 mL × 3). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (200 mL × 2), làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô trong chân không để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để thu được 2-((benzyloxy)metyl)-4-bromo-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-benzo[d] imidazol (I-252) (26,0 g, hiệu suất 97%) là dầu màu vàng.

Dung dịch của 2-((benzyloxy)metyl)-4-bromo-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-benzo[d]imidazol (10,0 g, 22,4 mmol) trong MeOH (30 mL) được bổ sung Et_3N (4,52 g, 44,7 mmol), $Pd(OAc)_2$ (1,0 g, 4,47 mmol) và DPPF (2,48 g, 4,47 mmol) trong môi trường khí N_2. Huyền phù được khử khí trong chân không và được làm sạch bằng CO 3 lần. Hỗn hợp được khuấy trong môi trường CO (50 psi) ở nhiệt độ 80°C trong 18 giờ. Hỗn hợp được làm lạnh xuống nhiệt độ 0°C và được cô trong áp suất giảm để thu được phần còn lại. Phần còn lại được rót vào trong H_2O (20 mL). Dung dịch tạo ra được chiết bằng etyl axetat (30 mL × 2). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (40 mL), làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô trong chân không để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để thu được metyl 2-((benzyloxy)metyl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxylat (I-253) (4,30 g, 10,1 mmol, hiệu suất 45%) là dầu màu vàng.

Hỗn hợp của metyl 2-((benzyloxy)metyl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy) metyl)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxylat (3,30 g, 7,74 mmol) trong THF (20 mL) được bổ sung $LiAlH_4$ (352 mg, 9,28 mmol) theo các phần ở nhiệt độ 25°C trong môi trường khí N_2. Hỗn

hợp được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 1,5 giờ. Dung dịch tạo ra được rót vào trong nước (50 mL) và được chiết bằng etyl axetat (50 mL × 2). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (50 mL), làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô trong chân không để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để thu được 2-((benzyloxy)metyl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-benzo[d]imidazol-4-yl)metanol (I-254) (1,20 g, 3,01 mmol, hiệu suất 39%) là dầu màu vàng. LCMS m/z 399,1 $(M+1)^+$.

Hỗn hợp của 2-((benzyloxy)metyl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-benzo[d]imidazol-4-yl)metanol (1,20 g, 3,01 mmol) trong DCM (10 mL) được bổ sung DMP (1,91 g, 4,51 mmol) theo một phần ở nhiệt độ 25°C trong môi trường khí N_2. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 2 giờ. Huyền phù tạo ra được lọc và dịch lọc được cô trong áp suất giảm để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để thu được 2-((benzyloxy)metyl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-benzo[d]imidazol-4-carbaldehyt (I-255) (860 mg, 2,05 mmol, hiệu suất 68%) là dầu màu vàng. LCMS m/z 397,1 $(M+1)^+$.

Hỗn hợp của phức isopropyl magie clorua-lithi clorua (1,3 M, 8,04 mL) trong THF (3 mL) được bổ sung 2-((benzyloxy)metyl)-1-((2-(trimetylsilyl) etoxy)metyl)-1H-benzo[d]imidazol-4-carbaldehyt (830 mg, 2,09 mmol) theo một phần ở nhiệt độ -20°C trong môi trường khí N_2. Hỗn hợp được làm ấm lên nhiệt độ 25°C và được khuấy trong 0,5 giờ. Hỗn hợp được rót vào trong nước (30 mL). Dung dịch tạo ra được chiết bằng etyl axetat (30 mL × 3). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (50 mL), làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô trong chân không để thu được 1-(2-((benzyloxy)metyl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-benzo[d]imidazol-4-yl)-2-metylpropan-1-ol (I-256) (730 mg) là dầu màu vàng. LCMS m/z 441,1 $(M+1)^+$.

Hỗn hợp của 1-(2-((benzyloxy)metyl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-benzo[d]imidazol-4-yl)-2-metylpropan-1-ol (570 mg, 1,29 mmol) và TBSCl (390 mg, 2,59 mmol) trong DMF (2 mL) được bổ sung imidazol (264 mg, 3,88 mmol) theo một phần ở nhiệt độ 25°C trong môi trường khí N_2. Hỗn hợp được gia nhiệt đến 80°C và được khuấy trong 4 giờ. Hỗn hợp được làm mát xuống 25°C và được rót vào trong nước (30 mL). Dung

dịch tạo ra được chiết bằng etyl axetat (50 mL × 2). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (50 mL), làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô trong chân không để thu được 2-((benzyloxy)metyl)-4-(1-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-2-metylpropyl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-benzo[d]imidazol (I-257) (680 mg, hiệu suất 92%) là dầu màu vàng. LCMS m/z 555,2 $(M+1)^+$.

Dung dịch của 2-((benzyloxy)metyl)-4-(1-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-2-metylpropyl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-benzo[d]imidazol (176 mg, 317 µmol) trong MeOH (15 mL) được bổ sung $Pd(OH)_2/C$ (độ tinh khiết 15%) trong môi trường khí N_2. Huyền phù được khử khí trong chân không và được làm sạch bằng H_2 3 lần. Hỗn hợp được khuấy trong môi trường khí H_2 (15 psi) ở nhiệt độ 25°C trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc và dịch lọc được cô để thu được (4-(1-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-2-metylpropyl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metanol (I-258) (120 mg, hiệu suất 81%) là chất rắn màu trắng. LCMS m/z 465,1 $(M+1)^+$.

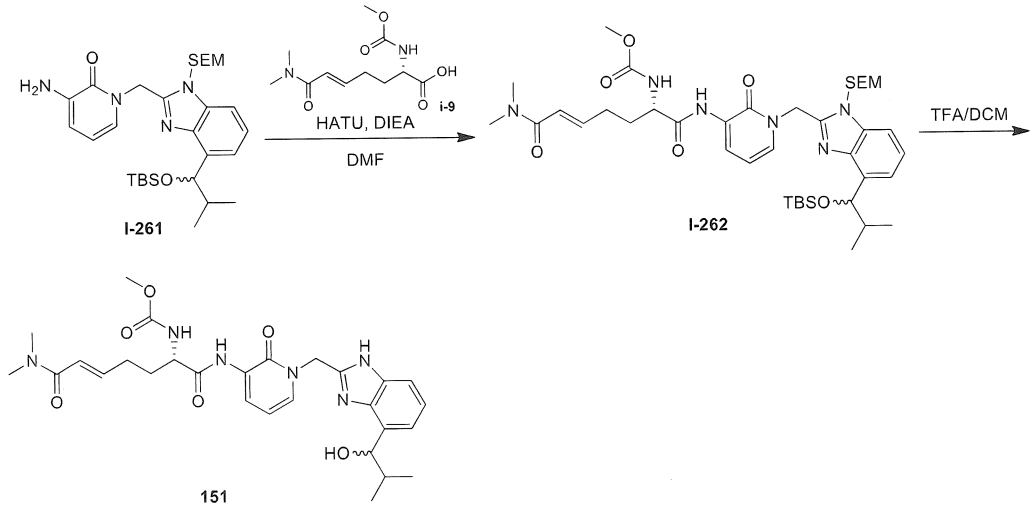
Hỗn hợp của (4-(1-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-2-metylpropyl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metanol (400 mg, 861 µmol) và MsCl (148 mg, 1,29 mmol) trong DCM (10 mL) được bổ sung Et_3N (174 mg, 1,72 mmol) theo một phần ở nhiệt độ 25°C trong môi trường khí N_2. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 2 giờ. Hỗn hợp được rót vào trong nước (20 mL) và được chiết bằng etyl axetat (30 mL × 2). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (30 mL), làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô trong chân không để thu được (4-(1-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-2-metylpropyl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metylmetansulfonat (I-259) (467 mg) là dầu màu vàng.

Hỗn hợp của (4-(1-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-2-metylpropyl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metylmetansulfonat (467 mg, 860 µmol) và 3-nitropyridin-2(1H)-on (181 mg, 1,29 mmol) trong CH_3CN (3 mL) được bổ sung Et_3N (174 mg, 1,72 mmol) theo một phần ở nhiệt độ 25°C trong môi trường khí N_2. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 18 giờ. Dung dịch tạo ra được rót vào trong nước (20 mL) và được chiết bằng etyl axetat (30 mL × 2). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng

nước muối (30 mL), làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô trong chân không để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để thu được 1-((4-(1-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-2-metylpropyl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-3-nitropyridin-2(1H)-on (I-260) (460 mg, hiệu suất 91%) là dầu màu vàng. LCMS m/z 587,1 $(M+1)^+$.

Dung dịch của 1-((4-(1-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-2-metylpropyl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-3-nitropyridin-2(1H)-on (460 mg, 784 µmol) trong EtOAc (5 mL) được bổ sung Pd/C (10,0 mg, độ tinh khiết 15%) trong môi trường khí N_2. Huyền phù được khử khí trong chân không và được làm sạch bằng H_2 3 lần. Hỗn hợp được khuấy trong môi trường khí H_2 (15 psi) ở nhiệt độ 25°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc và dịch lọc được cô để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để thu được 3-amino-1-((4-(1-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-2-metylpropyl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)pyridin-2(1H)-on (I-261) (420 mg, hiệu suất 96%) là dầu màu vàng. LCMS m/z 557,2 $(M+1)^+$.

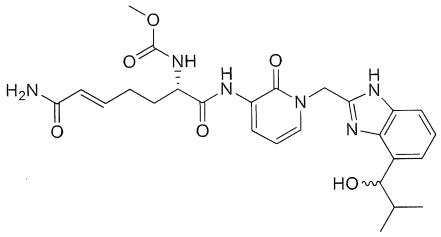
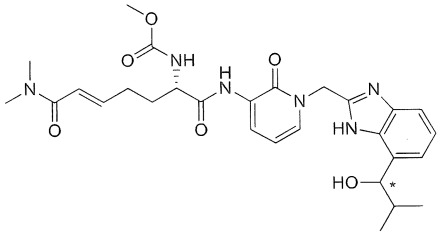
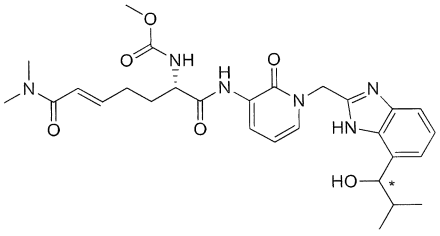
Ví dụ 23:



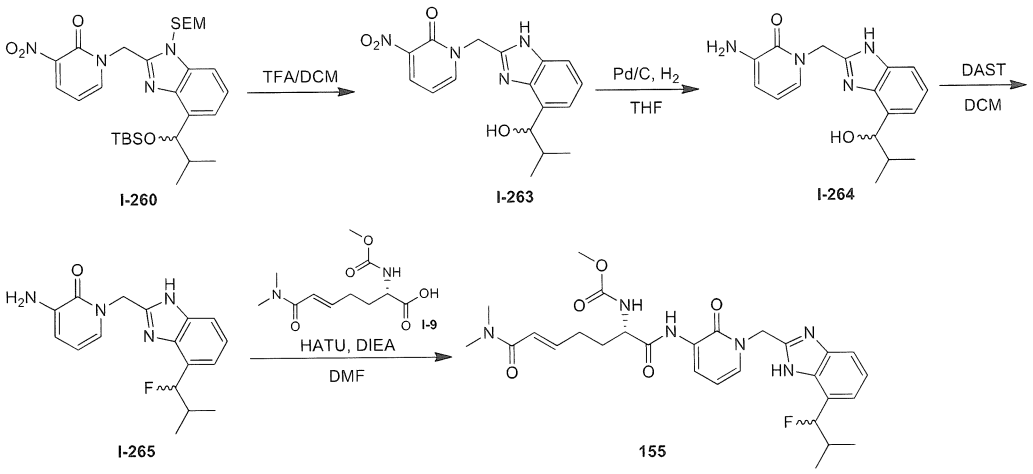
Hỗn hợp của 3-amino-1-((4-(1-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-2-metylpropyl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)pyridin-2(1H)-on (100 mg, 180 µmol) và (E)-7-(dimetylamino)-2-(metoxycarbonylamino)-7-oxo-hept-5-enoic acid (92,8 mg, 359 µmol) trong DMF (1 mL) được bổ sung DIPEA (46,4 mg, 359 µmol) và HATU (102 mg, 269 µmol) theo một phần ở nhiệt độ 25°C trong môi trường khí N_2. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 18 giờ. Dung dịch tạo ra được rót vào trong nước (20 mL) và được chiết bằng etyl axetat (30 mL × 2). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (30 mL), làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô trong chân không để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp TLC điều chế (etyl axetat) để thu được metyl ((2S,E)-1-((1-((4-(1-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-2-metylpropyl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat (I-262) (99,0 mg, 118 µmol, hiệu suất 66%,) là dầu màu vàng. LCMS m/z 797,2 $(M+1)^+$.

Hỗn hợp của metyl ((2S,E)-1-((1-((4-(1-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-2-metylpropyl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamino)-7-oxohept-5-en-2-yl)carbamat (163 mg, 204 µmol) trong DCM (3 mL) được bổ sung TFA (1 mL) theo một phần ở nhiệt độ 25°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 8 giờ. Dung dịch tạo ra được cô trong áp suất giảm để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp HPLC (TFA) để thu được metyl ((2S,E)-7-(dimetylamino)-1-((1-((4-(1-hydroxy-2-metylpropyl)-1H-benzo [d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat (Hợp chất 151) (43,2 mg, hiệu suất 38%) là chất rắn màu vàng. LCMS m/z 553,3 $(M+1)^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,27 (s, 1H), 8,30 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,38-7,33 (m, 2H), 6,57-6,46 (m, 1H), 6,44-6,42 (m, 1H), 6,38-6,34 (m, 1H), 5,61 (s, 2H), 4,73-4,72 (m, 1H), 4,19-4,17 (m, 1H), 3,53 (s, 3H), 2,98-2,91 (m, 3H), 2,91-2,83 (m, 3H), 2,26-2,24 (m, 2H), 2,02-2,01 (m, 1H), 1,99-1,84 (m, 1H), 1,84-1,71 (m, 1H), 0,93-0,91 (m, 3H), 0,80-0,79 (m, 3H).

Các hợp chất sau được điều chế theo các quy trình được mô tả trong ví dụ 23 sử dụng các hợp chất trung gian thích hợp.

Hợp chất	Công thức cấu trúc	Dữ liệu LCMS
152		LCMS m/z 525,1 $(M+1)^+$
153		LCMS m/z 553,3 $(M+1)^+$
154		LCMS m/z 553,3 $(M+1)^+$

Ví dụ 24:



Hỗn hợp của 1-((4-(1-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-2-metylpropyl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-3-nitropyridin-2(1H)-on (1,20 g, 2,04 mmol) trong DCM (3 mL) được bổ sung TFA (3 mL) theo một phần ở nhiệt độ 25°C trong môi trường khí N_2. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 18 giờ. Hỗn hợp được cô trong áp suất giảm để thu được phần còn lại. Phần còn lại được rót vào trong dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa (20 mL). Dung dịch tạo ra được chiết bằng DCM (30 mL × 2). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (30 mL), làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô trong chân không để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để thu được 1-((4-(1-hydroxy-2-metylpropyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-3-nitropyridin-2(1H)-on (I-263) (400 mg, hiệu suất 45%) là chất rắn màu vàng. LCMS m/z 343 $(M+1)^+$.

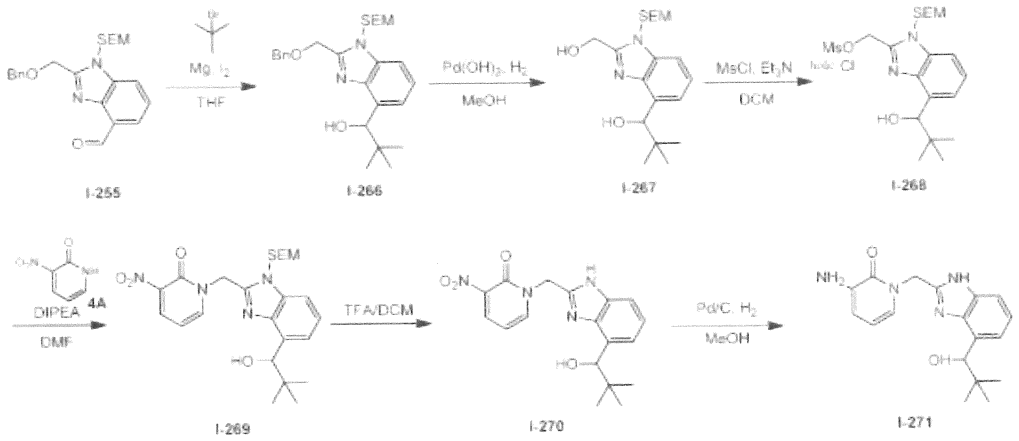
Dung dịch của 1-((4-(1-hydroxy-2-metylpropyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-3-nitropyridin-2(1H)-on (400 mg, 923 µmol) trong THF (20 mL) được bổ sung Pd/C (40,0 mg, độ tinh khiết 10%) trong môi trường khí N_2. Huyền phù được khử khí trong chân không và được làm sạch bằng H_2 3 lần. Hỗn hợp được khuấy trong môi trường khí H_2 (15 psi) ở nhiệt độ 25°C trong 2 giờ. Huyền phù tạo ra được lọc và dịch lọc được cô để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp TLC điều chế (etyl axetat) để thu được 3-amino-1-((4-(1-hydroxy-2-metylpropyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-

yl)metyl)pyridin-2(1H)-on (I-264) (220 mg, hiệu suất 72%) là chất rắn màu vàng. LCMS m/z 313 $(M+1)^+$.

Hỗn hợp của 3-amino-1-((4-(1-hydroxy-2-metylpropyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)pyridin-2(1H)-on (160 mg, 512 μmol) trong DCM (3 mL) được bổ sung DAST (107 mg, 666 μmol) theo một phần ở nhiệt độ 0°C trong môi trường khí N_2. Hỗn hợp được làm ấm lên nhiệt độ 25°C và được khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp được rót vào trong nước (20 mL). Dung dịch tạo ra được chiết bằng DCM (30 mL × 2). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (30 mL), làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô trong chân không để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp TLC điều chế để thu được 3-amino-1-((4-(1-flo-2-metylpropyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)pyridin-2(1H)-on (I-265) (86,0 mg, hiệu suất 50%) là dầu màu vàng. LCMS m/z 315 $(M+1)^+$.

Hỗn hợp của 3-amino-1-((4-(1-flo-2-metylpropyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)pyridin-2(1H)-on (86,0 mg, 274 μmol) và axit (S,E)-7-(dimetylamino)-2-((metoxycarbonyl)amino)-7-oxohept-5-enoic (141 mg, 547 μmol) trong DMF (500 μL) được bổ sung HATU (156 mg, 410 μmol) và DIPEA (70,7 mg, 547 μmol) theo một phần ở nhiệt độ 25°C trong môi trường khí N_2. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 18 giờ. Hỗn hợp được rót vào trong nước (20 mL). Dung dịch tạo ra được chiết bằng etyl axetat (20 mL × 2). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (20 mL), làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô trong chân không để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp HPLC (TFA) để thu được metyl ((2S,E)-7-(dimetylamino)-1-((1-((7-(1-flo-2-metylpropyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat (Hợp chất 155) (67,1 mg, hiệu suất 41%) là chất rắn màu trắng. LCMS m/z 555,3 $(M+1)^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,27 (s, 1H), 8,28 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,59-7,55 (m, 2H), 7,32-7,27 (m, 2H), 6,61-6,57 (m, 1H), 6,42-6,34 (m, 2H), 5,71 (dd, J_1 = 46,8 Hz, J_2 = 6,8 Hz, 1H), 5,51 (s, 2H), 4,18-4,17 (m, 1H), 3,54 (s, 3H), 2,98 (s, 3H), 2,91 (s, 3H), 2,33-2,21 (m, 3H), 1,86-1,76 (m, 1H), 1,72-1,70 (m, 1H), 1,03-1,01 (m, 3H), 0,83-0,81 (m, 3H).

Tổng hợp hợp chất trung gian I-271:



Hỗn hợp của Mg (4,1 g, 168 mmol) trong THF (151 mL) được bổ sung I_2 (2,8 g, 11,2 mmol). Hỗn hợp được gia nhiệt đến 70°C. Hỗn hợp phản ứng nêu trên được bổ sung từ từ 2-bromo-2-metylpropan (15,3 g, 111,9 mmol) trong 0,5 giờ. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 70°C trong 0,5 giờ. Dung dịch của 2-(benzyloxymetyl)-3-(2-trimetylsilyletoxymetyl) benzimidazol-4-carbaldehyt (6,0 g, 15,1 mmol) trong THF (20 mL) được bổ sung bromo(tert-butyl)magie (1M, 15 mL, từ ở trên) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 0-30°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng NH_4Cl bão hòa (100 mL) ở nhiệt độ 0°C và được chiết bằng etyl axetat (100 mL × 3). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để thu được 1-(2-((benzyloxy)metyl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-benzo[d]imidazol-4-yl)-2,2-dimetylpropan-1-ol (I-266) (3,0 g) là dầu màu vàng.

Dung dịch của 1-(2-((benzyloxy)metyl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-benzo[d]imidazol-4-yl)-2,2-dimetylpropan-1-ol (3,0 g, 6,6 mmol) trong MeOH (20 mL) được bổ sung $Pd(OH)_2/C$ (3,0 g, độ ẩm 10%) trong môi trường khí N_2. Huyền phù được khử khí trong chân không và được làm sạch bằng H_2 ba lần. Hỗn hợp được khuấy trong môi trường khí H_2 (50 psi) ở nhiệt độ 30°C trong 20 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc và dịch lọc được cô để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để thu được 1-(2-(hydroxymetyl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-

benzo[d]imidazol-4-yl)-2,2-dimetylpropan-1-ol (1,00 g) là dầu màu vàng và recovered 1-(2-((benzyloxy)metyl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-benzo[d]imidazol-4-yl)-2,2-dimetylpropan-1-ol (I-267) (3,4 g) là dầu màu vàng.

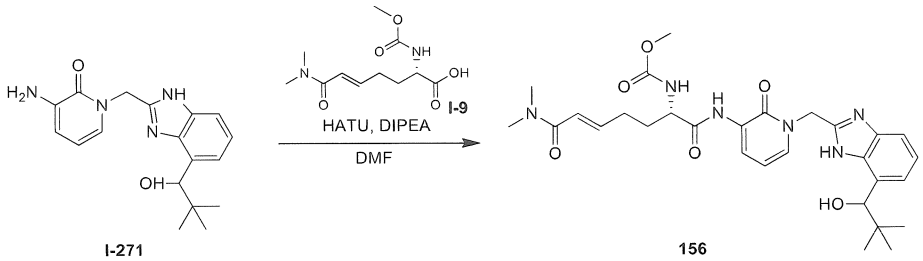
Hỗn hợp của 1-(2-(hydroxymetyl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-benzo[d]imidazol-4-yl)-2,2-dimetylpropan-1-ol (1,0 g, 2,7 mmol) trong DCM (60 mL) được bổ sung MsCl (314 mg, 2,7 mmol) và TEA (555 mg, 5,5 mmol) theo một phần ở nhiệt độ 0°C trong môi trường khí N_2. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 0-30°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào trong nước (100 mL). Pha nước được chiết bằng etyl axetat (80 mL × 2). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô trong chân không để thu được (4-(1-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl metansulfonat (I-268) (1,2 g) là dầu màu vàng.

Hỗn hợp của (4-(1-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy) metyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl metansulfonat (1,2 g, 2,7 mmol) và 3-nitro-1H-pyridin-2-on (569 mg, 4,1 mmol) trong MeCN (50 mL) được bổ sung DIPEA (700 mg, 5,4 mmol) theo một phần ở nhiệt độ 20°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 10 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng cách bổ sung nước (80 mL) và được chiết bằng etyl axetat (80 mL × 2). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được 1-((4-(1-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-3-nitropyridin-2(1H)-on (I-269) (500 mg, 1,0 mmol) là dầu màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,40 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,51-7,37 (m, 2H), 7,29-7,25 (m, 1H), 6,45 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 6,05-5,88 (m, 2H), 5,81-5,64 (m, 2H), 4,81 (s, 1H), 3,64-3,58 (m, 3H), 0,93 (s, 9H), 0,01 (s, 9H).

Dung dịch của 1-((4-(1-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy) metyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-3-nitropyridin-2(1H)-on (400 mg, 822 μmol) trong DCM (2 mL) được bổ sung TFA (3 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 0-30°C trong 3 giờ. Dung môi được loại bỏ để thu được 1-((4-(1-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-1H-benzo[d] imidazol-2-yl)metyl)-3-nitropyridin-2(1H)-on (I-270) (220 mg) là dầu màu vàng.

Dung dịch của 1-((4-(1-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-3-nitropyridin-2(1H)-on (220 mg, 617 µmol) trong MeOH (10 mL) được bổ sung Pd/C (30 mg, độ tinh khiết 10%) trong môi trường khí N_2. Huyền phù được khử khí trong chân không và được làm sạch bằng H_2 ba lần. Hỗn hợp được khuấy trong môi trường khí H_2 (15 psi) ở nhiệt độ 20°C trong 1 giờ. Huyền phù tạo ra được lọc và dịch lọc được cô để thu được 3-amino-1-((4-(1-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-1H-benzo[d] imidazol-2-yl)metyl)pyridin -2(1H)-on (I-271) (200 mg) là dầu màu vàng. LCMS m/z 327,1 $(M+1)^+$.

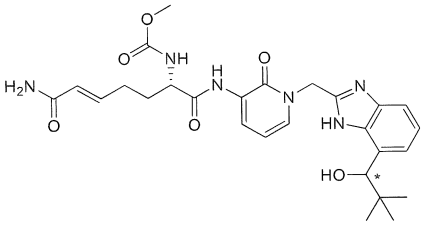
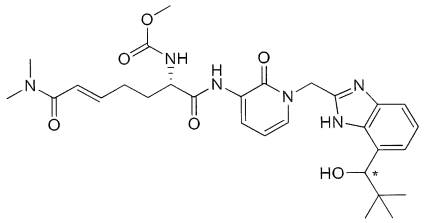
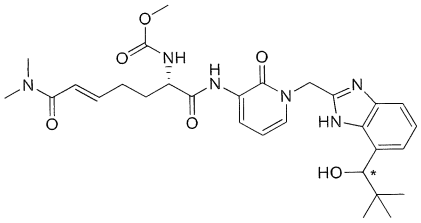
Ví dụ 25:



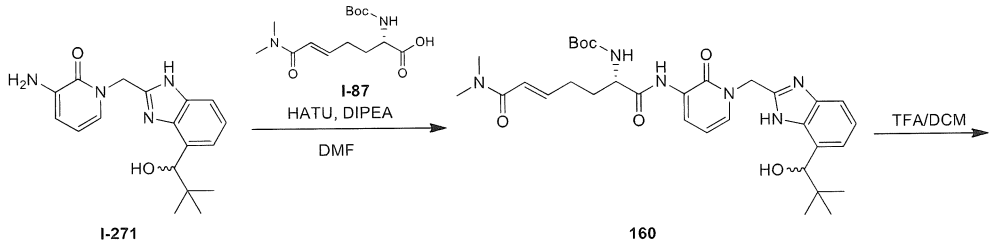
I-271 156

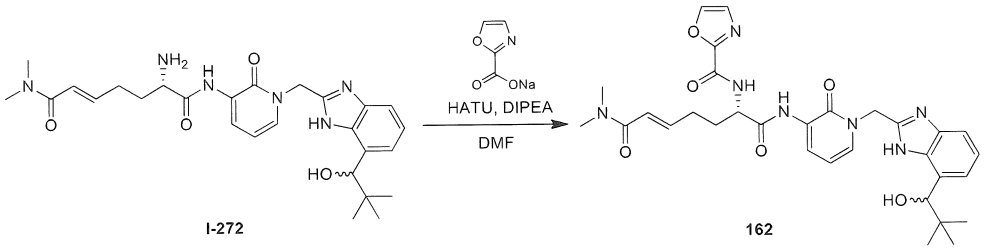
Dung dịch của axit (S,E)-7-(dimetylamino)-2-((metoxycarbonyl)amino)-7-oxohept-5-enoic (205 mg, 796 µmol) và 3-amino-1-[[4-(1-hydroxy-2,2-dimetyl-propyl)-1H-benzimidazol-2-yl]metyl]pyridin-2-on (200 mg, 612 µmol) trong DMF (3,0 mL) được bổ sung HATU (280 mg, 735 µmol) và DIPEA (237 mg, 1,8 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 0-20°C trong 10 giờ. Sau khi lọc, dịch lọc được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế hai lần để thu được metyl ((2S,E)-7-(dimetylamino)-1-((1-((7-(1-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat (Hợp chất 156) (20 mg, 33 µmol) là chất rắn màu trắng. LCMS m/z 658,4 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,25 (s, 1H), 8,30-8,25 (m, 1H), 7,75-7,65 (m, 1H), 7,61-7,55 (m, 1H), 7,51-7,46 (m, 1H), 7,36-7,29 (m, 1H), 7,26-7,23 (m, 1H), 6,63-6,54 (m, 1H), 6,43 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 6,36 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 5,63-5,51 (m, 2H), 4,69 (s, 1H), 4,23-4,11 (m, 1H), 3,53 (s, 3H), 2,97 (s, 3H), 2,82 (s, 3H), 2,26-2,14 (m, 2H), 1,91-1,80 (m, 1H), 1,75-1,63 (m, 1H), 0,88 (s, 9H).

Các hợp chất sau được điều chế theo các quy trình được mô tả trong ví dụ 25 sử dụng các hợp chất trung gian thích hợp.

Hợp chất	Công thức cấu trúc	Dữ liệu LCMS
157		LCMS m/z 539,2 $(M+1)^+$
158		LCMS m/z 567,2 $(M+1)^+$
159		LCMS m/z 567,2 $(M+1)^+$

Ví dụ 26:





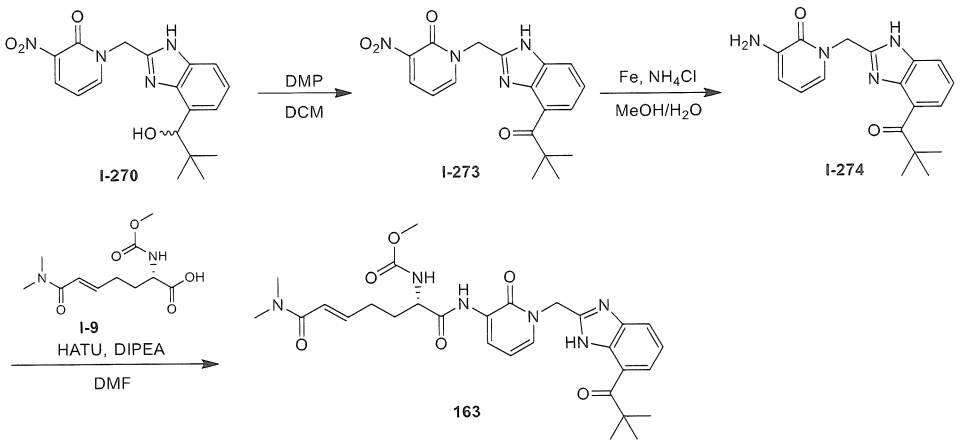
Dung dịch của axit (E,2S)-2-(tert-butoxycarbonylamino)-7-(dimetylamino)-7-oxo-hept-5-enoic (69 mg, 229 μmol) và 3-amino-1-[[4-(1-hydroxy-2,2-dimetyl-propyl)-1H-benzimidazol-2-yl]metyl]pyridin-2-on (50 mg, 153 μmol) trong DMF (3 mL) được bổ sung HATU (87 mg, 229 μmol) và DIPEA (59 mg, 459 μmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 0-20°C trong 10 giờ. Sau khi lọc, dịch lọc được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được tert-butyl ((2S,E)-7-(dimetylamino)-1-((1-((7-(1-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat (Hợp chất 160) (23,9 mg, 38 μmol) là chất rắn màu trắng. LCMS m/z 609,3 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,21 (s, 1H), 8,25 (dd, J = 7,6, 1,6 Hz, 1H), 7,57-7,51 (m, 1H), 7,49-7,44 (m, 1H), 7,43-7,33 (m, 1H), 7,15-7,01 (m, 2H), 6,63-6,51 (m, 1H), 6,41-6,33 (m, 2H), 5,58-5,36 (m, 3H), 4,65-4,56 (m, 1H), 4,11-4,01 (m, 1H), 2,97 (s, 3H), 2,82 (s, 3H), 2,27-2,15 (m, 2H), 1,91-1,81 (m, 1H), 1,74-1,61 (m, 1H), 1,35 (s, 9H), 0,88 (s, 9H).

Dung dịch của tert-butyl ((2S,E)-7-(dimetylamino)-1-((1-((7-(1-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat (60 mg, 98 μmol) trong DCM (1 mL) được bổ sung TFA (0,75 mL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô để thu được (6S,E)-6-amino-N7-(1-((7-(1-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)-N1,N1-dimetylhept-2-enediamit (I-272) (50 mg) là dầu màu vàng.

Dung dịch của (6S,E)-6-amino-N7-(1-((7-(1-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)-N1,N1-dimetylhept-2-enediamit (50 mg, 98 μmol) và natri oxazol-2-carboxylat (20 mg, 147 μmol) trong DMF (3 mL) được bổ sung HATU (56 mg, 147 μmol) và DIPEA (38 mg, 294 μmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 0-20°C trong 10 giờ. Sau khi lọc, dịch lọc được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được (6S,E)-N7-(1-((7-(1-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo -1,2-dihydropyridin-3-yl)-N1,N1-dimetyl-6-(oxazol-2-carboxamido)hept-2-enediamit (Hợp chất 162) (25 mg, 41

μmol) là chất rắn màu trắng. LCMS m/z 604,3 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,45-9,41 (m, 1H), 9,35-9,26 (m, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,26-8,21 (m, 1H), 7,56-7,52 (m, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,40-7,28 (m, 1H), 7,13-7,02 (m, 2H), 6,66-6,56 (m, 1H), 6,40-6,30 (m, 2H), 5,54-5,35 (m, 3H), 4,66-4,56 (m, 2H), 2,97 (s, 3H), 2,82 (s, 3H), 2,31-2,21 (m, 2H), 2,05-1,95 (m, 2H), 0,95-0,77 (m, 9H).

Ví dụ 27:



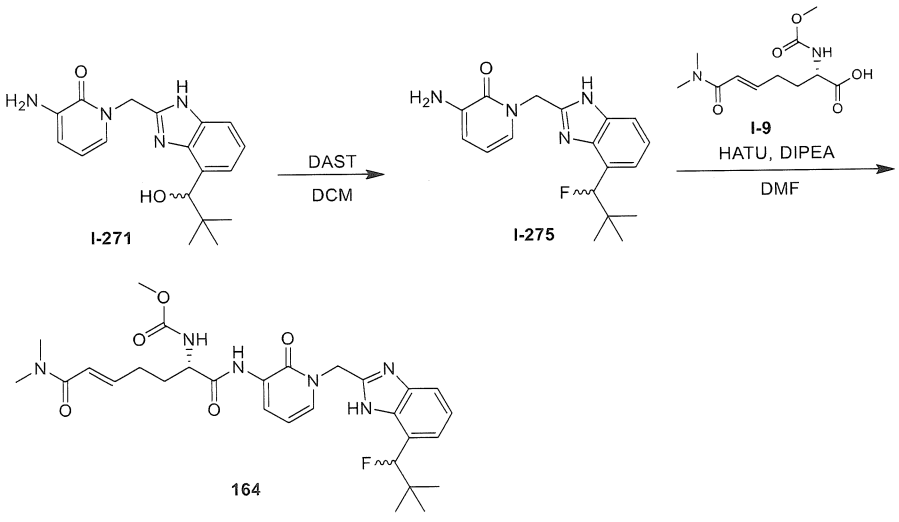
Dung dịch của 1-[[4-(1-hydroxy-2,2-dimetyl-propyl)-1H-benzimidazol-2-yl]metyl]-3-nitro-pyridin-2-on (300 mg, 841 μmol) trong DCM (3 mL) được bổ sung DMP (535 mg, 1,3 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô và tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để thu được 3-nitro-1-((4-pivaloyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)pyridin-2(1H)-on (I-273) (200 mg, 496 μmol) là chất rắn màu vàng.

Dung dịch của 3-nitro-1-((4-pivaloyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)pyridin-2(1H)-on (200 mg, 564 μmol) trong MeOH (30 mL) được bổ sung Fe (157 mg, 2,8 mmol) và NH_4Cl (301 mg, 5,6 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc và dịch lọc được pha loãng bằng nước (50 mL), được chiết bằng etyl axetat (50 mL × 2). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp TLC

điều chế để thu được 3-amino-1-[[4-(2,2-dimetylpropanoyl)-1H-benzimidazol-2-yl]metyl] pyridin-2-on (I-274) (150 mg) là chất rắn màu vàng. LCMS m/z 325,1 $(M+1)^+$.

Dung dịch của axit (E,2S)-7-(dimetylamino)-2-(metoxycarbonylamino)-7-oxo-hept-5-enoic (114 mg, 443 µmol) và 3-amino-1-[[4-(2,2-dimetylpropanoyl)-1H-benzimidazol-2-yl]metyl]pyridin-2-on (120 mg, 369 µmol) trong DMF (3 mL) được bổ sung HATU (211 mg, 555 µmol) và DIPEA (143 mg, 1,1 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 0-20°C trong 10 giờ. Sau khi lọc, dịch lọc được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được (S,E)-metyl (7-(dimetylamino)-1,7-dioxo-1-((2-oxo-1-((7-pivaloyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)hept-5-en-2-yl)carbamat (Hợp chất 163) (182 mg, 306 µmol) là chất rắn màu trắng. LCMS m/z 565,3 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,28 (s, 1H), 8,27 (dd, J = 7,6, 1,6 Hz, 1H), 7,98-7,90 (m, 1H), 7,77 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,75-7,66 (m, 1H), 7,59 (dd, J = 6,8, 1,6 Hz, 1H), 7,36 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,64-6,54 (m, 1H), 6,43-6,34 (m, 2H), 5,62 (s, 2H), 4,21-4,10 (m, 1H), 3,52 (s, 3H), 2,97 (s, 3H), 2,82 (s, 3H), 2,30-2,15 (m, 2H), 1,95-1,85 (m, 1H), 1,76-1,63 (m, 1H), 1,37 (s, 9H).

Ví dụ 28:



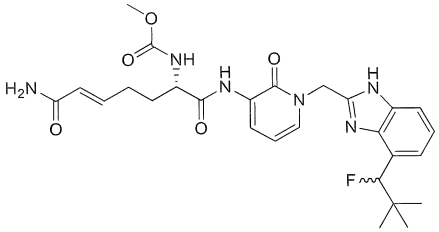
Hỗn hợp của 3-amino-1-[[4-(1-hydroxy-2,2-dimetyl-propyl)-1H-benzimidazol-2-yl]metyl]pyridin-2-on (300 mg, 919 µmol) trong DCM (3 mL) được bổ sung BAST (305

mg, 1,4 mmol) theo một phần ở nhiệt độ 0°C trong môi trường khí N_2. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 30°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng nước (50 mL) ở nhiệt độ 0°C, và được chiết bằng etyl axetat (50 mL × 2). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4 khan. Sau khi lọc, dịch lọc được cô dưới áp suất giảm để thu được phần còn lại, phần này được tinh chế bằng phương pháp TLC điều chế để thu được 3-amino-1-((4-(1-flo-2,2-dimetylpropyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)pyridin-2(1H)-on (I-275) (60 mg) là dầu màu vàng. LCMS m/z 329,1 $(M+1)^+$.

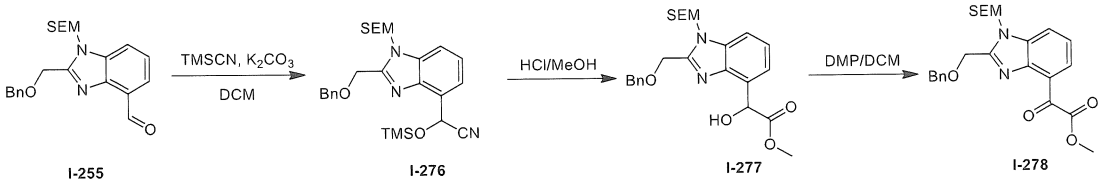
Dung dịch của axit (E,2S)-7-(dimetylamino)-2-(metoxycarbonylamino)-7-oxo-hept-5-enoic (66 mg, 255 µmol) và 3-amino-1-((4-(1-flo-2,2-dimetylpropyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)pyridin-2(1H)-on (70 mg, 213 µmol) trong DMF (3 mL) được bổ sung HATU (121 mg, 319 µmol) và DIPEA (82 mg, 639 µmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 0-20°C trong 10 giờ. Sau khi lọc, dịch lọc được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được metyl ((2S,E)-7-(dimetylamino)-1-((1-((7-(1-flo-2,2-dimetylpropyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat (Hợp chất 164) (33,1 mg, 55 µmol) là chất rắn màu trắng. LCMS m/z 569,3 $(M+1)^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,27 (s, 1H), 8,26 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,76-7,73 (m, 1H), 7,56 (dd, J = 7,2, 1,6 Hz, 1H), 7,51-7,46 (m, 1H), 7,25-7,19 (m, 1H), 7,15-7,11 (m, 1H), 6,65-6,56 (m, 1H), 6,41-6,34 (m, 2H), 5,85-5,68 (m, 1H), 5,51-5,45 (m, 2H), 4,25-4,15 (m, 1H), 3,54 (s, 3H), 2,98 (s, 3H), 2,83 (s, 3H), 2,27-2,16 (m, 2H), 1,95-1,84 (m, 1H), 1,77-1,64 (m, 1H), 0,95 (s, 9H).

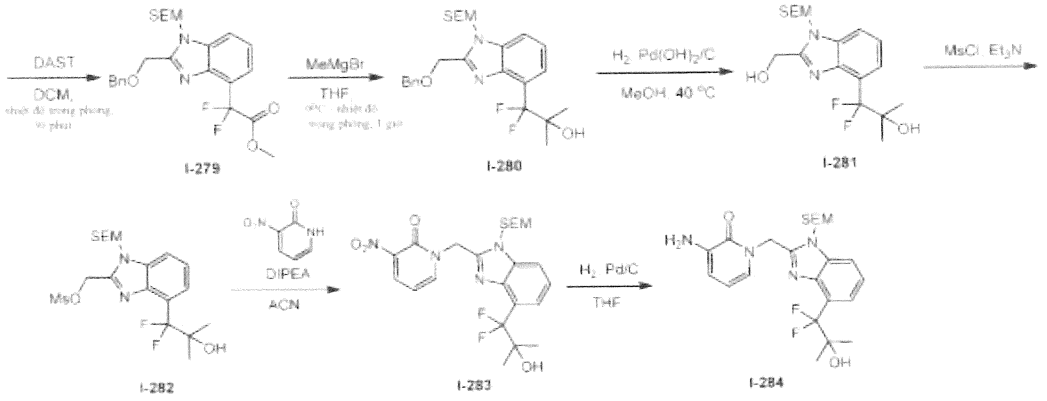
Hợp chất sau được điều chế theo các quy trình được mô tả trong ví dụ 28 sử dụng các hợp chất trung gian thích hợp.

Hợp chất	Công thức cấu trúc	Dữ liệu LCMS

165		LCMS m/z 541,2 $(M+1)^+$

Tổng hợp hợp chất trung gian I-284:





Hỗn hợp của 2-(benzyloxymetyl)-1-(2-trimetylsilyletoxymetyl) benzimidazol-4-carbaldehyt (10 g, 25,2 mmol) và TMSCN (3,75 g, 37,8 mmol) trong DCM (50 mL) được bổ sung K_2CO_3 (1,74 g, 12,61 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 1,5 giờ. Dung dịch tạo ra được làm dừng bằng nước (100 mL), và được chiết bằng DCM (200 mL × 2). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô để thu

được 2-(2-((benzyloxy)metyl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-benzo[d]imidazol-4-yl)-2-((trimetylsilyl)oxy)axetonitril (I-276) (12 g) là dầu màu vàng.

Dung dịch của 2-(2-((benzyloxy)metyl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-benzo[d]imidazol-4-yl)-2-((trimetylsilyl)oxy)axetonitril (12 g, 24,2 mmol) trong MeOH (50 mL) được bổ sung HCl/MeOH (50 mL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 2 giờ. Dung dịch tạo ra được pha loãng bằng nước (50 mL), được điều chỉnh tới độ pH~8 bằng nước đã chứa $NaHCO_3$ bão hòa, được chiết bằng EtOAc (200 mL × 2). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô để thu được 2-(2-((benzyloxy)metyl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-benzo[d]imidazol-4-yl)-2-hydroxyaxetat (I-277) (11 g) là chất rắn màu vàng.

Hỗn hợp của metyl 2-[2-(benzyloxymetyl)-1-(2-trimetylsilyletoxymetyl)benzimidazol-4-yl]-2-hydroxy-axetat (11 g, 24,1 mmol) trong DCM (100 mL) được bổ sung DMP (20,4 g, 48,2 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 1 giờ. Dung dịch tạo ra được cô và tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel để thu được metyl 2-(2-((benzyloxy)metyl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-benzo[d]imidazol-4-yl)-2-oxoaxetat (I-278) (10 g) là dầu màu vàng. LCMS m/z 455,3 $(M+1)^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,04 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,51 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,43-7,34 (m, 5H), 5,73 (s, 2H), 4,96 (s, 2H), 4,67 (s, 3H), 4,09 (s, 3H), 2,55 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 0,93 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 0,00 (s, 9H).

Dung dịch của metyl 2-[2-(benzyloxymetyl)-1-(2- trimetylsilyletoxymetyl) benzimidazol-4-yl]-2-oxo-axetat (10 g, 22 mmol) trong DCE (20 mL) được bổ sung DAST (17,7 g, 110 mmol, 14,5 mL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 1,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng nước đá chứa dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa (100 mL) và được chiết bằng DCM (150 mL × 2). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô để thu được metyl 2-(2-((benzyloxy) metyl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-benzo [d]imidazol-4-yl)-2,2-difloaxetat (I-279) (10 g) là dầu màu vàng. LCMS m/z 477,3 $(M+1)^+$.

Dung dịch của metyl 2-[2-(benzyloxymetyl)-1-(2- trimetylsilyletoxymetyl) benzimidazol-4-yl]-2,2-diflo-axetat (8 g, 16,8 mmol) trong THF (10 mL) được bổ sung MeMgBr (3 M, 33,6 mL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 1 giờ. Dung dịch tạo ra được làm dừng bằng nước đã chứa NH_4Cl bão hòa (150 mL), được chiết bằng EtOAc (200 mL × 2). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel để thu được 1-(2-((benzyloxy)metyl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-benzo[d]imidazol-4-yl)-1,1-diflo-2-metylpropan-2-ol (I-280) (5 g) là dầu màu vàng.

Hỗn hợp của 1-[2-(benzyloxymetyl)-1-(2-trimetylsilyletoxymetyl) benzimidazol-4-yl]-1,1-diflo-2-metyl-propan-2-ol (2,50 g, 5,25 mmol) trong MeOH (10 mL) được bổ sung $Pd(OH)_2/C$ (1,50 g). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 40°C trong 16 giờ trong môi trường khí H_2 (15 psi). Hỗn hợp phản ứng được lọc và cô để thu được 1,1-diflo-1-(2-(hydroxymetyl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-benzo[d] imidazol-4-yl)-2-metylpropan-2-ol (I-281) (4 g) là dầu màu vàng. LCMS m/z 387,2 $(M+1)^+$.

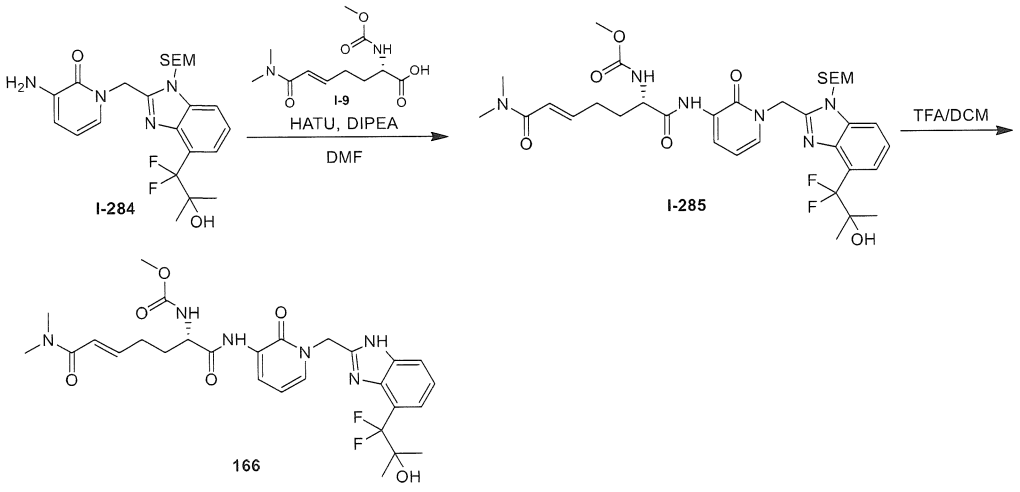
Dung dịch của metyl 2,2-diflo-2-[2-(hydroxymetyl)-1-(2-trimetylsilyletoxymetyl)benzimidazol-4-yl]axetat (4 g, 10,4 mmol) và MsCl (3,81 g, 33,3 mmol, 2,57 mL) trong DCM (100 mL) được bổ sung DIPEA (4,01 g, 31,01 mmol, 5,42 mL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 2 giờ. Dung dịch tạo ra được làm dừng bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa (80 mL), và được chiết bằng DCM (100 mL × 2). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô để thu được (4-(1,1-diflo-2-hydroxy-2-metylpropyl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl metansulfonat (I-282) (4,50 g) là dầu màu vàng. LCMS m/z 465,0 $(M+1)^+$.

Dung dịch của 3-nitro-1H-pyridin-2-on (2,72 g, 19,4 mmol) và [4-(1,1-diflo-2-hydroxy-2-metyl-propyl)-1-(2-trimetylsilyletoxymetyl)benzimidazol-2-yl]metyl metansulfonat (4,5 g, 9,69 mmol) trong MeCN (50 mL) được bổ sung DIPEA (3,76 g, 29,1 mmol, 5,08 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 5 giờ. Dung dịch tạo ra được pha loãng bằng EtOAc (150 mL) và được rửa bằng NH_4Cl bão hòa (70 mL ×

2). Pha hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp TLC điều chế để thu được 1-((4-(1,1-diflo-2-hydroxy-2-metylpropyl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-3-nitropyridin-2(1H)-on (I-283) (4 g) là dầu màu vàng. LCMS m/z 509,1 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,40 (dd, J = 7,6, 2,0 Hz, 1H), 8,13 (dd, J = 6,8, 1,2 Hz, 1H), 7,65-7,62 (m, 2H), 7,48 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,49 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,40 (s, 1H), 5,88 (s, 2H), 5,58 (s, 2H), 3,63 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 1,31 (s, 6H), 0,92 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 0,00 (s, 9H).

Hỗn hợp của 1-[[4-(1,1-diflo-2-hydroxy-2-metyl-propyl)-1-(2-trimetylsilyletoxymetyl)benzimidazol-2-yl]metyl]-3-nitro-pyridin-2-on (1,80 g, 3,54 mmol) trong THF (20 mL) được bổ sung Pd/C (500 mg, độ tinh khiết 10%). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 1 giờ trong môi trường khí H_2 (15 psi). Huyền phù tạo ra được lọc và dịch lọc được cô để thu được 3-amino-1-((4-(1,1-diflo-2-hydroxy-2-metylpropyl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy) metyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)pyridin-2(1H)-on (I-284) (1,60 g) là dầu màu vàng. LCMS m/z 479,1 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,68-7,66 (m, 2H), 7,47 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,10-7,08 (m, 1H), 6,57-6,55 (m, 1H), 6,19 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 5,87 (s, 2H), 5,36 (s, 2H), 4,26 (s, 2H), 3,54 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 1,35 (s, 6H), 0,93 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 0,00 (s, 9H).

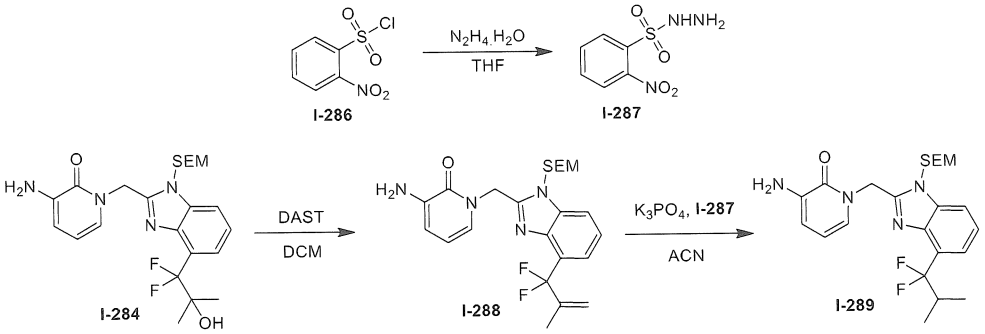
Ví dụ 29:



Hỗn hợp của 1-[[4-(1,1-diflo-2-hydroxy-2-metyl-propyl)-1-(2-trimetylsilyletoxymetyl)benzimidazol-2-yl]metyl]-3-nitro-pyridin-2-on (200 mg, 0,393 mmol), axit (S,E)-7-(dimetylamino)-2-((metoxycarbonyl)amino)-7-oxohept-5-enoic (183 mg, 0,708 mmol) và HATU (449 mg, 1,18 mmol) trong DMF (10 mL) được bổ sung DIPEA (254 mg, 1,97 mmol, 0,343 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc (40 mL), rửa bằng nước muối (30 mL × 3). Pha hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp TLC điều chế để thu được (S,E)-metyl (1-((1-((4-(1,1-diflo-2-hydroxy-2-metylpropyl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat (I-285) (200 mg) là chất rắn màu vàng. LCMS m/z 723,6 $(M+1)^+$.

Dung dịch của (S,E)-metyl (1-((1-((4-(1,1-diflo-2-hydroxy-2-metylpropyl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat (180 mg, 0,25 mmol) trong DCM (5 mL) được bổ sung TFA (5 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 3 giờ. Dung dịch tạo ra được điều chỉnh pH~8 bằng $NaHCO_3$ bão hòa, và được chiết bằng DCM (30 mL × 2). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được (S,E)-metyl(1-((1-((4-(1,1-diflo-2-hydroxy-2-metylpropyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat (Hợp chất 166) (82,8 mg, hiệu suất 56%) là chất rắn màu trắng. LCMS m/z 589,2 $(M+1)^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,20 (br s, 1H), 9,25 (s, 1H), 8,26 (dd, J = 7,2, 1,6 Hz, 1H), 7,75-7,73 (m, 1H), 7,63-7,56 (m, 2H), 7,26-7,20 (m, 2H), 6,64-6,56 (m, 1 H), 6,39-6,33 (m, 2H), 5,44-5,35 (m, 3H), 4,19-4,14 (m, 1H), 3,54 (s, 3H), 2,98 (s, 3H), 2,79 (s, 3H), 2,27-2,19 (m, 2H), 1,89-1,85 (m, 1H), 1,74-1,69 (m, 1H), 1,25 (s, 6H).

Tổng hợp hợp chất trung gian I-289:



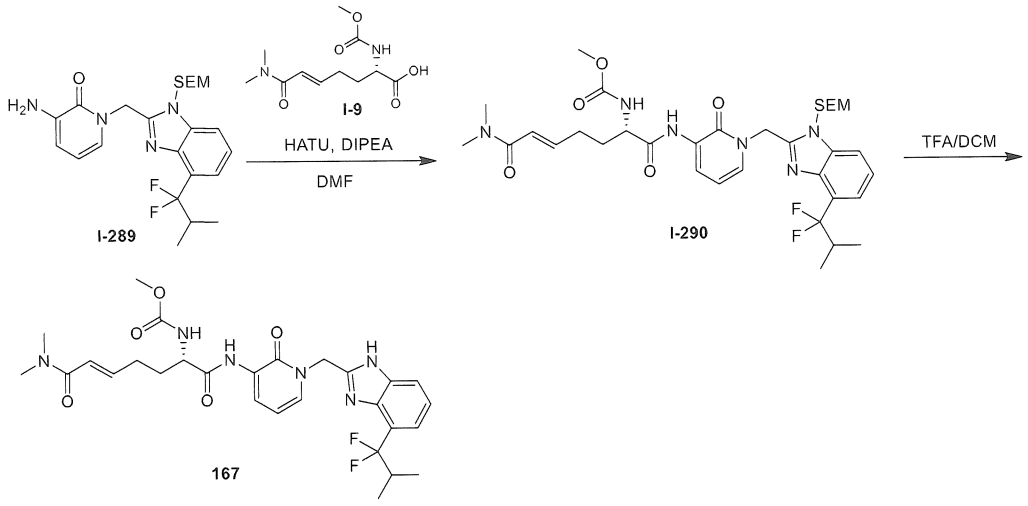
Hỗn hợp của 2-nitrobenzensulfonyl clorua (5 g, 22,6 mmol) trong THF (60 mL) được bổ sung $N_2H_4 \cdot H_2O$ (2,82 g, 56,4 mmol, 2,74 mL) từng giọt ở nhiệt độ -30°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ -30°C trong 1 giờ trong môi trường khí N_2, được pha loãng bằng EtOAc (100 mL), rửa bằng nước đá - muối (50 mL × 2). Pha hữu cơ được rót vào trong ete dầu hỏa (400 mL) và được lọc. Bánh lọc được rửa bằng Ete dầu hỏa (100 mL), phần còn lại rắn thu được được làm khô trong chân không để thu được 2-nitrobenzensulfonohydrazit (I-287) (5,30 g) là chất rắn màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,24-8,21 (m, 1H), 7,92-7,90 (m, 1H), 7,84-7,81 (m, 2H), 6,57 (s, 1H).

Dung dịch của 3-amino-1-[[4-(1,1-diflo-2-hydroxy-2-metyl-propyl)-1-(2-trimetylsilyletoxymetyl)benzimidazol-2-yl]metyl]pyridin-2-on (1,80 g, 3,76 mmol) trong DCM (20 mL) được bổ sung DAST (1,82 g, 11,3 mmol, 1,49 mL) ở nhiệt độ -70°C. Dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ -70°C trong 0,5 giờ và 0°C trong 0,5 giờ nữa trong môi trường khí N_2. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa (30 mL), được chiết bằng DCM (50 mL × 2). Pha hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel để thu được 3-amino-1-[[4-(1,1-diflo-2-metyl-allyl)-1-(2-trimetylsilyletoxymetyl)benzimidazol-2-yl]metyl]pyridin-2-on (I-288) (1,10 g) là dầu màu vàng. LCMS m/z 461,3 $(M+1)^+$.

Hỗn hợp của 2-nitrobenzensulfonohydrazit (660 mg, 3,04 mmol) và K_3PO_4 (323 mg, 1,52 mmol) trong MeCN (10 mL) được bổ sung 2-nitrobenzensulfonohydrazit (660 mg, 3,04 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 28°C trong 16 giờ. Sau đó, mẻ khác của 2-nitrobenzensulfonohydrazit (377 mg, 1,74 mmol) và K_3PO_4 (184 mg, 0,868

mmol) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 28°C trong 3 giờ nữa. Dung dịch tạo ra được pha loãng bằng nước muối (30 mL) và được chiết bằng EtOAc (40 mL × 2). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp TLC điều chế để thu được 3-amino-1-((4-(1,1-diflo-2-metylpropyl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)pyridin-2(1H)-on (I-289) (200 mg) là dầu màu vàng. LCMS m/z 455,3 $(M+1)^+$.

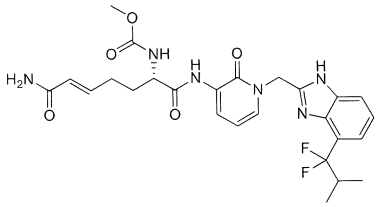
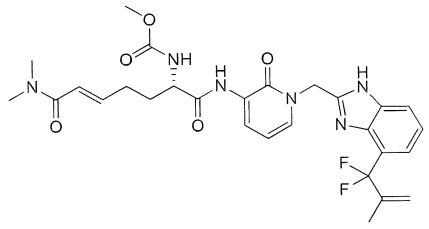
Ví dụ 30:

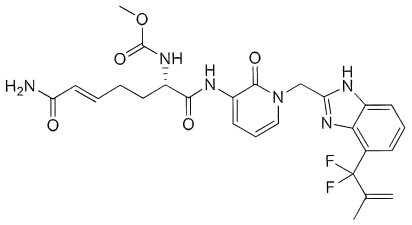


Hỗn hợp của 3-amino-1-[[4-(1,1-diflo-2-metyl-propyl)-1-(2-trimetylsilyletoxymetyl)benzimidazol-2-yl]metyl]pyridin-2-on (200 mg, 0,432 mmol), (S, E)-7-(dimetylamino)-2-(metoxycarbonylamino)-7-oxo-hept-5-enoic acid (201 mg, 0,778 mmol) và HATU (493 mg, 1,30 mmol) trong DMF (10 mL) được bổ sung DIPEA (279 mg, 2,16 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc (40 mL) và được rửa bằng nước muối (30 mL × 3). Pha hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp TLC điều chế để thu được (S,E)-metyl (1-((1-((4-(1,1-diflo-2-metylpropyl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat (I-290) (200 mg) là chất rắn màu vàng. LCMS m/z 703,6 $(M+1)^+$.

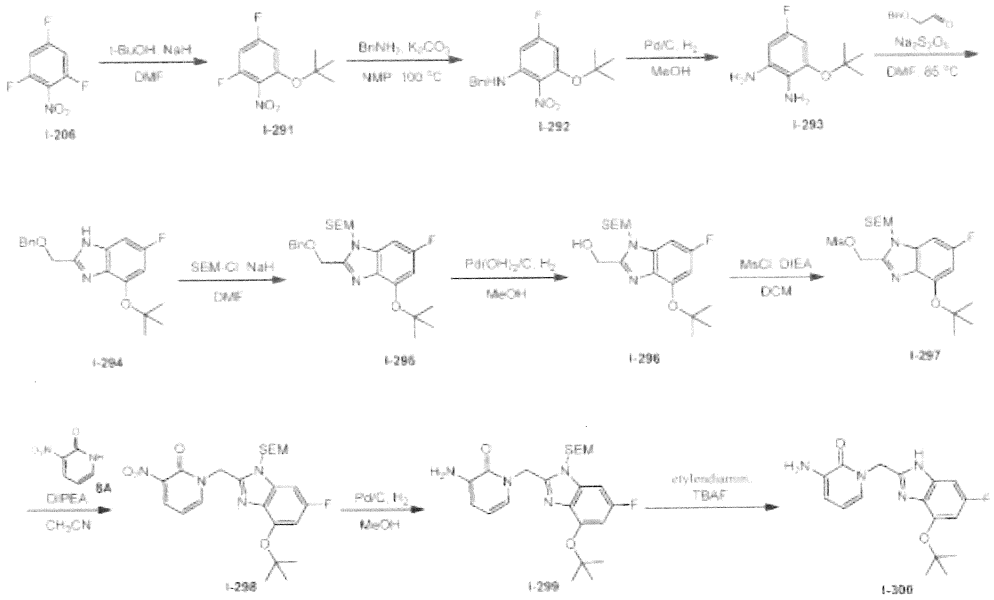
Dung dịch của (S,E)-metyl (1-((1-((4-(1,1-diflo-2-metylpropyl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat (200 mg, 0,285 mmol) trong DCM (3 mL) được bổ sung TFA (3 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được điều chỉnh pH~8 bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa. Dung dịch tạo ra được chiết bằng DCM (100 mL × 2). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được (S,E)-metyl (1-((1-((4-(1,1-diflo-2-metylpropyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat (Hợp chất 167) (64,30 mg, hiệu suất 39%) là chất rắn màu vàng. LCMS m/z 573,2 $(M+1)^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,57 (br. s, 1H), 9,26 (s, 1H), 8,28-8,26 (m, 1H), 7,75-7,57 (m, 3H), 7,31-7,24 (m, 2H), 6,64-6,56 (m, 1H), 6,39-6,35 (m, 2 H), 5,44 (s, 2H), 4,19-4,15 (m, 1H), 3,55 (s, 3H), 2,99 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), 2,61-2,53 (m, 1H), 2,27-2,22 (m, 2H), 1,89-1,85 (m, 1H), 1,75-1,70 (m, 1H), 1,06-0,86 (m, 6H). LCMS $[M+1]^+$ = 573,2.

Các hợp chất sau được điều chế theo các quy trình được mô tả trong ví dụ 30 sử dụng các hợp chất trung gian thích hợp.

Hợp chất	Công thức cấu trúc	Dữ liệu LCMS
168		LCMS m/z 545,2 $(M+1)^+$
169		LCMS m/z 571,2 $(M+1)^+$

170		LCMS m/z 543,2 $(M+1)^+$

Tổng hợp hợp chất trung gian I-300:



Dung dịch của 1,3,5-triflo-2-nitrobenzen (10,0 g, 56,5 mmol) trong toluen (120 mL) được bổ sung tert-butoxykali (7,0 g, 62,1 mmol) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 2 giờ. Hỗn hợp được rót vào trong NH_4Cl bão hòa (20 mL) và được chiết bằng etyl axetat (100 mL × 2). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (50 mL), làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để thu được 1-(tert-butoxy)-3,5-diflo-2-nitrobenzen (I-291) (8,0 g) là dầu màu vàng. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6,75-6,72 (m, 1H), 6,65-6,64 (m, 1H), 1,47 (s, 9H).

Dung dịch của 1-(tert-butoxy)-3,5-diflo-2-nitrobenzen (8,0 g, 34,6 mmol) và phenylmetanamin (3,89 g, 36,3 mmol) trong NMP (80 mL) được bổ sung K_2CO_3 (9,56 g, 69,2 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong 16 giờ. Hỗn hợp được rót vào trong nước (200 mL) và được chiết bằng EtOAc (100 mL × 2). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (50 mL × 4), làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để thu được N-benzyl-3-(tert-butoxy)-5-flo-2-nitroanilin (I-292) (5,5 g) là dầu màu nâu. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,40-7,32 (m, 2H), 6,40 (s, 1H), 6,21-6,18 (m, 1H), 6,14-6,11(m, 1H), 4,37 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 1,45 (s, 9H).

Dung dịch của N-benzyl-3-(tert-butoxy)-5-flo-2-nitroanilin (5,50 g, 17,3 mmol) trong MeOH (50 mL) được bổ sung Pd/C (10%, 1g) trong môi trường khí N_2. Huyền phù được khử khí và được làm sạch bằng H_2 trong 3 lần. Hỗn hợp được khuấy trong môi trường khí H_2 (15 psi) ở nhiệt độ 25°C trong 1 giờ. Hỗn hợp được lọc và dịch lọc được cô để thu được 3-(tert-butoxy)-5-flobenzen-1,2-diamin (I-293) (3,5 g) là dầu màu nâu.

Dung dịch của 3-(tert-butoxy)-5-flobenzen-1,2-diamin (3,0 g, 15,1 mmol) trong DMF (35 mL) được bổ sung $Na_2S_2O_5$ (5,75 g, 30,3 mmol) và 2-benzyloxyaxetaldehyt (4,55 g, 30,3 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 85°C trong 12 giờ. Hỗn hợp được rót vào nước (100 mL) và được chiết bằng EtOAc (50 mL × 2). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (30 mL × 4), làm khô trên Na_2SO_4 khan và được cô để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để thu được 2-((benzyloxy)metyl)-4-(tert-butoxy)-6-flo-1H-benzo[d] imidazol (I-294) (2,6 g) là dầu màu nâu. LCMS m/z 329,0 $(M+1)^+$.

Dung dịch của 2-((benzyloxy)metyl)-4-(tert-butoxy)-6-flo-1H-benzo[d] imidazol (1,3 g, 3,96 mmol) trong DMF (20 mL) được bổ sung NaH (237 mg, 5,94 mmol, độ tinh khiết 60%). Sau khi khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 0,5 giờ, SEM-Cl (726 mg, 4,35 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp nêu trên ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 12 giờ. Dung dịch tạo ra được rót vào trong nước (100 mL) và được chiết bằng EtOAc (80 mL × 2). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (30 mL × 4), làm khô trên

Na_2SO_4 khan và được cô để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để thu được 2-((benzyloxy)metyl)-4-(tert-butoxy)-6-flo-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-benzo[d]imidazol (I-295) (2,7 g, 5,89 mmol, hiệu suất 74%) là dầu màu vàng. LCMS m/z 459,1 $(M+1)^+$.

Dung dịch của 2-((benzyloxy)metyl)-4-(tert-butoxy)-6-flo-1-((2-(trimetylsilyl) etoxy)metyl)-1H-benzo[d]imidazol (2,7 g, 5,89 mmol) trong MeOH (30 mL) được bổ sung $Pd(OH)_2/C$ (10%, 2 g) trong môi trường khí N_2. Huyền phù được khử khí và được làm sạch bằng H_2 trong 3 lần. Hỗn hợp được khuấy trong môi trường khí H_2 (45 psi) ở nhiệt độ 25°C trong 12 giờ. Hỗn hợp được lọc và dịch lọc được cô để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để thu được (4-(tert-butoxy)-6-flo-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy) metyl)-1H-benzo[d] imidazol-2-yl)metanol (I-296) (1,5 g, hiệu suất 68%) là dầu màu vàng. LCMS m/z 369,1 $(M+1)^+$.

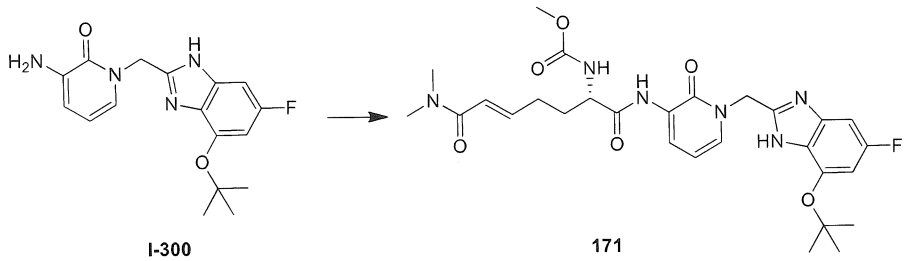
Dung dịch của (4-(tert-butoxy)-6-flo-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metanol (1,5 g, 4,07 mmol) trong DCM (20 mL) được bổ sung DIPEA (1,58 g, 12,2 mmol) và MsCl (699 mg, 6,11 mmol) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 1 giờ. Dung dịch tạo ra được pha loãng bằng DCM (50 mL) và được rửa bằng nước muối (30 mL). Lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 khan và được cô để thu được (4-(tert-butoxy)-6-flo-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-benzo[d] imidazol-2-yl)metyl metansulfonat (I-297) (1,9 g) là dầu màu vàng.

Dung dịch của (4-(tert-butoxy)-6-flo-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl metansulfonat (1,9 g, 4,25 mmol) và 3-nitropyridin-2(1H)-on (893 mg, 6,38 mmol) trong CH_3CN (2 mL) được bổ sung DIPEA (1,65 g, 12,8 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 30°C trong 16 giờ. Hỗn hợp được cô để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để thu được 1-((4-(tert-butoxy)-6-flo-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-3-nitropyridin-2(1H)-on (I-298) (1,5 g, hiệu suất 67%) là dầu màu vàng. LCMS m/z 491,3 $(M+1)^+$.

Dung dịch của 1-((4-(tert-butoxy)-6-flo-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-3-nitropyridin-2(1H)-on (1,5 g, 3,06 mmol) trong MeOH (20 mL) được bổ sung Pd/C (10%, 200 mg) trong môi trường khí N_2. Huyền phù được khử khí và được làm sạch bằng H_2 trong 3 lần. Hỗn hợp được khuấy trong môi trường khí H_2 (15 psi) ở nhiệt độ 20°C trong 1 giờ. Hỗn hợp được lọc và dịch lọc được cô để thu được 3-amino-1-((4-(tert-butoxy)-6-flo-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy) metyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)pyridin-2(1H)-on (I-299) (1,2 g) là dầu màu vàng. LCMS m/z 461,1 $(M+1)^+$.

Dung dịch của 3-amino-1-((4-(tert-butoxy)-6-flo-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy) metyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)pyridin-2(1H)-on (1,2 g, 2,61 mmol) trong TBAF (1 M, 10 mL) được bổ sung etan-1,2-diamin (470 mg, 7,82 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để thu được 3-amino-1-((4-(tert-butoxy)-6-flo-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)pyridin-2(1H)-on (I-300) (220 mg, hiệu suất 24%) là dầu màu nâu. LCMS m/z 331,1 $(M+1)^+$.

Ví dụ 31:

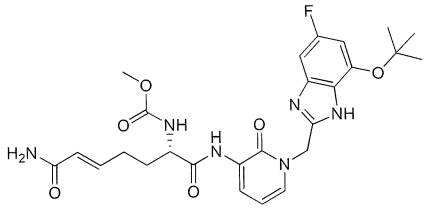


I-300 171

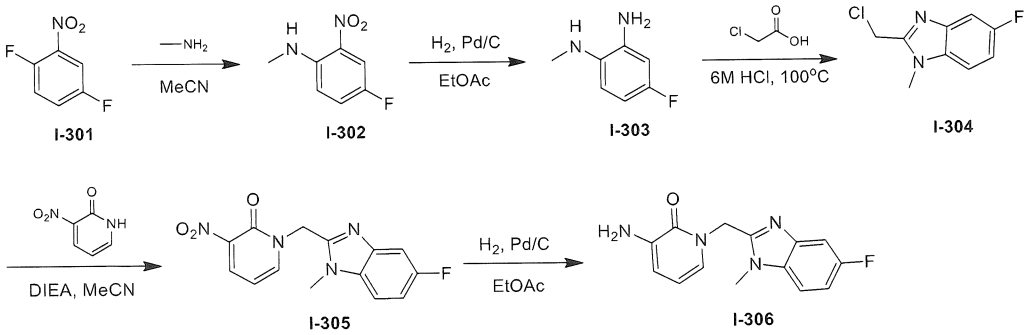
Dung dịch của 3-amino-1-((4-(tert-butoxy)-6-flo-1H-benzo[d]imidazol-2-yl) metyl)pyridin-2(1H)-on (60 mg, 182 μmol) và axit (S,E)-7-(dimetylamino)-2-((metoxycarbonyl)amino)-7-oxohept-5-enoic (70 mg, 272 μmol) trong DMF (1 mL) được bổ sung HATU (117 mg, 309 μmol) và DIEA (117 mg, 908 μmol) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 30°C trong 12 giờ. Hỗn hợp được rót vào trong nước (10 mL) và được chiết bằng EtOAc (15 mL × 2). Các lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối (10 mL

× 3), làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được (S,E)-metyl (1-((1-((7-(tert-butoxy)-5-flo-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat (Hợp chất 171) (19 mg, hiệu suất 18%) là chất rắn màu vàng. LCMS m/z 571,3 $(M+1)^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,26-9,25 (m, 1H), 8,25-8,24 (m, 1H), 7,73-7,72 (m, 1H), 7,56-7,53 (m, 1H), 7,05 (dd, J = 9,2, 2,0 Hz, 1H), 6,94 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 6,74-6,56 (m, 2H), 6,39-6,33 (m, 2H), 5,38-5,35 (m, 1H), 4,17-4,16 (m, 1H), 3,54 (s, 3H), 2,98 (m, 3H), 2,83 (s, 3H), 2,24-2,21 (m, 2H), 1,41-1,35 (m, 9H).

Hợp chất sau được điều chế theo các quy trình được mô tả trong ví dụ 31 sử dụng các hợp chất trung gian thích hợp.

Hợp chất	Công thức cấu trúc	Dữ liệu LCMS
172		LCMS m/z 543,2 $(M+1)^+$

Tổng hợp hợp chất trung gian I-306:



Hỗn hợp của 1,4-diflo-2-nitro-benzen (0,5 g, 3,14 mmol, 340,14 uL, 1 đương lượng) và metanamin (2 M, 6,29 mL, 4 đương lượng) trong CH_3CN (10 mL) ở nhiệt độ 25°C. Hỗn

hợp được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô để thu được 4-flo-N-metyl-2-nitro-anilin (I-302) (1,33 g) là chất rắn màu vàng da cam, chất rắn này được sử dụng trực tiếp.

Dung dịch của 4-flo-N-metyl-2-nitro-anilin (1,28 g, 7,52 mmol, 1 đương lượng) trong EA (10 mL) được bổ sung Pd/C (1 g, độ tinh khiết 10%) . Huyền phù được khử khí trong chân không và được làm sạch bằng H_2 nhiều lần. Hỗn hợp được khuấy trong môi trường khí H_2 (15psi) ở nhiệt độ 25°C trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được 4-flo-N1-metyl-benzen-1, 2-diamin (I-303) (750 mg) là dầu màu nâu, dầu này được sử dụng trực tiếp.

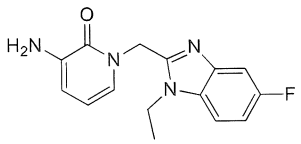
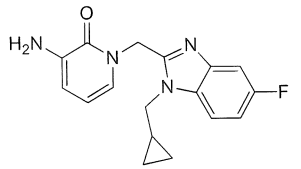
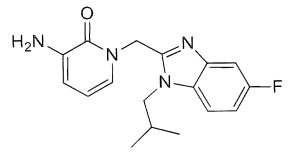
Hỗn hợp của 4-flo-N1-metyl-benzen-1,2-diamin (700 mg, 4,99 mmol, 1 đương lượng) và axit 2-cloaxetic (707,93 mg, 7,49 mmol, 842,77 uL, 1,5 đương lượng) trong HCl (5,5 mL) (6M) và H2O (5,5 mL) theo một phần ở nhiệt độ 25°C.Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng cách bổ sung nước 30 mL và được chiết bằng EtOAc 30 mL (15 mL x 2). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa (100 mL), Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối 30 mL (15 mL x 2), sau đó, làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được 2-(clometyl)-5-flo-1-metyl-benzimidazol (I-304) (1 g) là chất rắn màu vàng. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,42 (dd, J=2,3, 9,2 Hz, 1H), 7,32 - 7,27 (m, 1H), 7,10 (dt, J=2,3, 9,1 Hz, 1H), 4,83 (s, 2H), 3,87 (s, 3H).

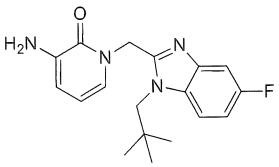
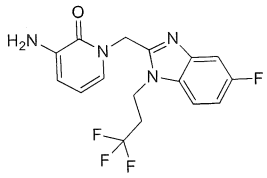
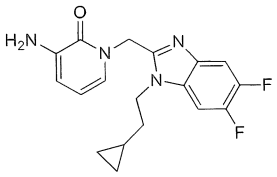
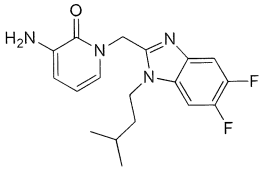
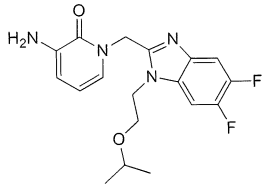
Dung dịch của 3-nitro-1H-pyridin-2-on (193,97 mg, 1,38 mmol, 1,1 đương lượng) trong MeCN (5 mL) được bổ sung DIEA (325,34 mg, 2,52 mmol, 438,47 uL, 2 đương lượng) ở nhiệt độ 0°C. Sau đó, 2-(clometyl)-5-flo-1-metyl-benzimidazol (250 mg, 1,26 mmol, 1 đương lượng) trong MeCN (5 mL) được nhỏ giọt vào trong dung dịch ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 30 phút, sau đó, được gia nhiệt tới nhiệt độ 25°C và được khuấy trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng cách bổ sung nước (10 mL) ở nhiệt độ 25°C, và sau đó, được pha loãng bằng etyl axetat (10 mL) và được chiết bằng etyl axetat (10 mL x 2). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (5 mL x 2), làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được phần còn lại.

Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp TLC điều chế để thu được 1-[(5-flo-1-metyl-benzimidazol-2-yl)metyl]-3-nitro-pyridin-2-on (I-305) (187 mg) là chất rắn màu vàng, chất rắn này được sử dụng trực tiếp. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,30 (dd, J=2,1, 7,6 Hz, 1H), 8,14 (dd, J=2,1, 6,7 Hz, 1H), 7,31 (dd, J=2,3, 9,2 Hz, 1H), 7,23 (dd, J=4,5, 8,9 Hz, 1H), 7,19 (s, 2H), 7,03 (dt, J=2,4, 9,2 Hz, 1H), 6,35 (t, J=7,3 Hz, 1H), 5,42 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 1,53 (br s, 9H).

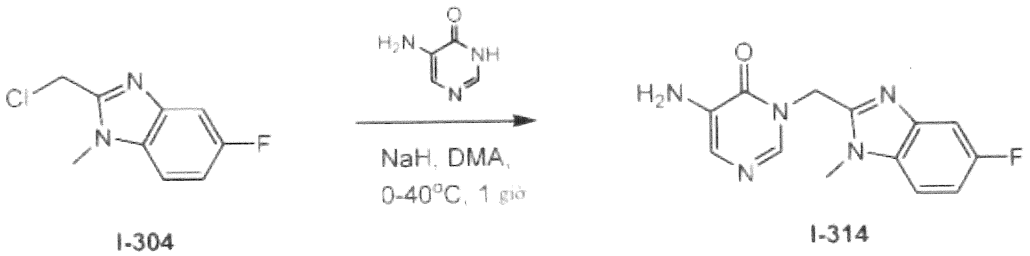
Dung dịch của 1-[(5-flo-1-metyl-benzimidazol-2-yl) metyl]-3-nitro-pyridin-2-on (167 mg, 552,50 umol, 1 đương lượng) trong EA (5 mL) được bổ sung Pd/C (0,3 g, độ tinh khiết 10%) . Huyền phù được khử khí trong chân không và được làm sạch bằng H_2 nhiều lần. Hỗn hợp được khuấy trong môi trường khí H_2 (15psi) ở nhiệt độ 25°C trong 15 phút. Hỗn hợp phản ứng được lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được 3-amino-1-[(5-flo-1-metyl-benzimidazol-2-yl)metyl]pyridin-2-on (I-306) (120 mg) là dầu màu vàng, which được sử dụng trực tiếp.

Các hợp chất trung gian sau được điều chế theo các quy trình được mô tả trong I-306 sử dụng các chất phản ứng thích hợp.

Hợp chất	Công thức cấu trúc	Dữ liệu LCMS
I-307		LCMS m/z 287,1 $(M+1)^+$.
I-308		LCMS m/z 313,4 $(M+1)^+$.
I-309		LCMS m/z 315,4 $(M+1)^+$.

I-310		LCMS m/z 329,3 $(M+1)^+$.
I-311		LCMS m/z 355,2 $(M+1)^+$.
I-312		LCMS m/z 345,2 $(M+1)^+$.
I-313		LCMS m/z 347,2 $(M+1)^+$.
I-526		LCMS m/z 363,2 $(M+1)^+$.

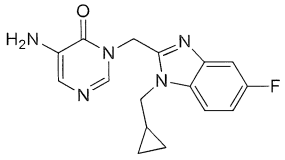
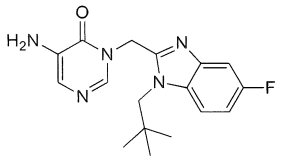
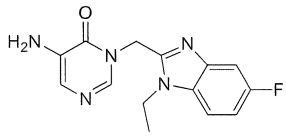
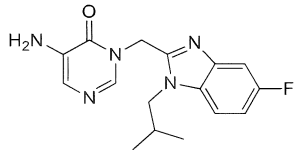
Tổng hợp hợp chất trung gian I-314:

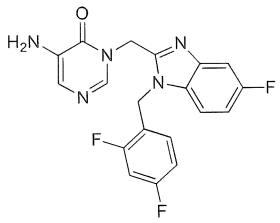


I-304 I-314

Hỗn hợp của 5-amino-1H-pyrimidin-6-on (234,93 mg, 2,11 mmol) trong DMA (4 mL), sau đó, được bổ sung NaH (176,19 mg, 4,41 mmol, độ tinh khiết 60%) ở nhiệt độ 0°C và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 15 phút. Sau đó, được bổ sung 2-(clometyl)-5-flo-1-metyl-benzimidazol (350 mg, 1,76 mmol) ở nhiệt độ 0°C và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 40°C trong 45 phút. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa (10 mL) và được chiết bằng EtOAc (15 mL x 2). Pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (15 mL), làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô dưới áp suất giảm Phần còn lại được pha loãng bằng EtOAc 3 mL và lọc để thu được 5-amino-3-[(5-flo-1-metyl-benzimidazol-2-yl)metyl]pyrimidin-4-on (I-314) (320 mg) là chất rắn màu xám.

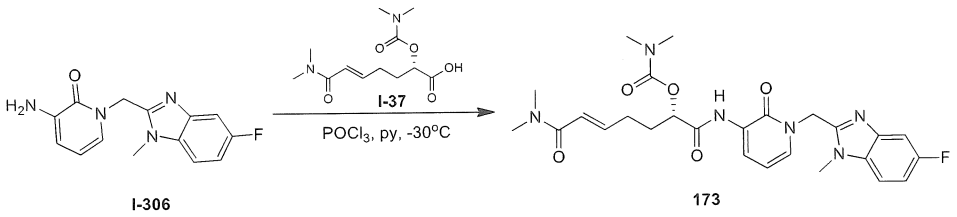
Các hợp chất trung gian sau được điều chế theo các quy trình được mô tả trong I-314 sử dụng các chất phản ứng thích hợp.

Hợp chất	Công thức cấu trúc	Dữ liệu LCMS
I-315		LCMS m/z 314,2 $(M+1)^+$.
I-316		LCMS m/z 330,2 $(M+1)^+$.
I-317		LCMS m/z 288,2 $(M+1)^+$.
I-318		LCMS m/z 316,1 $(M+1)^+$.

I-319		LCMS m/z 386,3 $(M+1)^+$.

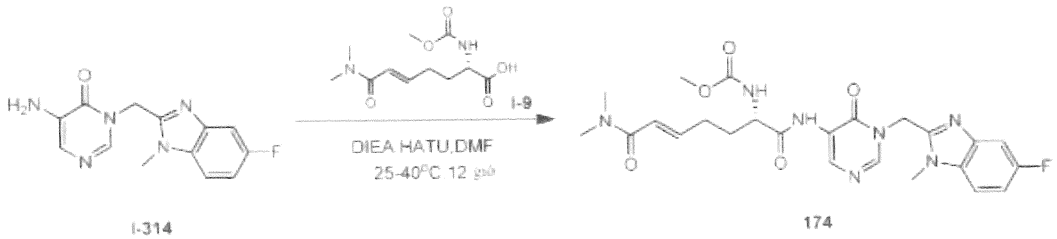
Ví dụ 32:

Phương pháp 1:



Hỗn hợp của axit (E,2S)-7-(dimetylamino)-2-(dimetylcarbamoyloxy)-7-oxo-hept-5-enoic (180,01 mg, 661,10 umol, 1,5 đương lượng) và 3-amino-1-[(5-flo-1-metyl-benzimidazol-2-yl)metyl]pyridin-2-on (120 mg, 440,73 umol, 1 đương lượng) trong pyridin (1 mL) được bổ sung $POCl_3$ (135,15 mg, 881,46 umol, 81,91 uL, 2 đương lượng) theo một phần ở nhiệt độ -30°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ -30°C trong 15 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng nước 5 mL ở nhiệt độ 0°C, và sau đó, được pha loãng bằng nước 10 mL và được chiết bằng EtOAc (10 mL x 3). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (5 mL x 2), làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp TLC điều chế và phương pháp HPLC điều chế để thu được [(E,1S)-6-(dimetylamino)-1-[[1-[(5-flo-1-metyl-benzimidazol-2-yl)metyl]-2-oxo-3-pyridyl]carbamoyl]-6-oxo-hex-4-enyl] N,N-dimetylcarbamat (Hợp chất 173) (11,8 mg, hiệu suất 5%) là chất rắn màu trắng. LCMS m/z 527,2 $(M+1)^+$.

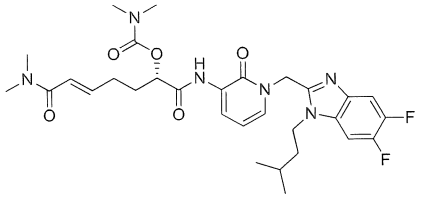
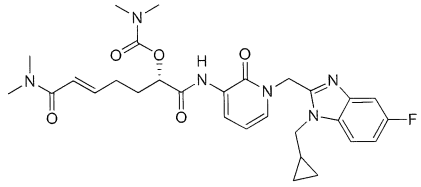
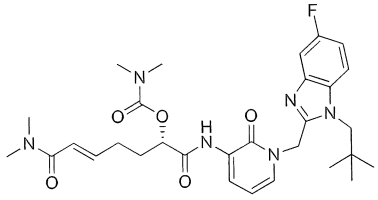
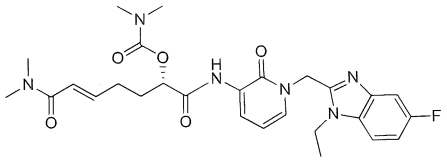
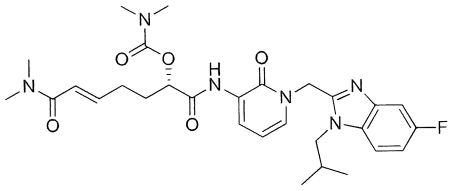
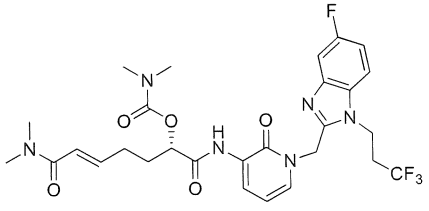
Phương pháp 2:

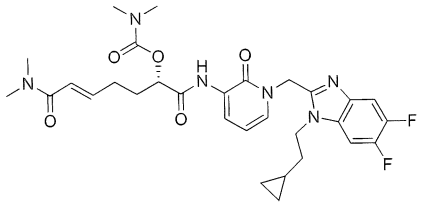
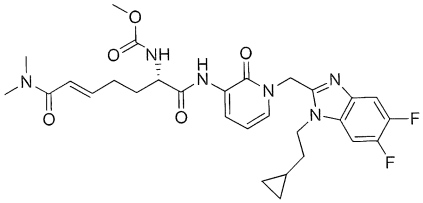
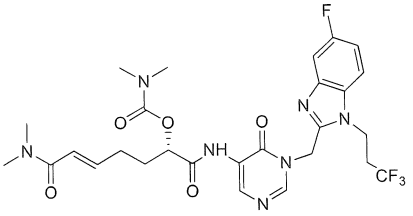
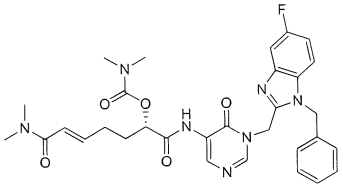
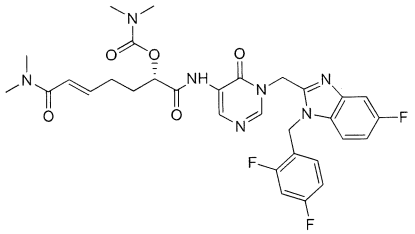
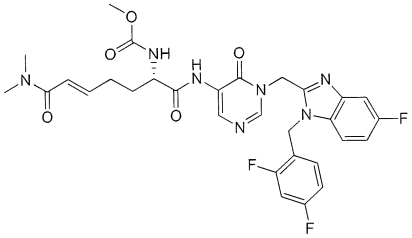


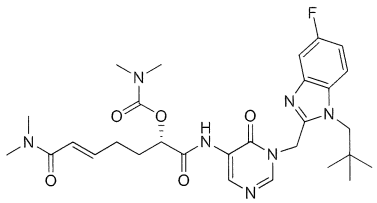
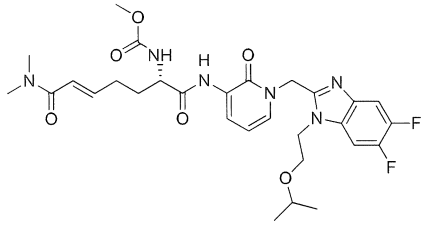
Hỗn hợp của axit (E,2S)-7-(dimetylamino)-2-(metoxycarbonylamino)-7-oxo-hept-5-enoic (129,01 mg, 499,51 umol), 5-amino-3-[(5-flo-1-metyl-benzimidazol-2-yl)metyl]pyrimidin-4-on (130 mg, 475,73 umol) trong DMF (2 mL) được bổ sung HATU (325,60 mg, 856,31 umol) và DIEA (92,22 mg, 713,59 umol, 124,29 uL) ở nhiệt độ 25°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 40°C trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng dung dịch nước NH_4Cl bão hòa (10 mL) và được chiết bằng EtOAc (6 mL x 2). Pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (10 mL), làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được metyl N-[(E,1S)-6-(dimetylamino)-1-[[1-[(5-flo-1-metyl-benzimidazol-2-yl) metyl]-6-oxo-pyrimidin-5-yl]carbamoyl]-6-oxo-hex-4-enyl]carbamat (Hợp chất 174) (37,9 mg, hiệu suất 15%) là chất rắn màu trắng. LCMS m/z 514,2 $(M+1)^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,43 (s, 1 H) 8,76 (s, 1 H) 8,42 (s, 1 H) 7,63 (br d, J=7,58 Hz, 1 H) 7,53 (dd, J=8,93, 4,65 Hz, 1 H) 7,43 (dd, J=9,66, 2,32 Hz, 1 H) 7,28 - 7,35 (m, 2 H) 7,15 - 7,22 (m, 2 H) 7,10 (td, J=9,26, 2,26 Hz, 1 H) 6,57 - 6,67 (m, 1 H) 6,37 (d, J=15,04 Hz, 1 H) 5,65 (s, 2 H) 5,53 (s, 2 H) 4,29 (br d, J=3,67 Hz, 1 H) 3,54 (s, 3 H) 2,99 (s, 3 H) 2,84 (s, 3 H) 2,20 - 2,29 (m, 2 H) 1,66 - 1,89 (m, 2 H).

Các hợp chất sau được điều chế theo các quy trình được mô tả trong phương pháp 1 của ví dụ 32 bằng cách sử dụng các hợp chất trung gian thích hợp.

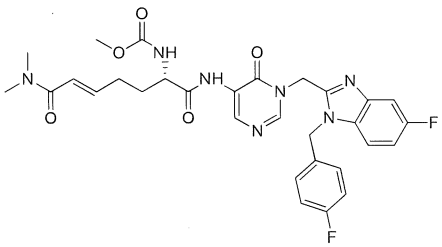
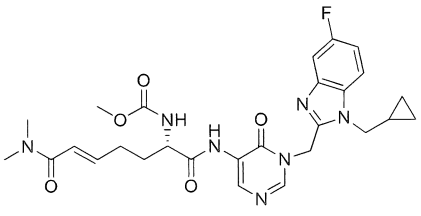
Hợp chất	Công thức cấu trúc	Dữ liệu LCMS

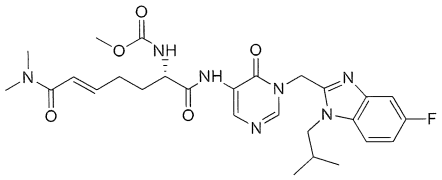
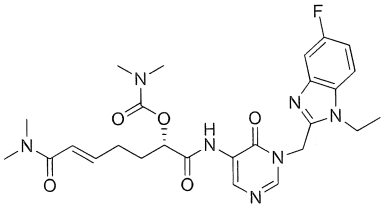
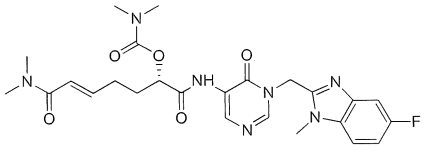
175		LCMS m/z 601,4 $(M+1)^+$
176		LCMS m/z 567,3 $(M+1)^+$
177		LCMS m/z 583,4 $(M+1)^+$
178		LCMS m/z 541,2 $(M+1)^+$
179		LCMS m/z 569,3 $(M+1)^+$
180		LCMS m/z 609,2 $(M+1)^+$

181		LCMS m/z 599,4 $(M+1)^+$
182		LCMS m/z 585,4 $(M+1)^+$
183		LCMS m/z 610,2 $(M+1)^+$
184		LCMS m/z 604,2 $(M+1)^+$
185		LCMS m/z 640,1 $(M+1)^+$
186		LCMS m/z 626,3 $(M+1)^+$

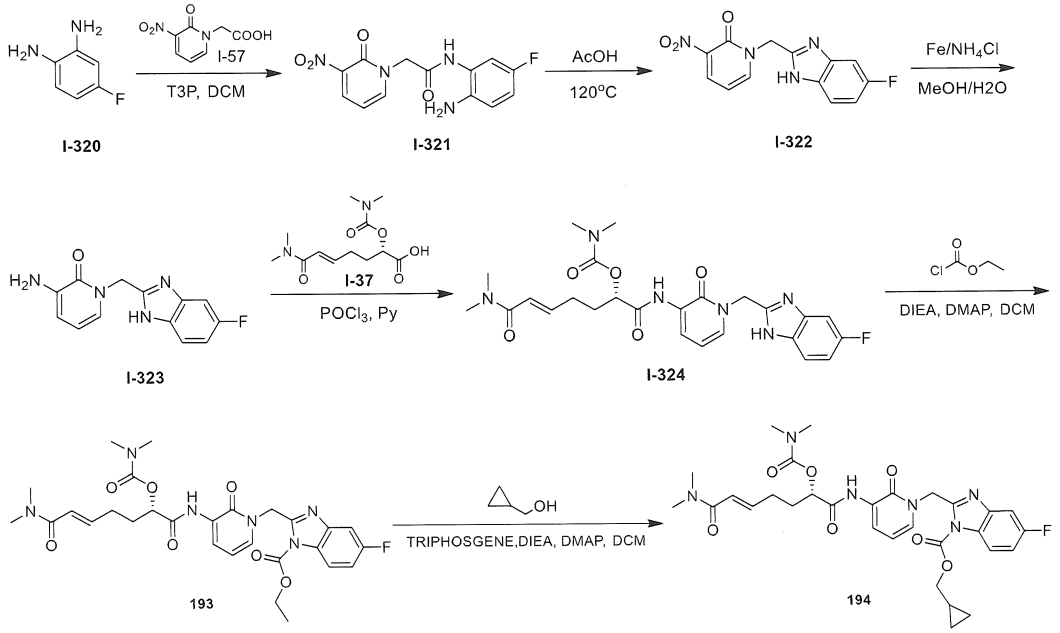
187		LCMS m/z 584,3 $(M+1)^+$
393		LCMS m/z 603,2 $(M+1)^+$

Các hợp chất đích sau được điều chế theo các quy trình được mô tả trong phương pháp 2 của ví dụ 32 bằng cách sử dụng các hợp chất trung gian thích hợp.

Hợp chất	Công thức cấu trúc	Dữ liệu LCMS
188		LCMS m/z 608,1 $(M+1)^+$
189		LCMS m/z 554,3 $(M+1)^+$

190		LCMS m/z 556,4 $(M+1)^+$
191		LCMS m/z 542,2 $(M+1)^+$
192		LCMS m/z 528,4 $(M+1)^+$

Ví dụ 33:



Hỗn hợp của 4-flobenzen-1,2-diamin (5 g, 39,64 mmol, 1 đương lượng), DIPEA (10,25 g, 79,28 mmol, 13,81 mL, 2 đương lượng) và axit 2-(3-nitro-2-oxo-1-pyridyl)axetic

(7,85 g, 39,64 mmol, 1 đương lượng) trong DCM (50 mL) được bổ sung T_3P (37,84 g, 59,46 mmol, 35,36 mL, độ tinh khiết 50%, 1,5 đương lượng) từng giọt ở nhiệt độ 25°C trong môi trường khí N_2. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc. Bánh lọc được rửa bằng H_2O và bánh lọc được cô dưới áp suất giảm để thu được N-(2-amino-5-flo-phenyl)-2-(3-nitro-2-oxo-1-pyridyl)axetamit (I-321) (12,9 g) là chất rắn màu tía. LCMS m/z 307,0 $(M+1)^+$.

Hỗn hợp của N-(2-amino-5-flo-phenyl)-2-(3-nitro-2-oxo-1-pyridyl)axetamit (12,9 g, 42,12 mmol, 1 đương lượng) trong AcOH (160 mL) được gia nhiệt đến 120°C và được khuấy trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát xuống 25°C. Hỗn hợp được lọc và bánh lọc được cô dưới áp suất giảm để thu được 1-[(5-flo-1H-benzimidazol-2-yl)metyl]-3-nitro-pyridin-2-on (I-322) (8,18 g) là chất rắn màu trắng. LCMS m/z 289,1 $(M+1)^+$.

Hỗn hợp của 1-[(5-flo-1H-benzimidazol-2-yl)metyl]-3-nitro-pyridin-2-on (1 g, 3,47 mmol, 1 đương lượng), Fe (968,83 mg, 17,35 mmol, 5 đương lượng) và NH4Cl (1,86 g, 34,69 mmol, 1,21 mL, 10 đương lượng) trong MeOH (15 mL) và H_2O (3 mL) được gia nhiệt đến 80°C và được khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc, và sau đó, được pha loãng bằng H_2O 10 mL, và được chiết bằng EtOAc 200 mL (50 mL x 4). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối 150 mL, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được 3-amino-1-[(5-flo-1H-benzimidazol-2-yl)metyl]pyridin-2-on (I-323) (0,735 g) là dầu màu nâu. LCMS m/z 259,3 $(M+1)^+$.

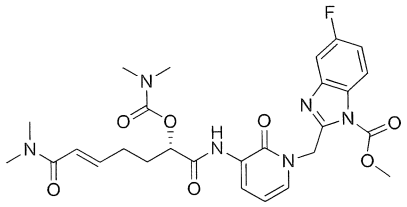
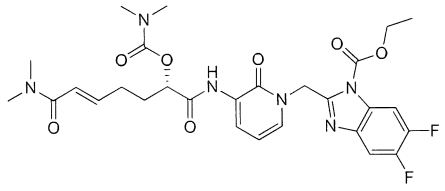
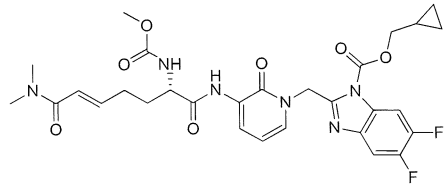
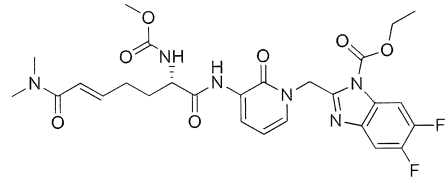
Hỗn hợp của 3-amino-1-[(5-flo-1H-benzimidazol-2-yl)metyl]pyridin-2-on (0,355 g, 1,37 mmol, 1 đương lượng) và axit (E,2S)-7-(dimetylamino)-2-(dimetylcarbamoyloxy)-7-oxo-hept-5-enoic (411,74 mg, 1,51 mmol, 1,1 đương lượng) trong Py (6 mL) được bổ sung $POCl_3$ (210,77 mg, 1,37 mmol, 127,74 uL, 1 đương lượng) từng giọt ở nhiệt độ -30°C trong môi trường khí N_2. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ -30°C trong 10 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng cách bổ sung H_2O 0,5 mL. Hỗn hợp phản ứng được cô và tinh chế bằng phương pháp TLC điều chế để thu được [(E,1S)-6-(dimetylamino)-1-[[1-[(5-flo-1H-benzimidazol-2-yl)metyl]-2-oxo-3-pyridyl]carbamoyl]-6-oxo-hex-4-enyl] N,N-dimetylcarbamat (I-324) (270 mg, hiệu suất 38%) là chất rắn màu vàng.

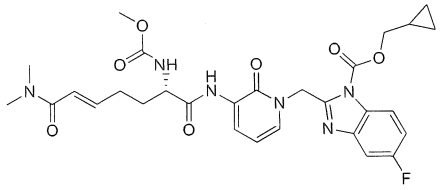
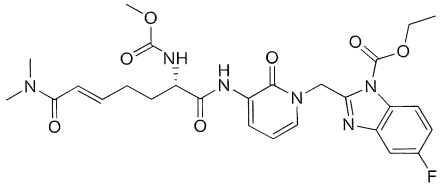
Hỗn hợp của [(E,1S)-6-(dimetylamino)-1-[[1-[(5-flo-1H-benzimidazol-2-yl) metyl]-2-oxo-3-pyridyl]carbamoyl]-6-oxo-hex-4-enyl] N,N-dimetylcarbamat (0,09 g, 175,60 umol, 1 đương lượng), DIEA (34,04 mg, 263,40 umol, 45,88 uL, 1,5 đương lượng), và etyl carbonocloridat (22,87 mg, 210,72 umol, 20,06 uL, 1,2 đương lượng) trong DCM (2 mL) được bổ sung DMAP (214,53 ug, 1,76 umol, 0,01 đương lượng) theo một phần ở nhiệt độ 0°C trong môi trường khí N_2. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 30°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô và tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế (neutral condition) để thu được etyl 2-[[3-[[(E,2S)-7-(dimetylamino)-2-(dimetylcarbamoyloxy)-7-oxo-hept-5-enoyl]amino]-2-oxo-1-pyridyl]metyl]-5-flo-benzimidazol-1-carboxylat (Hợp chất 193) (6,4 mg, hiệu suất 5%) là chất rắn màu vàng nhạt. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,35 - 9,26 (m, 1H), 8,32 - 8,22 (m, 1H), 7,78 - 7,63 (m, 1H), 7,61 - 7,48 (m, 2H), 7,35 - 7,17 (m, 1H), 6,71 - 6,59 (m, 1H), 6,45 - 6,34 (m, 2H), 5,67 (br s, 2H), 5,10 (br s, 1H), 4,64 - 4,50 (m, 2H), 2,97 (br d, J=16,8 Hz, 6H), 2,83 (br d, J=10,1 Hz, 6H), 2,30 (br d, J=6,7 Hz, 2H), 1,96 (br d, J=6,7 Hz, 2H), 1,48 (br t, J=7,0 Hz, 3H). LCMS m/z 585,3 $(M+1)^+$.

Hỗn hợp của xyclopropylmetanol (20,10 mg, 278,73 umol, 22,04 uL, 1 đương lượng) và DIPEA (180,11 mg, 1,39 mmol, 242,74 uL, 5 đương lượng) trong DCM (2 mL) được bổ sung triphosgen (41,36 mg, 139,36 umol, 0,5 đương lượng) theo một phần ở nhiệt độ 0°C trong môi trường khí N_2. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 30 phút. Sau đó, DMAP (3,41 mg, 27,87 umol, 0,1 đương lượng) và [(E,1S)-6-(dimetylamino)-1-[[1-[(5-flo-1H-benzimidazol-2-yl)metyl]-2-oxo-3-pyridyl]carbamoyl]-6-oxo-hex-4-enyl] N,N-dimetylcarbamat (0,1 g, 195,11 umol, 0,7 đương lượng) được bổ sung vào hỗn hợp ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng cách bổ sung H_2O (**5** mL) ở nhiệt độ 0°C, và sau đó, được chiết bằng EtOAc (15 mL x 3). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (30 mL), làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp TLC điều chế để thu được xyclopropylmetyl 2-[[3-[[(E,2S)-7-(dimetylamino)-2-(dimetylcarbamoyloxy)-7-oxo-hept-5-enoyl]amino]-2-oxo-1-

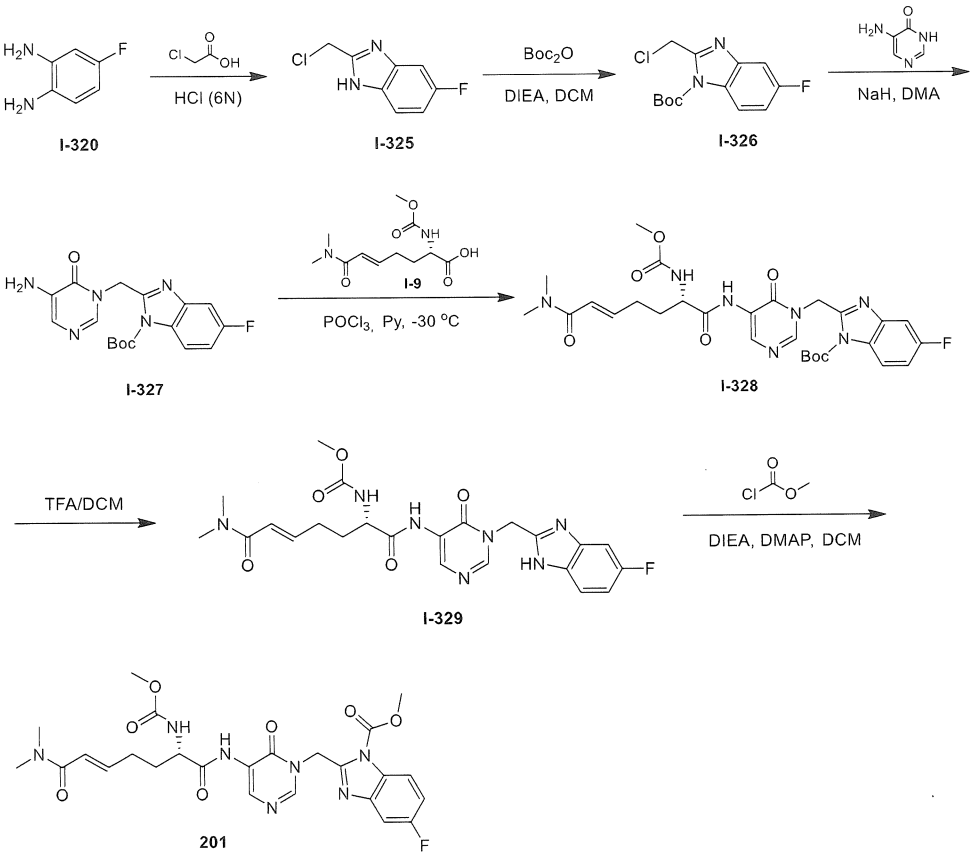
pyridyl]metyl]-5-flo-benzimidazol-1-carboxylat (Hợp chất 194) (16,1 mg, hiệu suất 5%) là chất rắn màu trắng. LCMS m/z 611,4 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,45 - 9,31 (m, 1H), 8,34 (dd, J=1,5, 7,4 Hz, 1H), 8,11 - 7,94 (m, 1H), 7,87 - 7,69 (m, 1H), 7,63 - 7,54 (m, 1H), 7,41 - 7,23 (m, 1H), 6,78 - 6,65 (m, 1H), 6,54 - 6,38 (m, 2H), 5,79 - 5,68 (m, 2H), 5,16 (dd, J=4,8, 7,3 Hz, 1H), 4,45 (br d, J=7,6 Hz, 2H), 3,06 - 3,00 (m, 6H), 2,88 (br d, J=10,8 Hz, 6H), 2,79 - 2,66 (m, 1H), 2,42 - 2,33 (m, 2H), 1,46 (dt, J=4,5, 7,8 Hz, 1H), 0,81 - 0,67 (m, 2H), 0,62 - 0,45 (m, 2H).

Các hợp chất sau được điều chế theo các quy trình được mô tả trong ví dụ 33 sử dụng các hợp chất trung gian thích hợp.

Hợp chất	Công thức cấu trúc	Dữ liệu LCMS
195		LCMS m/z 571,2 $(M+1)^+$
196		LCMS m/z 603,3 $(M+1)^+$
197		LCMS m/z 615,3 $(M+1)^+$
198		LCMS m/z 589,4 $(M+1)^+$

199		LCMS m/z 597,4 $(M+1)^+$
200		LCMS m/z 571,2 $(M+1)^+$

Ví dụ 34:



Hỗn hợp của 4-flobenzen-1,2-diamin (1 g, 7,93 mmol, 1 đương lượng) và axit 2-cloaxetic (1,12 g, 11,89 mmol, 1,34 mL, 1,5 đương lượng) trong HCl (15 mL)(6N) được gia nhiệt đến 100°C và được khuấy trong 6 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng cách bổ sung dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa tới độ pH=7. Hỗn hợp được lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được 2-(clometyl)-5-flo-1H-benzimidazol (I-325) (1,46 g) là dầu màu nâu.

Hỗn hợp của 2-(clometyl)-5-flo-1H-benzimidazol (0,5 g, 2,71 mmol, 1 đương lượng), DIPEA (420,07 mg, 3,25 mmol, 566,13 uL, 1,2 đương lượng) và Boc_2O (591,14 mg, 2,71 mmol, 622,25 uL, 1 đương lượng) trong DCM (5 mL) được bổ sung DMAP (3,31 mg, 27,09 umol, 0,01 đương lượng) theo một phần ở nhiệt độ 0°C trong môi trường khí N_2. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 15°C trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung H_2O (5 mL), và sau đó, được chiết bằng DCM (20 mL x 2). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (30 mL), làm khô trên Na_2SO_4, lọc, cô và tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để thu được tert-butyl 2-(clometyl)-5-flo-benzimidazol-1-carboxylat (I-326) (466 mg, hiệu suất 53%) là dầu màu vàng. LCMS m/z 229,2 (M+1- tert-butyl).

Hỗn hợp của 5-amino-1H-pyrimidin-6-on (218,21 mg, 1,96 mmol, 1,2 đương lượng) trong DMA (1 mL) được bổ sung NaH (130,94 mg, 3,27 mmol, độ tinh khiết 60%, 2 đương lượng) theo các phần ở nhiệt độ 0°C trong môi trường khí N_2. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 30 phút, sau đó, tert-butyl 2-(clometyl)-5-flo-benzimidazol-1-carboxylat (466 mg, 1,64 mmol, 1 đương lượng) trong DMA (1 mL) được bổ sung từng giọt ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 15°C trong 1,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung H_2O (10 mL), và sau đó, được pha loãng bằng EtOAc (10 mL) và được chiết bằng EtOAc (20 mL x 3). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (20 mL x 2), làm khô trên Na_2SO_4, lọc, cô và tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để thu được tert-butyl 2-[(5-amino-6-oxo-pyrimidin-1-yl)metyl]-5-flo-benzimidazol-1-carboxylat (I-327) (342 mg, hiệu suất 58%) là chất rắn màu vàng. LCMS m/z 360,0 $(M+1)^+$.

Hỗn hợp của tert-butyl 2-[(5-amino-6-oxo-pyrimidin-1-yl)metyl]-5-flo-benzimidazol-1-carboxylat (237 mg, 659,52 umol, 1 đương lượng) và axit (E,2S)-7-

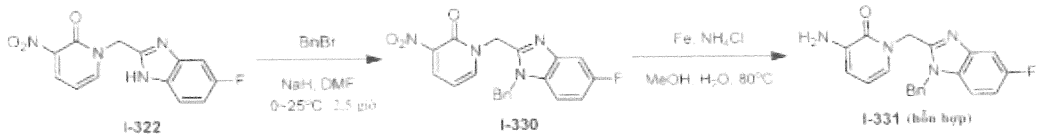
(dimetylamino)-2-(metoxycarbonylamino)-7-oxo-hept-5-enoic (170,33 mg, 659,52 umol, 1 đương lượng) trong Py (1 mL) được bổ sung $POCl_3$ (101,12 mg, 659,52 umol, 61,29 uL, 1 đương lượng) từng giọt ở nhiệt độ -30°C trong môi trường khí N_2. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ -30°C trong 10 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng cách bổ sung H_2O (0,5 mL), và sau đó, cô và tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột và phương pháp TLC điều chế để thu được tert-butyl 2-[[5-[[(E,2S)-7-(dimetylamino)-2-(metoxycarbonylamino)-7-oxo-hept-5-enoyl]amino]-6-oxo-pyrimidin-1-yl]metyl]-5-flo-benzimidazol-1-carboxylat (**I-328**) (100 mg, hiệu suất 25%) là chất rắn màu vàng. LCMS m/z 600,2 $(M+1)^+$.

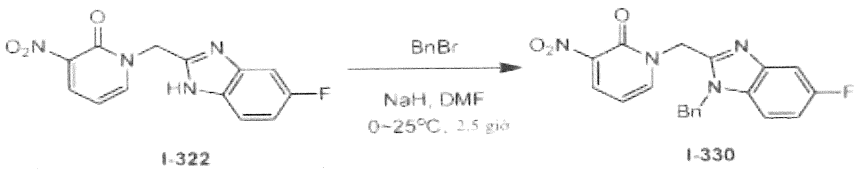
Hỗn hợp của tert-butyl 2-[[5-[[(E,2S)-7-(dimetylamino)-2-(metoxycarbonylamino)-7-oxo-hept-5-enoyl]amino]-6-oxo-pyrimidin-1-yl]metyl]-5-flo-benzimidazol-1-carboxylat (85 mg, 141,76 umol, 1 đương lượng) trong TFA (0,4 mL) và DCM (1,5 mL) được gia nhiệt đến 25°C và được khuấy trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng cách bổ sung dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa cho tới khi độ pH=7, và sau đó, được pha loãng bằng EtOAc (8 mL) và được chiết bằng EtOAc (20 mL x 2). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (30 mL), làm khô trên Na_2SO_4, lọc, cô và tinh chế bằng phương pháp TLC điều chế để thu được N-[(E,1S)-6-(dimetylamino)-1[1-[(5-flo-1H-benzimidazol-2-yl)metyl]-6-oxo-pyrimidin-5-yl]carbamoyl]-6-oxo-hex-4-enyl]carbamat (I-329) (65 mg, hiệu suất 92%) là chất rắn màu trắng.

Hỗn hợp của metyl N-[(E,1S)-6-(dimetylamino)-1-[[1-[(5-flo-1H-benzimidazol-2-yl)metyl]-6-oxo-pyrimidin-5-yl]carbamoyl]-6-oxo-hex-4-enyl]carbamat (60 mg, 120,12 umol, 1 đương lượng), DIPEA (23,29 mg, 180,18 umol, 31,38 uL, 1,5 đương lượng) và metyl carbonocloridat (13,62 mg, 144,15 umol, 11,17 uL, 1,2 đương lượng) trong DCM (0,5 mL) được bổ sung DMAP (146,75 ug, 1,20 umol, 0,01 đương lượng) theo một phần ở nhiệt độ 0°C trong môi trường khí N_2. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 15°C trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng cách bổ sung H_2O 5 mL, và sau đó, được pha loãng bằng EtOAc 5 mL và được chiết bằng EtOAc 20 mL (5 mL x 4). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối 15 mL, làm khô trên Na_2SO_4, lọc, cô và tinh chế bằng phương

pháp TLC điều chế để thu được metyl 2-[[5-[[(E,2S)-7-(dimetylamino)-2-(metoxycarbonylamino)-7-oxo-hept-5-enoyl]amino]-6-oxo-pyrimidin-1-yl]metyl]-5-flo-benzimidazol-1-carboxylat (Hợp chất 201) (8,3 mg, hiệu suất 12%) là chất rắn màu trắng. SFC cho thấy đó là hỗn hợp tỷ lệ khoảng 39:61. LCMS m/z 558,2 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,45 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,31 (d, J=1,8 Hz, 1H), 7,95 (dd, J=4,9, 9,0 Hz, 1H), 7,75 (dd, J=2,5, 9,4 Hz, 1H), 7,70 - 7,66 (m, 1H), 7,64 (br d, J=9,5 Hz, 1H), 7,55 (dd, J=2,4, 9,0 Hz, 1H), 7,29 - 7,16 (m, 1H), 6,69 - 6,54 (m, 1H), 6,36 (d, J=15,0 Hz, 1H), 5,66 (d, J=4,0 Hz, 2H), 4,33 - 4,21 (m, 1H), 4,11 (d, J=1,1 Hz, 3H), 3,52 (s, 3H), 2,98 (s, 3H), 2,82 (s, 3H), 2,28 - 2,16 (m, 2H), 1,88 - 1,65 (m, 2H).

Tổng hợp hợp chất trung gian I-331:



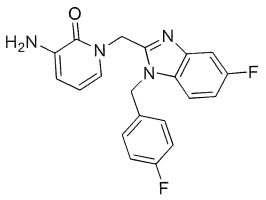
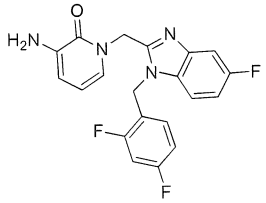


Hỗn hợp của 1-[(5-flo-1H-benzimidazol-2-yl)metyl]-3-nitro-pyridin-2-on (0,2 g, 693,88 umol, 1 đương lượng) trong DMF (5 mL) được bổ sung NaH (33,30 mg, 832,66 umol, độ tinh khiết 60%, 1,2 đương lượng) theo một phần ở nhiệt độ 0°C trong môi trường khí N_2. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 30 phút, sau đó, bromometylbenzen (130,55 mg, 763,27 umol, 90,66 uL, 1,1 đương lượng) được bổ sung ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được làm ấm đến 25°C và được khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng cách bổ sung dung dịch nước NH_4Cl bão hòa (15 mL) ở nhiệt độ 0°C, và sau đó, được

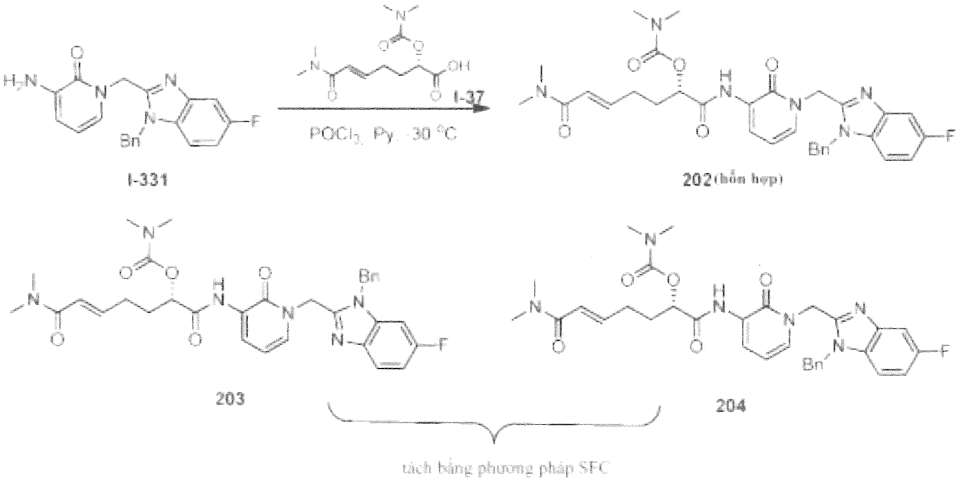
chiết bằng EtOAc (30 mL x 5). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (50 mL x 1), làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp TLC điều chế để thu được 1-[(1-benzyl-5-flo-benzimidazol-2-yl)metyl]-3-nitro-pyridin-2-on (I-330) (0,135 g, hiệu suất 41%) là chất rắn màu vàng. LCMS m/z 379,1 $(M+1)^+$.

Hỗn hợp của 1-[(1-benzyl-5-flo-benzimidazol-2-yl)metyl]-3-nitro-pyridin-2-on (0,115 g, 303,95 umol, 1 đương lượng) , Fe (84,88 mg, 1,52 mmol, 5 đương lượng) và NH_4Cl (162,58 mg, 3,04 mmol, 106,26 uL, 10 đương lượng) trong MeOH (5 mL) và H_2O (1 mL) được gia nhiệt đến 80°C và được khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung H_2O (10 mL), và sau đó, được pha loãng bằng EtOAc (10 mL) và được chiết bằng EtOAc (10 mL x 3). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối 20 mL, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được 3-amino-1-[(1-benzyl-5-flo-benzimidazol-2-yl)metyl]pyridin-2-on (I-331) (0,12 g) là chất rắn màu vàng. LCMS m/z 349,0 $(M+1)^+$.

Các hợp chất trung gian sau được điều chế theo các quy trình được mô tả trong I-331 sử dụng các chất phản ứng thích hợp.

Hợp chất	Công thức cấu trúc	Dữ liệu LCMS
I-332 (hỗn hợp)		LCMS m/z 367,4 $(M+1)^+$.
I-333 (hỗn hợp)		LCMS m/z 385,2 $(M+1)^+$.

Ví dụ 35:



Hỗn hợp của 3-amino-1-[(1-benzyl-5-flo-benzimidazol-2-yl)metyl]pyridin-2-on (0,070 g, 200,93 umol, 1,1 đương lượng) và axit (E,2S)-7-(dimetylamino)-2-(dimetylcarbamoyloxy)-7-oxo-hept-5-enoic (49,74 mg, 182,67 umol, 1 đương lượng) trong Py (3 mL) được bổ sung $POCl_3$ (28,01 mg, 182,67 umol, 16,98 uL, 1 đương lượng) theo một phần ở nhiệt độ -30°C trong môi trường khí N_2. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ -30°C trong 40 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng cách bổ sung H_2O (1 mL), và sau đó, lọc và cô và được tinh chế bằng phương pháp TLC điều chế để thu được 32,2 mg hợp chất 202 là chất rắn màu trắng. 26 mg hợp chất 202 được tách thêm bằng phương pháp SFC để thu được [(E,1S)-1-[[1-[(1-benzyl-6-flo-benzimidazol-2-yl)metyl]-2-oxo-3-pyridyl]carbamoyl]-6-(dimetylamino)-6-oxo-hex-4-enyl] N,N-dimetylcarbamat (5,4 mg) và [(E,1S)-1-[[1-[(1-benzyl-5-flo-benzimidazol-2-yl)metyl]-2-oxo-3-pyridyl]carbamoyl]-6-(dimetylamino)-6-oxo-hex-4-enyl] N,N-dimetylcarbamat (5,6 mg) là chất rắn màu trắng. LCMS m/z 603,3 $(M+1)^+$.

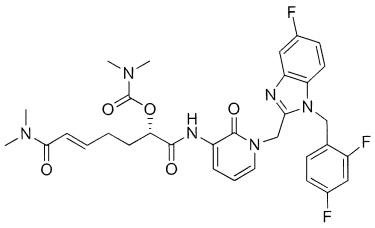
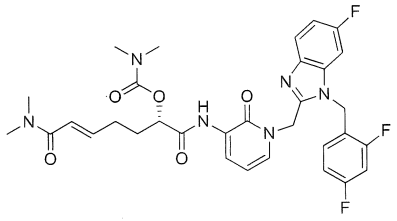
Hợp chất 202: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6 δ 9,27 (s, 1H), 8,15 (dd, J=1,8, 7,5 Hz, 1H), 7,57 (dd, J=4,8, 8,8 Hz, 1H), 7,50 (dd, J=1,8, 6,6 Hz, 1H), 7,38 (dd, J=2,6, 9,2 Hz, 1H), 7,32 - 7,21 (m, 3H), 7,16 (d, J=6,6 Hz, 2H), 7,01 (dt, J=2,4, 9,3 Hz, 1H), 6,67 -

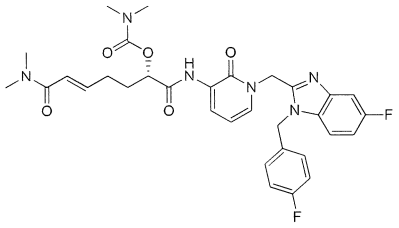
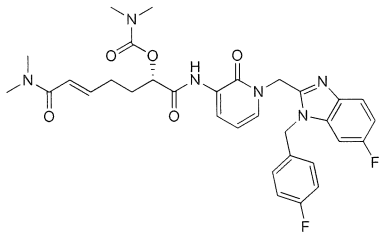
6,57 (m, 1H), 6,41 - 6,26 (m, 2H), 5,60 (s, 2H), 5,46 (s, 2H), 5,05 (dd, J=4,6, 7,7 Hz, 1H), 2,99 - 2,85 (m, 6H), 2,84 - 2,73 (m, 6H), 2,31 - 2,21 (m, 2H), 1,99 - 1,87 (m, 2H).

Hợp chất 203: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,28 (s, 1H), 8,17 (dd, J=1,8, 7,5 Hz, 1H), 7,53 (dd, J=1,8, 7,0 Hz, 1H), 7,46 (dd, J=4,6, 9,0 Hz, 1H), 7,39 (dd, J=2,4, 9,9 Hz, 1H), 7,32 - 7,22 (m, 3H), 7,17 (d, J=7,0 Hz, 2H), 7,05 (dt, J=2,4, 9,3 Hz, 1H), 6,68 - 6,54 (m, 1H), 6,43 - 6,25 (m, 2H), 5,62 (s, 2H), 5,48 (s, 2H), 5,05 (dd, J=4,8, 7,5 Hz, 1H), 2,99 - 2,86 (m, 6H), 2,85 - 2,74 (m, 6H), 2,34 - 2,19 (m, 2H), 1,96 - 1,87 (m, 2H).

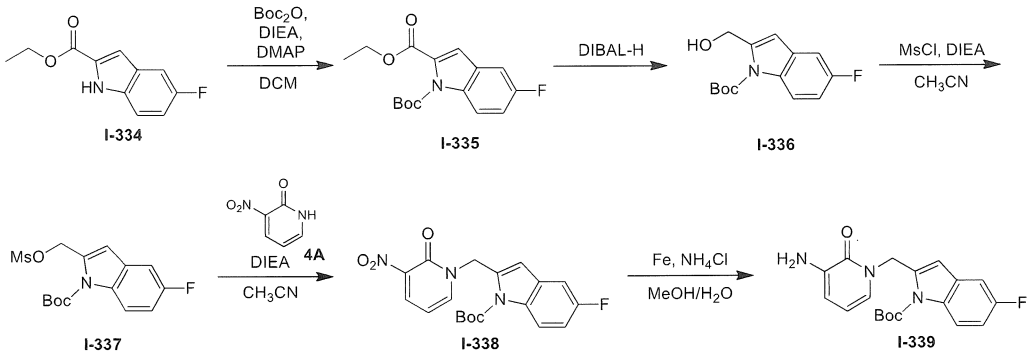
Hợp chất 204: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,30 (d, J=2,2 Hz, 1H), 8,17 (ddd, J=1,8, 4,4, 7,5 Hz, 1H), 7,63 - 7,45 (m, 2H), 7,40 (td, J=2,7, 9,5 Hz, 1H), 7,34 - 7,23 (m, 3H), 7,21 - 7,15 (m, 2H), 7,04 (dtd, J=2,2, 9,4, 16,8 Hz, 1H), 6,68 - 6,58 (m, 1H), 6,42 - 6,29 (m, 2H), 5,62 (d, J=9,6 Hz, 2H), 5,48 (d, J=9,2 Hz, 2H), 5,06 (dd, J=4,6, 7,7 Hz, 1H), 2,98 - 2,91 (m, 6H), 2,82 - 2,78 (m, 6H), 2,33 - 2,23 (m, 2H), 1,96 - 1,86 (m, 2H).

Các hợp chất sau được điều chế theo các quy trình được mô tả trong ví dụ 35 sử dụng các hợp chất trung gian thích hợp.

Hợp chất	Công thức cấu trúc	Dữ liệu LCMS
205		LCMS m/z 639,2 $(M+1)^+$
206		LCMS m/z 639,2 $(M+1)^+$

207		LCMS m/z 621,3 $(M+1)^+$
208		LCMS m/z 621,3 $(M+1)^+$

Tổng hợp hợp chất trung gian I-339:



Dung dịch của etyl 5-flo-1H-indol-2-carboxylat (5 g, 24,1 mmol) trong DCM (20 mL) được bổ sung Boc_2O (7,90 g, 36,2 mmol), DMAP (2,95 g, 24,1 mmol) và DIEA (7,80 g, 60,3 mmol) ở nhiệt độ 10°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 10°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel để thu được sản phẩm mong muốn 1-tert-butyl 2-etyl 5-flo-1H-indol-1,2-dicarboxylat (I-335) (6 g) là dầu màu vàng.

Dung dịch của 1-tert-butyl 2-etyl 5-flo-1H-indol-1,2-dicarboxylat (6 g, 19,5 mmol) trong toluen (50 mL) được bổ sung DIBAL-H (1M, 48,8 mL) ở nhiệt độ -70°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ -70°C trong 1 giờ. Dung dịch tạo ra được cô trong chân không để

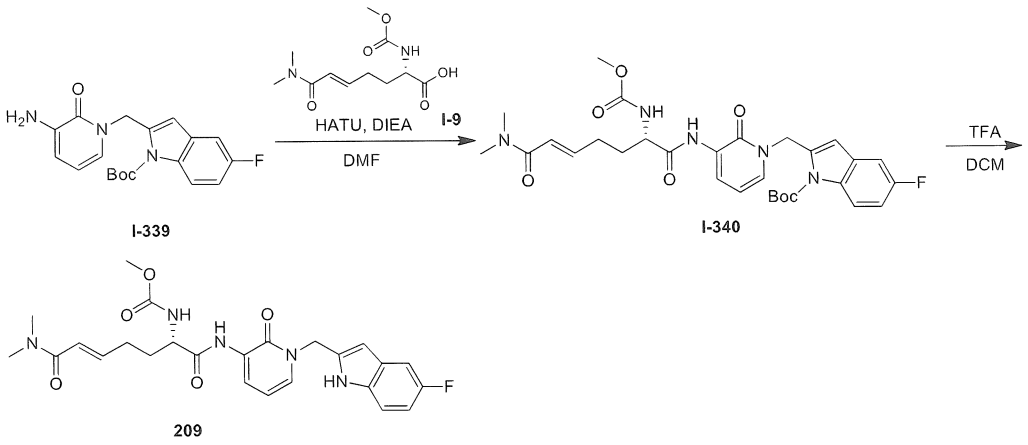
thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel để thu được tert-butyl 5-flo-2-(hydroxymetyl)-1H- indol-1-carboxylat (I-336) (4 g) là dầu màu vàng.

Dung dịch của tert-butyl 5-flo-2-(hydroxymetyl)-1H-indol-1-carboxylat (4 g, 15,1 mmol) trong DCM (50 mL) được bổ sung DIPEA (5,85 g, 45,2 mmol) và MsCl (2,07 g, 18,1 mmol) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 10°C trong 1,5 giờ. Hỗn hợp được cô trong chân không để thu được tert-butyl 5-flo-2-(((metylsulfonyl)oxy)metyl)-1H-indol-1-carboxylat (I-337) (5,18 g) là dầu màu vàng.

Dung dịch của tert-butyl 5-flo-2-(((metylsulfonyl)oxy)metyl)-1H-indol-1-carboxylat (5,18 g, 15,1 mmol) và 3-nitro-1H-pyridin-2-on (4,23 g, 30,2 mmol) trong CH_3CN (50 mL) được bổ sung DIPEA (5,85 g, 45,3 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 30°C trong 12 giờ. Hỗn hợp được cô trong chân không để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel để thu được tert-butyl 5-flo-2-((3-nitro-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-1H -indol-1-carboxylat (I-338) (2 g) là chất rắn màu vàng.

Dung dịch của tert-butyl 5-flo-2-((3-nitro-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-1H -indol-1-carboxylat (0,2 g, 516 µmol) trong MeOH (5 mL) và H_2O (1 mL) được bổ sung Fe (144 mg, 2,58 mmol) và NH_4Cl (221 mg, 4,13 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 5 giờ. Huyền phù tạo ra được lọc và dịch lọc được cô trong chân không để thu được tert-butyl 2-((3-amino-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-5-flo-1H-indol-1-carboxylat (I-339) (0,1 g) là dầu màu xanh.

Ví dụ 36:

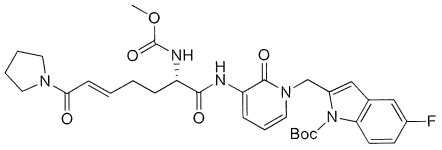
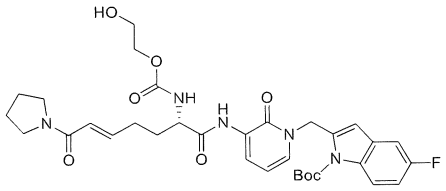
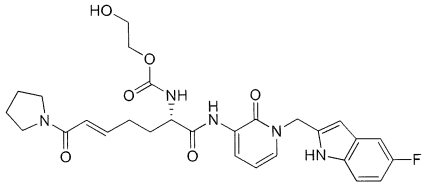
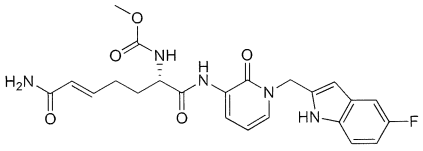
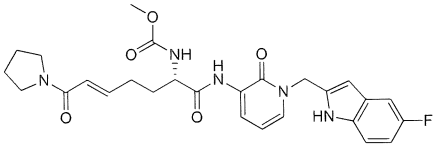


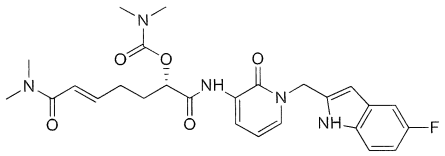
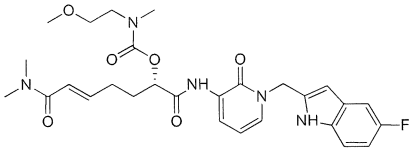
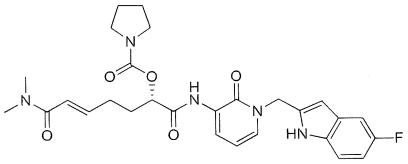
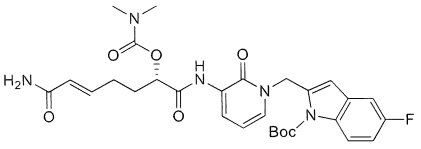
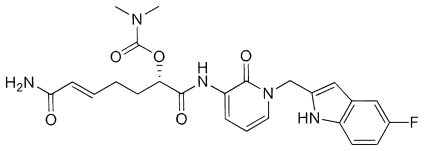
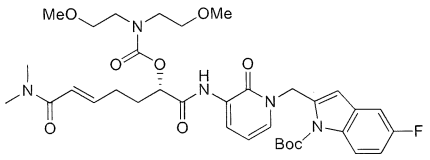
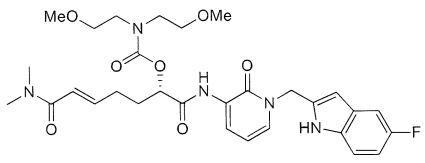
Dung dịch của axit (S,E)-7-(dimetylamino)-2-((metoxycarbonyl)amino)-7-oxohept-5-enoic (108 mg, 420 µmol) và tert-butyl 2-((3-amino-2-oxopyridin-1(2H)-yl) metyl)-5-flo-1H-indol-1-carboxylat (0,1 g, 280 µmol) trong DCM (3 mL) được bổ sung HATU (213 mg, 560 µmol) và DIEA (108 mg, 839 µmol) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 30°C trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được (S,E)-tert-butyl 2-((3-(7-(dimetylamino)-2-((metoxycarbonyl)amino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-5-flo-1H-indol-1-carboxylat (I-340) (0,08 g) là chất rắn màu trắng.

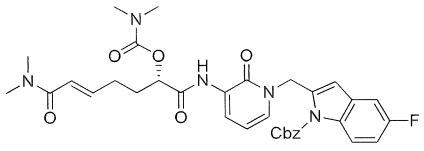
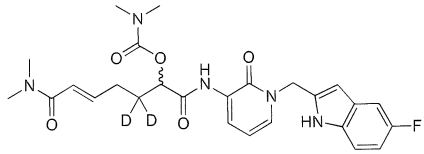
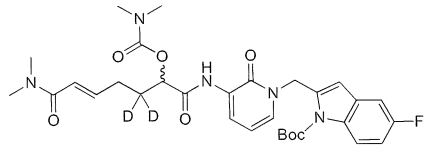
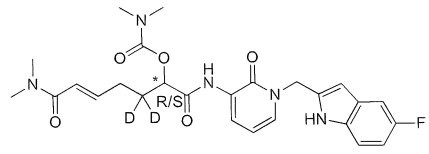
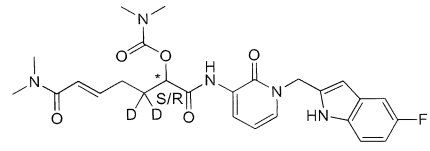
Dung dịch của (S,E)-tert-butyl 2-((3-(7-(dimetylamino)-2-((metoxycarbonyl) amino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-5-flo-1H-indol-1-carboxylat (0,08 g, 134 µmol) trong DCM (5 mL) được bổ sung TFA (1,54 g, 1 mL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 10°C trong 1 giờ. Hỗn hợp được cô trong chân không để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được (S,E)-metyl (7-(dimetylamino)-1-((1-((5-flo-1H-indol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat (Hợp chất 209) (57 mg, hiệu suất 85%) là chất rắn màu trắng. LCMS m/z 498,1 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,21 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 8,22 (dd, J = 7,2, 1,6 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 6,8, 2,0 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 8,8, 4,4 Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 9,6, 2,4 Hz, 1H), 6,95-6,83 (m, 1H), 6,66-6,56 (m, 1H), 6,42-6,28 (m, 3H), 5,29 (s, 2H),

4,24-4,13 (m, 1H), 3,56 (s, 3H), 2,99 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), 2,30-2,17 (m, 2H), 1,98-1,80 (m, 1H), 1,78-1,66 (m, 1H).

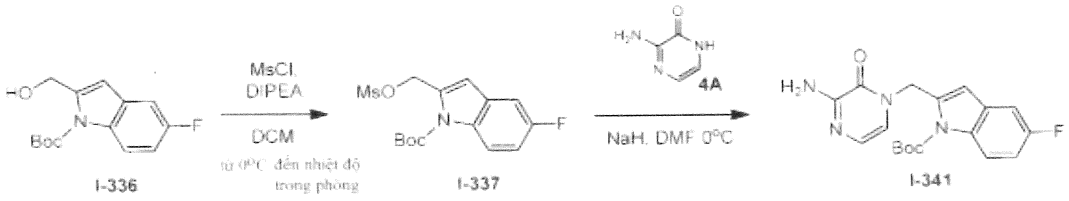
Các hợp chất sau được điều chế theo các quy trình được mô tả trong ví dụ 36 sử dụng các hợp chất trung gian thích hợp.

Hợp chất	Công thức cấu trúc	Dữ liệu LCMS
210		LCMS m/z 624,2 $(M+1)^+$
211		LCMS m/z 654,3 $(M+1)^+$
212		LCMS m/z 554,2 $(M+1)^+$
213		LCMS m/z 470,1 $(M+1)^+$
214		LCMS m/z 524,2 $(M+1)^+$

215		LCMS m/z 512,3 $(M+1)^+$
216		LCMS m/z 556,3 $(M+1)^+$
217		LCMS m/z 538,3 $(M+1)^+$.
218		LCMS m/z 584,2 $(M+1)^+$
219		LCMS m/z 484,1 $(M+1)^+$
220		LCMS m/z 700,1 $(M+1)^+$
221		LCMS m/z 600,2 $(M+1)^+$

222		LCMS m/z 646,3 $(M+1)^+$
223		LCMS m/z 514,2 $(M+1)^+$
224		LCMS m/z 614,2 $(M+1)^+$
225		LCMS m/z 515,2 $(M+1)^+$
226		LCMS m/z 515,2 $(M+1)^+$

Tổng hợp hợp chất trung gian I-341:

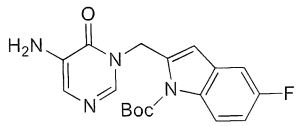


Dung dịch của tert-butyl 5-flo-2-(hydroxymetyl)indol-1-carboxylat (500 mg, 1,88 mmol, 1 đương lượng) trong DCM (5 mL) được bổ sung DIPEA (608,99 mg, 4,71 mmol, 820,75 uL, 2,5 đương lượng) và MsCl (259,09 mg, 2,26 mmol, 175,06 uL, 1,20 đương

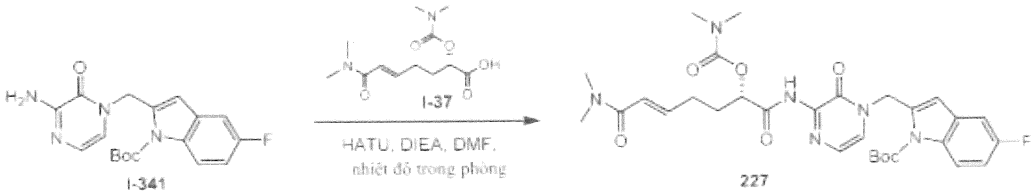
lượng) từng giọt ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 15°C trong 0,5 giờ. Hỗn hợp được rót vào trong dung dịch NH_4Cl bão hòa (20 mL), hỗn hợp được chiết bằng DCM 50 mL (25 mL*2). Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối 50 mL (25 mL*2), làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô trong chân không để thu được tert-butyl 5-flo-2-(metylsulfonyloxymetyl)indol-1-carboxylat thô (I-337) (647 mg) là dầu màu vàng da cam, dầu này được sử dụng trong bước tiếp theo trực tiếp.

Dung dịch một: Dung dịch của 3-aminopyrazin-2-ol (209,35 mg, 1,88 mmol, 1 đương lượng) trong DMF (5 mL) được bổ sung NaH (82,90 mg, 2,07 mmol, độ tinh khiết 60%, 1,1 đương lượng) ở nhiệt độ 0°C, sau đó phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 15 phút, sau đó dung dịch của tert-butyl 5-flo-2-(metylsulfonyloxymetyl)indol-1-carboxylat (647 mg, 1,88 mmol, 1 đương lượng) trong DMF(10 mL) được nhỏ giọt vào hỗn hợp, phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 12 giờ. Phản ứng được pha loãng bằng nước (50 mL). Hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat (50 mL*2). Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối (50 mL*2), làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô trong chân không để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để thu được tert-butyl 2-[(3-amino-2-oxo-pyrazin-1-yl)metyl]-5-flo-indol-1-carboxylat (I-341) (350 mg, hiệu suất 52%) là chất rắn màu vàng. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,67 (s, 9 H) 5,42 (s, 2 H) 5,48 (s, 2 H) 6,25 (s, 1 H) 6,58 (d, *J*=4,63 Hz, 1 H) 6,83 (d, *J*=4,63 Hz, 1 H) 7,01 (td, *J*=9,15, 2,65 Hz, 1 H) 7,11 (dd, *J*=8,60, 2,43 Hz, 1 H) 8,03 (dd, *J*=9,04, 4,63 Hz, 1 H).

Anilin sau được điều chế theo các quy trình được mô tả trong quy trình tổng hợp I-341 sử dụng các chất phản ứng thích hợp.

Hợp chất	Công thức cấu trúc	Dữ liệu LCMS
I-342		LCMS m/z 259,2 (M-100+1)$^+$

Ví dụ 37:

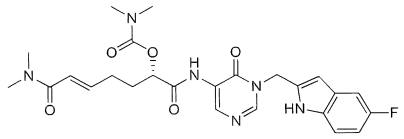


Hỗn hợp của axit (E,2S)-7-(dimetylamino)-2-(dimetylcarbamoyloxy)-7-oxo-hept-5-enoic (66,86 mg, 245,56 umol, 1,1 đương lượng) và tert-butyl 2-[(3-amino -2-oxo-pyrazin-1-yl)metyl]-5-flo-indol-1-carboxylat (80 mg, 223,24 umol, 1 đương lượng) trong DMF (2 mL) được bổ sung HATU (101,86 mg, 267,88 umol, 1,2 đương lượng) và DIEA (34,62 mg, 267,88 umol, 46,66 uL, 1,2 đương lượng) ở nhiệt độ 0°C. Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào trong nước (5 mL) và sau đó, được chiết bằng EtOAc (10 mL x 2). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (10 mL x 2), làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được tert-butyl 2-[[3-[[(E,2S)-7-(dimetylamino)-2-(dimetylcarbamoyloxy)-7-oxo-hept-5-enoyl]amino]-2-oxo-pyrazin-1-yl]metyl]-5-flo-indol-1-carboxylat (Hợp chất 227) (50 mg) là dầu màu nâu. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,65 (s, 9 H) 1,87 - 2,07 (m, 2 H) 2,34 (q, J=7,21 Hz, 2 H) 2,79 - 2,89 (m, 6 H) 2,93 - 3,06 (m, 5 H) 5,16 - 5,26 (m, 1 H) 5,45 (s, 2 H) 6,24 (s, 1 H) 6,43 (d, J=15,04 Hz, 1 H) 6,64 - 6,74 (m, 1 H) 7,11 - 7,22 (m, 2 H) 7,34 (dd, J=8,93, 2,57 Hz, 1 H) 7,43 (d, J=4,40 Hz, 1 H) 8,06 (dd, J=9,17, 4,65 Hz, 1 H) 9,98 (s, 1 H).

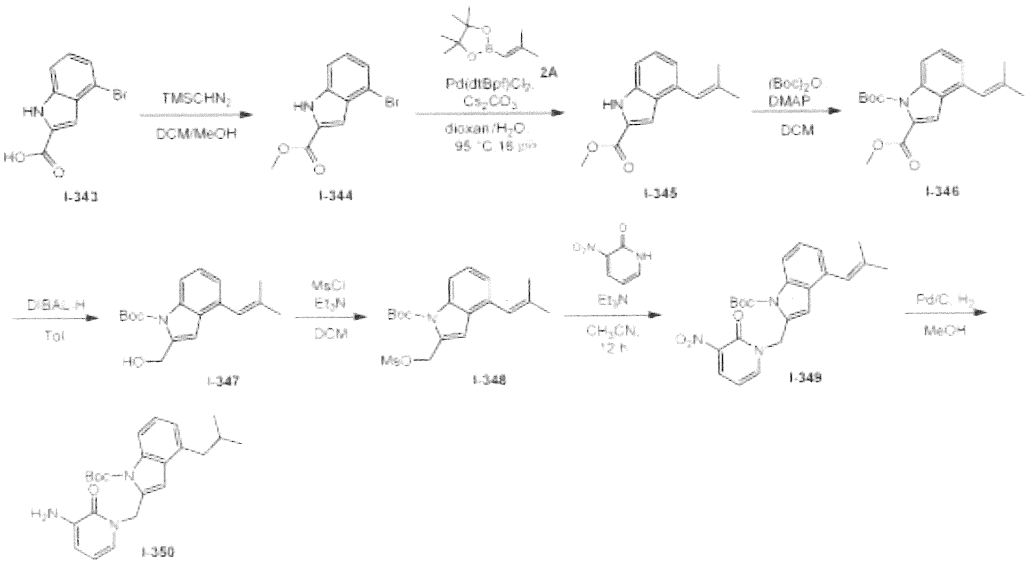
Dung dịch của tert-butyl 2-[[3-[[(E,2S)-7-(dimetylamino)-2-(dimetylcarbamoyloxy)-7-oxo-hept-5-enoyl]amino]-2-oxo-pyrazin-1-yl]metyl]-5-flo-indol-1-carboxylat (50 mg, 81,61 umol, 1 đương lượng) trong DCM (1 mL) được bổ sung TFA (50 mg, 438,51 umol, 32,47 uL, 5,37 đương lượng) ở nhiệt độ 20°C. Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 0,5 giờ. Phản ứng được cô trong chân không để thu được dầu, dầu này được tinh chế bằng phương pháp TLC điều chế để thu được [(E,1S)-6-(dimetylamino)-1-[[4-[(5-flo-1H-indol-2-yl)metyl]-3-oxo-pyrazin-2-yl]carbamoyl]-6-oxo-hex-4-enyl]N,N-dimetylcarbamat (Hợp chất 228) (13,6 mg, hiệu suất 32%) là gôm màu nâu. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,85 - 2,05 (m, 2 H) 2,34 (s, 2 H) 2,68 (s, 1

H) 2,80 - 2,90 (m, 6 H) 2,91 - 3,04 (m, 6 H) 5,19 (d, *J*=4,89 Hz, 1 H) 5,26 (s, 2 H) 6,34 - 6,50 (m, 1 H) 6,37 - 6,41 (m, 1 H) 6,44 (s, 1 H) 6,62 - 6,73 (m, 1 H) 6,92 (td, *J*=9,20, 2,51 Hz, 1 H) 7,11 (d, *J*=4,52 Hz, 1 H) 7,25 (dd, J=9,96, 2,38 Hz, 1 H) 7,34 (dd, *J*=8,86, 4,59 Hz, 1 H) 7,42 (d, *J*=4,52 Hz, 1 H) 9,93 (s, 1 H) 11,25 (s, 1 H).

Hợp chất sau được điều chế theo các quy trình được mô tả trong ví dụ tổng hợp 37 sử dụng các chất phản ứng thích hợp.

Hợp chất	Công thức cấu trúc	Dữ liệu LCMS
229		LCMS m/z 513,2 $(M+1)^+$

Tổng hợp hợp chất I-350:



Hỗn hợp của axit 4-bromo-1H-indol-2-carboxylic (5 g, 20,8 mmol) trong MeOH (20 mL) và DCM (60 mL) được bổ sung $TMSCHN_2$ (2 M, 20,8 mL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 20 phút. Hỗn hợp được cô trong chân không để thu

được metyl 4-bromo-1H-indol-2-carboxylat (I-344) (5,3 g) là chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,10 (s, 1H), 7,41-7,32 (m, 2H), 7,27-7,30 (m, 1H), 7,22-7,15 (m, 1H), 3,98 (s, 3H).

Hỗn hợp của metyl 4-bromo-1H-indol-2-carboxylat (5,3 g, 20,9 mmol) và 4,4,5,5-tetrametyl-2-(2-metylprop-1-en-1-yl)-1,3,2-dioxaborolan (5,7 g, 31,3 mmol) trong dioxan (100 mL) và H_2O (10 mL) được bổ sung [1,1′-bis(di-*tert*-butylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) (2,04 g, 3,13 mmol) và Cs_2CO_3 (13,6 g, 41,7 mmol) trong môi trường khí N_2. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 95°C trong 16 giờ. Hỗn hợp được cô trong chân không và tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel để thu được metyl 4-(2-metylprop-1-en-1-yl)-1H-indol-2-carboxylat (I-345) (3,8 g) là dầu màu nâu.

Hỗn hợp của metyl 4-(2-metylprop-1-en-1-yl)-1H-indol-2-carboxylat (3,3 g, 14,4 mmol) trong DCM (10 mL) được bổ sung Boc_2O (4,71 g, 21,6 mmol, 4,96 mL), TEA (2,91 g, 28,8 mmol, 3,99 mL) và DMAP (176 mg, 1,44 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 1 giờ. Dung dịch tạo ra được cô trong chân không và tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel để thu được 1-tert-butyl 2-metyl 4-(2-metylprop-1-en-1-yl)-1H-indol-1,2-dicarboxylat (I-346) (4,4 g) là dầu màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,97-7,91 (m, 1H), 7,41-7,35 (m, 1H), 7,16-7,11 (m, 2H), 6,47 (s, 1H), 3,92 (s, 3H), 1,99-1,95 (m, 3H), 1,83-1,78 (m, 3H), 1,63 (s, 9H).

Dung dịch của 1-tert-butyl 2-metyl 4-(2-metylprop-1-en-1-yl)-1H-indol-1,2-dicarboxylat (3,9 g, 11,8 mmol) trong toluen (60 mL) được bổ sung DIBAL-H (1 M, 29,6 mL) ở nhiệt độ -78°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng kali natri tartrat bão hòa (60 mL). Dung dịch tạo ra được chiết bằng etyl axetat (60 mL × 3). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (100 mL), làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô trong chân không. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel để thu được tert-butyl 2-(hydroxymetyl)-4-(2-metylprop-1-en-1-yl)-1H-indol-1- carboxylat (1,3 g, 4,31 mmol, hiệu suất 36,4%) là dầu màu vàng và tert-butyl 2-(hydroxymetyl)-4-(2-metylprop-1-en-1-yl)-1H-indol-1-carboxylat (I-347) (1,6 g) là dầu màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,89-7,83 (m, 1H), 7,29-7,22 (m, 1H),

7,13-7,07 (m, 1H), 6,6 (s, 1H), 6,46 (s, 1H), 4,84-4,79 (m, 2H), 3,74 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 1,99-1,95 (m, 3H), 1,82-1,78 (m, 3H), 1,73 (s, 9H).

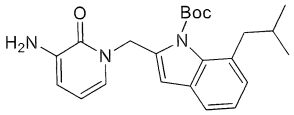
Hỗn hợp của tert-butyl 2-(hydroxymetyl)-4-(2-metylprop-1-en-1-yl)-1H- indol-1-carboxylat (2,1 g, 6,97 mmol) và Et_3N (2,12 g, 21,0 mmol, 2,9 mL) trong DCM (40 mL) được bổ sung MsCl (1,6 g, 13,9 mmol, 1,08 mL) ở nhiệt độ 0°C trong môi trường khí N_2. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 2 giờ. Dung dịch tạo ra được pha loãng bằng nước (40 mL) và được chiết bằng DCM (30 mL × 3). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (80 mL), làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô trong chân không để thu được tert-butyl 4-(2-metylprop-1-en-1-yl)-2-(((metylsulfonyl)oxy)metyl)-1H-indol-1-carboxylat (I-348) (2,6 g) là dầu màu vàng.

Hỗn hợp của tert-butyl 4-(2-metylprop-1-en-1-yl)-2-(((metylsulfonyl)oxy) metyl)-1H-indol-1-carboxylat (2,6 g, 6,85 mmol) và 3-nitropyridin-2(1H)-on (960 mg, 6,85 mmol) trong CH_3CN (50 mL) được bổ sung Et_3N (1,39 g, 13,7 mmol, 1,90 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 12 giờ. Dung dịch tạo ra được pha loãng bằng nước (30 mL) và được chiết bằng etyl axetat (30 mL × 3). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (80 mL), làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô trong chân không. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel để thu được tert-butyl 4-(2-metylprop-1-en-1-yl)-2-((3-nitro-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-1H-indol-1-carboxylat (I-349) (1,4 g) là dầu màu vàng. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,37 (dd, J = 7,8, 2,0 Hz, 1H), 7,97-7,91 (m, 1H), 7,78 (dd, J = 6,8, 2,0 Hz, 1H), 7,31 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,15-7,11 (m, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,44 (s, 1H), 6,28 (dd, J = 7,6, 6,8 Hz, 1H), 5,60 (s, 2H), 1,97 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 1,80 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 1,64 (s, 9H).

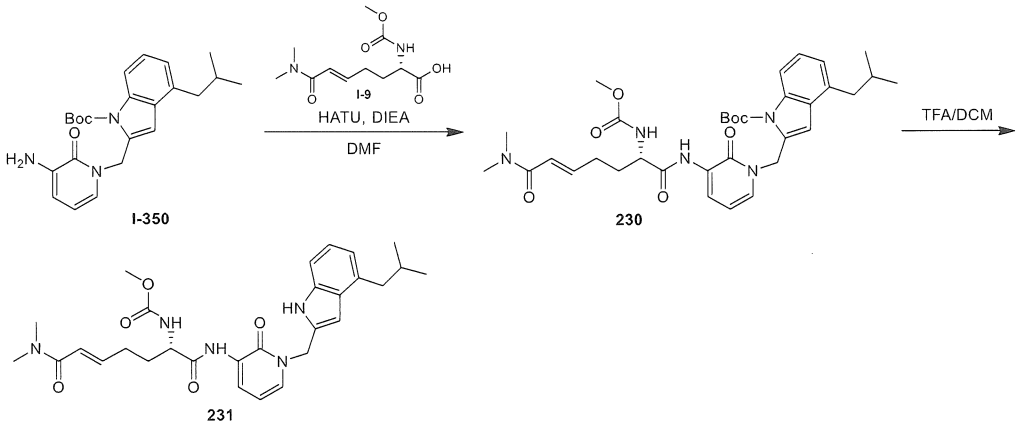
Dung dịch của tert-butyl 4-(2-metylprop-1-en-1-yl)-2-((3-nitro-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-1H-indol-1-carboxylat (300 mg, 0,708 mmol) trong MeOH (15 mL) được bổ sung Pd/C (30 mg, độ tinh khiết 10%) trong môi trường khí N_2. Huyền phù được khử khí trong chân không và được làm sạch bằng H_2 ba lần. Hỗn hợp được khuấy trong môi trường khí H_2 (15 psi) ở nhiệt độ 20°C trong 2 giờ. Hỗn hợp được lọc, dịch lọc được cô trong chân không để thu được tert-butyl 2-((3-amino-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-4-

isobutyl-1H-indol-1- carboxylat (I-350) (260 mg, 0,657 mmol, hiệu suất 92,8%) là chất rắn màu trắng. LCMS m/z 396,1 $(M+1)^+$.

Hợp chất trung gian sau được điều chế theo các quy trình được mô tả trong quy trình tổng hợp I-350 sử dụng chất phản ứng thích hợp.

Hợp chất	Công thức cấu trúc	Dữ liệu LCMS
I-351		LCMS m/z 396,1 $(M+H)^+$

Ví dụ 38:

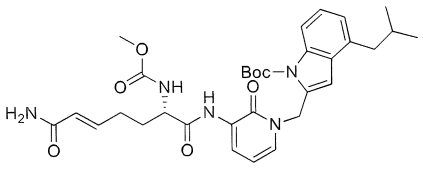


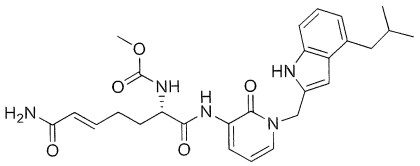
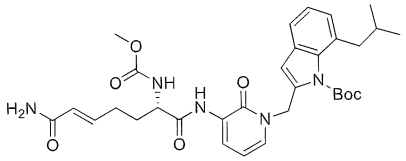
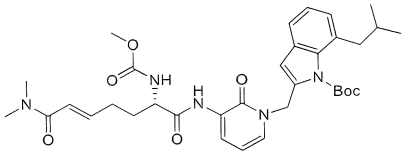
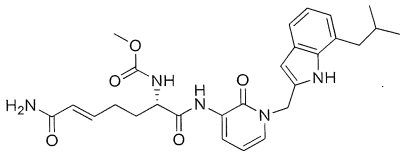
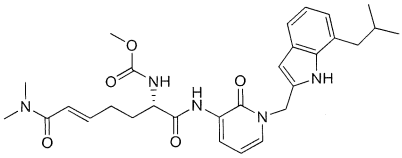
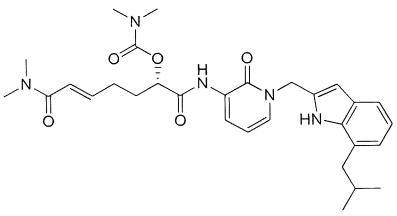
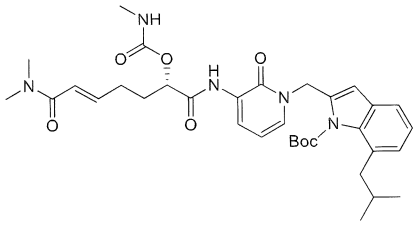
Dung dịch của tert-butyl 2-((3-amino-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-4-isobutyl-1H-indol-1-carboxylat (130 mg, 0,329 mmol) và axit (S,E)-7-(dimetylamino)-2-((metoxycarbonyl)amino)-7-oxohept-5-enoic (127 mg, 0,493 mmol) trong DMF (3 mL) được bổ sung HATU (225 mg, 0,592 mmol) và DIEA (170 mg, 1,31 mmol, 0,23 mL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 12 giờ. Nước (30 mL) được bổ sung vào hỗn hợp. Dung dịch tạo ra được chiết bằng etyl axetat (30 mL × 2). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (50 mL × 3), làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô trong chân không. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được (S,E)-tert-butyl 2-((3-(7-(dimetylamino)-2-((metoxycarbonyl)amino)-7-oxohept-5-

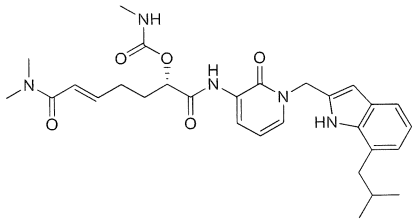
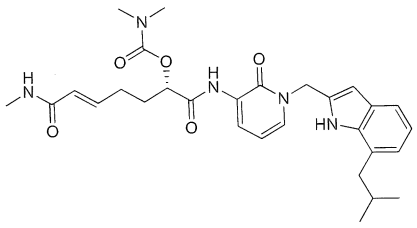
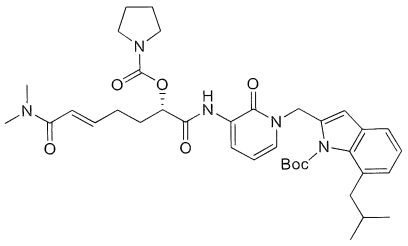
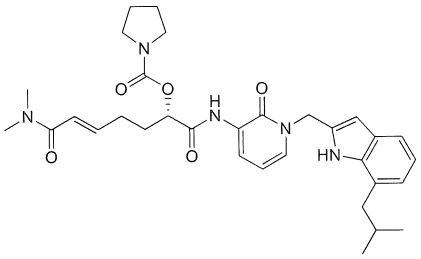
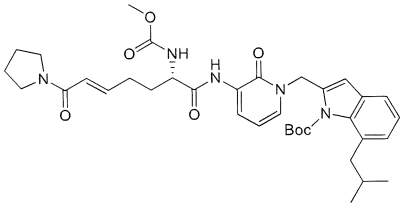
enamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-4-isobutyl-1H-indol-1-carboxylat (90 mg, hiệu suất 39%) dầu màu xám, và (S,E)-tert-butyl 2-((3-(7-(dimetylamino)-2-((metoxycarbonyl)amino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-4-isobutyl-1H-indol-1-carboxylat (Hợp chất 230) (27,4 mg, hiệu suất 13%) là chất rắn màu trắng. LCMS m/z 636,3 $(M+1)^+$.

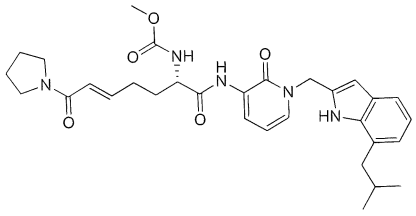
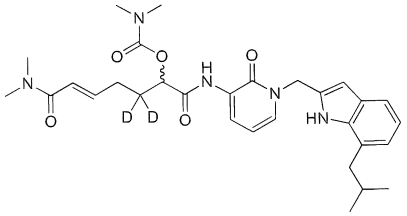
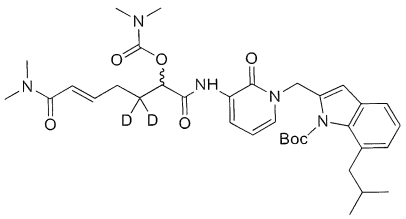
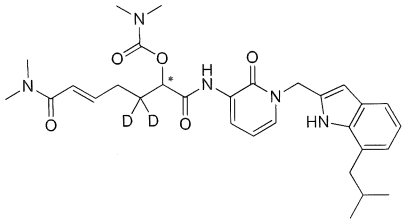
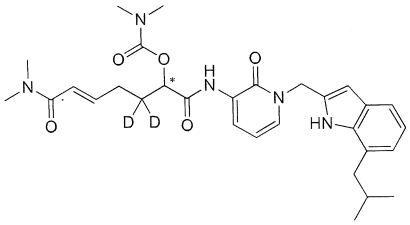
Hỗn hợp của (S,E)-tert-butyl 2-((3-(7-(dimetylamino)-2-((metoxycarbonyl) amino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-4-isobutyl-1H-indol-1-carboxylat (90 mg, 0,142 mmol) trong DCM (4 mL) được bổ sung TFA (1,54 g, 13,5 mmol, 1 mL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 1 giờ. Hỗn hợp được cô trong chân không và được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được (S,E)-metyl (7-(dimetylamino)-1-((1-((4-isobutyl-1H-indol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat (Hợp chất 231) (31,9 mg, hiệu suất 40%) là chất rắn màu vàng. LCMS m/z 536,3 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,0 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,21 (dd, J = 7,4, 1,6 Hz, 1H), 7,81-7,69 (m, 1H), 7,49 (dd, J = 6,8, 1,6 Hz, 1H), 7,21-7,15 (m, 1H), 6,98 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,79-6,70 (m, 1H), 6,67-6,56 (m, 1H), 6,42-6,35 (m, 2H), 6,31 (t, 7,2 Hz, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,23-4,14 (m, 1H), 3,57 (s, 3H), 2,99 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), 2,66-2,58 (m, 2H), 2,28-2,19 (m, 2H), 2,02-1,85 (m, 2H), 1,80-1,67 (m, 1H), 0,87 (d, J = 6,6 Hz, 6H).

Các hợp chất sau được điều chế theo các quy trình được mô tả trong ví dụ 38 sử dụng các hợp chất trung gian thích hợp.

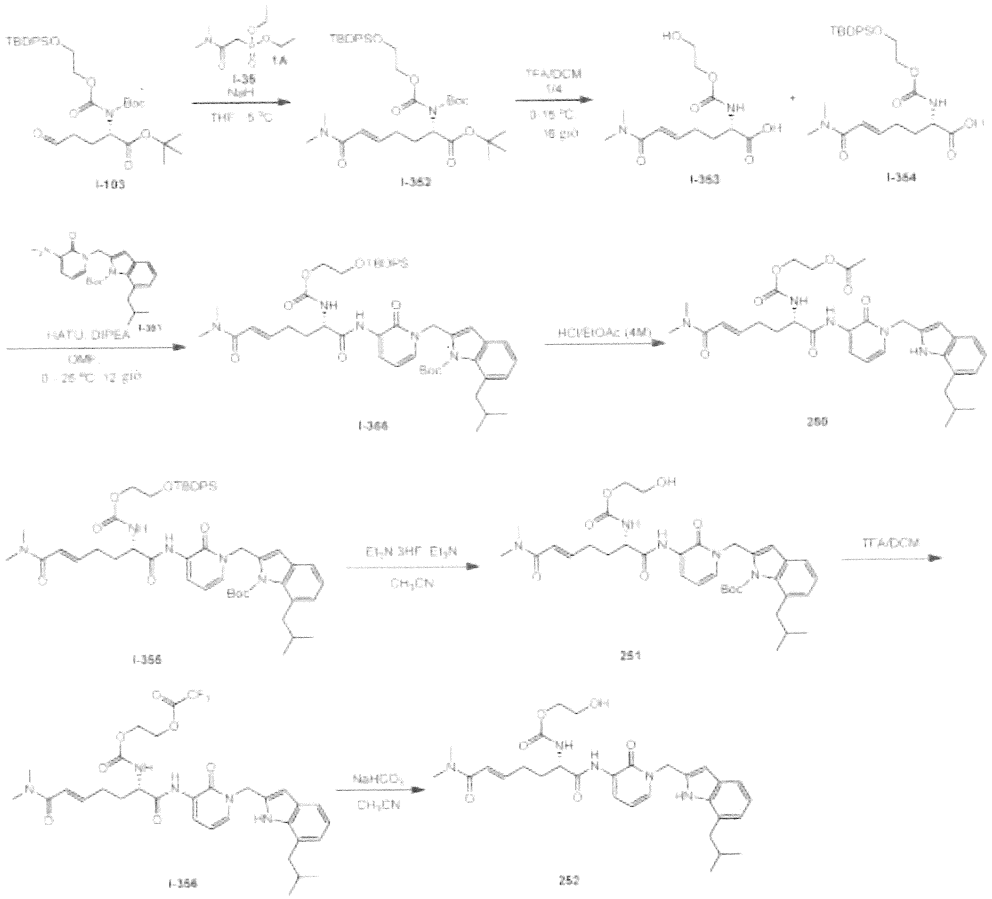
Hợp chất	Công thức cấu trúc	Dữ liệu LCMS
232		LCMS m/z 608,4 $(M+1)^+$

233		LCMS m/z 508,2 $(M+1)^+$
234		LCMS m/z 608,3 $(M+1)^+$
235		LCMS m/z 636,3 $(M+1)^+$
236		LCMS m/z 508,2 $(M+1)^+$
237		LCMS m/z 536,3 $(M+1)^+$
238		LCMS m/z 550,3 $(M+1)^+$
239		LCMS m/z 636,1 $(M+1)^+$

240		LCMS m/z 536,2 $(M+1)^+$
241		LCMS m/z 536,2 $(M+1)^+$
242		LCMS m/z 676,4 $(M+1)^+$
243		LCMS m/z 576,3 $(M+1)^+$
244		LCMS m/z 662,3 $(M+1)^+$

245		LCMS m/z 562,4 $(M+1)^+$
246		LCMS m/z 552,3 $(M+1)^+$
247		LCMS m/z 652,3 $(M+1)^+$
248		LCMS m/z 552,2 $(M+1)^+$
249		LCMS m/z 552,2 $(M+1)^+$

Ví dụ 39:



Dung dịch đang khuấy của dietyl (2-(dimetylamino)-2-oxoetyl)phosphonat (2,18 g, 9,77 mmol) trong THF (50 mL) được bổ sung NaH (391 mg, 9,77 mmol) ở nhiệt độ -5°C. Huyền phù tạo ra được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 0,5 giờ. Dung dịch của tert-butyl(2S)-2-[tert-butoxycarbonyl-[2-[tert-butyl(diphenyl)silyl]oxyetoxycarbonyl]amino]-5-oxo-pentanoat (5 g, 8,15 mmol) trong THF (20 mL) sau đó được bổ sung từng giọt ở nhiệt độ -5°C trong 0,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng (được kết hợp với bốn mẻ khác) được rót vào trong dung dịch NH_4Cl bão hòa (200 mL) và được chiết bằng EtOAc (200 mL × 2). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (500 mL) và làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô trong chân không để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp

sắc ký silicagel để thu được tert-butyl(E,2S)-2-[tert-butoxycarbonyl-[2-[tert-butyl(diphenyl)silyl]oxyetoxycarbonyl]amino]-7-(dimetylamino)-7-oxo-hept-5-enoat (I-352) (6,3 g, hiệu suất 23%) là dầu không màu. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,69-7,64 (m, 4H), 7,45-7,36 (m, 6H), 6,88-6,79 (m, 1H), 6,24 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 4,86-4,78 (m, 1H), 4,39-4,21 (m, 2H), 3,88 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,49 (s, 3H), 3,02 (s, 3H), 2,99 (s, 3H), 2,30-2,19 (m, 3H), 2,14-1,97 (m, 1H), 1,49 (s, 9H), 1,43 (s, 9H), 1,05 (s, 9H).

Dung dịch của tert-butyl (E,2S)-2-[tert-butoxycarbonyl-[2-[tert-butyl(diphenyl)silyl] oxyetoxycarbonyl]amino]-7-(dimetylamino)-7-oxo-hept-5-enoat (5 g, 7,32 mmol) trong DCM (10 mL) được bổ sung TFA (20 mL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm ở nhiệt độ 20°C để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được axit (S,E)-7-(dimetylamino)-2-(((2-hydroxyetoxy)carbonyl)amino)-7-oxohept-5-enoic (I-353) (1,36 g, hiệu suất 62%) là dầu không màu và axit (S,E)-10-(5-(dimetylamino)-5-oxopent-3-en-1-yl)-2,2-dimetyl-8-oxo-3,3-diphenyl-4,7-dioxa-9-aza-3-silaundecan-11-oic (I-354) (150 mg) là chất rắn màu trắng. LCMS m/z 527,1 $(M+1)^+$. Hợp chất trung gian I-353: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,50 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,65-6,53 (m, 1H), 6,40 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 4,02-3,85 (m, 3H), 3,54 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,01 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), 2,29-2,15 (m, 2H), 1,87-1,64 (m, 2H). Hợp chất trung gian I-354: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,65-7,61 (m, 4H), 7,48-7,42 (m, 6H), 6,65-6,54 (m, 1H), 6,35 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 4,21-4,11 (m, 1H), 4,08-4,00 (m, 1H), 3,93-3,86 (m, 1H), 3,78 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 2,97 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), 2,26-2,17 (m, 2H), 1,89-1,78 (m, 1H), 1,78-1,66 (m, 1H), 0,99 (s, 9H).

Dung dịch của tert-butyl 2-((3-amino-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-7-isobutyl-1H-indol-1-carboxylat (80 mg, 202 µmol) và axit (S,E)-10-(5-(dimetylamino)-5-oxopent-3-en-1-yl)-2,2-dimetyl-8-oxo-3,3-diphenyl-4,7-dioxa-9-aza-3-silaundecan-11-oic (160 mg, 303 µmol) trong DMF (1 mL) được bổ sung HATU (162 mg, 425 µmol) và DIPEA (78 mg, 607 µmol) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 12 giờ. Hỗn hợp (cùng với mẻ 20 mg khác) được pha loãng bằng EtOAc (40 mL) và được rửa bằng nước

muối (15 mL × 3). Pha hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 khan và được cô để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được (S,E)-tert-butyl 2-((3-(10-(5-(dimetylamino)-5-oxopent-3-en-1-yl)-2,2-dimetyl-8-oxo-3,3-diphenyl-4,7-dioxa-9-aza-3-silaundecanamido)-2-oxopyridin-1 (2H)-yl)metyl)-7-isobutyl-1H-indol-1-carboxylat (I-355) (90 mg, hiệu suất 49%) là chất rắn màu vàng. LCMS m/z 904,5 $(M+1)^+$.

Dung dịch của (S,E)-tert-butyl 2-((3-(10-(5-(dimetylamino)-5-oxopent-3-en-1-yl)-2,2-dimetyl-8-oxo-3,3-diphenyl-4,7-dioxa-9-aza-3-silaundecanamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-7-isobutyl-1H-indol-1-carboxylat (70 mg, 77 µmol) trong DCM (0,5 mL) được bổ sung HCl/EtOAc (4 M, 0,7 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 13 giờ. Hỗn hợp được cô để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được (S,E)-2-(((7-(dimetylamino)-1-((1-((7-isobutyl-1H-indol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamoyl)oxy)etyl axetat (Hợp chất 250) (19,4 mg, hiệu suất 40%) là chất rắn màu trắng. LCMS m/z 608,3 $(M+1)^+$.

Dung dịch của (S,E)-tert-butyl 2-((3-(10-(5-(dimetylamino)-5-oxopent-3-en-1-yl)-2,2-dimetyl-8-oxo-3,3-diphenyl-4,7-dioxa-9-aza-3-silaundecanamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-7-isobutyl-1H-indol-1-carboxylat (50 mg, 51 µmol) trong THF (1 mL) được bổ sung $Et_3N{\cdot}^3HF$ (49 mg, 305 µmol) và Et_3N (15 mg, 153 µmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 12 giờ. Hỗn hợp được cô để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được (S,E)-tert-butyl 2-((3-(7-(dimetylamino)-2-(((2-hydroxyetoxy)carbonyl)amino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-7-isobutyl-1H-indol-1-carboxylat (Hợp chất 251) (10 mg, hiệu suất 29%) là chất rắn màu trắng. LCMS m/z 666,3 $(M+1)^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,32 (s, 1H), 8,31 (dd, J = 7,2, 1,6 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 6,8, 1,6 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,13-7,10 (m, 1H), 7,04-7,03 (m, 1H), 6,65-6,58 (m, 1H), 6,41-6,37 (m, 2H), 5,98 (s, 1H), 5,38 (s, 2H), 4,19-4,03 (m, 1H), 4,03-3,92

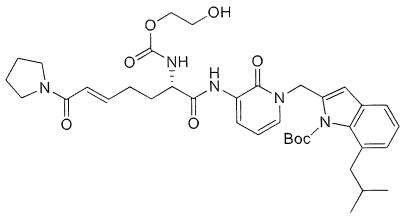
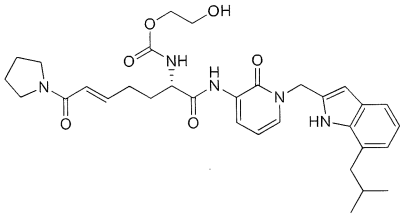
(m, 2H), 3,55-3,46 (m, 3H), 3,00 (s, 3H), 2,84-2,81 (m, 5H), 2,30-2,19 (m, 2H), 1,90-1,67 (m, 3H), 1,62 (s, 9H), 0,74 (s, 3H), 0,72 (s, 3H).

Dung dịch của (S,E)-tert-butyl 2-((3-(7-(dimetylamino)-2-(((2-hydroxyetoxy) carbonyl)amino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-7-isobutyl-1H-indol-1-carboxylat (85,9 mg, 129 µmol) trong DCM (5 mL) được bổ sung TFA (1 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 15°C trong 1 giờ. Hỗn hợp được cô để thu được (S,E)-2-(((7-(dimetylamino)-1-((1-((7-isobutyl-1H-indol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamoyl)oxy)etyl 2,2,2- trifloaxetat (I-356) (90 mg) là dầu màu vàng.

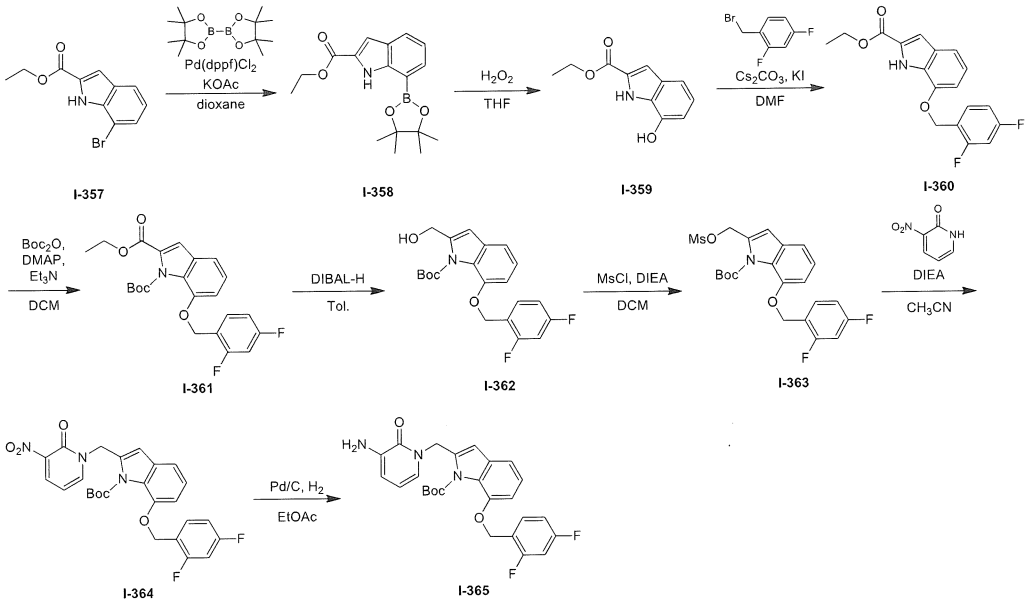
Dung dịch của (S,E)-2-(((7-(dimetylamino)-1-((1-((7-isobutyl-1H-indol-2-yl) metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamoyl) oxy)etyl 2,2,2-trifloaxetat (90 mg, 136 µmol) trong CH_3CN (3 mL) được bổ sung $NaHCO_3$ (57 mg, 680 µmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 12 giờ. Hỗn hợp được lọc và dịch lọc được cô để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được (S,E)-2-hydroxyetyl (7-(dimetylamino)-1-((1-((7-isobutyl-1H-indol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat (Hợp chất 252) (22,3 mg, hiệu suất 29%) là chất rắn màu trắng. LCMS m/z 566,3 $(M+1)^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,02 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 8,26-8,22 (m, 1H), 7,79 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,49-7,46 (m, 1H), 7,28 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,91-6,83 (m, 2H), 6,65-6,58 (m, 1H), 6,40-6,30 (m, 2H), 6,21 (s, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,77 (b.r., 1H), 4,22-4,16 (m, 1H), 4,04-3,95 (m, 2H), 3,56 (s, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,83 (s, 3H), 2,68-2,67 (m, 2H), 2,30-2,21 (m, 1H), 2,01-1,71 (m, 3H), 0,91 (s, 3H), 0,89 (s, 3H).

Các hợp chất sau được điều chế theo các quy trình được mô tả trong ví dụ 39 sử dụng các hợp chất trung gian thích hợp.

Hợp chất	Công thức cấu trúc	Dữ liệu LCMS

253		LCMS m/z 692,3 $(M+1)^+$
254		LCMS m/z 592,3 $(M+1)^+$

Tổng hợp hợp chất trung gian I-365:



Hỗn hợp của etyl 7-bromo-1H-indol-2-carboxylat (7 g, 26,1 mmol) và 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametyl-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan) (9,95 g, 39,2 mmol) trong dioxan (70 mL) được bổ sung KOAc (5,12 g, 52,2 mmol) và $Pd(dppf)Cl_2$ (1,91 g, 2,61 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 90°C trong 2 giờ trong môi trường khí N_2. Hỗn hợp được pha loãng bằng nước (100 mL) và được chiết bằng etyl axetat (100 mL × 2). Các lớp hữu

cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (300 mL), làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô trong chân không. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel để thu được etyl 7-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-indol-2-carboxylat (I-358) (10,4 g) là dầu màu vàng.

Hỗn hợp của 7-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-indol-2- carboxylat (11 g, 34,9 mmol) trong THF (100 mL) được bổ sung H_2O_2 (39,6 g, 349 mmol, 33,5 mL, độ tinh khiết 30%) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 15°C trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng dung dịch Na_2SO_3 bão hòa (200 mL), và được chiết bằng etyl axetat (200 mL × 2). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (300 mL), làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel để thu được etyl 7-hydroxy-1H-indol-2-carboxylat (I-359) (6,5 g) là chất rắn màu vàng.

Hỗn hợp etyl 7-hydroxy-1H-indol-2-carboxylat (5,5 g, 26,8 mmol) và 1-(bromometyl)-2,4-diflo-benzen (3,33 g, 16,1 mmol) trong DMF (40 mL) được bổ sung Cs_2CO_3 (17,5 g, 53,6 mmol) và KI (4,45 g, 26,8 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 1 giờ. Dung dịch tạo ra được pha loãng bằng nước (30 mL) và được chiết bằng etyl axetat (30 mL × 2). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (50 mL × 3), làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô trong chân không để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel để thu được etyl 7-((2,4-diflobenzyl)oxy)-1H-indol-2-carboxylat (I-360) (3 g) là chất rắn màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,04 (s, 1H), 7,56-7,47 (m, 1H), 7,36-7,29 (m, 1H), 7,24-7,19 (m, 1H), 7,07 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,99-6,86 (m, 2H), 6,85-6,77 (m, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,46-4,37 (m, 2H), 1,47-1,38 (m, 3H).

Hỗn hợp của etyl 7-((2,4-diflobenzyl)oxy)-1H-indol-2-carboxylat (1,9 g, 5,73 mmol) trong DCM (20 mL) được bổ sung Boc_2O (1,88 g, 8,6 mmol, 1,98 mL), TEA (1,16 g, 11,5 mmol, 1,59 mL) và DMAP (70,1 mg, 0,573 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 1 giờ. Dung dịch tạo ra được cô trong chân không để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel để thu được 1-tert-butyl 2-

etyl 7-((2,4-diflobenzyl)oxy)-1H- indol-1,2-dicarboxylat (I-361) (1,7 g) là chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,58-7,49 (m, 1H), 7,27-7,24 (m, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,07 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,92-6,79 (m, 3H), 5,27 (s, 2H), 4,43-4,34 (m, 2H), 1,50 (s, 9H), 1,40 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Hỗn hợp của 1-tert-butyl 2-etyl 7-((2,4-diflobenzyl)oxy)-1H-indol-1,2-dicarboxylat (1,7 g, 3,94 mmol) trong toluen (15 mL) được bổ sung DIBAL-H (1 M, 9,85 mL) ở nhiệt độ -78°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ -20°C trong 1 giờ trong môi trường khí N_2. Hỗn hợp được làm dừng bằng dung dịch natri kali tartrat tetrahydrat (40 mL) và được khuấy trong 1 giờ. Dung dịch tạo ra được chiết bằng etyl axetat (30 mL × 2). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (50 mL), làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô trong chân không. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel để thu được tert-butyl 7-((2,4-diflobenzyl)oxy)-2-(hydroxymetyl)-1H-indol-1-carboxylat (I-362) (950 mg) là dầu màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,54-7,44 (m, 1H), 7,20-7,12 (m, 2H), 6,95-6,81 (m, 3H), 6,52 (s, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,72 (s, 2H), 3,34 (s, 1H), 1,45 (s, 9H).

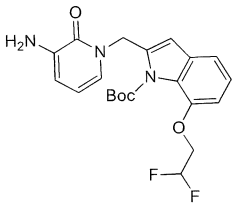
Hỗn hợp của tert-butyl 7-((2,4-diflobenzyl)oxy)-2-(hydroxymetyl)-1H- indol-1-carboxylat (950 mg, 2,44 mmol) và DIEA (631 mg, 4,88 mmol, 0,852 mL) trong DCM (15 mL) được bổ sung MsCl (419 mg, 3,66 mmol, 0,283 mL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 1 giờ. Dung dịch tạo ra được làm dừng bằng nước (30 mL) và được chiết bằng DCM (30 mL × 2). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (50 mL), làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô trong chân không để thu được tert-butyl 7-((2,4-diflobenzyl)oxy)-2-(((metylsulfonyl)oxy) metyl)-1H-indol-1-carboxylat (I-363) (1,14 g) là dầu màu đỏ.

Hỗn hợp của tert-butyl 7-((2,4-diflobenzyl)oxy)-2-(((metylsulfonyl)oxy) metyl)-1H-indol-1-carboxylat (1,14 g, 2,44 mmol) và 3-nitropyridin-2(1H)-on (512 mg, 3,66 mmol) trong CH_3CN (10 mL) được bổ sung DIEA (631 mg, 4,88 mmol, 0,852 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 30°C trong 12 giờ. Hỗn hợp được pha loãng bằng nước (30 mL) và được chiết bằng etyl axetat (30 mL × 2). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (50 mL), làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô trong chân không. Phần còn lại

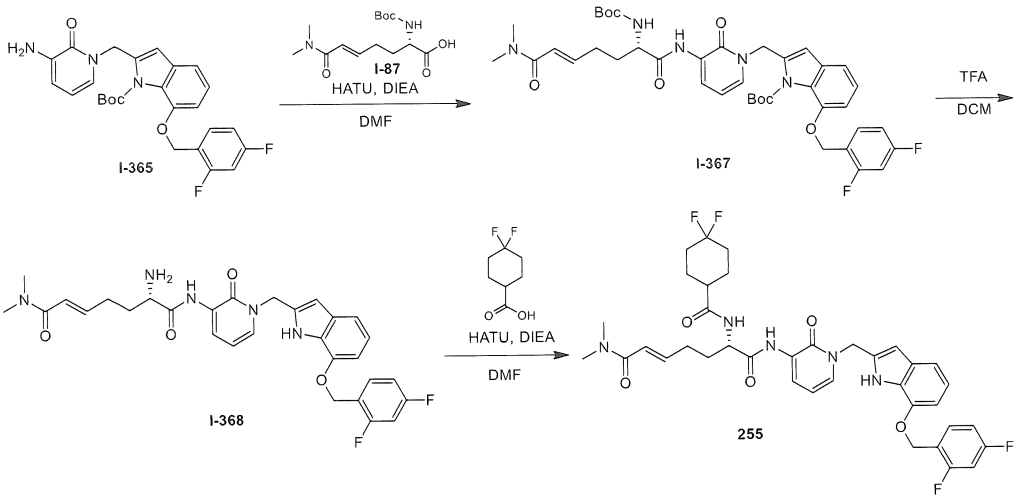
được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel để thu được tert-butyl 7-((2,4-diflobenzyl)oxy)-2-((3-nitro-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-1H-indol-1-carboxylat (I-364) (750 mg) là dầu màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,35 (dd, J = 7,6, 2,00 Hz, 1H), 7,81 (dd, J = 6,8, 2,4 Hz, 1H), 7,57-7,46 (m, 1H), 7,24-7,17 (m, 2H), 6,95-6,80 (m, 3H), 6,74 (s, 1H), 6,31-6,24 (m, 1H), 5,42 (s, 2H), 5,22 (s, 2H), 1,36 (s, 9H).

Hỗn hợp của ert-butyl 7-((2,4-diflobenzyl)oxy)-2-((3-nitro-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-1H-indol-1-carboxylat (750 mg, 1,47 mmol) trong EtOAc (5 mL) được bổ sung Pd/C (300 mg, độ tinh khiết 10%). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 15°C trong 30 phút trong môi trường khí H_2 (15 psi). Hỗn hợp được lọc, dịch lọc được cô trong chân không để thu được tert-butyl 2-((3-amino-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-7-((2,4-diflobenzyl) oxy)-1H-indol-1- carboxylat (I-365) (600 mg) là chất rắn màu vàng. LCMS m/z 482,2 $(M+1)^+$.

Hợp chất trung gian sau được điều chế theo các quy trình được mô tả trong quy trình tổng hợp I-365 sử dụng các chất phản ứng thích hợp.

Hợp chất	Công thức cấu trúc	Dữ liệu LCMS
I-366		LCMS m/z 420,1 $(M+1)^+$

Ví dụ 40:



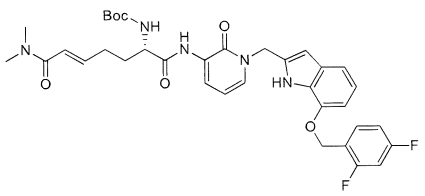
Hỗn hợp của tert-butyl 2-((3-amino-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-7-((2,4-diflobenzyl)oxy)-1H-indol-1-carboxylat (600 mg, 1,25 mmolq) và axit (S,E)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-7-(dimetylamino)-7-oxohept-5-enoic (751 mg, 2,5 mmol) trong DMF (5 mL) được bổ sung HATU (1,14 g, 3 mmol) và DIEA (646 mg, 5 mmol, 0,873 mL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 15°C trong 12 giờ. Dung dịch tạo ra được pha loãng bằng nước (30 mL) và được chiết bằng etyl axetat (30 mL × 2). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (50 mL × 3), làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô trong chân không để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel để thu được (S,E)-tert-butyl 2-((3-(2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-7-(dimetylamino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-7-((2,4-diflobenzyl)oxy)-1H-indol-1-carboxylat (I-367) (600 mg) là chất rắn màu vàng. LCMS m/z 764,4 $(M+1)^+$.

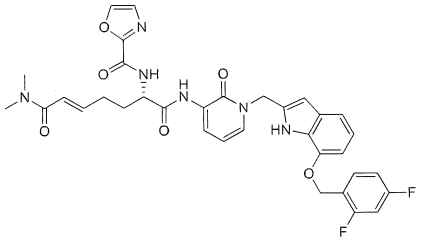
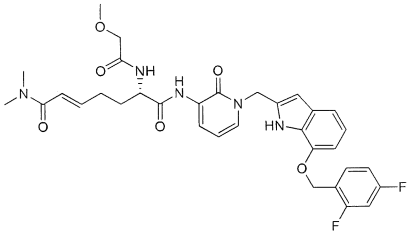
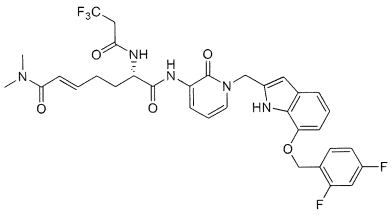
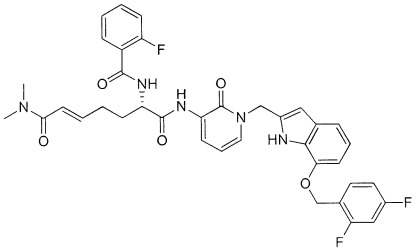
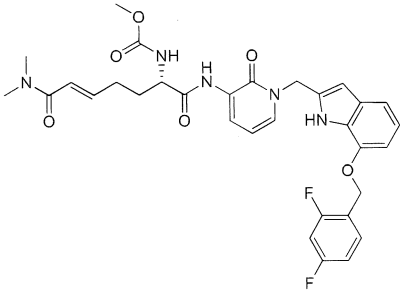
Hỗn hợp của (S,E)-tert-butyl 2-((3-(2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-7-(dimetylamino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-7-((2,4-diflobenzyl)oxy)-1H-indol-1-carboxylat (200 mg, 0,262 mmol) trong DCM (3 mL) được bổ sung TFA (1,54 g, 13,5 mmol, 1 mL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 15°C trong 1,5 giờ. Dung dịch tạo ra được cô trong chân không để thu được (S,E)-6-amino-N7-(1-((7-((2,4-diflobenzyl)oxy)-1H-indol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)-

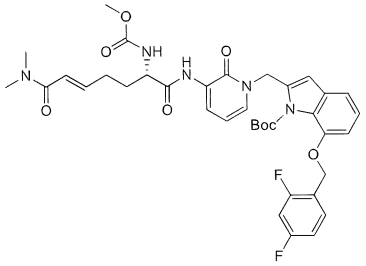
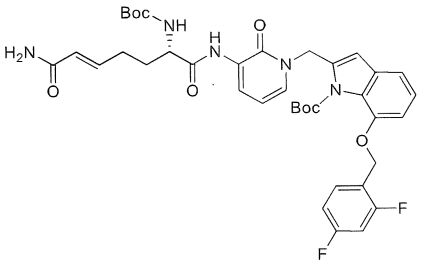
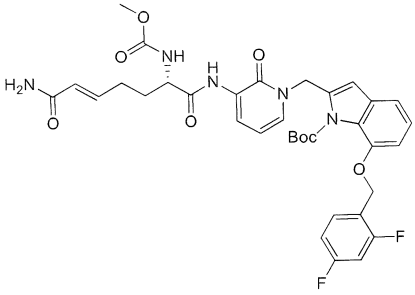
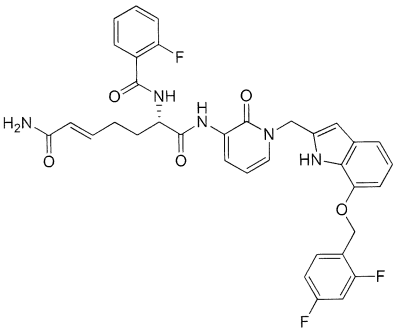
N1,N1-dimetylhept-2-enediamit (I-368) (177 mg, thô, TFA) là dầu màu xanh và được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo không cần tinh chế thêm. LCMS m/z 564,3 $(M+1)^+$.

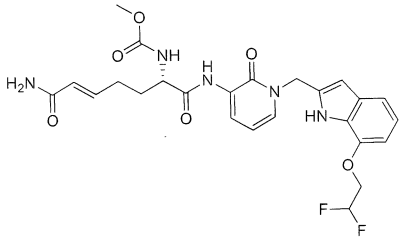
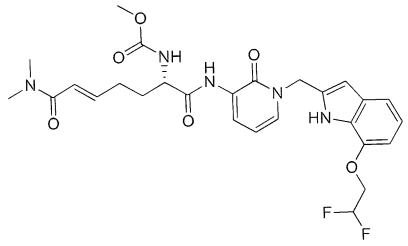
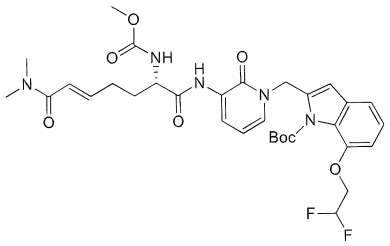
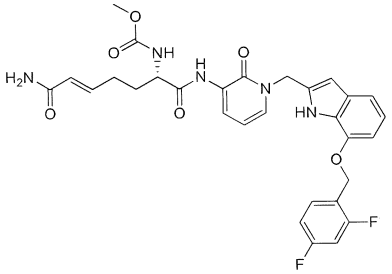
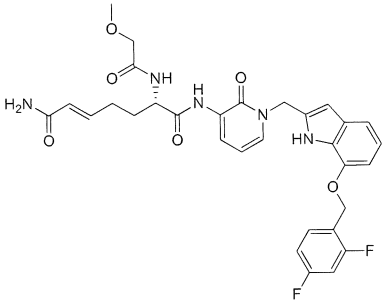
Hỗn hợp của ((S,E)-6-amino-N7-(1-((7-((2,4-diflobenzyl)oxy)-1H-indol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)-N1,N1-dimetylhept-2-enediamit (177 mg, 0,261 mmol, TFA) và axit 4,4-difloxyclohexancarboxylic (85,8 mg, 0,522 mmol) trong DMF (2 mL) được bổ sung HATU (238 mg, 0,627 mmol) và DIEA (203 mg, 1,57 mmol,0. 274 mL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 15°C trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được (S,E)-N7-(1-((7-((2,4-diflobenzyl)oxy)-1H-indol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)-6-(4,4-difloxyclohexanecarboxamido)-N1,N1-dimetylhept-2-enediamit (Hợp chất 255) (84 mg, hiệu suất 45%) là chất rắn màu trắng. LCMS m/z 710,2 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,2 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 8,43 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,19 (dd, J = 7,2, 1,8 Hz, 1H), 7,81-7,71 (m, 1H), 7,48 (dd, J = 7,2, 2,0 Hz, 1H), 7,39-7,29 (m, 1H), 7,21-7,13 (m, 1H), 7,07 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,90 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,68-6,56 (m, 1H), 6,37 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 6,29 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 6,23 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,30-5,19 (m, 4H), 4,45-4,30 (m, 1H), 2,99 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), 2,46-2,36 (m, 1H), 2,30-2,16 (m, 2H), 2,12-2,00 (m, 2H), 1,98-1,70 (m, 6H), 1,70-1,56 (m, 2H).

Các hợp chất sau được điều chế theo các quy trình được mô tả trong ví dụ 40 sử dụng các hợp chất trung gian thích hợp

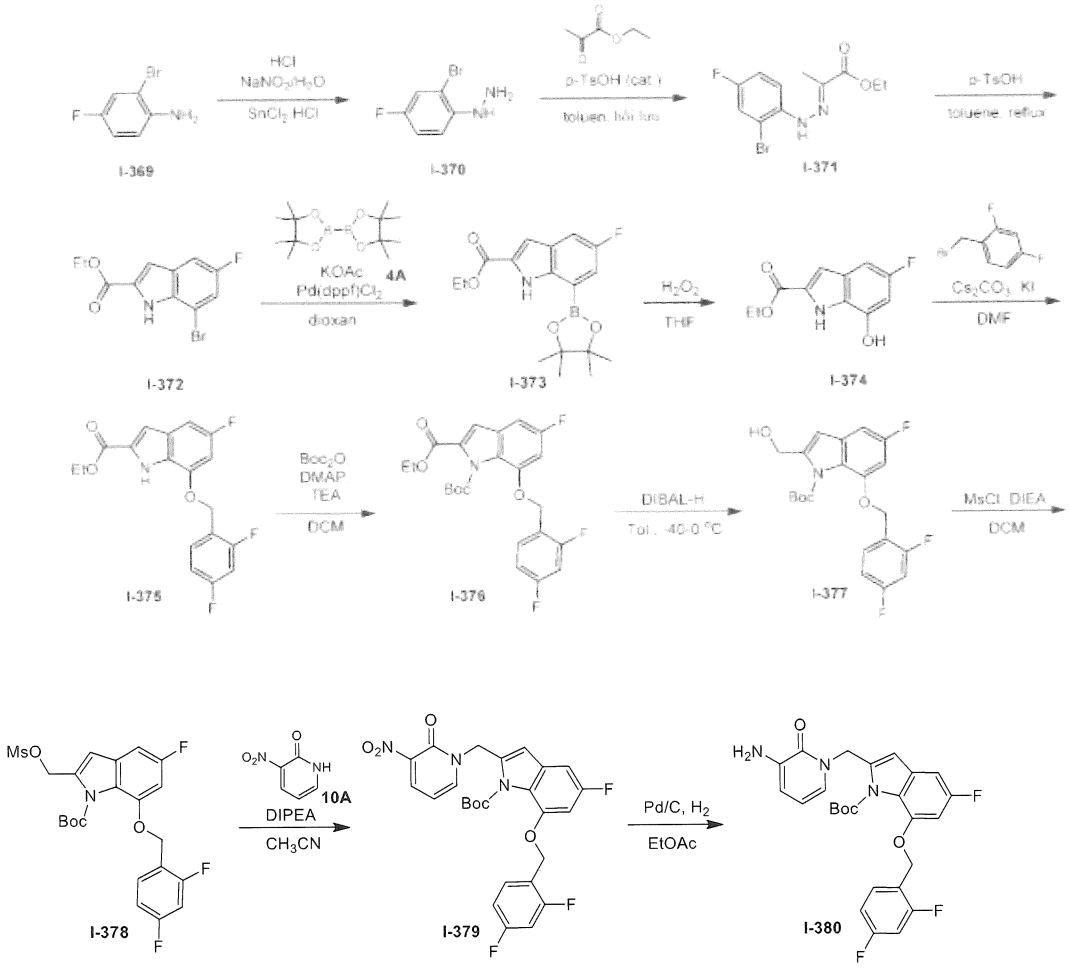
Hợp chất	Công thức cấu trúc	Dữ liệu LCMS
256		LCMS m/z 664,2 $(M+1)^+$

257		LCMS m/z 659,2 $(M+1)^+$
258		LCMS m/z 636,2 $(M+1)^+$
260		LCMS m/z 674,1 $(M+1)^+$
261		LCMS m/z 686,1 $(M+1)^+$
262		LCMS m/z 622,2 $(M+1)^+$

263		LCMS m/z 722,3 $(M+1)^+$
264		LCMS m/z 758,2 $(M+23)^+$
265		LCMS m/z 694,3 $(M+1)^+$
266		LCMS m/z 658,2 $(M+1)^+$

267		LCMS m/z 532,2 $(M+1)^+$
268		LCMS m/z 560,3 $(M+1)^+$
269		LCMS m/z 660,3 $(M+1)^+$
270		LCMS m/z 594,2 $(M+1)^+$
271		LCMS m/z 608,0 $(M+1)^+$

Tổng hợp hợp chất I-380:



Dung dịch của 2-bromo-4-flo-anilin (10,0 g, 52,6 mmol) trong HCl (30 mL) được bổ sung dung dịch của $NaNO_2$ (4,36 g, 63,2 mmol, 3,43 mL) trong H_2O (10 mL) ở nhiệt độ -5°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ -5°C trong 1 giờ. Sau đó, dung dịch của $SnCl_2,2H_2O$ (14,8 g, 65,8 mmol, 5,48 mL) trong HCl (30 mL) được bổ sung từng giọt ở nhiệt độ -5°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ -5°C trong 2 giờ. Huyền phù tạo ra được lọc và phần cặn rắn còn lại được rửa bằng DCM (200 mL × 3) và được làm khô dưới áp suất giảm để thu được (2-bromo-4-flophenyl)hydrazin (I-370) (12,0 g, hiệu suất 92%, muối HCl) là chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,44 (s, 3H), 7,86 (s, 1H), 7,56 (dd, J = 8,4, 2,8 Hz, 1H), 7,33-7,25 (m, 1H), 7,22-7,14 (m, 1H).

Dung dịch của (2-bromo-4-flophenyl)hydrazin (32,0 g, 133 mmol, HCl salt) và etyl 2-oxopropanoat (15,4 g, 133 mmol, 14,7 mL) trong toluen (500 mL) được bổ sung p-TsOH (228 mg, 1,33 mmol). Hỗn hợp được gia nhiệt đến nhiệt độ hồi lưu trong 2 giờ và loại bỏ nước nhờ bẫy Dean-Stark. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để thu được (E)-etyl 2-(2-(2-bromo-4-flophenyl) hydrazono)propanoat (I-371) (23,0 g) là chất rắn màu vàng. LCMS m/z 302,9 $(M+1)^+$.

Dung dịch của (E)-etyl 2-(2-(2-bromo-4-flophenyl)hydrazono)propanoat (23,0 g, 75,9 mmol) trong toluen (120 mL) được bổ sung p-TsOH (14,0 g, 81,3 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 110°C trong 16 giờ và loại bỏ nước bằng bẫy Dean-Stark. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để thu được etyl 7-bromo-5-flo-1H-indol-2-carboxylat (I-372) (13,0 g, hiệu suất 59%) là chất rắn màu vàng. LCMS m/z 285,9 $(M+1)^+$.

Dung dịch của etyl 7-bromo-5-flo-1H-indol-2-carboxylat (13,0 g, 45,4 mmol) và 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametyl-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan) (17,3 g, 68,2 mmol) trong dioxan (100 mL) được bổ sung $Pd(dppf)Cl_2$ (4,99 g, 6,82 mmol) và KOAc (8,92 g, 90,9 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 90°C trong 2 giờ. Hỗn hợp được pha loãng bằng nước (100 mL) và được chiết bằng etyl axetat (200 mL × 2). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (300 mL × 3), làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô trong chân không để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để thu được etyl 5-flo-7-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-indol-2- carboxylat (I-373) (16,8 g) là chất rắn màu vàng. LCMS m/z 334,0 $(M+1)^+$.

Dung dịch của etyl 5-flo-7-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H- indol-2-carboxylat (16,8 g, 50,4 mmol) trong THF (20 mL) được bổ sung H_2O_2 (57,2 g, 504 mmol, 48,5 mL, độ tinh khiết 30%) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 16 giờ. Dung dịch phản ứng được làm dừng bằng dung dịch Na_2SO_3 bão hòa (200 mL), và được chiết bằng etyl axetat (200 mL × 3). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (300 mL), làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô để thu được phần còn lại. Phần

còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel để thu được etyl 5-flo-7-hydroxy-1H-indol-2-carboxylat (I-374) (10 g, hiệu suất 83%) là chất rắn màu trắng. LCMS m/z 224,0 $(M+1)^+$.

Dung dịch của etyl 5-flo-7-hydroxy-1H-indol-2-carboxylat (5,00 g, 22,4 mmol) và 1-(bromometyl)-2,4-diflobenzen (3,25 g, 15,7 mmol) trong DMF (50 mL) được bổ sung KI (372 mg, 2,24 mmol) và Cs_2CO_3 (14,6 g, 44,8 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng (với mẻ khác) được lọc và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để thu được etyl 7-((2,4-diflobenzyl)oxy)-5-flo-1H-indol-2-carboxylat (I-375) (3,00 g) là chất rắn màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,02 (s, 1H), 7,55-7,44 (m, 1H), 7,15 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,01-6,86 (m, 3H), 6,64 (dd, J = 10,8, 2,0 Hz, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,45-4,35 (m, 2H), 1,41 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Dung dịch của etyl 7-((2,4-diflobenzyl)oxy)-5-flo-1H-indol-2-carboxylat (3,00 g, 8,59 mmol) trong DCM (20 mL) được bổ sung Boc_2O (2,81 g, 12,9 mmol, 2,96 mL), DMAP (105 mg, 859 μmol) và TEA (1,74 g, 17,2 mmol, 2,38 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 16 giờ. Hỗn hợp được pha loãng bằng H_2O (100 mL) và được chiết bằng etyl axetat (100 mL × 3). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để thu được 1-tert-butyl 2-etyl 7-((2,4-diflobenzyl)oxy)-5-flo-1H-indol-1,2-dicarboxylat (I-376) (3,30 g, hiệu suất 80%) là chất rắn màu vàng. LCMS m/z 472,0 $(M+23)^+$.

Dung dịch của 1-tert-butyl 2-etyl 7-((2,4-diflobenzyl)oxy)-5-flo-1H-indol-1,2-dicarboxylat (2,00 g, 4,45 mmol) trong toluen (20 mL) được bổ sung DIBAL-H (1 M, 13,4 mL) ở nhiệt độ -40°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa (50 mL) ở nhiệt độ 0°C, và được pha loãng bằng dung dịch kali natri tartrat bão hòa (100 mL). Hỗn hợp được khuấy trong 2 giờ. Dung dịch tạo ra được chiết bằng EtOAc (100 mL × 3). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (200 mL), làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô trong chân không để thu được

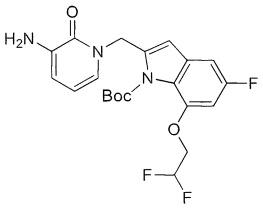
phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để thu được tert-butyl 7-((2,4-diflobenzyl)oxy)-5-flo-2-(hydroxymetyl)-1H-indol-1-carboxylat (I-377) (1,00 g, hiệu suất 48%) là chất rắn màu trắng. LCMS m/z 430,0 $(M+1)^+$.

Dung dịch của tert-butyl 7-((2,4-diflobenzyl)oxy)-5-flo-2-(hydroxymetyl)-1H-indol-1-carboxylat (1,30 g, 3,19 mmol) trong DCM (20 mL) được bổ sung MsCl (5,0 g, 43,6 mmol, 3,38 mL) và DIPEA (825 mg, 6,38 mmol, 1,11 mL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat (100 mL) và được rửa bằng nước muối (100 mL). Pha hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được tert-butyl 7-((2,4-diflobenzyl)oxy)-5-flo-2-(((metylsulfonyl)oxy)metyl)-1H-indol-1- carboxylat (I-378) (1,60 g) là dầu màu nâu.

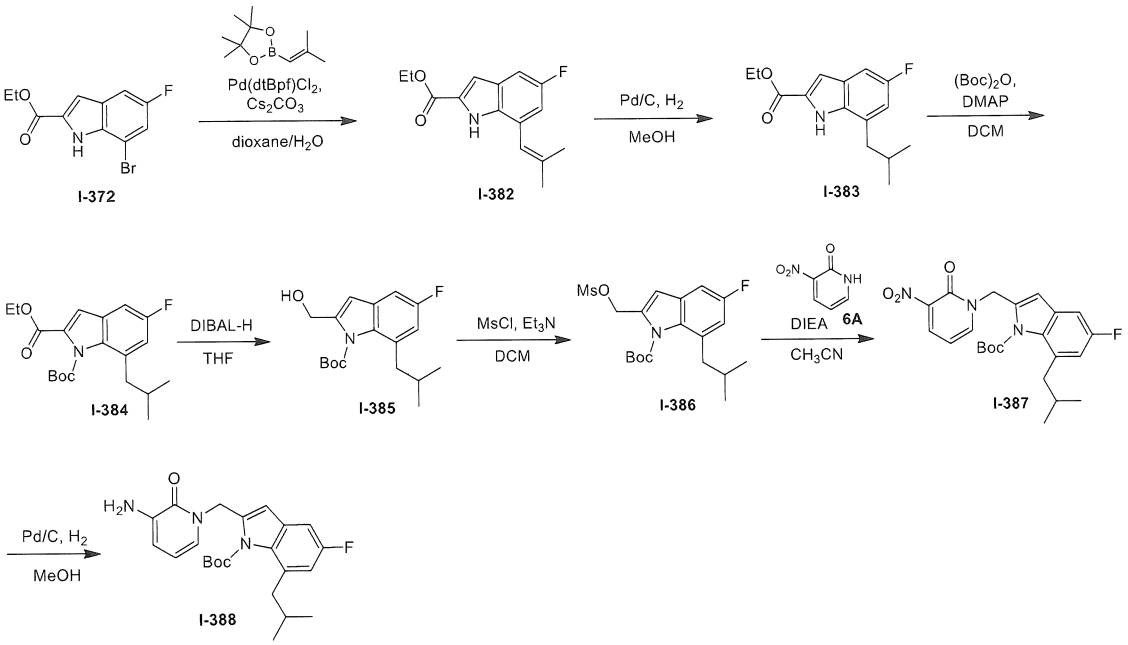
Dung dịch của tert-butyl 7-((2,4-diflobenzyl)oxy)-5-flo-2-(((metylsulfonyl) oxy)metyl)-1H-indol-1-carboxylat (1,60 g, 3,30 mmol) và 3-nitropyridin-2(1H)-on (693 mg, 4,94 mmol) trong MeCN (20 mL) được bổ sung DIPEA (1,28 g, 9,89 mmol, 1,73 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 30°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng (với mẻ khác) được lọc và bánh lọc được rửa bằng etyl axetat (20 mL), dried trong chân không để thu được tert-butyl 7-((2,4-diflobenzyl)oxy)-5-flo-2-((3-nitro-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-1H-indol-1-carboxylat (I-379) (750 mg) là chất rắn màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,36 (dd, J = 7,6, 2,0 Hz, 1H), 7,84 (dd, J = 6,8, 2,0 Hz, 1H), 7,54-7,45 (m, 1H), 6,94-6,83 (m, 3H), 6,73-6,65 (m, 2H), 6,30 (dd, J = 7,6, 6,8 Hz, 1H), 5,41 (s, 2H), 5,18 (s, 2H), 1,35 (s, 9H).

Dung dịch của tert-butyl 7-((2,4-diflobenzyl)oxy)-5-flo-2-((3-nitro-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-1H-indol-1-carboxylat (650 mg, 1,23 mmol) trong EtOAc (5 mL) được bổ sung Pd/C (200 mg, độ tinh khiết 10%). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 0,5 giờ trong môi trường khí H_2 (15 psi). Hỗn hợp phản ứng (với mẻ khác) được lọc và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm để thu được tert-butyl 2-((3-amino-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-7-((2,4-diflobenzyl)oxy)-5-flo-1H-indol-1-carboxylat (I-380) (700 mg) là dầu màu nâu.

Hợp chất trung gian sau được điều chế theo các quy trình được mô tả trong quy trình tổng hợp I-380 sử dụng các chất phản ứng thích hợp.

Hợp chất	Công thức cấu trúc	Dữ liệu LCMS
I-381		LCMS m/z 460,0 $(M+23)^+$

Tổng hợp hợp chất trung gian I-388:



Hỗn hợp của etyl 7-bromo-5-flo-1H-indol-2-carboxylat (700 mg, 2,03 mmol) và 4,4,5,5-tetrametyl-2-(2-metylprop-1-enyl)-1,3,2-dioxaborolan (555 mg, 3,05 mmol) trong dioxan (15 mL) và H_2O (1 mL) được bổ sung Cs_2CO_3 (1,32 g, 4,06 mmol) và ditert-butyl(xyclopentyl)phosphan;diclopaladi;sắt (132 mg, 203 µmol) theo một phần ở nhiệt độ 25°C trong môi trường khí N_2. Hỗn hợp được gia nhiệt đến 90°C và được khuấy trong 18

giờ. Hỗn hợp được làm mát xuống 25°C. Hỗn hợp phản ứng được rót vào trong nước (30 mL). Dung dịch tạo ra được chiết bằng etyl axetat (40 mL × 3). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (50 mL), làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô trong chân không để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để thu được etyl 5-flo-7-(2-metylprop-1-enyl)-1H-indol-2-carboxylat (I-382) (0,45 g, hiệu suất 85%) là dầu màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,76 (s, 1H), 7,21 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,37 (s, 1H), 4,46-4,41 (m, 2H), 2,03 (s, 3H), 1,59 (s, 3H), 1,44-1,42 (m, 3H).

Dung dịch của etyl 5-flo-7-(2-metylprop-1-enyl)-1H-indol-2-carboxylat (0,42 g, 1,61 mmol) trong MeOH (10 mL) được bổ sung Pd/C (0,05 g, độ tinh khiết 10%) trong môi trường khí N_2. Huyền phù được khử khí trong chân không và được làm sạch bằng H_2 3 lần. Hỗn hợp được khuấy trong môi trường khí H_2 (15 psi) ở nhiệt độ 25°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc và dịch lọc được cô để thu được etyl 5-flo-7-isobutyl-1H-indol-2-carboxylat (I-383) (0,4 g) là dầu màu vàng.

Hỗn hợp của etyl 5-flo-7-isobutyl-1H-indol-2-carboxylat (0,4 g, 1,52 mmol) và Boc_2O (431 mg, 1,97 mmol) trong DCM (10 mL) được bổ sung DMAP (92,8 mg, 760 µmol) theo một phần ở nhiệt độ 25°C trong môi trường khí N_2. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 18 giờ. Hỗn hợp được cô dưới áp suất giảm để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp TLC điều chế để thu được 1-tert-butyl 2-etyl 5-flo-7- isobutyl-1H-indol-1,2-dicarboxylat (I-384) (0,42 g, hiệu suất 76%) là dầu màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,14 (s, 1H), 7,12 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,41-4,36 (m, 2H), 2,84-2,83 (m, 2H), 1,93-1,90 (m, 1H), 1,62 (s, 9H), 1,48-1,43 (m, 3H), 0,92-0,91 (m, 6H).

Hỗn hợp của 1-tert-butyl 2-etyl 5-flo-7-isobutyl-1H-indol-1,2-dicarboxylat (0,42 g, 1,16 mmol) trong THF (10 mL) được bổ sung DIBAL-H (1M, 2,31 mL) theo các phần ở nhiệt độ -65°C trong môi trường khí N_2. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ -65°C trong 1 giờ. Hỗn hợp được rót vào trong nước (20 mL). Dung dịch tạo ra được chiết bằng etyl axetat (30 mL × 3). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (40 mL), làm khô

trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô trong chân không để thu được tert-butyl 5-flo-2-(hydroxymetyl)-7-isobutyl-1H-indol-1-carboxylat (I-385) (90 mg, hiệu suất 24%) là dầu màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,05 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,53 (s, 1H), 4,78-4,77 (m, 2H), 2,85-2,83 (m, 2H), 1,89-1,86 (m, 1H), 1,70 (s, 9H), 0,83-0,82 (m, 6H).

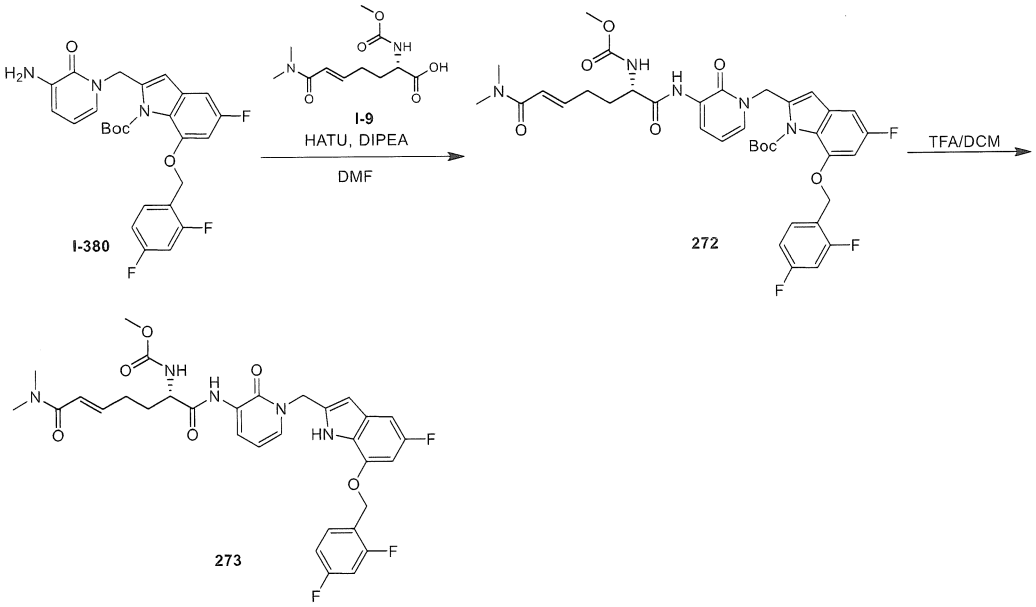
Hỗn hợp của tert-butyl 5-flo-2-(hydroxymetyl)-7-isobutyl-indol-1- carboxylat (80 mg, 249 µmol) và MsCl (42,8 mg, 373 µmol) trong DCM (2 mL) được bổ sung DIPEA (64,3 mg, 498 µmol) theo một phần ở nhiệt độ 25°C trong môi trường khí N_2. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 1 giờ. Hỗn hợp được rót vào trong nước (20 mL). Dung dịch tạo ra được chiết bằng etyl axetat (20 mL × 2). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (20 mL), làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô trong chân không để thu được tert-butyl 5-flo-7-isobutyl-2-(metylsulfonyloxymetyl)indol-1-carboxylat (I-386) (100 mg) là dầu màu vàng.

Hỗn hợp của tert-butyl 5-flo-7-isobutyl-2-(metylsulfonyloxymetyl)indol-1-arboxylate (100 mg, 250 µmol) và 3-nitropyridin-2(1H)-on (52,6 mg, 376 µmol) trong CH_3CN (3 mL) được bổ sung DIPEA (64,7 mg, 501 µmol) theo một phần ở nhiệt độ 25°C trong môi trường khí N_2. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 18 giờ. Hỗn hợp được rót vào trong nước (20 mL). Dung dịch tạo ra được chiết bằng etyl axetat (30 mL × 3). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (20 mL), làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô trong chân không để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp TLC điều chế để thu được tert-butyl 5-flo-7-isobutyl-2-((3-nitro-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-1H-indol-1-carboxylat (I-387) (80 mg, hiệu suất 72%) là dầu màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,39-8,47 (m, 1H), 7,63-7,61 (m, 1H), 7,08-7,05 (m, 1H), 6,94-6,90 (m, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,34-6,30 (m, 1H), 5,43 (s, 2H), 2,85-2,83 (m, 2H), 1,87-1,84 (m, 1H), 1,57 (s, 9H), 0,84-0,82 (m, 6H).

Dung dịch của tert-butyl 5-flo-7-isobutyl-2-((3-nitro-2-oxopyridin-1(2H)-yl) metyl)-1H-indol-1-carboxylat (170 mg, 383 µmol) trong etyl axetat (10 mL) được bổ sung Pd/C (30 mg, độ tinh khiết 10%) trong môi trường khí N_2. Huyền phù được khử khí trong

chân không và được làm sạch bằng H_2 3 lần. Hỗn hợp được khuấy trong môi trường khí H_2 (15 psi) ở nhiệt độ 25°C trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc và dịch lọc được cô để thu được tert-butyl 2-[(3-amino-2-oxo-1-pyridyl)metyl]-5-flo-7-isobutyl-indol-1-carboxylat (I-388) (160 mg) là dầu màu vàng.

Ví dụ 41:

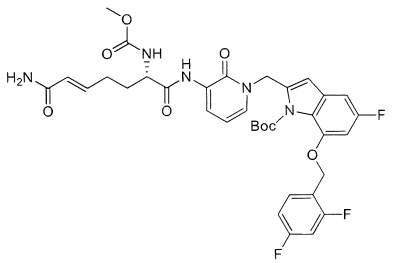
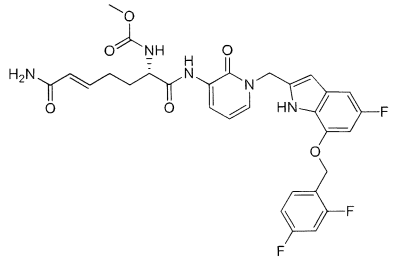


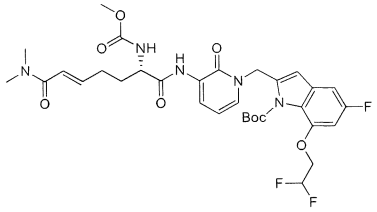
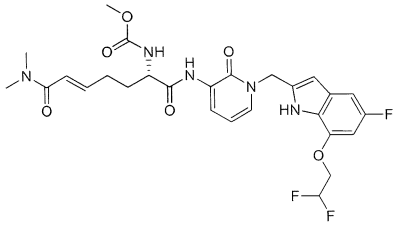
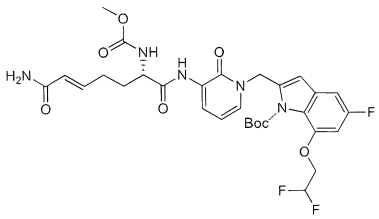
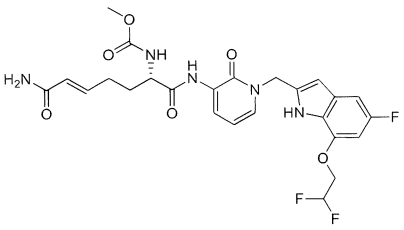
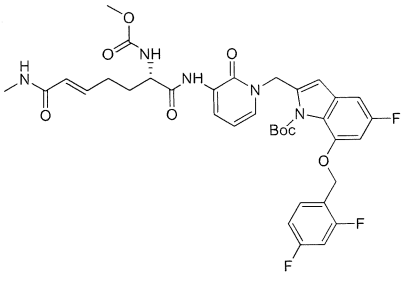
Dung dịch của tert-butyl 2-((3-amino-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-7-((2,4-diflobenzyl)oxy)-5-flo-1H-indol-1-carboxylat (200 mg, 400 µmol) và axit (S,E)-7-(dimetylamino)-2-((metoxycarbonyl)amino)-7-oxohept-5-enoic (155 mg, 601 µmol) trong DMF (3 mL) được bổ sung HATU (183 mg, 481 µmol) và DIPEA (155 mg, 1,20 mmol, 210 µL) ở nhiệt độ 0°C. Dung dịch được khuấy ở nhiệt độ 30°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để thu được (S,E)-tert-butyl 7-((2,4-diflobenzyl)oxy)-2-((3-(7-(dimetylamino)-2-((metoxycarbonyl)amino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-5-flo-1H-indol-1-carboxylat (Hợp chất 272) (230 mg) là chất rắn màu trắng. LCMS m/z 740,3 $(M+1)^+$.

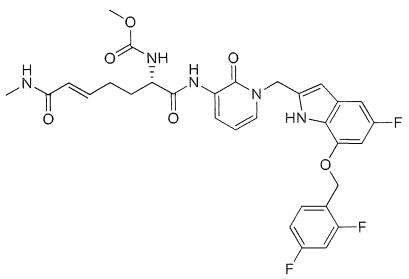
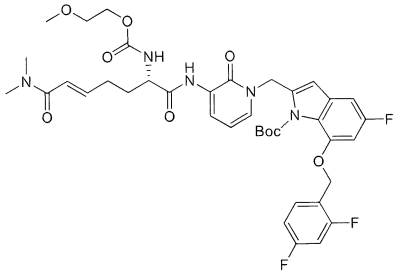
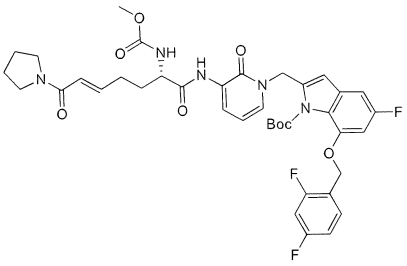
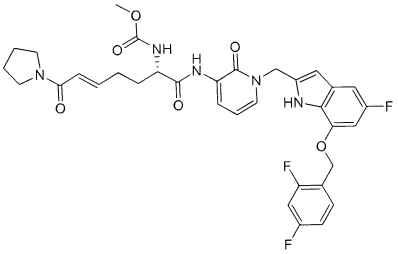
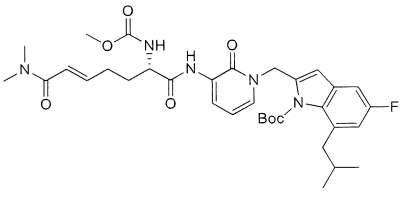
Dung dịch của (S,E)-tert-butyl 7-(2,2-difloetoxy)-2-((3-(7-(dimetylamino)-2-((metoxycarbonyl)amino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-5-flo-

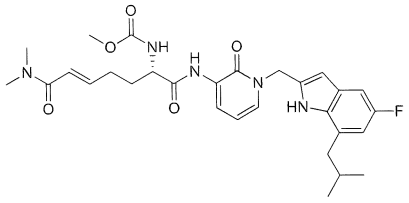
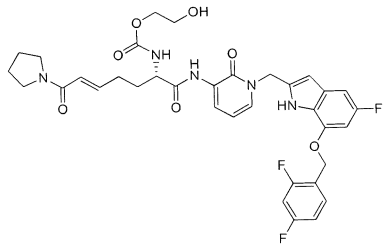
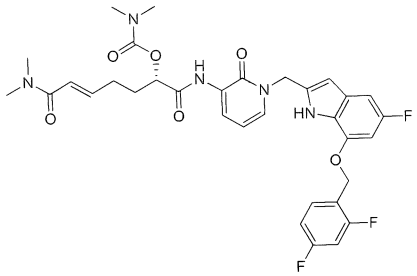
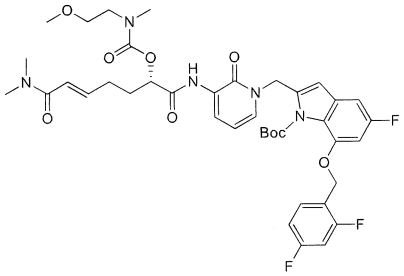
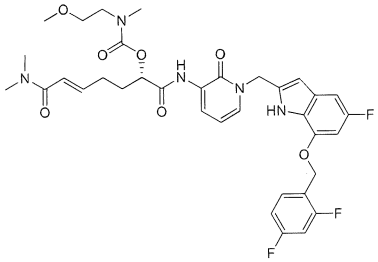
1H-indol-1-carboxylat (180 mg, 231 µmol) trong DCM (3 mL) được bổ sung TFA (1 mL) ở nhiệt độ 0°C .Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được (S,E)-metyl (1-((1-((7-((2,4-diflobenzyl)oxy)-5-flo-1H-indol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat (Hợp chất 273) (73,8 mg, hiệu suất 47%) là chất rắn màu trắng. LCMS m/z 640,2 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,32 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 8,21 (dd, J = 7,4, 1,6 Hz, 1H), 7,81-7,72 (m, 2H), 7,49 (dd, J = 6,8, 1,6 Hz, 1H), 7,40-7,32 (m, 1H), 7,22-7,15 (m, 1H), 6,86 (dd, J = 9,6, 2,0 Hz, 1H), 6,77 (dd, J = 11,2, 2,0 Hz, 1H), 6,66-6,56 (m, 1H), 6,38 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 6,30 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 6,23 (s, 1H), 5,30-5,18 (m, 4H), 4,25-4,13 (m, 1H), 3,56 (s, 3H), 2,99 (s, 3H), 2,83 (s, 3H), 2,30-2,17 (m, 2H), 1,95-1,80 (m, 1H), 1,78-1,65 (m, 1H).

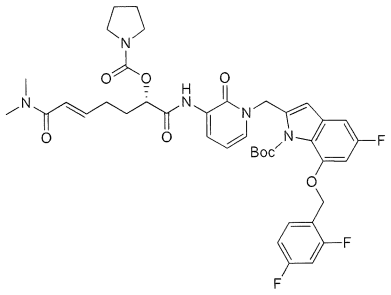
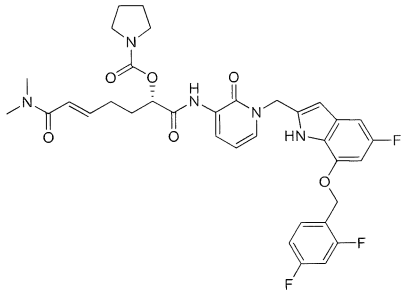
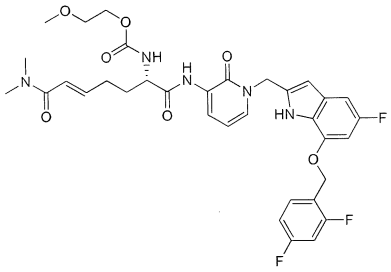
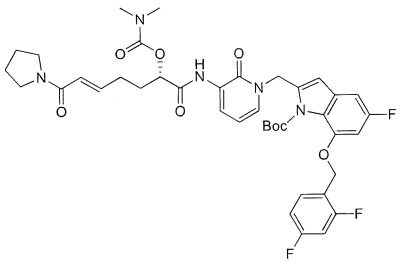
Các hợp chất sau được điều chế theo các quy trình được mô tả trong ví dụ 41 sử dụng các hợp chất trung gian thích hợp.

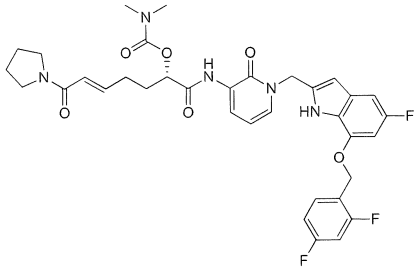
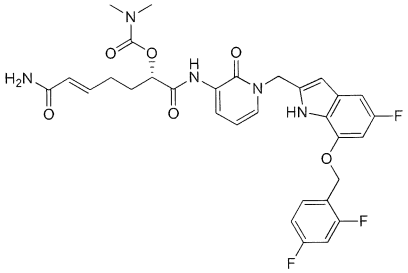
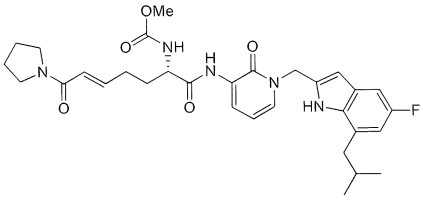
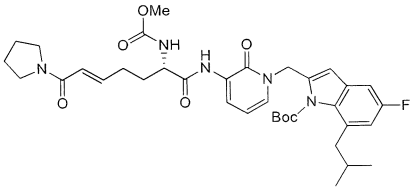
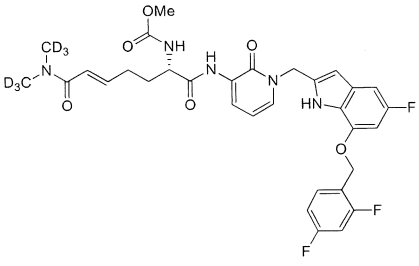
Hợp chất	Công thức cấu trúc	Dữ liệu LCMS
274		LCMS m/z 734,2 $(M+23)^+$
275		LCMS m/z 612,2 $(M+1)^+$

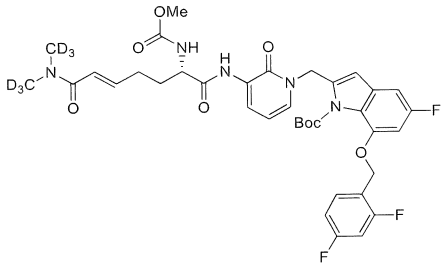
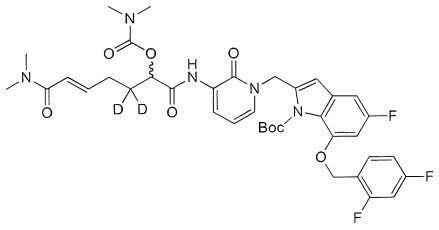
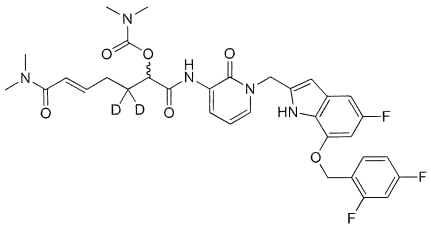
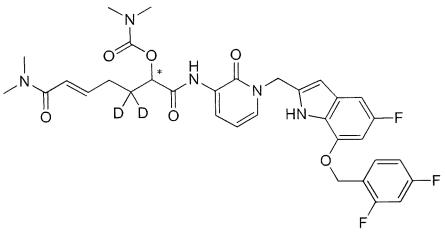
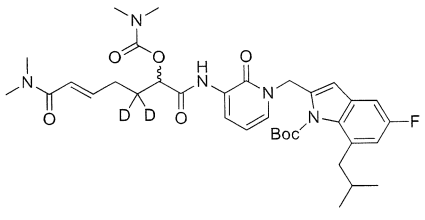
276		LCMS m/z 678,3 $(M+1)^+$
277		LCMS m/z 578,2 $(M+1)^+$
278		LCMS m/z 650,2 $(M+1)^+$
279		LCMS m/z 550,1 $(M+1)^+$
280		LCMS m/z 726,1 $(M+1)^+$.

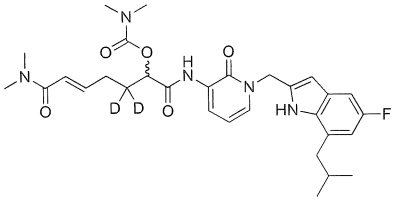
281		LCMS m/z 626,2 $(M+1)^+$.
282		LCMS m/z 784,2 $(M+1)^+$
285		LCMS m/z 766,1 $(M+1)^+$
286		LCMS m/z 666,2 $(M+1)^+$
287		LCMS m/z 654,3 $(M+1)^+$

288		LCMS m/z 554,2 $(M+1)^+$
289		LCMS m/z 696,2 $(M+1)^+$
290		LCMS m/z 654,1 $(M+1)^+$
291		LCMS m/z 798,4 $(M+1)^+$
292		LCMS m/z 698,3 $(M+1)^+$.

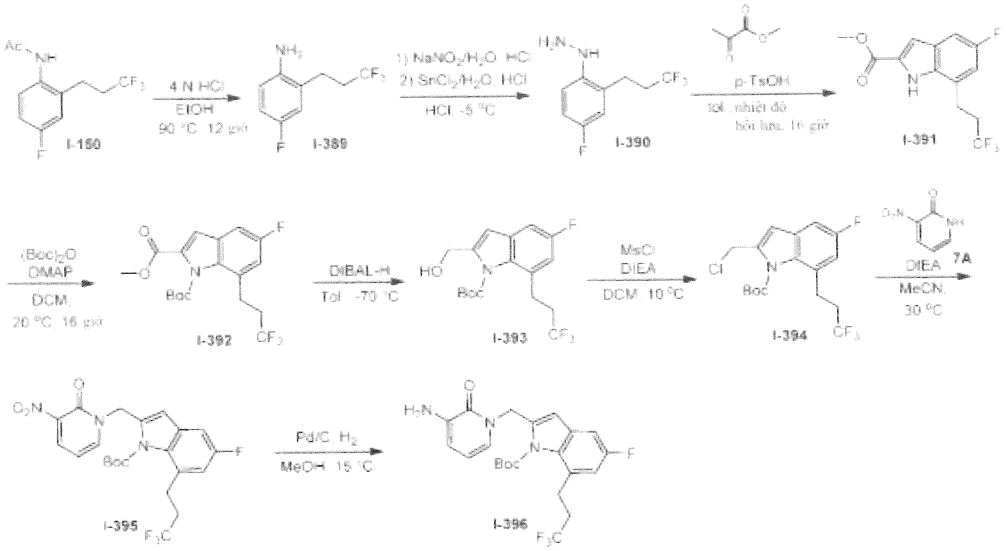
293		LCMS m/z 780,3 $(M+1)^+$.
294		LCMS m/z 680,2 $(M+1)^+$.
295		LCMS m/z 684,3 $(M+1)^+$.
296		LCMS m/z 780,3 $(M+1)^+$.

297		LCMS m/z 680,3 $(M+1)^+$.
298		LCMS m/z 626,2 $(M+1)^+$
299		LCMS m/z 580,3 $(M+1)^+$
300		LCMS m/z 680,3 $(M+1)^+$
301		LCMS m/z 646,2 $(M+1)^+$

302		LCMS m/z 746,2 $(M+1)^+$
303		LCMS m/z 756,3 $(M+1)^+$
304		LCMS m/z 656,3 $(M+1)^+$
305		LCMS m/z 656,2 $(M+1)^+$
307		LCMS m/z 670,5 $(M+1)^+$

308		LCMS m/z 570,3 $(M+1)^+$

Tổng hợp hợp chất trung gian I-396



Hỗn hợp của N-[4-flo-2-(3,3,3-triflopropyl)phenyl]axetamit (2 g, 8,03 mmol) trong EtOH (15 mL) được bổ sung HCl (4 M, 15 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 90°C trong 12 giờ. Dung dịch tạo ra được cô, và NaOH (1M) dung dịch được bổ sung để điều chỉnh pH~8. Hỗn hợp được chiết bằng EtOAc (15 mL × 2). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (15 mL), làm khô trên Na_2SO_4 khan và được cô để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để thu được 4-flo-2-(3,3,3-triflopropyl)anilin (I-389) (1,8 g) là dầu màu nâu nhạt. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,86-6,73 (m, 2H), 6,65 (dd, J = 5,0, 8,5 Hz, 1H), 3,63-3,30 (m, 2H), 2,77-2,67 (m, 2H), 2,50 (s, 1H), 2,50-2,32 (m, 1H).

Dung dịch của 4-flo-2-(3,3,3-triflopropyl)anilin (1,8 g, 8,69 mmol) trong HCl (3 mL, 37%) được bổ sung dung dịch của $NaNO_2$ (719 mg, 10,4 mmol, 566 µL) trong H_2O (1 mL) từng giọt in 10 min ở nhiệt độ -5°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ -5°C trong 1 giờ. Dung dịch của $SnCl_2.2H_2O$ (2,45 g, 10,9 mmol, 904 µL) trong HCl (3 mL, 37%) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng nêu trên từng giọt ở nhiệt độ -5°C trong thời gian 10 phút. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ -5°C trong 2 giờ. Huyền phù tạo ra được lọc và bánh lọc được tập hợp và dried trong chân không để thu được [4-flo-2-(3,3,3-triflopropyl) phenyl]hydrazin (I-390) (1,8 g, thô, HCl) là chất rắn màu trắng.

Hỗn hợp của metyl 2-oxopropanoat (852 mg, 8,35 mmol, 754 µL) trong toluen (40 mL) được bổ sung PTSA (240 mg, 1,39 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 110°C trong 16 giờ. Hỗn hợp được cô để thu được phần còn lại. Phần còn lại được pha loãng bằng EtOAc (30 mL) và được rửa bằng nước muối (15 mL). Pha hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 khan và được cô để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để thu được metyl 5-flo-7-(3,3,3-triflopropyl)-1H-indol-2-carboxylat (I-391) (0,3 g, hiệu suất 15%) là chất rắn màu vàng nhạt. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,98 (s, 1H), 7,41-7,27 (m, 2H), 7,00 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,25-3,08 (m, 2H), 2,70-2,52 (m, 2H).

Hỗn hợp của metyl 5-flo-7-(3,3,3-triflopropyl)-1H-indol-2-carboxylat (0,3 g, 1,02 mmol) và $(Boc)_2O$ (266 mg, 1,22 mmol, 280 µL) trong DCM (30 mL) được bổ sung DMAP (24,8 mg, 203 µmol) và Et_3N (206 mg, 2,03 mmol, 283 µL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 16 giờ. Dung dịch tạo ra được rửa bằng NH_4Cl (dạng nước, 20 mL × 2) và nước muối (15 mL). Pha hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 khan và được cô để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để thu được O1-tert-butyl O2-metyl 5-flo-7-(3,3,3-triflopropyl)indol-1,2-dicarboxylat (I-392) (0,3 g) là chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,19 (dd, J = 2,5, 7,9 Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,96 (dd, J = 2,5, 9,9 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,26-3,14 (m, 2H), 2,61-2,45 (m, 2H), 1,63 (s, 9H).

Hỗn hợp của O1-tert-butyl O2-metyl 5-flo-7-(3,3,3-triflopropyl)indol -1,2-dicarboxylat (0,3 g, 771 µmol) trong toluen (15 mL) được bổ sung DIBAL-H (1M, 2 mL)

ở nhiệt độ -70°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ -70°C trong 0,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng NH_4Cl (dạng nước, 20 mL) và được chiết bằng EtOAc (30 mL). Lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 khan và được cô để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp TLC điều chế để thu được tert-butyl 5-flo-2-(hydroxymetyl)-7-(3,3,3-triflopropyl)indol-1-carboxylat (I-393) (0,22 g) là chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,08 (dd, J = 2,4, 8,0 Hz, 1H), 6,86 (dd, J = 2,5, 10,0 Hz, 1H), 6,54 (s, 1H), 4,78 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 3,19-3,08 (m, 2H), 2,60 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 2,52-2,36 (m, 2H), 1,68 (s, 9H).

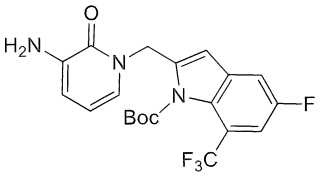
Hỗn hợp của tert-butyl 5-flo-2-(hydroxymetyl)-7-(3,3,3-triflopropyl) indol-1-carboxylat (0,22 g, 609 µmol) và MsCl (83,7 mg, 731 µmol, 56,6 µL) trong DCM (10 mL) được bổ sung DIEA (157 mg, 1,22 mmol, 212 µL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 15°C trong 0,5 giờ. Dung dịch tạo ra được pha loãng bằng DCM (20 mL) và được rửa bằng nước muối (15 mL). Pha hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 khan và được cô để thu được tert-butyl 2-(clometyl)-5-flo-7-(3,3,3- triflopropyl) indol-1-carboxylat (I-394) (0,25 g) là dầu màu nâu nhạt.

Hỗn hợp của 3-nitro-1H-pyridin-2-on (138 mg, 987 µmol) và tert-butyl 2-(clometyl)-5-flo-7-(3,3,3-triflopropyl)indol-1-carboxylat (0,25 g, 658 µmol) trong CH_3CN (15 mL) được bổ sung DIEA (170 mg, 1,32 mmol, 229 µL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 35°C trong 16 giờ. Hỗn hợp được pha loãng bằng EtOAc (30 mL), rửa bằng nước (15 mL) và nước muối (15 mL). Pha hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 khan và được cô để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để thu được tert-butyl 5-flo-2-[(3-nitro-2-oxo-1-pyridyl)metyl]-7-(3,3,3-triflopropyl)indol-1-carboxylat (I-395) (140 mg) là chất rắn màu vàng.

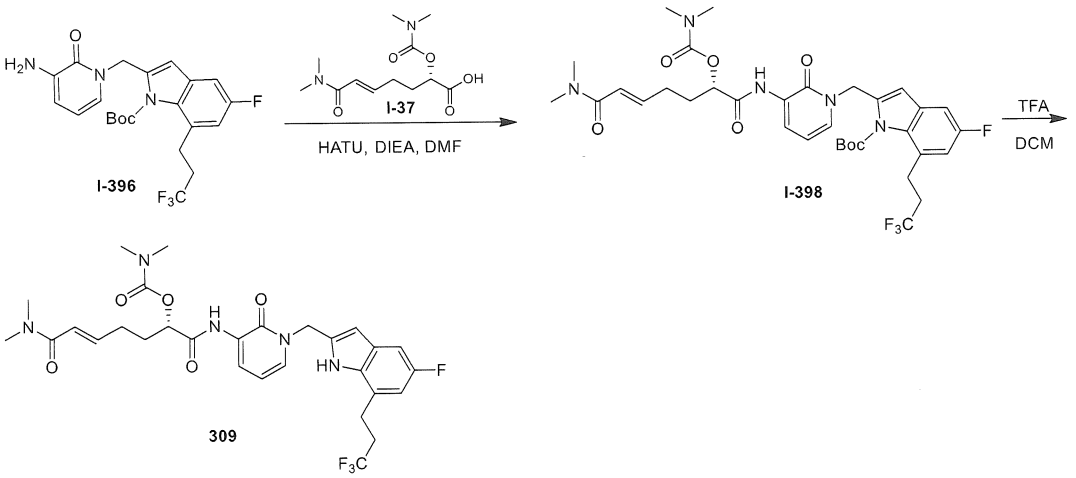
Hỗn hợp của tert-butyl 5-flo-2-[(3-nitro-2-oxo-1-pyridyl)metyl]-7-(3,3,3-triflopropyl)indol-1-carboxylat (0,115 g, 238 µmol) trong MeOH (5 mL) được bổ sung Pd/C (0,01 g, 238 µmol, độ tinh khiết 10%). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 15°C for 5 min trong môi trường khí H_2 (15 psi). Hỗn hợp phản ứng được lọc và dịch lọc được cô để

thu được tert-butyl 2-[(3-amino-2-oxo-1-pyridyl)metyl]-5-flo-7-(3,3,3-triflopropyl)indol-1-carboxylat (I-396) (0,1 g) là dầu màu vàng nhạt.

Hợp chất trung gian sau được điều chế theo các quy trình được mô tả trong I-396 sử dụng các hợp chất trung gian thích hợp.

Hợp chất	Công thức cấu trúc	Dữ liệu LCMS
I-397		LCMS m/z 426,1 $(M+1)^+$

Ví dụ 42:

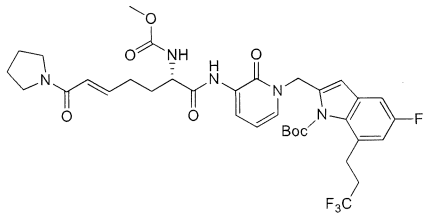


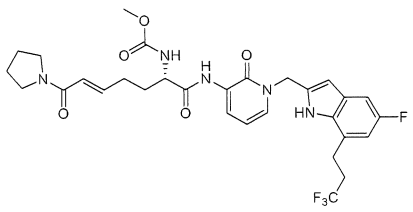
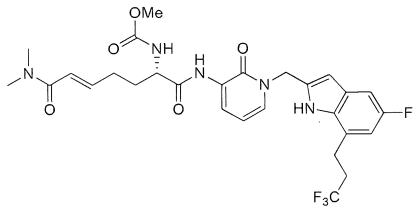
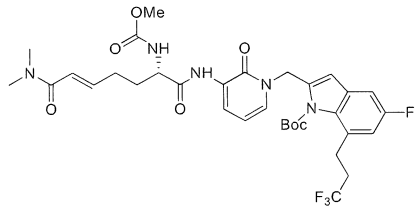
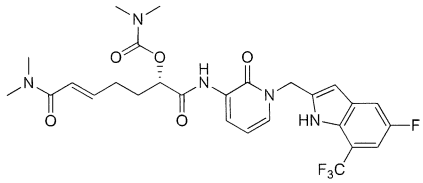
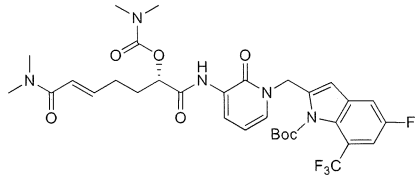
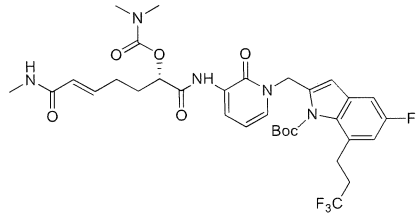
Hỗn hợp của axit (E,2S)-7-(dimetylamino)-2-(dimetylcarbamoyloxy)-7-oxo- hept-5-enoic (0,08 g, 291 µmol,) và tert-butyl 2-[(3-amino-2-oxo-1-pyridyl) metyl]-5-flo-7-(3,3,3-triflopropyl)indol-1-carboxylat (0,1 g, 221 µmol) trong DMF (2 mL) được bổ sung HATU (101 mg, 265 µmol) và DIEA (57,0 mg, 441 µmol, 76,8 µL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 30°C trong 12 giờ. Dung dịch tạo ra được pha loãng bằng EtOAc (30 mL), rửa bằng nước (20 mL) và nước muối (20 mL). Lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 khan và được cô để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng

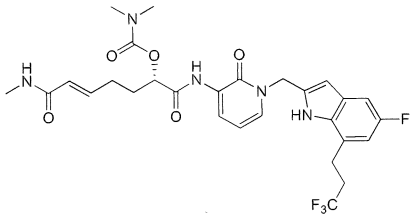
phương pháp TLC điều chế để thu được tert-butyl 2-[[3-[[(E,2S)-7-(dimetylamino)-2-(dimetylcarbamoyloxy)-7-oxo-hept-5-enoyl]amino]-2-oxo-1-pyridyl]metyl]-5-flo-7-(3,3,3-triflopropyl)indol-1-carboxylat (I-398) (100 mg, hiệu suất 58%) là chất rắn màu vàng nhạt.

Hỗn hợp của tert-butyl 2-[[3-[[(E,2S)-7-(dimetylamino)-2-(dimetylcarbamoyloxy)-7-oxo-hept-5-enoyl]amino]-2-oxo-1-pyridyl]metyl]-5-flo-7-(3,3,3-triflopropyl)indol-1-carboxylat (0,09 g, 114 μmol) trong DCM (2 mL) ở nhiệt độ 0°C được bổ sung TFA (1,54 g, 13,5 mmol, 1 mL) từng giọt. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 15°C trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được [(E,1S)-6-(dimetylamino)-1-[[1-[[5-flo-7-(3,3,3-triflopropyl)-1H-indol-2-yl]metyl]-2-oxo-3-pyridyl]carbamoyl]-6-oxo-hex-4-enyl] N,N-dimetylcarbamat (Hợp chất 309) (25 mg, hiệu suất 36%) là chất rắn màu vàng nhạt. LCMS m/z 608,2 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,34 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,22 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,19-7,05 (m, 1H), 6,89 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 6,72-6,57 (m, 1H), 6,46-6,29 (m, 2H), 6,23 (s, 1H), 5,37-5,26 (m, 2H), 5,10 (dd, J = 4,6, 7,3 Hz, 1H), 3,12-3,04 (m, 2H), 2,98 (s, 6H), 2,83 (s, 6H), 2,76-2,63 (m, 2H), 2,29 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 2,05-1,86 (m, 2H).

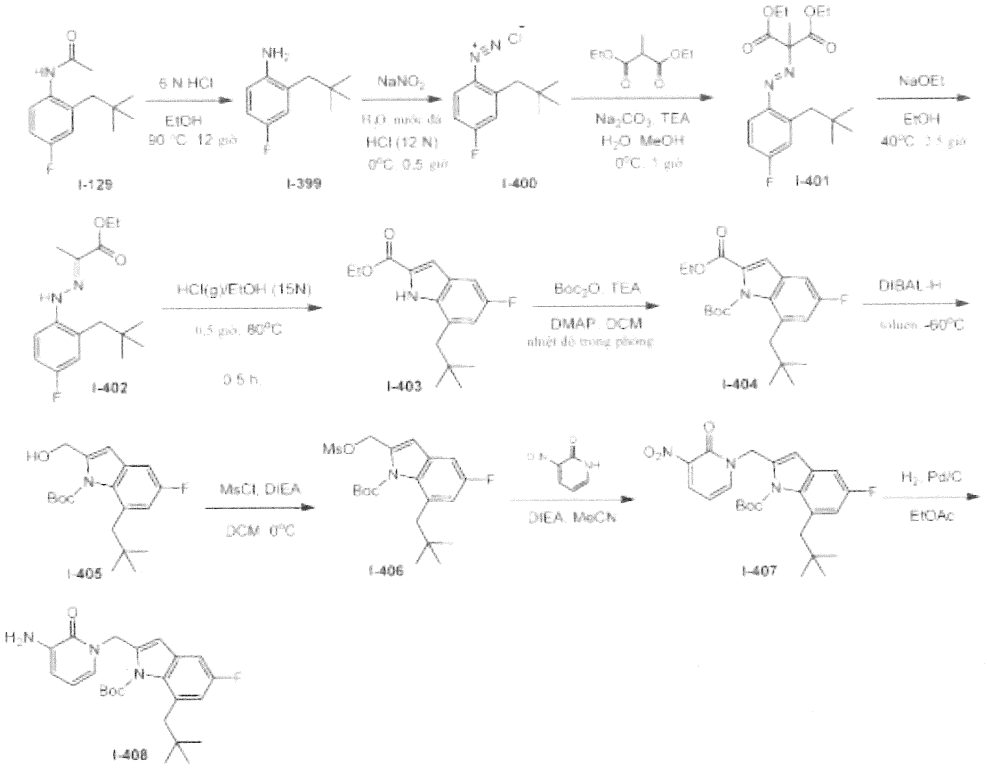
Các hợp chất sau được điều chế theo các quy trình được mô tả trong ví dụ 42 sử dụng các hợp chất trung gian thích hợp.

Hợp chất	Công thức cấu trúc	Dữ liệu LCMS
310		LCMS m/z 720,4 $(M+1)^+$

311		LCMS m/z 620,3 $(M+1)^+$
312		LCMS m/z 594,2 $(M+1)^+$
313		LCMS m/z 694,2 $(M+1)^+$
314		LCMS m/z 580,2 $(M+1)^+$
315		LCMS m/z 680,3 $(M+1)^+$
316		LCMS m/z 694,2 $(M+1)^+$

317		LCMS m/z 594,2 $(M+1)^+$

Tổng hợp hợp chất trung gian I-408:



Hỗn hợp của N-[2-(2,2-dimetylpropyl)-4-flo-phenyl]axetamit (7 g, 31,35 mmol) trong HCl (35 mL, 6N) và EtOH (35 mL) được khử khí và được làm sạch bằng N_2 trong 3 lần, và sau đó, hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 90°C trong 12 giờ trong môi trường khí N_2. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi để thu được chất rắn màu vàng. Hỗn hợp phản ứng được phân thành dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa (dạng nước)

(100 mL) và etyl axetat (100 mL). Pha hữu cơ được tách, rửa bằng nước muối (100 mL x 1), làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được dầu. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh silicagel để thu được 2-(2,2-dimetylpropyl)-4-flo-anilin (I-399) (3,38 g, hiệu suất 59%) là dầu màu vàng da cam.

Dung dịch của 2-(2,2-dimetylpropyl)-4-flo-anilin (6,25 g, 34,48 mmol) trong HCl (10,9 mL, 12N) và nước đá (50 mL) được bổ sung dung dịch của $NaNO_2$ (2,52 g, 36,55 mmol) trong H_2O (9,4 mL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 0,5 giờ. Sản phẩm thô 4-flo-2-neopentylbenzendiazoni (I-400) trong dung môi được sử dụng trong bước tiếp theo không cần tinh chế thêm.

Dung dịch của hợp chất 5A (6,01 g, 34,50 mmol, 5,89 mL), TEA (3,49 g, 34,50 mmol, 4,80 mL) và Na_2CO_3 (3,66 g, 34,50 mmol) trong H_2O (30 mL) và MeOH (60 mL) được bổ sung dung dịch của 4-flo-2-neopentylbenzendiazoni (7,89 g, 34,50 mmol) trong dung môi màu vàng ở nhiệt độ 0°C và sau đó, hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (50 mL) và được chiết bằng TBME (50 mL x 2). Pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (50 mL), làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được dầu. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh silicagel để thu được dietyl 2-[(E)-[2-(2,2-dimetylpropyl)-4-flo-phenyl]azo]-2-metyl-propandioate (I-401) (8,5 g, hiệu suất 67%) là dầu màu nâu.

Hỗn hợp của EtONa (1,58 g, 23,20 mmol) trong EtOH (30 mL) được bổ sung dung dịch của dietyl 2-[(E)-[2-(2,2-dimetylpropyl)-4-flo-phenyl]azo]-2-metyl-propandioate (8,5 g, 23,20 mmol) trong EtOH (60 mL) ở nhiệt độ 40°C, và sau đó, hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 40°C trong 2,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng cách bổ sung axit xitric 100 mL ở nhiệt độ 0°C, và sau đó, cô. Sau đó, được pha loãng bằng nước (50 mL) và được chiết bằng MTBE (100 mL x 2). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được dầu. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh silicagel để thu được etyl (2E)-2-[[2-(2,2-dimetylpropyl)-4-flo-phenyl]hydrazono]propanoat (I-402) (5,5 g, hiệu suất 81%) là dầu màu vàng.

Dung dịch của etyl (2E)-2-[[2-(2,2-dimetylpropyl)-4-flo-phenyl]hydrazono]propanoat (1 g, 3,40 mmol) trong EtOH (1 mL) được bổ sung HCl (6,88 g, 67,94 mmol, 6,75 mL, độ tinh khiết 36%) ở nhiệt độ 80°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ EtOH, sau đó, phần còn lại được pha loãng bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa (50 mL) và được chiết bằng EtOAc (40 mL x 2), pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được dầu. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh silicagel để thu được etyl 7-(2,2-dimetylpropyl)-5-flo-1H-indol-2-carboxylat (I-403) (2,11 g, hiệu suất 45%) là chất rắn màu vàng.

Dung dịch của etyl 7-(2,2-dimetylpropyl)-5-flo-1H-indol-2-carboxylat (2,11 g, 7,61 mmol) trong DCM (25 mL) được bổ sung Boc_2O (4,15 g, 19,02 mmol, 4,37 mL) và TEA (1,54 g, 15,22 mmol, 2,12 mL) và DMAP (278,84 mg, 2,28 mmol) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa (50 mL) và được chiết bằng DCM (30 mL x 2), pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được dầu. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh silicagel để thu được O1-tert-butyl O2-etyl 7-(2,2-dimetylpropyl)-5-flo-indol-1,2-dicarboxylat (I-404) (2,3 g, hiệu suất 80%) là chất rắn màu vàng.

Dung dịch của O1-tert-butyl O2-etyl 7-(2,2-dimetylpropyl)-5-flo-indol-1,2-dicarboxylat (1,02 g, 2,70 mmol) trong toluen (8 mL) được bổ sung DIBAL-H (1 M, 5,40 mL) ở nhiệt độ -60°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ -60°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng cách bổ sung vào dung dịch của dung dịch NH_4Cl bão hòa (30 mL), sau đó, hỗn hợp được lọc, dịch lọc được chiết bằng EtOAc 30 mL (15 mL x 2), pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được tert-butyl 7-(2,2-dimetylpropyl)-5-flo-2-(hydroxymetyl)indol-1-carboxylat (I-405) (830 mg, hiệu suất 92%) là dầu màu vàng.

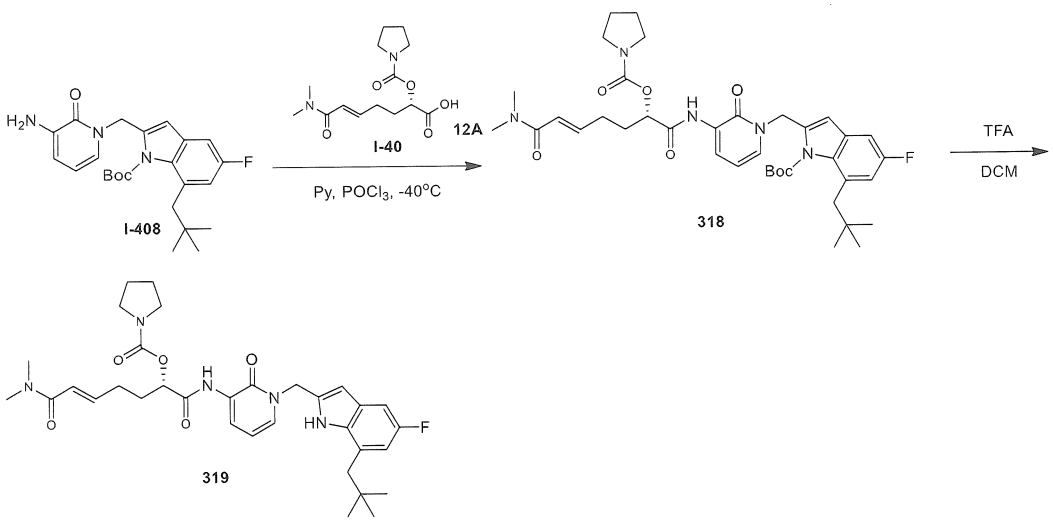
Dung dịch của tert-butyl 7-(2,2-dimetylpropyl)-5-flo-2-(hydroxymetyl)indol-1-carboxylat (0,83 g, 2,47 mmol) trong DCM (10 mL) được bổ sung DIEA (1,92 g, 14,85

mmol, 2,59 mL) và MsCl (1,42 g, 12,37 mmol, 957,65 uL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa (20 mL) và được chiết bằng DCM (8 mL x 2). Pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (10 mL), làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được tert-butyl 7-(2,2-dimetylpropyl)-5-flo-2-(metylsulfonyloxymetyl)indol-1-carboxylat (I-406) (1,02 g) là dầu màu vàng.

Hỗn hợp của hợp chất 1A (298,15 mg, 2,13 mmol), DIEA (500,09 mg, 3,87 mmol, 673,98 uL) trong ACN (8 mL) được bổ sung dung dịch của tert-butyl 7-(2,2-dimetylpropyl)-5-flo-2-(metylsulfonyloxymetyl)indol-1-carboxylat (0,8 g, 1,93 mmol) trong ACN (2 mL) ở nhiệt độ 0°C, và sau đó, hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa (20 mL), sau đó, được chiết bằng EtOAc (8 mL x 2), pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (10 mL), sau đó, làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để thu được tert-butyl 7-(2,2-dimetylpropyl)-5-flo-2-[(3-nitro-2-oxo-1-pyridyl)metyl]indol-1-carboxylat (I-407) (0,55 g, hiệu suất 62%) là gôm màu vàng.

Hỗn hợp của tert-butyl 7-(2,2-dimetylpropyl)-5-flo-2-[(3-nitro-2-oxo-1-pyridyl)metyl] indol-1-carboxylat (0,2 g, 437,16 umol), Pd/C (0,2 g, độ tinh khiết 10%) trong EtOAc (20 mL) được khử khí và được làm sạch bằng H_2 trong 3 lần, và sau đó, hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 1 giờ trong môi trường khí H_2(15 psi). Hỗn hợp phản ứng được lọc và được cô dưới áp suất giảm để thu được tert-butyl 2-[(3-amino-2-oxo-1-pyridyl)metyl]-7-(2,2-dimetylpropyl)-5-flo-indol-1-carboxylat (I-408) là gôm màu vàng nhạt.

Ví dụ 43:

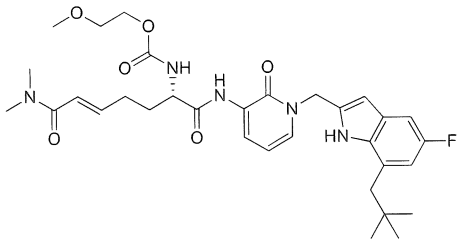
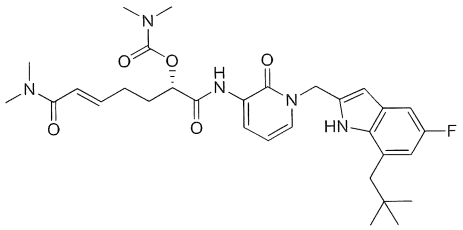
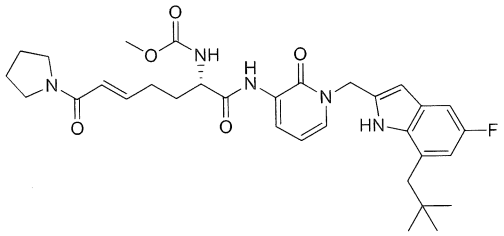
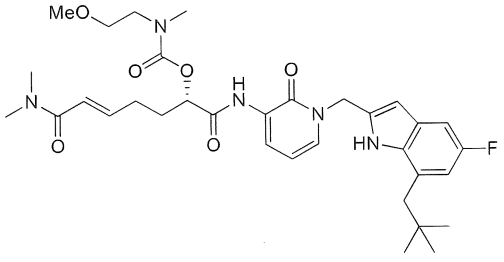


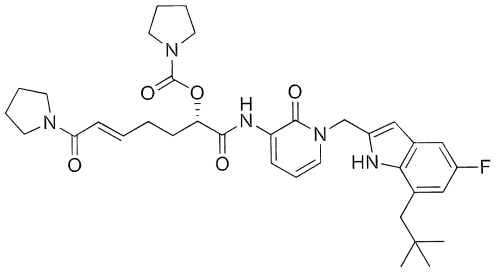
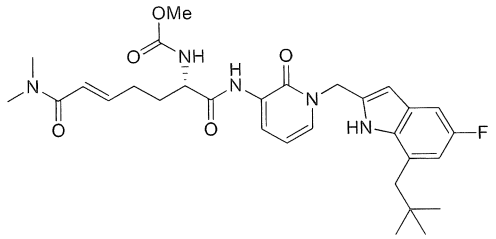
Hỗn hợp của tert-butyl 2-[(3-amino-2-oxo-1-pyridyl)metyl]-7-(2,2-dimetylpropyl)-5-flo-indol-1-carboxylat (0,11 g, 257,30 umol), axit (E,2S)-7-(dimetylamino)-7-oxo-2-(pyrrolidine-1-carbonyloxy)hept-5-enoic (61,41 mg, 205,84 umol) trong pyridin (2 mL) được bổ sung $POCl_3$ (78,91 mg, 514,61 umol, 47,82 uL) ở nhiệt độ -40°C và sau đó, hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ -40°C trong 15 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng cách bổ sung dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa (3 mL) và sau đó, được chiết bằng EtOAc (5 mL x 2). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được dầu. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp TLC điều chế để thu được tert-butyl 2-[[3-[[(E,2S)-7-(dimetylamino)-7-oxo-2-(pyrrolidine-1-carbonyloxy)hept-5-enoyl]amino]-2-oxo-1-pyridyl]metyl]-7-(2,2-dimetylpropyl)-5-flo-indol-1-carboxylat (Hợp chất 318) (30 mg) là chất rắn màu vàng nhạt, chất rắn này được sử dụng trong bước tiếp theo không cần tinh chế thêm. LCMS m/z 708,3 $(M+1)^+$.

Hỗn hợp của tert-butyl 2-[[3-[[(E,2S)-7-(dimetylamino)-7-oxo-2-(pyrrolidine-1-carbonyloxy)hept-5-enoyl]amino]-2-oxo-1-pyridyl]metyl]-7-(2,2-dimetylpropyl)-5-flo-indol-1-carboxylat (30 mg, 42,38 umol) trong TFA (0,5 mL) và DCM (2 mL) được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào trong dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa dung dịch (20 mL) và được chiết bằng DCM (5 mL x 2). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được [(E,1S)-6-(dimetylamino)-1-[[1-[[7-(2,2-dimetylpropyl)-5-flo-1H-indol-2-yl]metyl]-2-oxo-3-

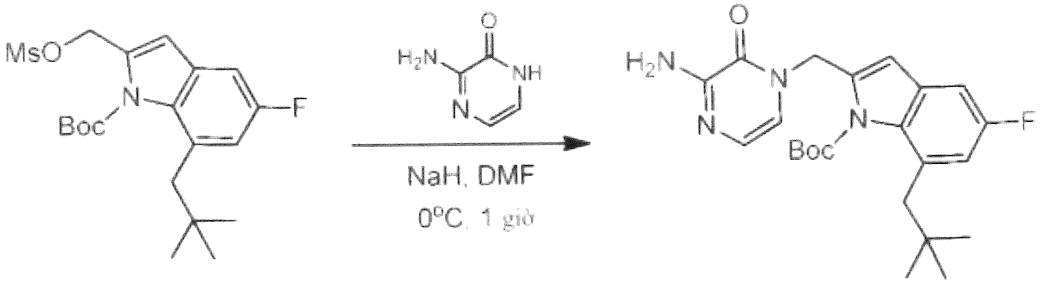
pyridyl]carbamoyl]-6-oxo-hex-4-enyl] pyrrolidine-1-carboxylat (Hợp chất 319) (14,2 mg, hiệu suất 51%) là dầu màu nâu. LCMS m/z 608,3 $(M+1)^+$.

Các hợp chất sau được điều chế theo các quy trình được mô tả trong ví dụ tổng hợp 43 sử dụng các hợp chất trung gian thích hợp.

Hợp chất	Công thức cấu trúc	Dữ liệu LCMS
320		LCMS m/z 612,3 $(M+1)^+$
321		LCMS m/z 582,2 $(M+1)^+$
322		LCMS m/z 594,3 $(M+1)^+$
323		LCMS m/z 626,3 $(M+1)^+$

325		LCMS m/z 634,3 $(M+1)^+$
326		LCMS m/z 568,3 $(M+1)^+$

Tổng hợp hợp chất trung gian I-409:

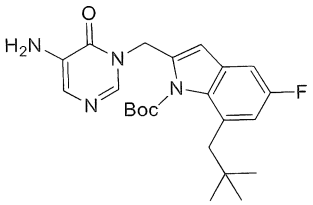
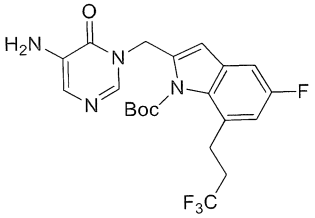
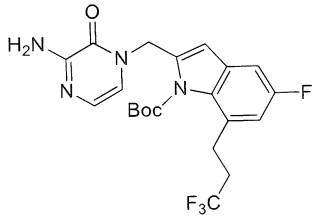


I-406 I-409

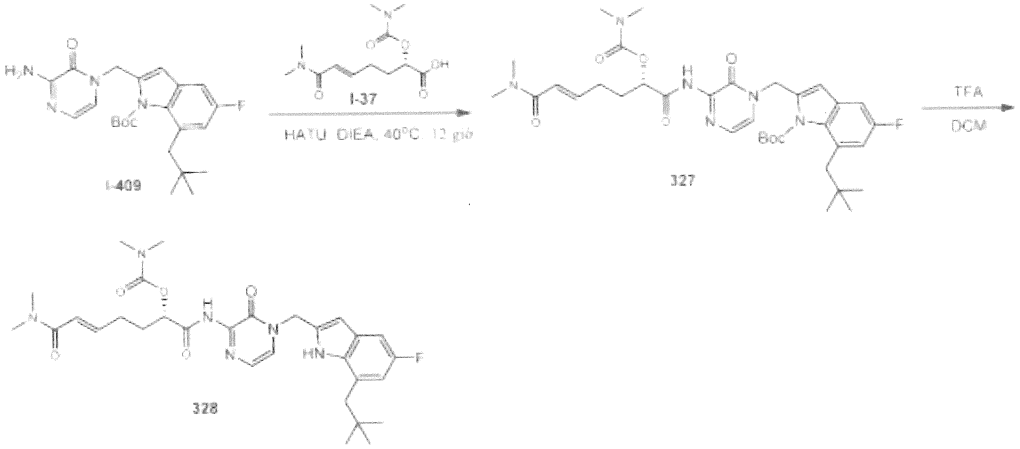
Hỗn hợp của hợp chất 11A (64,48 mg, 580,41 umol) trong DMF (1,5 mL) được bổ sung NaH (38,69 mg, 967,35 umol, độ tinh khiết 60%) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 0,5 giờ. Dung dịch của tert-butyl 7-(2,2-dimetylpropyl)-5-flo-2-(metylsulfonyloxymetyl)indol-1-carboxylat (0,2 g, 483,67 umol) trong DMF (1,5 mL) được bổ sung, sau đó bổ sung KI (40,15 mg, 241,84 umol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 1,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng cách bổ sung vào dung dịch của dung dịch NH_4Cl bão hòa (10 mL). Hỗn hợp được chiết bằng EtOAc (5 mL x 2) và

pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp TLC điều chế để thu được tert-butyl 2-[(3-amino-2-oxo-pyrazin-1-yl)metyl]-7-(2,2-dimetylpropyl)-5-flo-indol-1-carboxylat (I-409) (80 mg, hiệu suất 39%) là gôm màu vàng.

Các hợp chất trung gian sau được điều chế theo các quy trình được mô tả trong I-409 sử dụng hợp chất trung gian thích hợp.

Hợp chất	Công thức cấu trúc	Dữ liệu LCMS
I-410		LCMS m/z 429,1 $(M+1)^+$
I-410A		LCMS m/z 455,1 $(M+1)^+$
I-410B		LCMS m/z 455,1 $(M+1)^+$

Ví dụ 44:

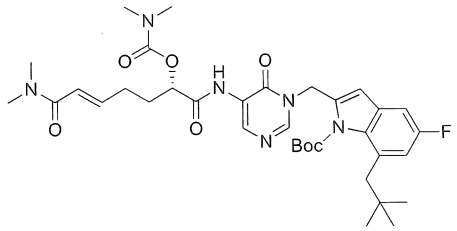
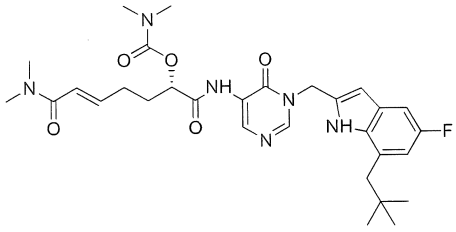
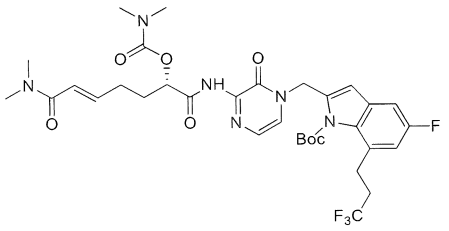


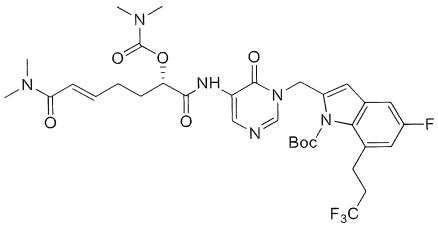
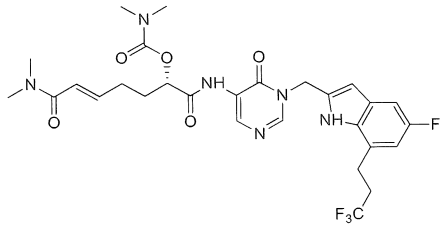
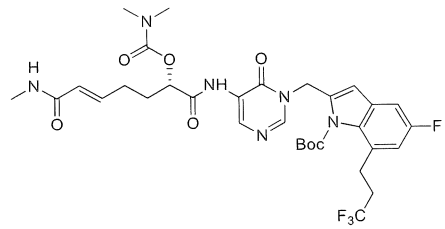
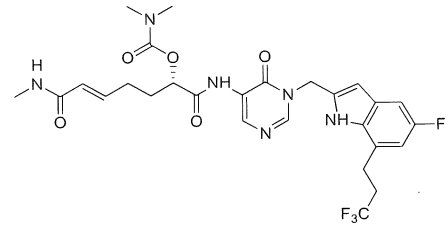
Hỗn hợp của axit (E,2S)-7-(dimetylamino)-2-(dimetylcarbamoyloxy)-7-oxo-hept-5-enoic (71,49 mg, 262,54 umol), tert-butyl 2-[(3-amino-2-oxo-pyrazin-1-yl)metyl]-7-(2,2-dimetylpropyl)-5-flo-indol-1-carboxylat (0,075 g, 175,03 umol), DIEA (45,24 mg, 350,06 umol, 60,97 uL) trong DMA (2 mL) được bổ sung HATU (119,79 mg, 315,05 umol) ở nhiệt độ 25°C, và sau đó, hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 40°C trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa (5 mL) và được chiết bằng EtOAc (3 mL x 2). Pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (5 mL), làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được dầu. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được tert-butyl 2-[[3-[[(E,2S)-7-(dimetylamino)-2-(dimetylcarbamoyloxy)-7-oxo-hept-5-enoyl]amino]-2-oxo-pyrazin-1-yl]metyl]-7-(2,2-dimetylpropyl)-5-flo-indol-1-carboxylat (Hợp chất 327) (89,0 mg, hiệu suất 63%) là chất rắn màu trắng. LCMS m/z 683,3 $(M+1)^+$.

Hỗn hợp của tert-butyl 2-[[3-[[(E,2S)-7-(dimetylamino)-2-(dimetylcarbamoyloxy)-7-oxo-hept-5-enoyl]amino]-2-oxo-pyrazin-1-yl]metyl]-7-(2,2-dimetylpropyl)-5-flo-indol-1-carboxylat (85 mg, 124,49 umol) trong DCM (2,5 mL) được bổ sung TFA (0,5 mL) ở nhiệt độ 25°C, và sau đó, hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào trong dung dịch NH_4Cl bão hòa 20 mL, sau đó, được chiết bằng DCM (5 mL x 2). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô dưới áp suất

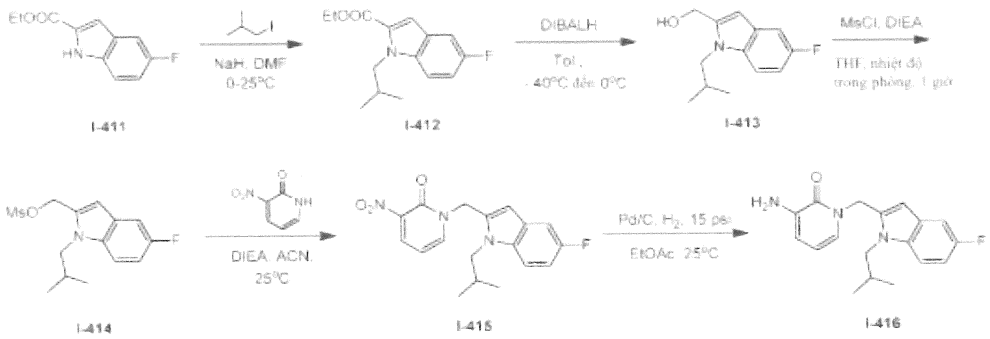
giảm để thu được sản phẩm mong muốn. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được [(E,1S)-6-(dimetylamino)-1-[[4-[[7-(2,2-dimetylpropyl)-5-flo-1H-indol-2-yl]metyl]-3-oxo-pyrazin-2-yl]carbamoyl]-6-oxo-hex-4-enyl] N,N-dimetylcarbamat (Hợp chất 328) (35,6 mg, hiệu suất 48%) là chất rắn màu trắng. LCMS m/z 583,3 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,07 (br s, 1 H), 9,96 (br s, 1 H), 7,35 (br d, J=4,16 Hz, 1 H), 7,10 (br d, J=4,65 Hz, 2 H), 6,62 - 6,74 (m, 2 H), 6,42 (br d, J=14,43 Hz, 1 H), 6,31 (s, 1 H), 5,25 (br s, 2 H), 5,19 (br s, 1 H), 2,98 (br d, J=16,87 Hz, 6 H), 2,84 (br d, J=10,76 Hz, 6 H), 2,74 (br s, 2 H), 2,33 (br s, 2 H), 1,86 - 2,01 (m, 2 H), 0,92 (br s, 9 H).

Các hợp chất sau được điều chế theo các quy trình được mô tả trong ví dụ tổng hợp 44 sử dụng các hợp chất trung gian thích hợp.

Hợp chất	Công thức cấu trúc	Dữ liệu LCMS
329		LCMS m/z 683,5 $(M+1)^+$
330		LCMS m/z 583,3 $(M+1)^+$
331		LCMS m/z 709,3 $(M+1)^+$

332		LCMS: $[M+1]^+$ = 709,3
333		LCMS: $[M+1]^+$ = 609,0
334		LCMS: $[M+1]^+$ = 695,1
358		LCMS: $[M+1]^+$ = 595,2

Tổng hợp hợp chất trung gian I-416:



Dung dịch của etyl 5-flo-1H-indol-2-carboxylat (2 g, 9,65 mmol) trong DMF (20 mL) được bổ sung NaH (579,09 mg, 14,48 mmol, độ tinh khiết 60%) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 0,5 giờ. 1-iodo-2-metyl-propan (3,55 g, 19,30 mmol, 2,22 mL) được bổ sung vào hỗn hợp, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng NH_4Cl 40 mL và được chiết bằng EtOAc (30 mL × 3). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (30 mL × 2), làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô trong chân không để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để thu được etyl 5-flo-1-isobutyl-indol-2-carboxylat (I-412) (1,1 g, hiệu suất 43%) là dầu màu vàng nhạt.

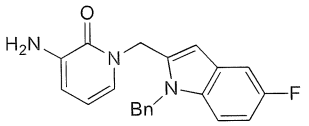
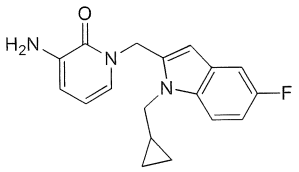
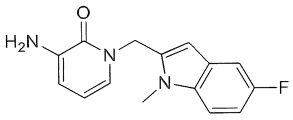
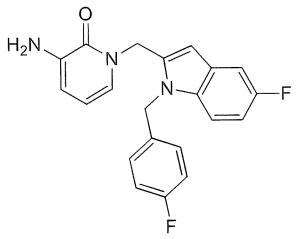
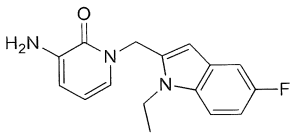
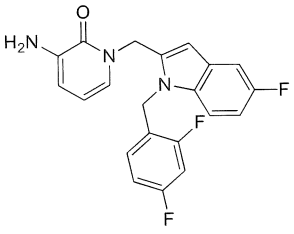
Dung dịch của etyl 5-flo-1-isobutyl-indol-2-carboxylat (2 g, 7,60 mmol) trong toluen (25 mL) được bổ sung DIBALH (1 M, 15,19 mL) ở nhiệt độ -40°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ -40°C trong 0,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng dung dịch kali natri tartrat bão hòa (100 mL). Hỗn hợp được khuấy trong 2 giờ. Dung dịch tạo ra được chiết bằng EtOAc (100 mL × 3). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (100 mL), làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô trong chân không để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để thu được (5-flo-1-isobutyl-indol-2-yl)metanol (I-413) (1,5 g, hiệu suất 89%) là gôm màu nâu. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,10 - 7,17 (m, 2 H) 6,86 (td, J=9,14, 2,51 Hz, 1 H) 6,34 (s, 1 H) 4,66 - 4,77 (m, 2 H) 3,92 (d, J=7,58 Hz, 2 H) 2,08 - 2,27 (m, 1 H) 0,84 (d, J=6,72 Hz, 6 H).

Dung dịch của (5-flo-1-isobutyl-indol-2-yl)metanol (0,3 g, 1,36 mmol) trong DCM (5 mL) được bổ sung DIEA (1,23 g, 9,49 mmol, 1,65 mL) và MsCl (776,55 mg, 6,78 mmol, 524,69 uL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng dung dịch nước NH_4Cl (5 mL) ở nhiệt độ 0°C, và sau đó, được chiết bằng DCM (5 mL × 3). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (5 mL), làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô trong chân không để thu được (5-flo-1-isobutyl-indol-2-yl)metyl metansulfonat (I-414) (0,4 g) là dầu màu nâu.

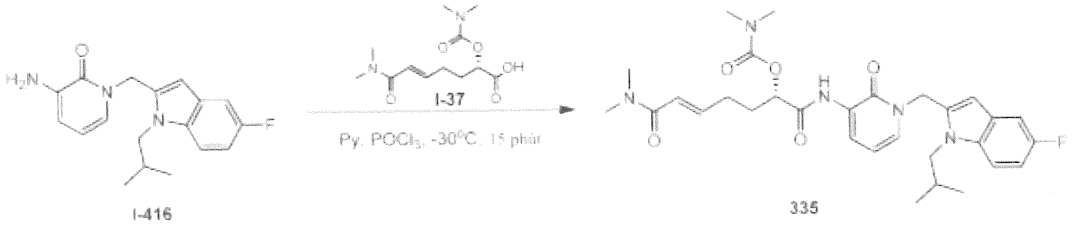
Dung dịch của 3-nitro-1H-pyridin-2-on (224,63 mg, 1,60 mmol) trong ACN (5 mL) được bổ sung DIEA (414,46 mg, 3,21 mmol, 558,57 uL) và (5-flo-1-isobutyl-indol-2-yl)metyl metansulfonat (0,32 g, 1,07 mmol) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng NH_4Cl (50 mL) và được chiết bằng DCM (50 mL × 3). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (50 mL × 2), làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô trong chân không để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để thu được 1-[(5-flo-1-isobutyl-indol-2-yl)metyl]-3-nitro-pyridin-2-on (I-415) (0,12 g, hiệu suất 33%) là gôm màu nâu. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,31 (dd, J=7,45, 2,19 Hz, 1 H) 7,59 (dd, J=6,58, 1,75 Hz, 1 H) 7,25 (br s, 1 H) 7,23 (d, J=3,07 Hz, 1 H) 7,00 (td, J=8,99, 2,63 Hz, 1 H) 6,54 (s, 1 H) 6,28 (t, J=7,24 Hz, 1 H) 5,42 (s, 2 H) 3,87 (d, J=7,89 Hz, 2 H) 2,02 - 2,15 (m, 1 H) 0,89 (d, J=6,58 Hz, 6 H).

Dung dịch của 1-[(5-flo-1-isobutyl-indol-2-yl)metyl]-3-nitro-pyridin-2-on (0,12 g, 349,50 umol) trong EtOAc (5 mL) được bổ sung Pd/C (0,1 g, 195,14 umol, độ tinh khiết 10%) trong môi trường khí N_2. Huyền phù được khử khí trong chân không và được làm sạch bằng H_2 nhiều lần. Hỗn hợp được khuấy trong môi trường khí H_2 (15 psi) ở nhiệt độ 25°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc và dịch lọc được cô để thu được 3-amino-1-[(5-flo-1-isobutyl-indol-2-yl)metyl]pyridin-2-on (I-416) (93 mg, hiệu suất 85%) là dầu không màu.

Hợp chất trung gian sau được điều chế theo các quy trình được mô tả trong I-416 sử dụng các chất phản ứng thích hợp.

Hợp chất	Công thức cấu trúc	Dữ liệu LCMS
I-417		LCMS m/z 348,1 $(M+1)^+$
I-418		LCMS m/z 312,2 $(M+1)^+$
I-419		LCMS m/z 272,2 $(M+1)^+$
I-420		LCMS m/z 366,2 $(M+1)^+$
I-421		LCMS m/z 286,2 $(M+1)^+$
I-422		LCMS m/z 384,2 $(M+1)^+$

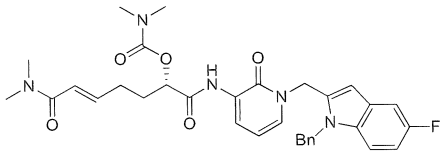
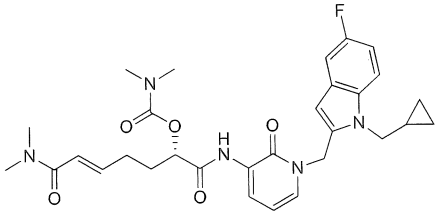
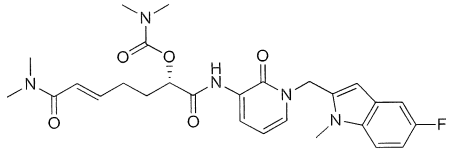
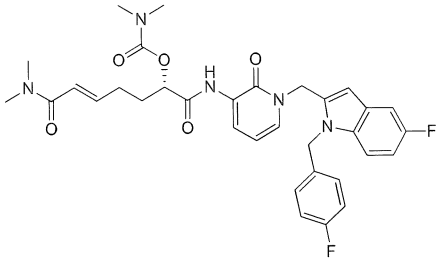
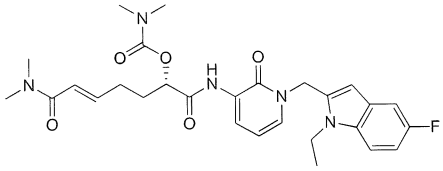
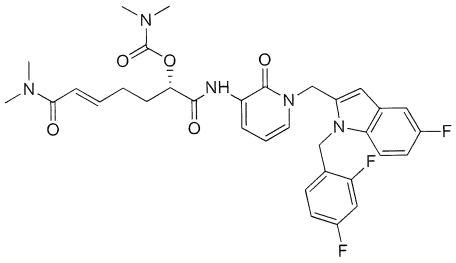
Ví dụ 45:



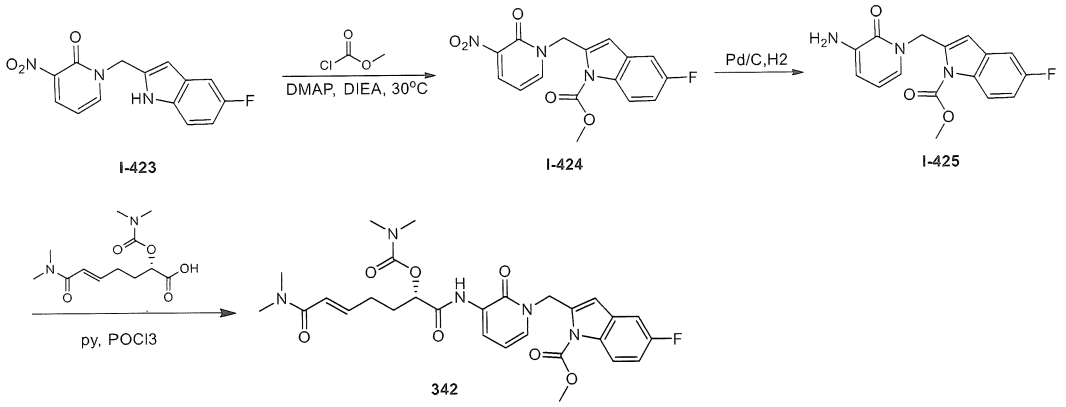
Hỗn hợp của hợp chất I-416 (85,5 mg, 272,84 umol) và hợp chất I-37 (111,44 mg, 409,26 umol) trong pyridin (2 mL) được bổ sung $POCl_3$ (83,67 mg, 545,68 umol, 50,71 uL) theo một phần ở nhiệt độ -30°C trong môi trường khí N_2. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ -30°C trong 15 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng cách bổ sung nước 10 mL ở nhiệt độ -30°C, và sau đó, được pha loãng bằng EtOAc 2 mL và được chiết bằng EtOAc 20 mL (10 mL × 2). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước HCl (1N) 10 mL và bằng nước muối (5 mL × 2), làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp TLC điều chế và được cô trong điều kiện đông khô để thu được [(E,1S)-6-(dimetylamino)-1-[[1-[(5-flo-1-isobutyl-indol-2-yl) metyl]-6-oxo-pyrimidin-5-yl]carbamoyl]-6-oxo-hex-4-enyl]N,N-dimetylcarbamat (Hợp chất 335) (38,2 mg, hiệu suất 24%) là chất rắn màu trắng. LCMS m/z 568,3 $(M+1)^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,48 (s, 1H), 8,30 (dd, J=1,8, 7,3 Hz, 1H), 7,58 - 7,49 (m, 2H), 7,31 (dd, J=2,4, 9,7 Hz, 1H), 7,02 (dt, J=2,5, 9,2 Hz, 1H), 6,77 - 6,66 (m, 1H), 6,53 - 6,37 (m, 2H), 6,29 (s, 1H), 5,47 (s, 2H), 5,17 (dd, J=4,6, 7,7 Hz, 1H), 4,12 (d, J=7,5 Hz, 2H), 3,08 - 3,00 (m, 6H), 2,93 - 2,84 (m, 6H), 2,42 - 2,30 (m, 2H), 2,10 (td, J=7,2, 14,2 Hz, 1H), 2,05 -1,94 (m, 1H), 0,90 (dd, J=3,7, 6,6 Hz, 6H).

Các hợp chất sau được điều chế theo các quy trình được mô tả trong ví dụ tổng hợp 45 sử dụng các hợp chất trung gian thích hợp.

Hợp chất	Công thức cấu trúc	Dữ liệu LCMS

336		LCMS m/z 602,4 $(M+1)^+$
337		LCMS m/z 566,2 $(M+1)^+$
338		LCMS m/z 526,2 $(M+1)^+$
339		LCMS m/z 620,3 $(M+1)^+$
340		LCMS m/z 540,2 $(M+1)^+$
341		LCMS m/z 638,2 $(M+1)^+$

Ví dụ 46:



I-423 I-424 I-425 342

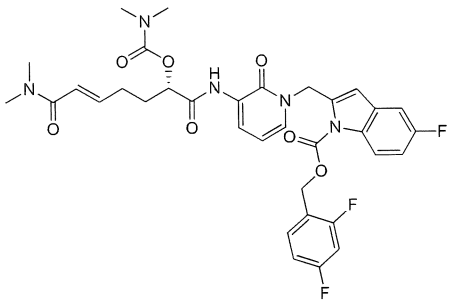
Hỗn hợp của 1-[(5-flo-1H-indol-2-yl)metyl]-3-nitro-pyridin-2-on (199,31 mg, 693,88 umol, 1 đương lượng) và DIEA (179,36 mg, 1,39 mmol, 241,72 uL, 2 đương lượng) trong DCM (2 mL) được bổ sung metyl carbonocloridat (98,35 mg, 1,04 mmol, 80,61 uL, 1,5 đương lượng) và DMAP (8,48 mg, 69,39 umol, 0,1 đương lượng) theo các phần ở nhiệt độ 0°C trong môi trường khí N_2. Hỗn hợp được làm ấm lên nhiệt độ 25°C và được khuấy trong 1,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung H_2O (10 mL), và được chiết bằng EtOAc (15 mL x 3). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (20 mL), làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được metyl 5-flo-2-[(3-nitro-2-oxo-1-pyridyl)metyl]indol-1-carboxylat (I-424) (0,17 g) là chất rắn màu vàng nhạt.

Dung dịch của Pd/C (200 mg, độ tinh khiết 10%) trong EtOAc (5 mL) được bổ sung metyl 5-flo-2-[(3-nitro-2-oxo-1-pyridyl)metyl]indol-1-carboxylat (150 mg, 434,43 umol, 1 đương lượng) ở nhiệt độ 30°C, phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 30°C trong môi trường khí H_2 (15psi) trong 15 phút. Hỗn hợp được lọc và dịch lọc được cô trong chân không để thu được metyl 2-[(3-amino-2-oxo-1-pyridyl)metyl]-5-flo-indol-1-carboxylat (I-425) (150 mg) là dầu màu vàng, dầu này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

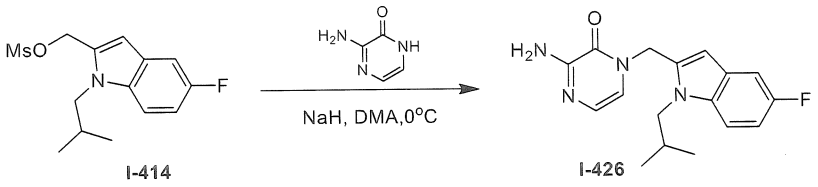
Dung dịch của metyl 2-[(3-amino-2-oxo-1-pyridyl)metyl]-5-flo-indol-1-carb oxylate (100 mg, 317,16 umol, 1 đương lượng) và axit (E,2S)-7-(dimetylamino)-2-(dimetylcarbamoyloxy)-7-oxo-hept-5-enoic (103,63 mg, 380,59 umol, 1,2 đương lượng)

và DIEA (204,95 mg, 1,59 mmol, 276,21 uL, 5 đương lượng) trong DMF (3 mL) được bổ sung HATU (241,19 mg, 634,32 umol, 2 đương lượng) ở nhiệt độ 30°C, phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 30°C trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào trong nước 20 mL và được chiết bằng EtOAc 40 mL (20 mL x 2). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối 20 mL (10 mL x 2), làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được dầu. Dầu này được tinh chế bằng phương pháp TLC điều chế để thu được dầu mà nó được làm đông khô để thu được metyl 2-[[3-[[(E,2S)-7-(dimetylamino)-2-(dimetylcarbamoyloxy)-7-oxo-hept-5-enoyl]amino]-2-oxo-1-pyridyl]metyl]-5-flo-indol-1-carboxylat (Hợp chất 342) (33,3 mg, hiệu suất 17%) là dầu màu nâu. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,84 - 2,02 (m, 2 H) 2,22 - 2,33 (m, 2 H) 2,75 - 2,84 (m, 6 H) 2,87 - 3,02 (m, 6 H) 4,01 (s, 3 H) 5,09 (dd, *J*=7,61, 4,52 Hz, 1 H) 5,50 (s, 2 H) 6,03 (s, 1 H) 6,32 - 6,44 (m, 2 H) 6,57 - 6,69 (m, 1 H) 7,12 (td, *J*=9,26, 2,65 Hz, 1 H) 7,33 (dd, *J*=9,04, 2,65 Hz, 1 H) 7,45 (dd, *J*=6,95, 1,87 Hz, 1 H) 8,04 (dd, *J*=9,04, 4,63 Hz, 1 H) 8,28 (dd, *J*=7,50, 1,76 Hz, 1 H) 9,37 (s, 1 H).

Hợp chất sau được điều chế theo các quy trình được mô tả trong ví dụ tổng hợp 46 sử dụng các hợp chất trung gian thích hợp

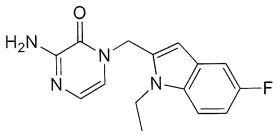
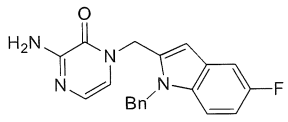
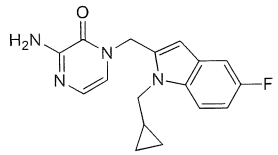
Hợp chất	Công thức cấu trúc	Dữ liệu LCMS
343		LCMS m/z 682,2 $(M+1)^+$

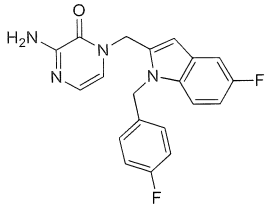
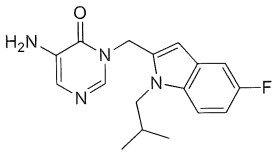
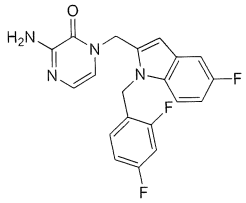
Tổng hợp hợp chất trung gian I-426:



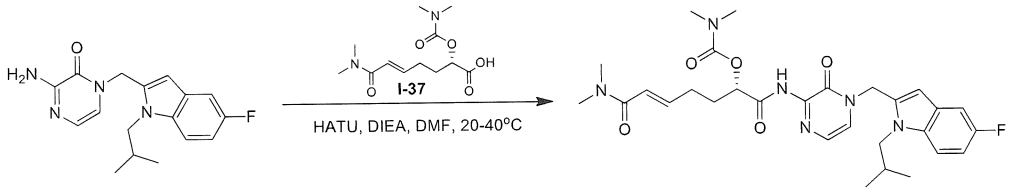
Dung dịch của 3-amino-1H-pyrazin-2-on (298,39 mg, 2,69 mmol) trong DMA (10 mL) được bổ sung NaH (179,03 mg, 4,48 mmol, độ tinh khiết 60%) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 0,5 giờ. (5-Flo-1-isobutyl-indol-2-yl)metyl metansulfonat (0,67 g, 2,24 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 1,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng NH_4Cl (5 mL) và được chiết bằng EtOAc (5 mL × 3). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (5 mL × 2), làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô trong chân không để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để thu được 3-amino-1-[(5-flo-1-isobutyl-indol-2-yl)metyl]pyrazin-2-on (I-426) (0,2 g) là gôm màu nâu.

Các hợp chất trung gian sau được điều chế theo các quy trình được mô tả trong I-426 sử dụng các chất phản ứng thích hợp.

Hợp chất	Công thức cấu trúc	Dữ liệu LCMS
I-427		LCMS m/z 287,2 $(M+1)^+$
I-428		LCMS m/z 349,2 $(M+1)^+$
I-429		LCMS m/z 313,2 $(M+1)^+$

I-430		LCMS m/z 367,2 $(M+1)^+$
I-431		LCMS m/z 315,2 $(M+1)^+$
I-432		LCMS m/z 385,2 $(M+1)^+$

Ví dụ 47:

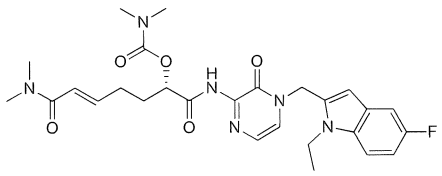
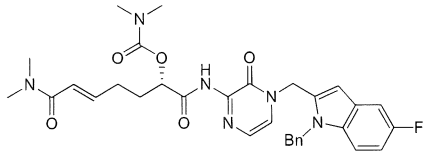
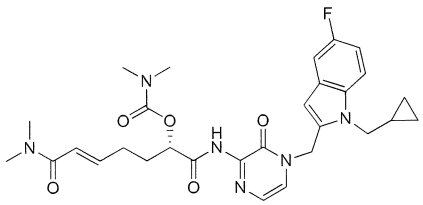


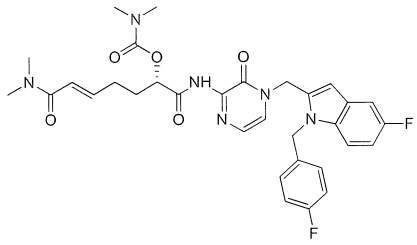
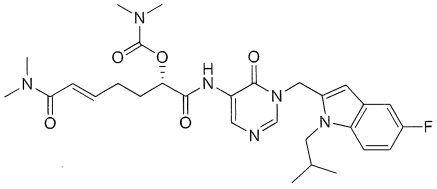
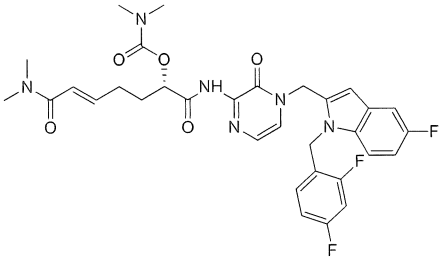
I-426 344

Dung dịch của 3-amino-1-[(5-flo-1-isobutyl-indol-2-yl)metyl]pyrazin-2-on (0,2 g, 636,22 umol) và axit (E,2S)-7-(dimetylamino)-2-(dimetylcarbamoyloxy)-7-oxo-hept-5-enoic (207,89 mg, 763,46 umol) trong DMF (5 mL) được bổ sung DIEA (164,45 mg, 1,27 mmol, 221,63 uL) và HATU (435,44 mg, 1,15 mmol) ở nhiệt độ 20°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 40°C trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (20 mL) và được chiết bằng EtOAc (20 mL × 3). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (15 mL × 2), làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô trong chân không để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột và phương pháp HPLC điều

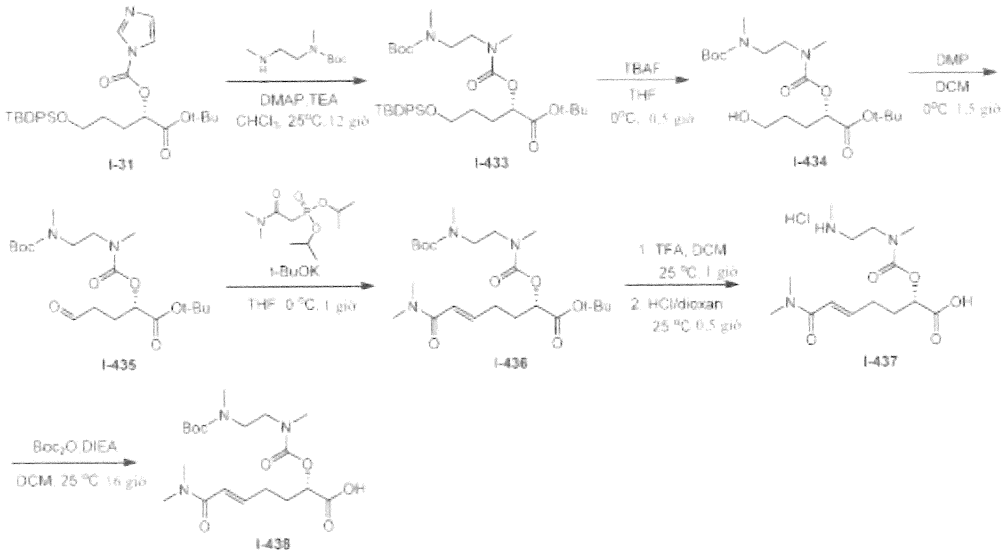
chế để thu được [(E,1S)-6-(dimetylamino)-1-[[4-[(5-flo-1-isobutyl-indol-2-yl)metyl]-3-oxo-pyrazin-2-yl]carbamoyl]-6-oxo-hex-4-enyl] N,Ndimetylcarbamat (Hợp chất 344) (19,9 mg, hiệu suất 5%) là chất rắn màu trắng. LCMS m/z 569,3 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,99 (s, 1 H) 7,48 (dd, J=9,04, 4,41 Hz, 1 H) 7,41 (d, J=4,63 Hz, 1 H) 7,26 (br d, J=12,35 Hz, 1 H) 7,12 (d, J=4,41 Hz, 1 H) 6,93 - 7,00 (m, 1 H) 6,66 (d, J=15,21 Hz, 1 H) 6,41 (d, J=15,21 Hz, 1 H) 6,35 (s, 1 H) 5,34 (s, 2 H) 5,18 (s, 1 H) 4,03 (d, J=7,50 Hz, 2 H) 2,92 - 3,01 (m, 6 H) 2,79 - 2,85 (m, 6 H) 2,32 (s, 2 H) 1,83 - 2,09 (m, 2 H) 0,83 (dd, J=6,39, 2,21 Hz, 6 H).

Các hợp chất sau được điều chế theo các quy trình được mô tả trong ví dụ tổng hợp 47 sử dụng các hợp chất trung gian thích hợp.

Hợp chất	Công thức cấu trúc	Dữ liệu LCMS
345		LCMS m/z 541,2 $(M+1)^+$
346		LCMS m/z 603,4 $(M+1)^+$
347		LCMS: 567,2 $(M+1)^+$

348		LCMS m/z 621,2 $(M+1)^+$
349		LCMS m/z 569,3 $(M+1)^+$
350		LCMS m/z 639,3 $(M+1)^+$

Tổng hợp hợp chất trung gian I-438:



Dung dịch của [(1S)-1-tert-butoxycarbonyl-4-[tert-butyl(diphenyl)silyl]oxy-butyl] imidazol-1-carboxylat (6,05 g, 11,57 mmol) trong $CHCl_3$ (100 mL) được bổ sung tert-butyl N-metyl-N-[2-(metylamino)etyl]carbamat (2,61 g, 13,89 mmol, 72,52 uL), DMAP (282,81 mg, 2,31 mmol) và TEA (3,51 g, 34,72 mmol, 4,83 mL) ở nhiệt độ 25°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 12 giờ. Hai mẻ song song của phản ứng được thiết lập. Hai mẻ song song của hỗn hợp được kết hợp và được rửa bằng dung dịch của NH_4Cl bão hòa (80 mL), nước muối (80 mL) và được tách, lớp hữu cơ được cô trong chân không để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để thu được tert-butyl(2S)-2-[2-[tert-butoxycarbonyl(metyl)amino]etyl-metyl-carbamoyl]oxy-5-[tert-butyl(diphenyl)silyl]oxy-pentanoat (I-433) (8,2 g) là dầu không màu. LCMS m/z 665,4 $(M+23)^+$.

Dung dịch của tert-butyl(2S)-2-[2-[tert-butoxycarbonyl(metyl)amino]etyl-metyl-carbamoyl]oxy-5-[tert-butyl(diphenyl)silyl]oxy-pentanoat (3,5 g, 5,44 mmol) trong THF (22 mL) được bổ sung TBAF (1 M, 10,89 mL, 2 đương lượng) ở nhiệt độ 25°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 0,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không để loại bỏ hầu hết THF, được pha loãng bằng dung dịch của NH_4Cl (40 mL) và được chiết

bằng EtOAc (30 mL x 2). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (40 mL x 2), sau đó, làm khô trên Na_2SO_4 và lọc và dịch lọc được cô trong chân không để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để thu được tert-butyl(2S)-2-[2-[tert-butoxycarbonyl(metyl)amino]etyl-metyl-carbamoyl]oxy-5-hydroxy-pentanoat (I-434) (3,4 g) là dầu không màu. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,75 - 5,03 (m, 1 H), 3,68 (br s, 2 H), 3,45 - 3,61 (m, 1 H), 3,09 - 3,44 (m, 2 H), 2,80 - 3,05 (m, 5 H), 1,84 - 2,00 (m, 2 H), 1,61 - 1,78 (m, 3 H), 1,39 - 1,48 (m, 18 H).

Dung dịch của tert-butyl (2S)-2-[2-[tert-butoxycarbonyl(metyl)amino]etyl-metyl-carbamoyl]oxy-5-hydroxy-pentanoat (2,9 g, 7,17 mmol) trong CH_2Cl_2 (25 mL) được bổ sung DMP (1,82 g, 4,30 mmol, 1,33 mL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 0,5 giờ và DMP bổ sung thêm (1,82 g, 4,30 mmol, 1,33 mL) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc và bánh lọc được rửa bằng CH_2Cl_2 (20 mL x 3). Dịch lọc được rửa bằng dung dịch hỗn hợp của $NaHCO_3$ (50 mL) và Na_2SO_3 (50 mL), separated và lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối (40 mL x 2), làm khô trên Na_2SO_4, lọc và dịch lọc được cô trong chân không để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để thu được tert-butyl (2S)-2-[2-[tert-butoxycarbonyl(metyl)amino]etyl-metyl-carbamoyl]oxy-5-oxo-pentanoat (I-435) (1,4 g, hiệu suất 49%) là dầu không màu.

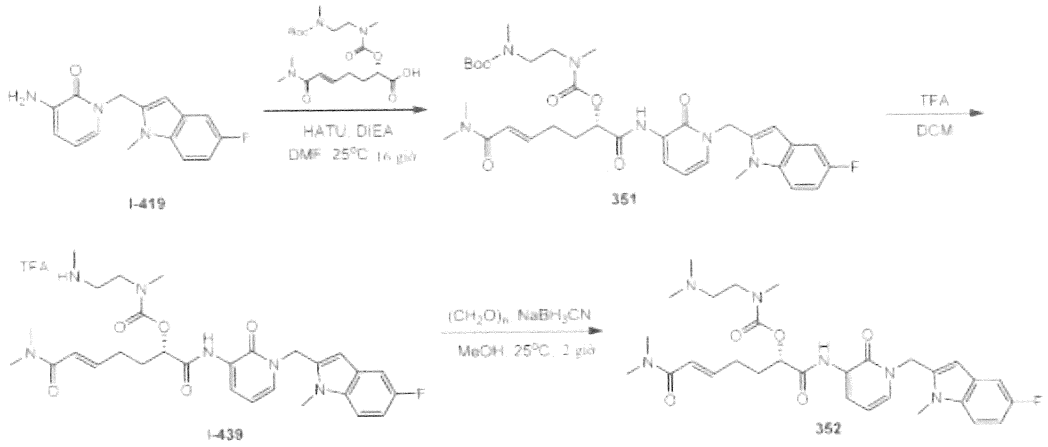
Dung dịch của 2-diisopropoxyphosphoryl-N,N-dimetyl-axetamit (786,59 mg, 3,13 mmol) trong THF (7 mL) được bổ sung t-BuOK (292,74 mg, 2,61 mmol) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 0,5 giờ. Sau đó, dung dịch của tert-butyl (2S)-2-[2-[tert-butoxycarbonyl(metyl)amino]etyl-metyl-carbamoyl]oxy-5-oxo-pentanoat (0,7 g, 1,74 mmol, 1 đương lượng) trong THF (4 mL) được bổ sung vào bình phản ứng ở trên ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 0,5 giờ. Hai mẻ song song của phản ứng được thiết lập. Hai mẻ song song của hỗn hợp được kết hợp và được rót vào trong dung dịch nước đá chứa NH_4Cl (60 mL), được chiết bằng EtOAc (50 mL x 3) và được tách. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa nước muối (70 mL), làm khô trên Na_2SO_4 và được lọc. Dịch lọc được cô trong chân không để thu được phần còn lại. Phần còn lại và sản phẩm thô

của thực nghiệm ban đầu được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để thu được tert-butyl (E,2S)-2-[2-[tert-butoxycarbonyl(metyl)amino]etyl-metyl-carbamoyl]oxy-7-(dimetylamino)-7-oxo-hept-5-enoat (I-436) (1,4 g, hiệu suất 85%) là dầu không màu. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,77 - 6,91 (m, 1 H), 6,29 (br dd, *J*=15,10, 6,79 Hz, 1 H), 4,81 - 4,97 (m, 1 H), 3,16 - 3,59 (m, 4 H), 3,07 (s, 3 H), 2,93 - 3,03 (m, 6 H), 2,90 (br s, 3 H), 2,33 (q, *J*=7,13 Hz, 2 H), 1,91 - 2,02 (m, 2 H), 1,40 - 1,51 (m, 18 H).

Dung dịch của tert-butyl (E,2S)-2-[2-[tert-butoxycarbonyl(metyl)amino]etyl-metyl-carbamoyl]oxy-7-(dimetylamino)-7-oxo-hept-5-enoat (1,5 g, 3,18 mmol) trong DCM (8 mL) được bổ sung TFA (13,20 g, 115,77 mmol, 8,57 mL) ở nhiệt độ 25°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không để thu được (E,2S)-7-(dimetylamino)-2-[metyl-[2-(metylamino)etyl]carbamoyl]oxy-7-oxo-hept-5-enoic acid (1,37 g, thô, muối TFA) là dầu màu đỏ nhạt. Hỗn hợp của tert-butyl (E,2S)-7-(dimetylamino)-2-[metyl-[2-(metylamino)etyl]carbamoyl]oxy-7-oxo-hept-5-enoat (1,37 g, TFA) và HCl/dioxan (8 M, 150,55 mL) được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 0,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không để thu được tert-butyl (E,2S)-7-(dimetylamino)-2-[metyl-[2-(metylamino)etyl]carbamoyl]oxy-7-oxo-hept-5-enoat (I-437) (1,15 g, HCl salt) là dầu màu đỏ nhạt. LCMS m/z 316,0 $(M+1)^+$.

Dung dịch của axit (E,2S)-7-(dimetylamino)-2-[metyl-[2-(metylamino)etyl] carbamoyl]oxy-7-oxo-hept-5-enoic (1,15 g, 3,27 mmol, HCl) trong CH_2Cl_2 (12 mL) được bổ sung Boc_2O (1,43 g, 6,54 mmol, 1,50 mL) và DIEA (844,90 mg, 6,54 mmol, 1,14 mL) ở nhiệt độ 25°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không, được pha loãng bằng K_2CO_3 (2N, 25 mL) và được chiết bằng EtOAc (30 mL). Pha nước được điều chỉnh đến độ pH=5 bằng dung dịch HCl (1 N), sau đó, được chiết bằng EtOAc (25 mL x 3), rửa bằng nước muối (40 mL x 2), làm khô bằng Na_2SO_4, lọc và cô trong chân không để thu được axit (E,2S)-2-[2-[tert-butoxycarbonyl(metyl)amino]etyl-metyl-carbamoyl]oxy-7-(dimetylamino)-7-oxo-hept-5-enoic (I-438) (1,17 g, hiệu suất 86%) là dầu màu vàng nhạt. LCMS m/z 414,1 $(M-1)^+$.

Ví dụ 48:



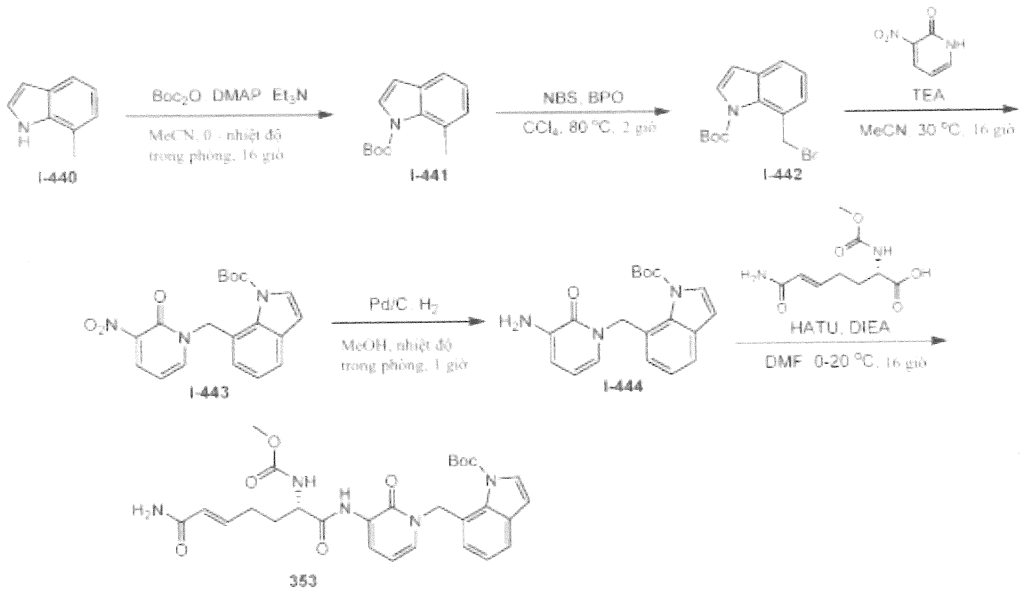
Dung dịch của 3-amino-1-[(5-flo-1-metyl-indol-2-yl)metyl]pyridin-2-on (110 mg, 405,47 umol) trong DMF (4 mL) được bổ sung axit (E,2S)-2-[2-[tert-butoxycarbonyl (metyl) amino]etyl-metyl-carbamoyl] oxy-7-(dimetylamino)-7-oxo-hept-5-enoic (336,93 mg, 810,94 umol), DIEA (262,02 mg, 2,03 mmol, 353,13 uL) và HATU (308,34 mg, 810,94 umol) ở nhiệt độ 25°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa (25 mL) và được chiết bằng EtOAc (15 mL x 3). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (25 mL), làm khô trên Na_2SO_4 và được cô trong chân không để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp TLC điều chế để thu được [(E,1S)-6-(dimetylamino)-1-[[1-[(5-flo-1-metyl-indol-2-yl)metyl]-2-oxo-3-pyridyl]carbamoyl]-6-oxo-hex-4-enyl]N-[2-[tert-butoxycarbonyl(metyl)amino]etyl]-N-metyl-carbamat (Hợp chất 351) (27 mg, hiệu suất 9%) là chất rắn màu xám. LCMS m/z 669,2 $(M+1)^+$.

Dung dịch của [(E,1S)-6-(dimetylamino)-1-[[1-[(5-flo-1-metyl-indol-2-yl) metyl]-2-oxo-3-pyridyl] carbamoyl]-6-oxo-hex-4-enyl]N-[2-[trt-butoxycarbonyl (metyl)amino]etyl]-N-metyl-carbamat (30 mg, 44,86 umol) trong DCM (2 mL) được bổ sung TFA (2,89 mg, 25,32 umol, 1,88 uL) ở nhiệt độ 25°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 1 giờ. Hỗn hợp được cô trong chân không để thu được [(E,1S)-6-(dimetylamino)-1-[[1-[(5-flo-1-metyl-indol-2-yl)metyl]-2-oxo-3-pyridyl]carbamoyl]-6-

oxo-hex-4-enyl]N-metyl-N-[2-(metylamino)etyl]carbamat (I-439) (35 mg, muối TFA) là dầu màu nâu nhạt.

Dung dịch của [(E,1S)-6-(dimetylamino)-1-[[1-[(5-flo-1-metyl-indol-2-yl) metyl]-2-oxo-3-pyridyl]carbamoyl]-6-oxo-hex-4-enyl]N-metyl-N-[2-(metylamino)etyl]carbamat (35 mg, 51,27 umol, TFA) trong MeOH (2 mL) được bổ sung TEA (5,19 mg, 51,27 umol, 7,14 uL) và paraformaldehyt (4 mg) ở nhiệt độ 25°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 1 giờ. $NaBH_3CN$ (6,44 mg, 102,54 umol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng cách bổ sung H_2O (5 mL) và được cô trong chân không để loại bỏ hầu hết MeOH. Sau đó, hỗn hợp được chiết bằng EtOAc (4 mL x 3) và lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (5 mL), làm khô trên Na_2SO_4 và được cô trong chân không để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được [(E,1S)-6-(dimetylamino)-1-[[1-[(5-flo-1-metyl-indol-2-yl)metyl]-2-oxo-3-pyridyl]carbamoyl]-6-oxo-hex-4-enyl]N-2-(dimetylamino)etyl]-N-metyl-carbamat (Hợp chất 352) (6,6 mg, hiệu suất 21%) là chất rắn màu trắng. LCMS m/z 583,2 $(M+1)^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,40 (br s, 1 H), 8,13-8,26 (m, 2 H), 7,45 (br d, *J*=3,53 Hz, 2 H), 7,25 (br d, *J*=8,82 Hz, 1 H), 6,93-7,03 (m, 1 H), 6,60-6,70 (m, 1 H), 6,31-6,44 (m, 2 H), 6,27 (br d, *J*=7,72 Hz, 1 H), 5,40 (br s, 2 H), 5,11 (br s, 1 H), 3,76 (s, 3 H), 2,98 (br s, 4 H), 2,83 (br s, 4 H), 2,38 (br d, *J*=6,17 Hz, 1 H), 2,25-2,34 (m, 2 H), 2,18 (br d, *J*=16,32 Hz, 6 H), 1,95 (br s, 2 H).

Ví dụ 49:



Dung dịch của 7-metyl-1H-indol (1,0 g, 7,62 mmol), DMAP (931 mg, 7,62 mmol,) và Et_3N (2,31 g, 22,9 mmol) trong MeCN (20 mL) được bổ sung Boc_2O (1,83 g, 8,38 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 16 giờ. Hỗn hợp được cô và phần còn lại được pha loãng bằng EtOAc (100 mL). Dung dịch tạo ra được rửa bằng HCl (20 mL, 1M), $NaHCO_3$ (20 mL, 1M) và nước muối (20 mL). Pha hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô trong chân không để thu được tert-butyl 7-metyl-1H-indol-1-carboxylat (I-441) (1,7 g) là dầu màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,52 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,19-7,08 (m, 2H), 6,53 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 2,65 (s, 3H), 1,64 (s, 9H).

Dung dịch của tert-butyl 7-metyl-1H-indol-1-carboxylat (800 mg, 3,46 mmol,) và BPO (83,8 mg, 0,346 mmol) trong CCl_4 (10 mL) được bổ sung NBS (615 mg, 3,46 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 2 giờ trong môi trường khí N_2. Hỗn hợp được cô và tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel để thu được tert-butyl 7-(bromometyl)-1H-indol-1-carboxylat (I-442) (1,1 g) là dầu màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,60-7,52 (m, 2H), 7,31-7,27 (m, 1H), 7,23-7,17 (m, 1H), 6,59 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 1,68 (s, 9H).

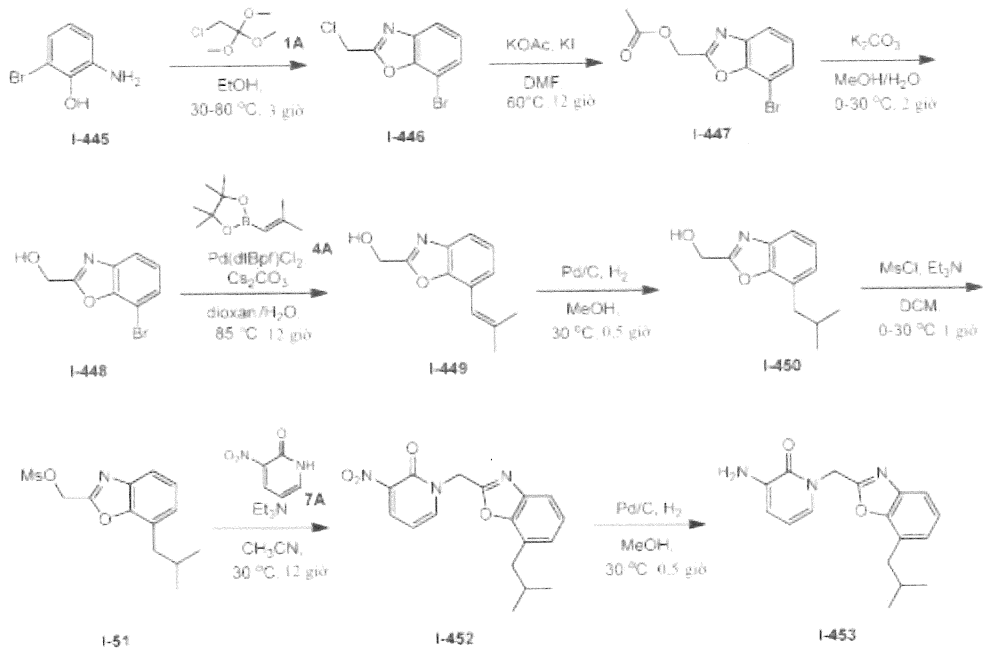
Dung dịch của 3-nitropyridin-2(1H)-on (150 mg, 1,07 mmol) và tert-butyl 7-(bromometyl)-1H-indol-1-carboxylat (332 mg, 1,07 mmol) trong DMF (5 mL) được bổ sung K2CO3 (444 mg, 3,21 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 30°C trong 16 giờ. Hỗn hợp được pha loãng bằng EtOAc (100 mL) và được rửa bằng nước muối (30 mL × 2). Pha hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô trong chân không. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp TLC điều chế để thu được tert-butyl tert-butyl 7-((3-nitro-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-1H-indol-1-carboxylat (I-443) (300 mg, hiệu suất 76%) là dầu màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,35 (dd, J = 7,8, 2,0 Hz, 1H), 7,67 (dd, J = 6,8, 2,0 Hz, 1H), 7,63-7,58 (m, 2H), 7,29 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,64 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 6,23 (dd, J = 7,6, 6,8 Hz, 1H), 5,77 (s, 2H), 1,60 (s, 9H).

Dung dịch của tert-butyl 7-((3-nitro-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-1H-indol-1-carboxylat (300 mg, 0,813 mmol) trong MeOH (10 mL) được bổ sung Pd/C ẩm (100 mg, độ tinh khiết 10%) trong môi trường khí N_2. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 0,25 giờ trong môi trường khí H_2 (15 psi). Hỗn hợp phản ứng được lọc và dịch lọc được cô để thu được tert-butyl 7-((3-amino-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-1H-indol-1-carboxylat (I-444) (300 mg) là dầu màu vàng.

Dung dịch của (S,E)-7-amino-2-((metoxycarbonyl)amino)-7-oxohept-5-enoic acid (100 mg, 0,434 mmol) và tert-butyl 7-((3-amino-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-1H-indol-1-carboxylat (147 mg, 0,434 mmol) trong DMF (2 mL) được bổ sung HATU (248 mg, 652 mmol) và DIPEA (168 mg, 1,30 mmol) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 16 giờ. Dung dịch tạo ra được cô và tinh chế bằng phương pháp TLC điều chế và phương pháp HPLC điều chế để thu được (S,E)-tert-butyl 7-((3-(7-amino-2-((metoxycarbonyl)amino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-1H-indol-1-carboxylat (Hợp chất 353) (6,6 mg, hiệu suất 2%) là chất rắn màu trắng. LCMS m/z 552,2 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,28 (s, 1H), 8,26 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,78-7,68 (m, 2H), 7,55 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,33 (br. s., 1H), 7,18 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,88 (br. s., 1H), 6,74 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,62-6,53 (m, 1H), 6,31 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 5,84 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 5,63-5,51 (m, 2H), 4,24-

4,13 (m, 1H), 3,55 (s, 3H), 2,23-2,12 (m, 2H), 1,91-1,80 (m, 1H), 1,73-1,65 (m, 1H), 1,59 (s, 9H).

Tổng hợp hợp chất trung gian I-453:



Dung dịch của 2-amino-6-bromo-phenol (5,00 g, 26,6 mmol) trong EtOH (10 mL) được bổ sung từng giọt 2-clo-1,1,1-trimetoxyetan (4,32 g, 27,9 mmol) ở nhiệt độ 30°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 3 giờ và được cô để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel để thu được 7-bromo-2-(clometyl)benzo[d]oxazol (I-446) (6,10 g, hiệu suất 93%) là dầu màu vàng.

Dung dịch của 7-bromo-2-(clometyl)benzo[d]oxazol (3,50 g, 14,2 mmol) trong DMF (20 mL) được bổ sung KOAc (2,09 g, 21,3 mmol) và KI (236 mg, 1,42 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong 12 giờ. Hỗn hợp được pha loãng bằng EtOAc (40 mL) và nước muối (50 mL). Lớp hữu cơ được cô trong chân không để thu được (7-bromobenzo[d]oxazol-2-yl)metyl axetat (I-447) (3,70 g, hiệu suất 96%) là dầu màu vàng.

Dung dịch của (7-bromobenzo[d]oxazol-2-yl)metyl axetat (4,00 g, 14,8 mmol) trong MeOH (36 mL) và H_2O (4 mL) được bổ sung K_2CO_3 (4,91 g, 35,5 mmol) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 30°C trong 2 giờ. Huyền phù tạo ra được lọc và dịch lọc được cô để thu được (7-bromobenzo[d]oxazol-2-yl)metanol (I-448) (3,10 g, hiệu suất 92%) là chất rắn màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,66 (dd, J = 8,0, 1,2 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,24 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 4,98 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 3,60-3,50 (s, 1H).

Dung dịch của (7-bromobenzo[d]oxazol-2-yl)metanol (2,90 g, 12,7 mmol) và 4,4,5,5-tetrametyl-2-(2-metylprop-1-en-1-yl)-1,3,2-dioxaborolan (4,63 g, 25,4 mmol) trong dioxan (40 mL) và H_2O (8 mL) được bổ sung Cs_2CO_3 (7,46 g, 22,9 mmol) và ditert-butyl(xyclopentyl)phosphan;diclopaladi;sắt (829 mg, 1,27 mmol,). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 85°C trong 12 giờ và cô. Phần còn lại được tinh chế by silica gel chromatograophy để thu được (7-(2-metylprop-1-en-1-yl)benzo[d]oxazol-2-yl)metanol (I-449) (3,00 g) là dầu màu đỏ.

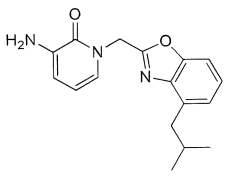
Dung dịch của (7-(2-metylprop-1-en-1-yl)benzo[d]oxazol-2-yl)metanol (1,00 g, 4,92 mmol) trong MeOH (20 mL) được bổ sung Pd/C (400 mg, độ tinh khiết 10%) trong môi trường khí N_2. Huyền phù được khử khí trong chân không và được làm sạch bằng H_2 ba lần. Hỗn hợp được khuấy trong môi trường khí H_2 (15 psi) ở nhiệt độ 30°C trong 30 phút. Huyền phù tạo ra được lọc và dịch lọc được cô để thu được (7-isobutylbenzo[d]oxazol-2-yl)metanol (I-450) (1,00 g) là dầu màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,58 (dd, J = 7,6, 0,8 Hz, 1H), 7,31-7,28 (m, 1H), 7,15 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,96 (s, 2H), 3,27 (s, 1H), 2,78 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 2,16-2,06 (m, 1H), 0,97 (d, J = 6,4 Hz, 6H).

Dung dịch của (7-isobutylbenzo[d]oxazol-2-yl)metanol (1,00 g, 4,87 mmol) trong DCM (10 mL) được bổ sung Et_3N (986 mg, 9,74 mmol) và MsCl (660 mg, 5,76 mmol) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 30°C trong 1 giờ và được cô để thu được (7-isobutylbenzo[d]oxazol-2-yl)metyl metansulfonat (I-451) (900 mg, hiệu suất 65%) là dầu màu vàng.

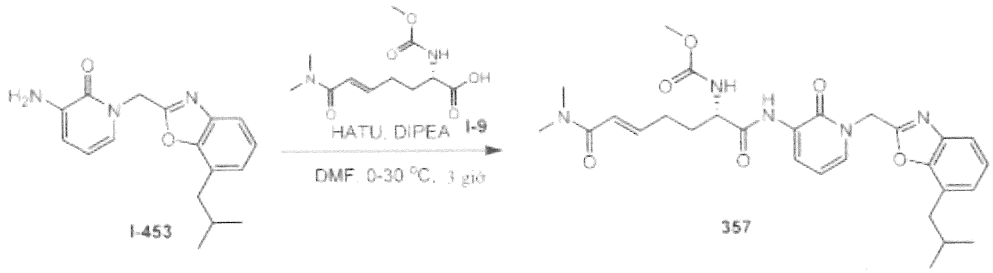
Dung dịch của (7-isobutylbenzo[d]oxazol-2-yl)metyl metansulfonat (900 mg, 3,18 mmol) và 3-nitropyridin-2(1H)-on (668 mg, 4,77 mmol) trong CH_3CN (10 mL) được bổ sung Et_3N (644 mg, 6,36 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 30°C trong 12 giờ và cô. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel để thu được 1-((7-isobutylbenzo[d]oxazol-2-yl)metyl)-3-nitropyridin-2(1H)-on (I-452) (300 mg, hiệu suất 29%) là chất rắn màu vàng.

Dung dịch của 1-((7-isobutylbenzo[d]oxazol-2-yl)metyl)-3-nitropyridin-2(1H)-on (300 mg, 917 µmol) trong MeOH (10 mL) được bổ sung Pd/C (100 mg, độ tinh khiết 10%) trong môi trường khí N_2. Huyền phù được khử khí trong chân không và được làm sạch bằng H_2 ba lần. Hỗn hợp được khuấy trong môi trường khí H_2 (15 psi) ở nhiệt độ 30°C trong 0,5 giờ. Huyền phù tạo ra được lọc và dịch lọc được cô để thu được 3-amino-1-((7-isobutylbenzo[d]oxazol-2-yl)metyl)pyridin-2(1H)-on (I-453) (220 mg, hiệu suất 81%) là dầu màu vàng.

Hợp chất trung gian sau được điều chế theo các quy trình được mô tả trong quy trình tổng hợp I-453 sử dụng các chất phản ứng thích hợp.

Hợp chất	Công thức cấu trúc	Dữ liệu LCMS
I-454		LCMS m/z 298,0 $(M+1)^+$

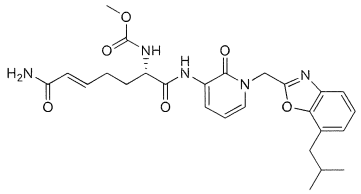
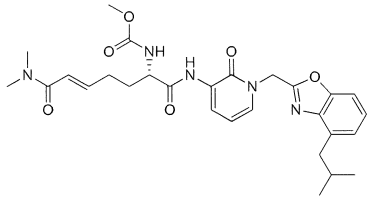
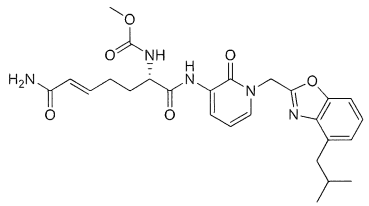
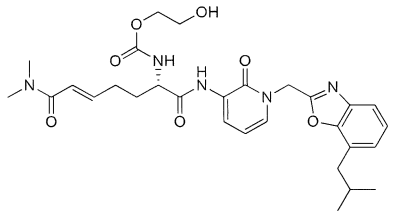
Ví dụ 50:



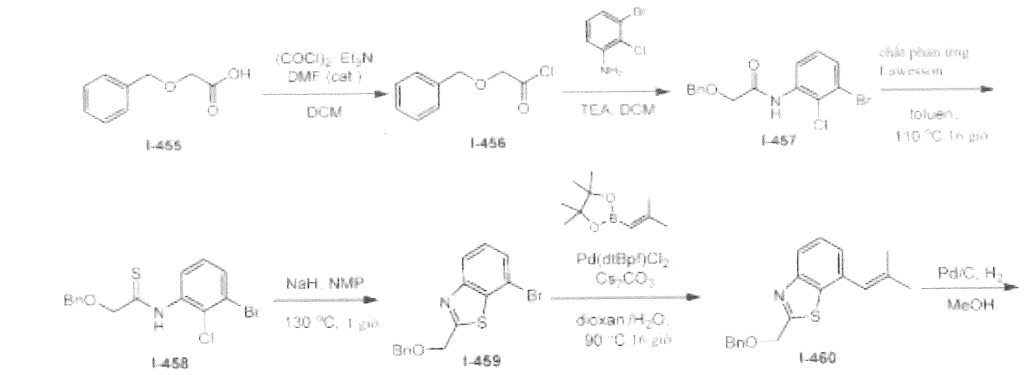
Dung dịch của 3-amino-1-((7-isobutylbenzo[d]oxazol-2-yl)metyl)pyridin-2(1H)-on (110 mg, 370 µmol) và axit (S,E)-7-(dimetylamino)-2-((metoxycarbonyl)amino)-7-oxohept-5-enoic (191 mg, 740 µmol) trong DMF (3 mL) được bổ sung DIPEA (143 mg, 1,11 mmol) và HATU (352 mg, 925 µmol) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 30°C trong 3 giờ. Dung dịch tạo ra được pha loãng bằng EtOAc (30 mL) và được rửa bằng nước muối (20 mL × 2). Pha hữu cơ được cô trong chân không để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế và phương pháp TLC điều chế để thu được (S,E)-metyl (7-(dimetylamino)-1-((1-((7-isobutylbenzo[d]oxazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat (Hợp chất 357) (15,0 mg, hiệu suất 7%) là chất rắn màu trắng. LCMS m/z 538,1 $(M+1)^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,28 (s, 1H), 8,28 (dd, J = 7,2, 1,6 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,61 (dd, J = 6,8, 1,6 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,27 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 6,64-6,55 (m, 1H), 6,43-6,33 (m, 2H), 5,51 (s, 2H), 4,23-4,13 (m, 1H), 3,53 (s, 3H), 2,98 (s, 3H), 2,83 (s, 3H), 2,70 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 2,30-2,14 (m, 2H), 2,08-1,94 (m, 1H), 1,92-1,80 (m, 1H), 1,77-1,64 (m, 1H), 0,87 (d, J = 6,4 Hz, 6H).

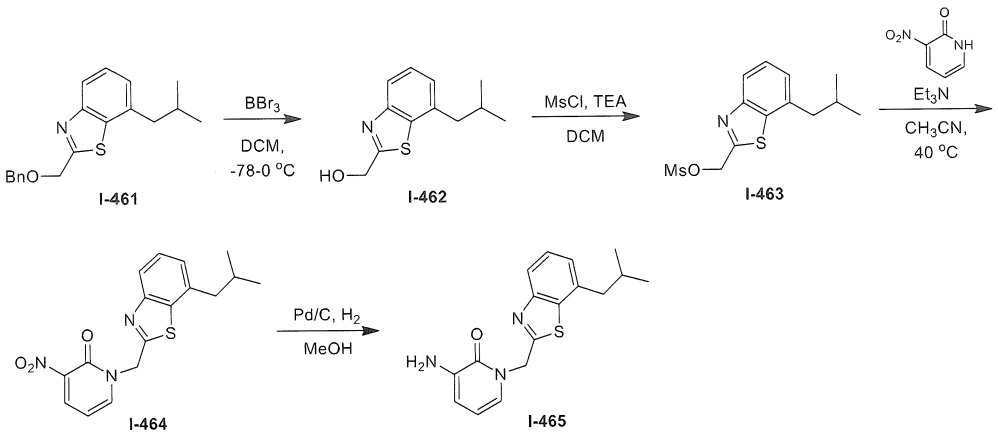
Các hợp chất sau được điều chế theo các quy trình được mô tả trong ví dụ 50 sử dụng các hợp chất trung gian thích hợp.

Hợp chất	Công thức cấu trúc	Dữ liệu LCMS

359		LCMS m/z 510,0 $(M+1)^+$
360		LCMS m/z 538,2 $(M+1)^+$
361		LCMS m/z 510,2 $(M+1)^+$
362		LCMS m/z 568,1 $(M+1)^+$

Tổng hợp hợp chất trung gian I-465:





Dung dịch của axit 2-benzyloxyaxetic (25,0 g, 150 mmol) và DMF (219 mg, 3,01 mmol) trong DCM (250 mL) được bổ sung $(COCl)_2$ (28,64 g, 225 mmol) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 2 giờ. Dung dịch tạo ra được cô dưới áp suất giảm ở nhiệt độ 20°C để thu được 2-benzyloxyaxetyl clorua (I-456) (60,0 g, thô, hai mẻ) là dầu không màu which được sử dụng trong bước tiếp theo không cần tinh chế thêm.

Dung dịch của 3-bromo-2-clo-anilin (17,5 g, 84,7 mmol) và Et_3N (17,1 g, 169 mmol) trong DCM (50 mL) được bổ sung 2-(benzyloxy)axetyl clorua (29,6 g, 144 mmol) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 16 giờ. Dung dịch tạo ra được làm dừng bằng nước đá (100 mL) ở nhiệt độ 0°C, và được chiết bằng DCM (300 mL × 3). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng axit xitric dung dịch (10%, 300 mL × 2) và nước

muối (300 mL × 2). Pha hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được 2-(benzyloxy)-N-(3-bromo-2-clophenyl)axetamit (I-457) (80,0 g, thô, hai mẻ), hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo không cần tinh chế thêm. LCMS m/z 353,9, 355,9 $(M+1)^+$.

Dung dịch của 2-(benzyloxy)-N-(3-bromo-2-clophenyl)axetamit (40,0 g, 112 mmol) trong toluen (500 mL) được bổ sung 2,4-bis(4-metoxyphenyl)-2,4-dithioxo-1,3,2,4dithiadiphosphetan (41,0 g, 101 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 110°C trong 16 giờ. Huyền phù tạo ra được lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để thu được 2-(benzyloxy)-N-(3-bromo-2- clophenyl)etanthioamit (I-458) (52,0 g) là chất rắn màu xanh. LCMS m/z 371,8 $(M+1)^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,48 (s, 1H), 8,91 (dd, J = 8,0, 1,2 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 8,0, 1,2 Hz, 1H), 7,42-7,34 (m, 5H), 7,23 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,52 (s, 2H).

Dung dịch của 2-(benzyloxy)-N-(3-bromo-2-clophenyl)etanthioamit (42,0 g, 113 mmol) trong NMP (400 mL) được bổ sung NaH (5,89 g, 147 mmol) ở nhiệt độ 20°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 130°C trong 1 giờ. Dung dịch tạo ra được pha loãng bằng nước (800 mL) và được chiết bằng EtOAc (800 mL × 3). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (800 mL × 4), làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để thu được 2-((benzyloxy)metyl)-7-bromobenzo[d]thiazol (I-459) (26,0 g, hiệu suất 69%) là dầu màu nâu. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,94 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,45-7,33 (m, 6H), 4,94 (s, 2H), 4,75 (s, 2H).

Dung dịch của 2-((benzyloxy)metyl)-7-bromobenzo[d]thiazol (6,80 g, 20,3 mmol), 4,4,5,5-tetrametyl-2-(2-metylprop-1-enyl)-1,3,2-dioxaborolan (9,26 g, 50,88 mmol) và Cs_2CO_3 (13,3 g, 40,7 mmol) trong dioxan (100 mL)/H_2O (10,0 mL) được bổ sung ditert-butyl(xyclopentyl)phosphan;diclopaladi;sắt (1,33 g, 2,03 mmol) trong môi trường khí N_2. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 90°C trong 16 giờ. Dung dịch tạo ra được pha loãng bằng nước (200 mL) và được chiết bằng EtOAc (300 mL × 3). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (300 mL × 2), làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô dưới áp suất giảm để

thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để thu được 2-((benzyloxy)metyl)-7-(2-metylprop-1-en-1-yl)benzo[d]thiazol (I-460) (3,80 g, hiệu suất 60%) là dầu màu vàng. LCMS m/z 310,1 $(M+1)^+$.

Dung dịch của 2-((benzyloxy)metyl)-7-(2-metylprop-1-en-1-yl)benzo[d]thiazol (3,80 g, 12,3 mmol) trong MeOH (40 mL) được bổ sung Pd/C (400 mg, 12,3 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 2 ngày trong môi trường khí H_2 (15 psi). Hỗn hợp phản ứng được lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được 2-((benzyloxy)-metyl)-7-isobutylbenzo[d]thiazol (I-461) (3,50 g, hiệu suất 91%) là dầu màu vàng. LCMS m/z 312,0 $(M+1)^+$.

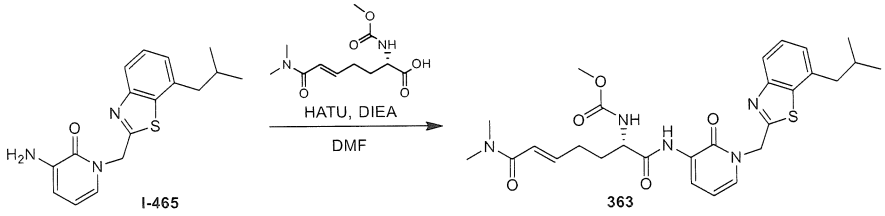
Dung dịch của 2-((benzyloxy)metyl)-7-isobutylbenzo[d]thiazol (3,50 g, 11,24 mmol) trong DCM (40 mL) được bổ sung BBr_3 (5,63 g, 22,48 mmol) ở nhiệt độ -78°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong 1,5 giờ trong môi trường khí N_2. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng nước (20 mL) ở nhiệt độ -78°C, và được chiết bằng EtOAc (30 mL × 3). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa (30 mL × 2), rửa bằng nước muối (30 mL × 2) và làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để thu được (7-isobutylbenzo[d]thiazol-2-yl)-metanol (I-462) (2,00 g, hiệu suất 80%) là dầu màu vàng. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,85 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,42 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 5,08 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 3,18-3,12 (m, 1H), 2,74 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 2,17-2,08 (m, 1H), 0,96 (d, J = 6,4 Hz, 6H).

Dung dịch của (7-isobutylbenzo[d]thiazol-2-yl)metanol (2,00 g, 9,04 mmol) và TEA (1,83 g, 18,08 mmol) trong DCM (30,0 mL) được bổ sung MsCl (1,55 g, 13,56 mmol) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 1,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước muối (20 mL) và được chiết bằng DCM (30 mL × 3). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được 3,00 g (7-isobutylbenzo[d]thiazol-2-yl)metyl metansulfonat (I-463) mà nó được sử dụng trong bước tiếp theo không cần tinh chế thêm.

Dung dịch của Et_3N (1,83 g, 18,0 mmol) và 3-nitro-1H-pyridin-2-on (1,90 g, 13,5 mmol) trong MeCN (40 mL) được bổ sung (7-isobutylbenzo[d]thiazol-2-yl)metyl metansulfonat (3,00 g, 9,02 mmol) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (60 mL) và được chiết bằng EtOAc (80 mL × 3). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (80 mL × 2), làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế phương pháp TLC điều chế để thu được 1-((7-isobutylbenzo[d]thiazol-2-yl)metyl)-3-nitropyridin-2(1H)-on (I-464) (900 mg, hiệu suất 29%) là dầu màu vàng. LCMS m/z 305,1 $(M+1)^+$.

Dung dịch của 1-((7-isobutylbenzo[d]thiazol-2-yl)metyl)-3-nitropyridin-2(1H)-on (900 mg, 2,62 mmol) trong MeOH (20 mL) được bổ sung Pd/C (100 mg, 2,62 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 0,5 giờ trong môi trường khí H_2 (15 psi). Hỗn hợp phản ứng được lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để thu được 3-amino-1-((7-isobutylbenzo[d]thiazol-2-yl)metyl)pyridin-2(1H)-on (I-465) (780 mg, hiệu suất 95%) là dầu màu vàng. LCMS m/z 314,0 $(M+1)^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,87 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,42 (t, J=7,6 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,96 (dd, J = 6,8, 1,6 Hz, 1H), 6,56 (dd, J = 7,2, 1,6 Hz, 1H), 6,13 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 5,55 (s, 2H), 4,32-4,26 (m, 2H), 2,69 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 2,13-2,06 (m, 1H), 0,92 (d, J = 6,4 Hz, 6H).

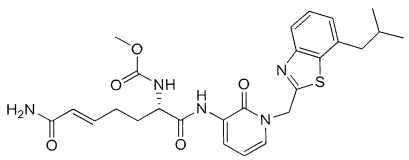
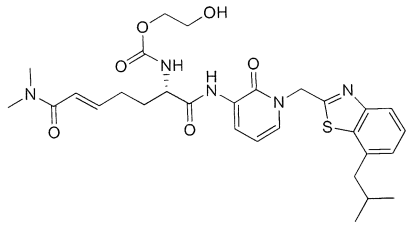
Ví dụ 51:



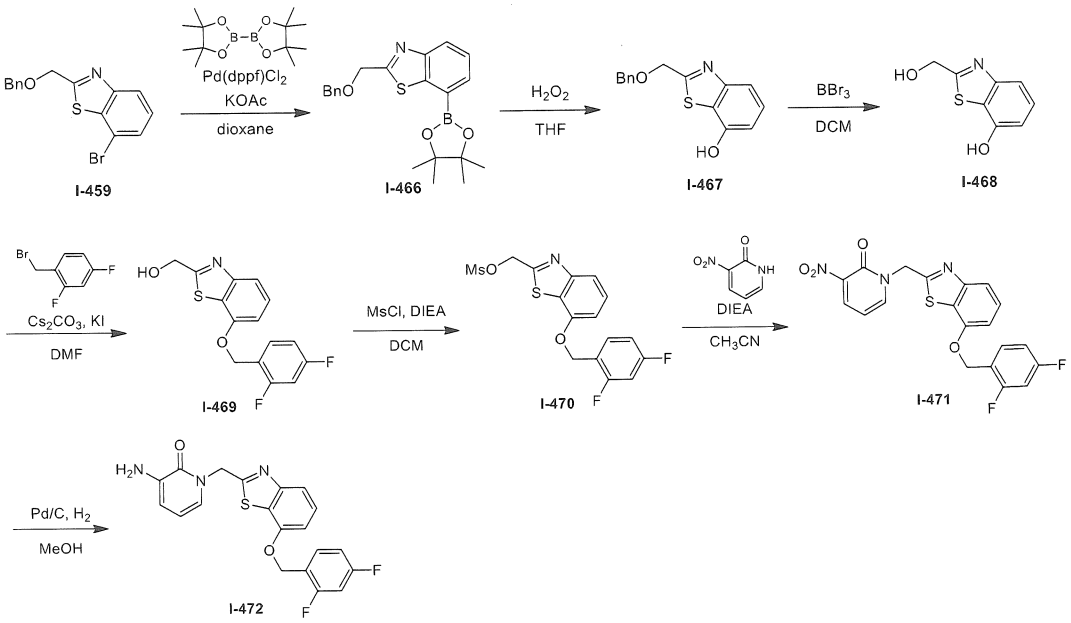
Dung dịch của axit (S,E)-7-(dimetylamino)-2-((metoxycarbonyl)amino)-7-oxohept-5-enoic (124 mg, 479 μmol) và 3-amino-1-((7-isobutylbenzo[d]thiazol-2-yl)metyl)pyridin-2(1H)-on (100 mg, 319 μmol) trong DMF (3 mL) được bổ sung HATU (146 mg, 383 μmol)

và DIPEA (124 mg, 957 μmol, 167 μL) ở nhiệt độ 0°C. Dung dịch được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 16 giờ. Dung dịch tạo ra được cô dưới áp suất giảm để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được (S,E)-metyl (7-(dimetylamino)-1-((1-((7-isobutylbenzo[d]thiazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat (Hợp chất 363) (16,6 mg, hiệu suất 9%) là chất rắn màu trắng. LCMS m/z 554,4 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,34 (s, 1H), 8,28 (dd, J = 7,4, 1,6 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,64 (dd, J = 6,8, 1,6 Hz, 1H), 7,45 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,66-6,56 (m, 1H), 6,42-6,34 (m, 2H), 5,67-5,55 (m, 2H), 4,26-4,16 (m, 1H), 3,55 (s, 3H), 2,98 (s, 3H), 2,83 (s, 3H), 2,67 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 2,30-2,16 (m, 2H), 2,06-1,96 (m, 1H), 1,92-1,80 (m, 1H), 1,79-1,63 (m, 1H), 0,87 (d, J = 6,8 Hz, 6H).

Các hợp chất sau được điều chế theo các quy trình được mô tả trong ví dụ tổng hợp 51 sử dụng các chất phản ứng thích hợp.

Hợp chất	Công thức cấu trúc	Dữ liệu LCMS
364		LCMS m/z 526,4 $(M+1)^+$
365		LCMS m/z 584,4 $(M+1)^+$

Tổng hợp hợp chất trung gian I-472:



Hỗn hợp của 2-((benzyloxy)metyl)-7-bromobenzo[d]thiazol (3 g, 8,9 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametyl-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan) (3,4 g, 13,5 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (656 mg, 897 µmol), KOAc (1,8 g, 17,9 mmol) trong dioxan (20 mL) được khử khí và được làm sạch bằng N_2 trong 3 lần. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 90°C trong 2 giờ trong môi trường khí N_2. Dung dịch tạo ra được cô trong chân không để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để thu được 2-((benzyloxy)metyl)-7-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzo[d]thiazol (I-466) (3,1 g) là dầu màu vàng. LCMS m/z 382 $(M+1)^+$.

Dung dịch của 2-((benzyloxy)metyl)-7-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2–dioxaborolan-2-yl)benzo[d]thiazol (3,1 g, 8,1 mmol) trong THF (30 mL) được bổ sung H_2O_2 (9,2 g, 81,3 mmol, 7,8 mL, độ tinh khiết 30%) từng giọt ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 35°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng saturated $NaHSO_3$ (50 mL) và được khuấy ở nhiệt độ 35°C trong 30 phút. Dung dịch tạo ra được chiết bằng DCM (50 mL × 3). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (50 mL), làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô trong chân không để thu được 2-((benzyloxy)metyl) benzo[d]thiazol-7-ol (I-467) (2,6 g) là chất rắn màu trắng. LCMS m/z 272,1 $(M+1)^+$.

Dung dịch của 2-((benzyloxy)metyl)benzo[d]thiazol-7-ol (2,1 g, 7,6 mmol) trong DCM (20 mL) được bổ sung dung dịch của BBr_3 (2,8 g, 11,3 mmol) trong DCM (5 mL) ở nhiệt độ -78°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ -78 °C trong 2 giờ. Dung dịch tạo ra được làm dừng bằng nước (20 mL) ở nhiệt độ -78°C và được chiết bằng $EtOAc$ (50 mL × 3). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4 khan và được cô dưới áp suất giảm để thu được phần còn lại 1. Pha nước được cô trong chân không để thu được phần còn lại 2. Phần còn lại 1 và phần còn lại 2 được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để thu được 2-(hydroxymetyl)benzo[d]thiazol-7-ol (I-468) (400 mg) là chất rắn màu vàng. LCMS m/z 182 $(M+1)^+$.

Dung dịch của 2-(hydroxymetyl)benzo[d]thiazol-7-ol (300 mg, 1,7 mmol) và 1-(bromometyl)-2,4-diflobenzen (446 mg, 2,2 mmol) trong DMF (5 mL) được bổ sung Cs_2CO_3 (1,1 g, 3,3 mmol) và KI (275 mg, 1,7 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 30°C trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (10 mL) và được chiết bằng $EtOAc$ (10 mL × 3). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (10 mL), làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để thu được (7-((2,4-diflobenzyl)oxy)benzo[d]thiazol-2-yl)metanol (I-469) (600 mg) là dầu màu vàng. LCMS m/z 308 $(M+1)^+$.

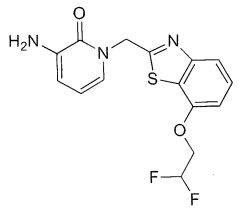
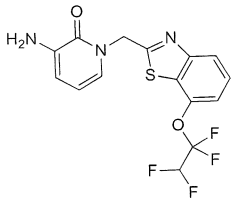
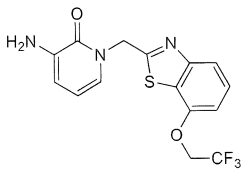
Dung dịch của (7-((2,4-diflobenzyl)oxy)benzo[d]thiazol-2-yl)metanol (400 mg, 1,3 mmol) trong DCM (5 mL) được bổ sung DIPEA (336 mg, 2,6 mmol) và MsCl (194 mg, 1,69 mmol) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 30°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng nước (10 mL) ở nhiệt độ 0°C, và được chiết bằng DCM (10 mL × 3). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (10 mL), làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được (7-((2,4-diflobenzyl)oxy)benzo[d]thiazol-2-yl)metyl metansulfonat (I-470) (260 mg) là dầu màu nâu. LCMS m/z 386 $(M+1)^+$.

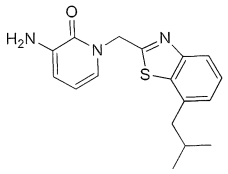
Dung dịch của (7-((2,4-diflobenzyl)oxy)benzo[d]thiazol-2-yl)metyl metansulfonat (260 mg, 674 µmol) trong CH_3CN (4 mL) được bổ sung 3-nitropyridin-2(1H)-on (123 mg, 877 µmol) và DIPEA (174 mg, 1,4 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 30°C trong 12

giờ. Hỗn hợp được cô dưới áp suất giảm để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để thu được 1-((7-((2,4-diflobenzyl)oxy)benzo[d]thiazol-2-yl)metyl)-3-nitropyridin-2(1H)-on (I-471) (300 mg) là chất rắn màu vàng. LCMS m/z 430 $(M+1)^+$.

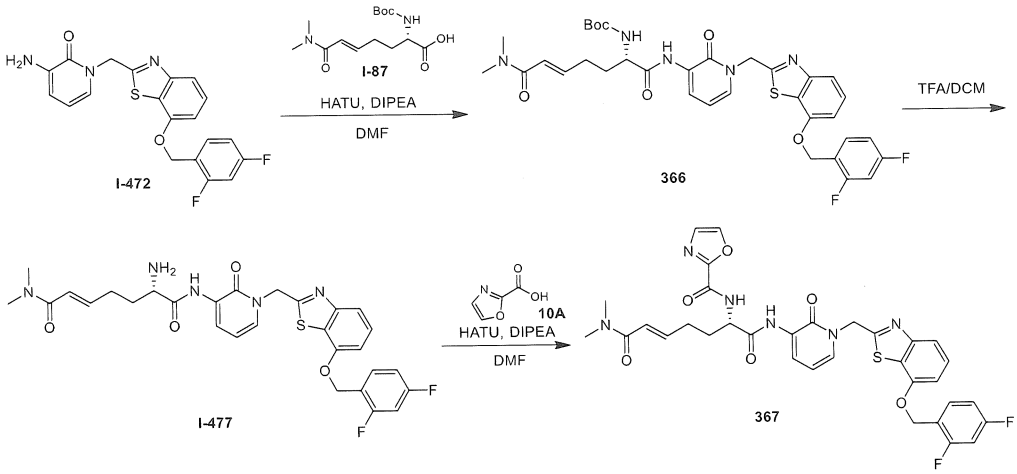
Dung dịch của 1-((7-((2,4-diflobenzyl)oxy)benzo[d]thiazol-2-yl)metyl)-3-nitropyridin-2(1H)-on (300 mg, 698,6 μmol) trong MeOH (10 mL) được bổ sung Pd/C (10%, 30 mg) trong môi trường khí N_2. Huyền phù được khử khí trong chân không và được làm sạch bằng H_2 ba lần. Hỗn hợp được khuấy trong môi trường khí H_2 (15 psi) ở nhiệt độ 30°C trong 20 phút. Huyền phù tạo ra được lọc và dịch lọc được cô để thu được 3-amino-1-((7-((2,4-diflobenzyl)oxy)benzo[d]thiazol-2-yl)metyl)pyridin-2(1H)-on (I-472) (120 mg) là chất rắn màu vàng. LCMS m/z 400 $(M+1)^+$.

Các hợp chất trung gian sau được điều chế theo các quy trình được mô tả trong quy trình tổng hợp I-472 sử dụng các chất phản ứng thích hợp.

Hợp chất	Công thức cấu trúc	Dữ liệu LCMS
I-473		LCMS m/z 338,0 $(M+1)^+$
I-474		LCMS m/z 373,9 $(M+1)^+$
I-475		LCMS m/z 356,1 $(M+1)^+$

I-476		LCMS m/z 314,0 $(M+1)^+$

Ví dụ 52:

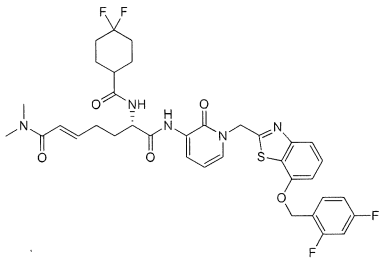
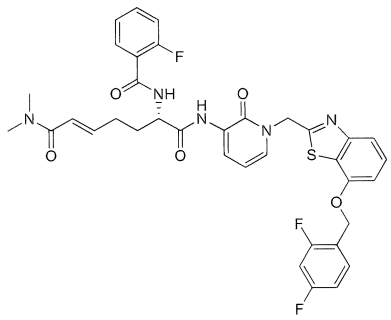
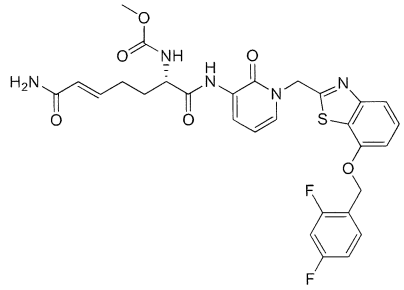
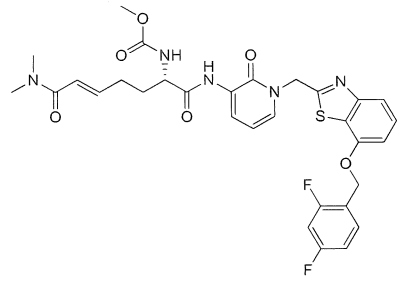


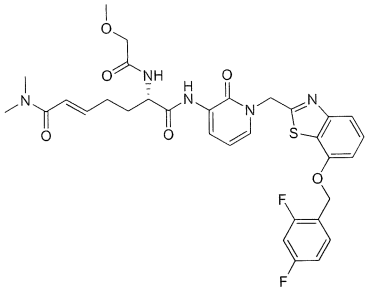
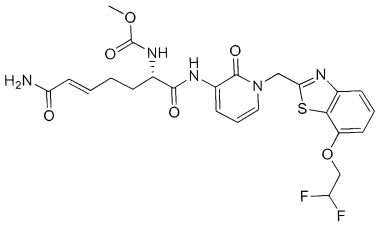
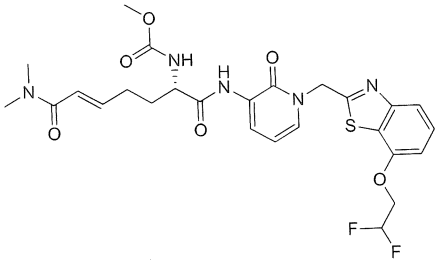
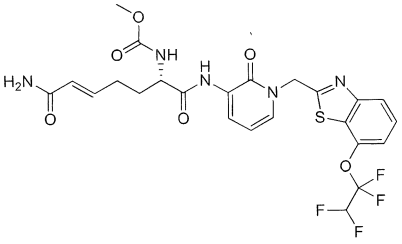
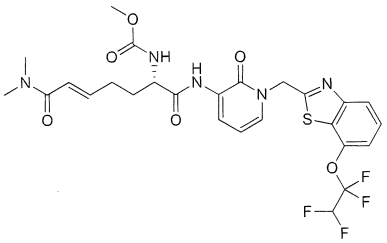
Dung dịch của 3-amino-1-((7-((2,4-diflobenzyl)oxy benzo[d]thiazol-2-yl) metyl)pyridin-2(1H)-on (130 mg, 293 µmol) và axit (S,E)-2-((tert-butoxycarbonyl) amino)-7-(dimetylamino)-7-oxohept-5-enoic (176 mg, 586 µmol) trong DMF (3 mL) được bổ sung HATU (223 mg, 586 µmol) và DIPEA (113 mg, 878 µmol) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 30°C trong 12 giờ. Hỗn hợp được pha loãng bằng nước (15 mL) và được chiết bằng EtOAc (10 mL × 3). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (10 mL × 3), làm khô trên Na_2SO_4 khan, và được cô trong chân không để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp TLC điều chế và phương pháp HPLC điều chế để thu được (S,E)-tert-butyl (1-((1-((7-((2,4-diflobenzyl)oxy)benzo[d]thiazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat (Hợp chất 366) (18 mg) là chất rắn màu trắng. LCMS m/z 682,2 $(M+1)^+$.

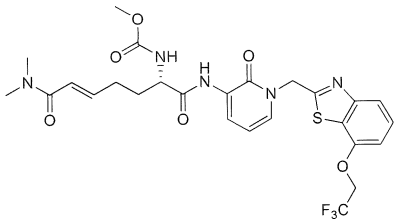
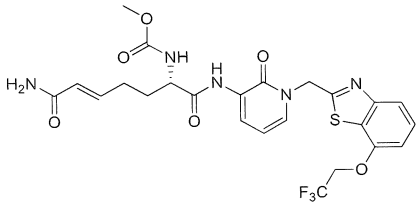
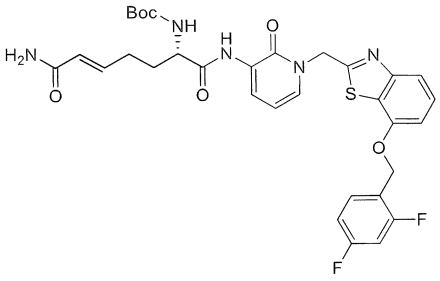
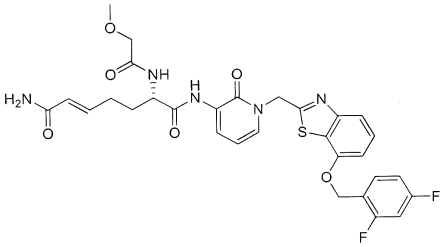
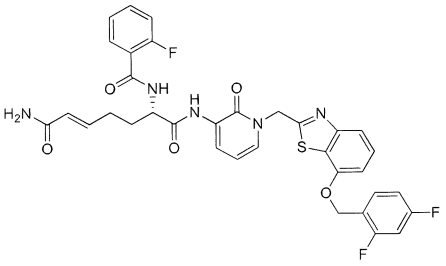
Dung dịch của (S,E)-tert-butyl (1-((1-((7-((2,4-diflobenzyl)oxy)benzo[d] thiazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat (73 mg, 107 µmol) trong DCM (3 mL) được bổ sung TFA (1,5 g, 13,5 mmol, 1,00 mL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 1 giờ. Hỗn hợp được cô trong chân không để thu được (S,E)-6-amino-N7-(1-((7-((2,4-diflobenzyl) oxy)benzo[d]thiazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)-N1,N1-dimetylhept-2-enediamit (I-477) (62 mg) là dầu màu nâu. LCMS m/z 582,2 $(M+1)^+$.

Dung dịch của axit oxazol-2-carboxylic (18 mg, 160 µmol) trong DMF (2 mL) được bổ sung HATU (81 mg, 213 µmol), DIPEA (41 mg, 320 µmol) và (S,E)-6-amino-N7-(1-((7-((2,4-diflobenzyl)oxy)benzo[d]thiazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)-N1,N1-dimetylhept-2-enediamit (62 mg, 106 µmol) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 30°C trong 2 giờ. Hỗn hợp được cô và phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được (S,E)-N7-(1-((7-((2,4-diflobenzyl)oxy)benzo[d]thiazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)-N1,N1-dimetyl-6-(oxazol-2-carboxamido)hept-2-enediamit (Hợp chất 367) (39 mg) là chất rắn màu xanh nhạt. LCMS m/z 677,1 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,51 (s, 1H), 9,27 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,26 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,68-7,57 (m, 3H), 7,52-7,43 (m, 2H), 7,37-7,27 (m, 1H), 7,30-7,12 (m, 2H), 6,66-6,59 (m, 1H), 6,39-6,36 (m, 2H), 5,59 (s, 2H), 5,31 (s, 2H), 4,72-4,64 (m, 1H), 2,96 (s, 3H), 2,82 (s, 3H), 2,35-2,16 (m, 2H), 2,06-1,91 (m, 2H).

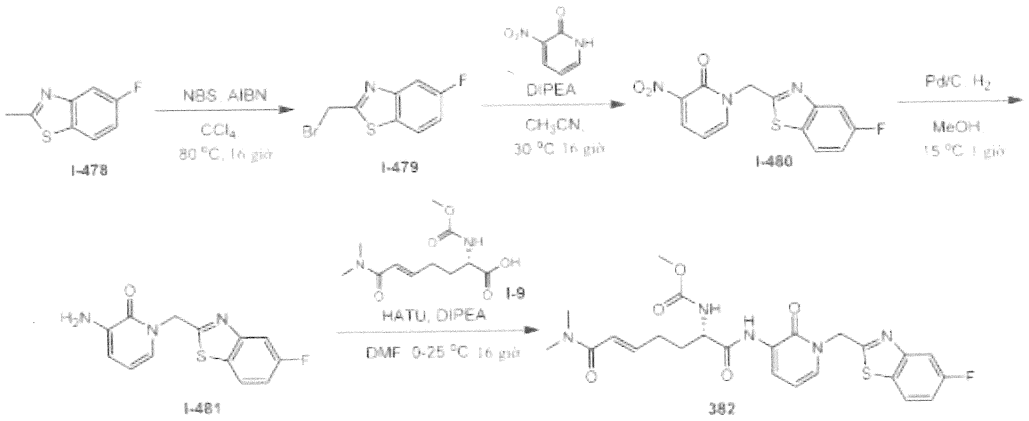
Các hợp chất sau được điều chế theo các quy trình được mô tả trong ví dụ 52 sử dụng các hợp chất trung gian thích hợp.

Hợp chất	Công thức cấu trúc	Dữ liệu LCMS
368		LCMS m/z 728,2 $(M+1)^+$
369		LCMS m/z 704,2 $(M+1)^+$
370		LCMS m/z 612,2 $(M+1)^+$
371		LCMS m/z 640,2 $(M+1)^+$

372		LCMS m/z 654,2 $(M+1)^+$.
373		LCMS m/z 550,1 $(M+1)^+$
374		LCMS m/z 578,2 $(M+1)^+$
375		LCMS m/z 586,2 $(M+1)^+$.
376		LCMS m/z 614,1 $(M+1)^+$

377		LCMS m/z 596,2 $(M+1)^+$.
378		LCMS m/z 568,1 $(M+H)^+$
379		LCMS m/z 654,2 $(M+1)^+$
380		LCMS m/z 626,2 $(M+1)^+$
381		LCMS m/z 676,1 $(M+1)^+$

Ví dụ 53:



Hỗn hợp của 5-flo-2-metylbenzo[d]thiazol (1 g, 5,98 mmol), NBS (958 mg, 5,38 mmol), AIBN (250 mg, 1,52 mmol) trong CCl_4 (25 mL) được khử khí và được làm sạch bằng N_2 trong 3 lần, và sau đó, hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 16 giờ trong môi trường khí N_2. Hỗn hợp phản ứng được lọc và cô trong chân không. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột và phương pháp TLC điều chế để thu được 2-(bromometyl)-5-flobenzo[d]thiazol (I-479) (0,24 g,0. 917 mmol, hiệu suất 15%) là chất rắn màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,83-7,79 (m, 1H), 7,70 (dd, J = 9,2, 2,0 Hz, 1H), 7,23-7,18 (m, 1H), 4,79 (s, 2H).

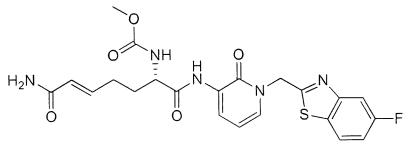
Dung dịch của 2-(bromometyl)-5-flobenzo[d]thiazol (240 mg, 0,917 mmol) và 3-nitro-1H-pyridin-2-on (193 mg, 1,38 mmol) trong CH_3CN (5 mL) được bổ sung DIPEA (237 mg, 1,83 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 16 giờ. Phản ứng được cô trong chân không để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để thu được 1-((5-flobenzo[d]thiazol-2-yl)metyl)-3-nitropyridin-2(1H)-on (I-480) (240 mg) là chất rắn màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,38 (dd, J = 7,6, 2,0 Hz, 1H), 7,98 (dd, J = 6,8, 1,6 Hz, 1H), 7,83-7,79 (m, 1H), 7,67 (dd, J = 9,2, 2,4 Hz, 1H), 7,24-7,18 (m, 1H), 6,40 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 5,59 (s, 2H).

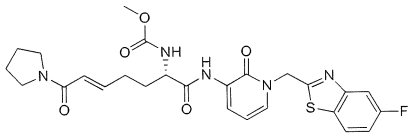
Dung dịch của 1-((5-flobenzo[d]thiazol-2-yl)metyl)-3-nitropyridin-2(1H)-on (240 mg, 0,786 mmol) trong MeOH (50 mL) được bổ sung Pd/C ẩm (100 mg, độ tinh khiết

10%). Huyền phù được khử khí trong chân không và được làm sạch bằng H_2 trong 3 lần. Hỗn hợp được khuấy trong môi trường khí H_2 (15 psi) ở nhiệt độ 15°C trong 0,5 giờ. Huyền phù tạo ra được lọc và dịch lọc được cô trong chân không để thu được 3-amino-1-((5-flobenzo[d]thiazol-2-yl)metyl)pyridin-2(1H)-on (I-481) (160 mg) là chất rắn màu vàng. LCMS m/z 276,0 $(M+1)^+$.

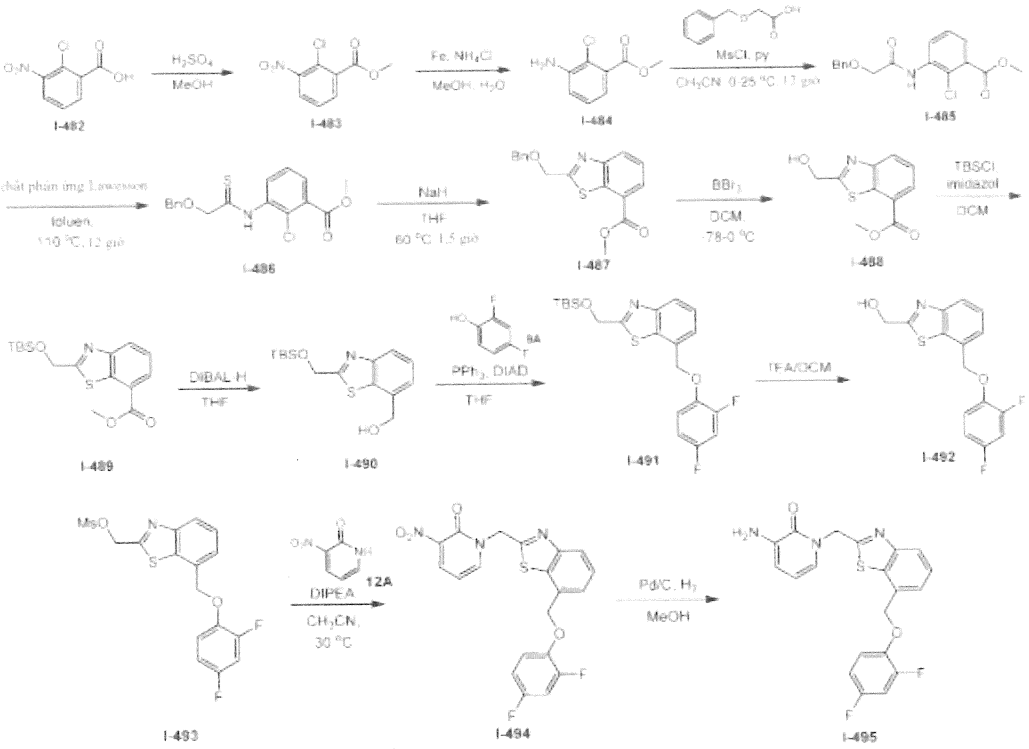
Dung dịch của 3-amino-1-((5-flobenzo[d]thiazol-2-yl)metyl)pyridin-2(1H)-on (100 mg, 0,363 mmol) và axit (S,E)-7-(dimetylamino)-2-((metoxycarbonyl)amino)-7-oxohept-5-enoic (113 mg, 0,436 mmol) trong DMF (5 mL) được bổ sung HATU (276 mg, 0,726 mmol) và DIPEA (141 mg, 1,09 mmol) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được (S,E)-metyl(7-(dimetylamino)-1-((1-((5-flobenzo[d]thiazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat (Hợp chất 382) (133,8 mg, hiệu suất 70%) là chất rắn màu vàng. LCMS m/z 516,1 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,34 (s, 1H), 8,28 (dd, J = 7,2, 1,2 Hz, 1H), 8,12 (dd, J = 8,8, 5,2 Hz, 1H), 7,84 (dd, J = 9,6, 2,4 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,64 (dd, J = 7,2, 2,0 Hz, 1H), 7,38-7,33 (m, 1H), 6,67-6,52 (m, 1H), 6,45-6,30 (m, 2H), 5,69-5,54 (m, 2H), 4,26-4,15 (m, 1H), 3,54 (s, 3H), 2,99 (s, 3H), 2,83 (s, 3H), 2,30-2,10 (m, 2H), 1,94-1,61 (m, 2H).

Các hợp chất sau được điều chế theo các quy trình được mô tả trong ví dụ 53 sử dụng các chất phản ứng thích hợp.

Hợp chất	Công thức cấu trúc	Dữ liệu LCMS
383		LCMS m/z 488,1 $(M+1)^+$

384		LCMS m/z 542,1 $(M+1)^+$

Tổng hợp hợp chất trung gian I-495:



Dung dịch của axit 2-clo-3-nitrobenzoic (25,0 g, 124 mmol) trong MeOH (200 mL) được bổ sung H_2SO4 (9,20 g, 93,8 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô và được pha loãng bằng EtOAc (100 mL), rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa (150 mL). Pha hữu cơ được cô để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp MPLC để thu được metyl 2-clo-3-nitrobenzoat (I-483) (25,0 g) là chất rắn màu trắng.

Dung dịch của metyl 2-clo-3-nitrobenzoat (23,0 g, 107 mmol) trong MeOH (100 mL) và H_2O (20 mL) được bổ sung Fe (29,8 g, 533 mmol) và NH_4Cl (45,7 g, 853 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 2 giờ. Hỗn hợp được lọc out và dịch lọc được cô để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel để thu được metyl 3-amino-2- clobenzoat (I-484) (19,0 g) là dầu màu vàng.

Dung dịch của axit 2-benzyloxyaxetic (18,7 g, 113 mmol) và metyl 3-amino-2-clobenzoat (19,0 g, 102 mmol) trong CH_3CN (100 mL) được bổ sung pyridin (32,4 g, 409 mmol) và MsCl (18,4 g, 161 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 15°C trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel để thu được metyl 3-(2-(benzyloxy)axetamido)-2-clobenzoat (I-485) (30,0 g) là dầu màu vàng.

Dung dịch của metyl 3-(2-(benzyloxy)axetamido)-2-clobenzoat (2,00 g, 5,99 mmol) trong toluen (20 mL) được bổ sung chất phản ứng Lawesson (2,42 g, 5,99 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 110°C trong 12 giờ. Hỗn hợp được cô trong chân không để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel để thu được metyl 3-(2-(benzyloxy)etanthioamido)-2-clobenzoat (I-486) là chất rắn màu vàng.

Dung dịch của metyl 3-[(2-benzyloxyetanthioyl)amino]-2-clo-benzoat (7,5 g, 21,4 mmol) trong THF (30 mL) được bổ sung NaH (1,1 g, 27,5 mmol, độ tinh khiết 60%) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng nước (100 mL) và được chiết bằng etyl axetat (120 mL × 2). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để thu được metyl 2-((benzyloxy)metyl)benzo[d]thiazol-7-carboxylat (I-487) (2,5 g) là chất rắn màu vàng.

Dung dịch của metyl 2-((benzyloxy)metyl)benzo[d]thiazol-7-carboxylat (3,5 g, 11,1 mmol) trong DCM (20 mL) được bổ sung BBr_3 (5,6 g, 22,3 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ -70°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng nước (100 mL), tiếp theo bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa (80 mL). Hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat (100 mL × 2). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô để

thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để thu được metyl 2-(hydroxymetyl)-1,3-benzothiazol-7-carboxylat (I-488) (2,0 g) là chất rắn màu vàng.

Hỗn hợp của metyl 2-(hydroxymetyl)-1,3-benzothiazol-7-carboxylat (2,0 g, 8,9 mmol) trong DCM (30 mL) được bổ sung imidazol (731 mg, 10,7 mmol) và TBS-Cl (1,6 g, 10,7 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng nước (100 mL) và được chiết bằng DCM (100 mL × 2). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để thu được metyl 2-(((tert-butyldimetylsilyl)oxy)metyl)benzo[d]thiazol-7-carboxylat (I-489) (2,4 g) là dầu màu vàng.

Dung dịch của metyl 2-(((tert-butyldimetylsilyl)oxy)metyl)benzo[d]thiazol-7-carboxylat (1,0 g, 2,9 mmol) trong THF (3,0 mL) được bổ sung DIBAL-H (1 M, 5,9 mL) ở nhiệt độ -70°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 0,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng NH_4Cl bão hòa (80 mL) và natri kali tartrat tetrahydrat (80 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 0,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng etyl axetat (100 mL × 2). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để thu được (2-(((tert-butyldimetylsilyl)oxy)metyl)benzo[d]thiazol-7-yl)metanol (I-490) (500 mg) là dầu màu vàng.

Dung dịch của (2-(((tert-butyldimetylsilyl)oxy)metyl)benzo[d]thiazol-7-yl)metanol (400 mg, 1,3 mmol) và 2,4-diflophenol (201 mg, 1,6 mmol) trong THF (10 mL) được bổ sung PPh_3 (406 mg, 1,6 mmol) ở nhiệt độ 0°C tiếp theo bằng DIAD (313 mg, 1,6 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 0-20°C trong 1 giờ. Dung dịch tạo ra được cô để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để thu được 2-(((tert-butyldimetylsilyl)oxy)metyl)-7-((2,4-diflophenoxy)metyl)benzo[d]thiazol (I-491) (400 mg) là dầu màu vàng.

Dung dịch của 2-(((tert-butyldimetylsilyl)oxy)metyl)-7-((2,4-diflophenoxy) metyl)benzo[d]thiazol (440 mg, 1,0 mmol) trong DCM (2,0 mL) được bổ sung TFA (3,0

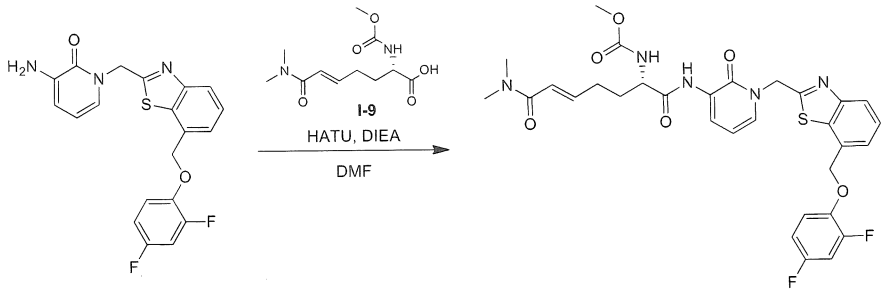
mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 10 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô để thu được (7-((2,4-diflophenoxy)metyl)benzo[d]thiazol-2-yl)metanol (I-492) (319 mg) là dầu màu vàng. LCMS m/z 308,0 $(M+1)^+$.

Hỗn hợp của (7-((2,4-diflophenoxy)metyl)benzo[d]thiazol-2-yl)metanol (340 mg, 1,1 mmol) trong DCM (10,0 mL) được bổ sung MsCl (253 mg, 2,2 mmol) và DIPEA (286 mg, 2,2 mmol) theo một phần ở nhiệt độ 0°C trong môi trường khí N_2. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 0-30°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào trong nước (100 mL). Dung dịch tạo ra được chiết bằng etyl axetat (80 mL × 2). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô trong chân không để thu được (7-((2,4-diflophenoxy)metyl)benzo[d]thiazol-2-yl)metyl metansulfonat (I-493) (420 mg) là dầu màu vàng.

Hỗn hợp của (7-((2,4-diflophenoxy)metyl)benzo[d]thiazol-2-yl)metyl metansulfonat (100 mg, 306 µmol) và 3-nitro-1H-pyridin-2-on (64 mg, 460 µmol) trong DMF (1,0 mL) được bổ sung DIPEA (79 mg, 614 µmol) theo một phần ở nhiệt độ 30°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 70°C trong 10 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng addition nước (80 mL) và được chiết bằng etyl axetat (80 mL × 2). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp TLC điều chế để thu được 1-((7-((2,4-diflophenoxy)metyl) benzo[d]thiazol-2-yl)metyl)-3-nitropyridin-2(1H)-on (I-494) (120 mg, 271 µmol) là dầu màu vàng. LCMS m/z 430,0 $(M+1)^+$.

Dung dịch của 1-((7-((2,4-diflophenoxy)metyl)benzo[d]thiazol-2-yl)metyl)-3-nitropyridin-2(1H)-on (80 mg, 186 µmol) trong MeOH (10 mL) được bổ sung Pd/C (30 mg, độ ẩm 10%). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 1 giờ trong môi trường khí H_2 (15 psi). Sau khi lọc, dịch lọc được cô để thu được 3-amino-1-[[7-[(2,4-diflophenoxy)metyl]-1,3-benzothiazol-2-yl] metyl]pyridin-2-on (I-495) (70 mg) là chất rắn màu vàng. LCMS m/z 400,0 $(M+1)^+$.

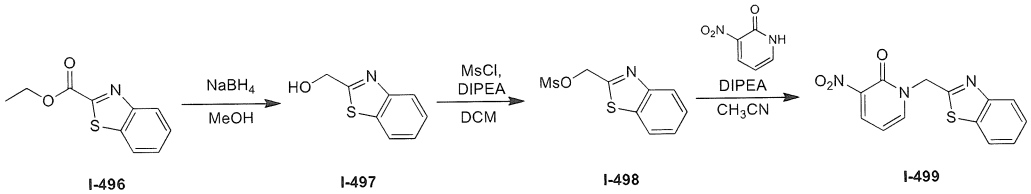
Ví dụ 54:



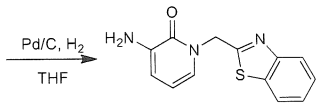
I-495 385

Dung dịch của 3-amino-1-((7-((2,4-diflophenoxy)metyl)benzo[d]thiazol-2-yl)metyl)pyridin-2(1H)-on (70 mg, 175 µmol) và axit (S,E)-7-(dimetylamino)-2-((metoxycarbonyl)amino)-7-oxohept-5-enoic (68 mg, 263 µmol) trong DMF (1,0 mL) được bổ sung HATU (100 mg, 263 µmol) và DIPEA (68 mg, 525 µmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 0-20°C trong 10 giờ. Dịch lọc được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được metyl (S,E)-metyl (1-((1-((7-((2,4-diflophenoxy)metyl)benzo[d]thiazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat (Hợp chất 385) (35 mg, 53 µmol) là chất rắn màu trắng. LCMS m/z 640,2 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,34 (s, 1H), 8,28 (dd, J = 7,2, 1,6 Hz, 1H), 7,98 (dd, J = 6,8, 2,4 Hz, 1H), 7,76-7,71 (m, 1H), 7,65 (dd, J = 7,2, 1,6 Hz, 1H), 7,59-7,51 (m, 2H), 7,35-7,25 (m, 2H), 7,04-6,96 (m, 1H), 6,69-6,56 (m, 1H), 6,43-6,31 (m, 2H), 5,70-5,57 (m, 2H), 5,43 (s, 2H), 4,26-4,15 (m, 1H), 3,54 (s, 3H), 2,98 (s, 3H), 2,83 (s, 3H), 2,30-2,16 (m, 2H), 1,91-1,83 (m, 1H), 1,76-1,65 (m, 1H).

Tổng hợp hợp chất trung gian I-500:



I-496 I-497 I-498 I-499



I-500

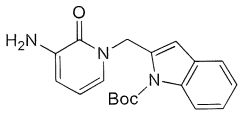
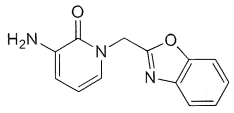
Dung dịch của etyl benzo[d]thiazol-2-carboxylat (2,5 g, 12,1 mmol) trong MeOH (10 mL) được bổ sung $NaBH_4$ (1,0 g, 26,5 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 2 giờ. Hỗn hợp được cô để thu được phần còn lại. Độ pH của phần còn lại được điều chỉnh tới 4~5 bằng HCl (1M) và hỗn hợp thu được được chiết bằng EtOAc (20 mL × 2). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (20 mL) và được cô để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để thu được benzo[d]thiazol-2-ylmetanol (I-497) (2,0 g) là chất rắn màu trắng. LCMS m/z 166,0$(M+1)^+$.

Dung dịch của benzo[d]thiazol-2-ylmetanol (2,0 g, 12,1 mmol) trong DCM (20 mL) được bổ sung DIPEA (3,91 g, 30,3 mmol) và MsCl (2,77 g, 24,2 mmol) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 12 giờ. Dung dịch tạo ra được rót vào trong nước (30 mL) và được chiết bằng DCM (30 mL × 2). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (20 mL), làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô để thu được benzo[d]thiazol-2-ylmetyl metansulfonat (I-498) (3,0 g) là dầu màu nâu. LCMS m/z 244 $(M+1)^+$.

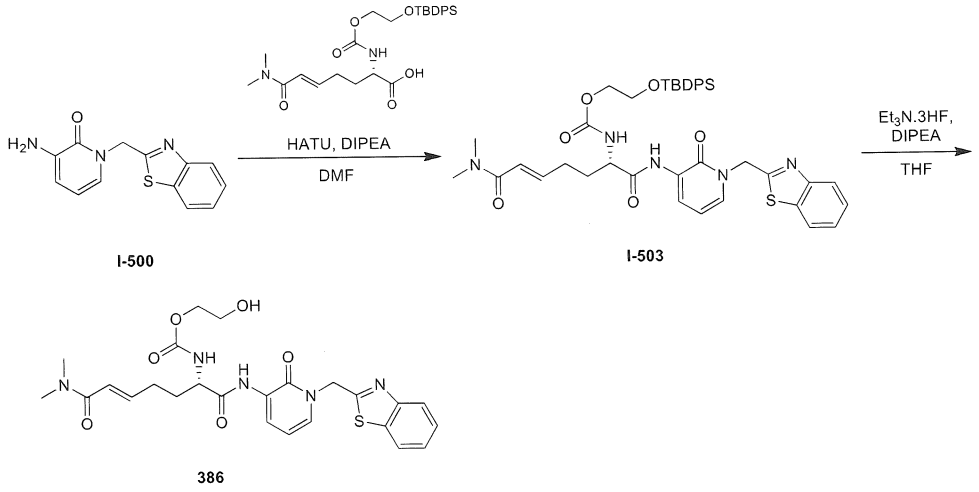
Dung dịch của benzo[d]thiazol-2-ylmetyl metansulfonat (3,0 g, 12,3 mmol) và 3-nitropyridin-2(1H)-on (2,25 g, 16,0 mmol) trong CH_3CN (20 mL) được bổ sung DIPEA (4,78 g, 37,0 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 30°C trong 12 giờ. Hỗn hợp được cô để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để thu được 1-(benzo[d]thiazol-2-ylmetyl)-3-nitropyridin-2(1H)-on (I-499) (2,0 g) là dầu màu nâu. LCMS m/z 287,9 $(M+1)^+$.

Dung dịch của 1-(benzo[d]thiazol-2-ylmetyl)-3-nitropyridin-2(1H)-on (2,0 g, 6,96 mmol) trong MeOH (30 mL) được bổ sung Pd/C (10%, 300 mg) trong môi trường khí N_2. Huyền phù được khử khí và được làm sạch bằng H_2 trong 3 lần. Hỗn hợp được khuấy trong môi trường khí H_2 (15 psi) ở nhiệt độ 20°C trong 0,5 giờ. Huyền phù tạo ra được lọc và dịch lọc được cô để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được 3-amino-1-(benzo[d]thiazol-2-ylmetyl)pyridin-2(1H)-on (I-500) (300 mg) là dầu màu nâu. LCMS m/z 258,1 $(M+1)^+$.

Các hợp chất trung gian sau được điều chế theo các quy trình được mô tả trong quy trình tổng hợp I-500 sử dụng các chất phản ứng thích hợp.

Hợp chất	Công thức cấu trúc	Dữ liệu LCMS
I-501		LCMS m/z 340,1 $(M+1)^+$
I-502		LCMS m/z 242,1 $(M+1)^+$

Ví dụ 55:

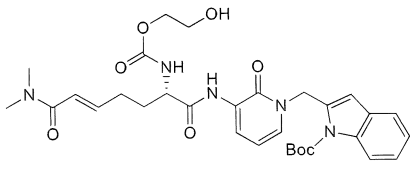


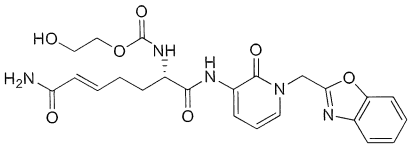
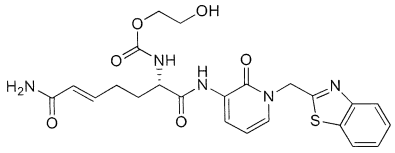
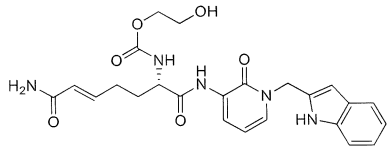
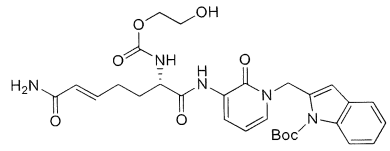
Dung dịch của 3-amino-1-(benzo[d]thiazol-2-ylmetyl)pyridin-2(1H)-on (65 mg, 253 µmol) và axit (S,E)-10-(5-(dimetylamino)-5-oxopent-3-en-1-yl)-2,2-dimetyl-8-oxo-3,3-diphenyl-4,7-dioxa-9-aza-3-silaundecan-11-oic (133 mg, 253 µmol) trong DMF (0,5 mL) được bổ sung HATU (144 mg, 379 µmol) và DIPEA (97,9 mg, 759 µmol) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 12 giờ. Dung dịch tạo ra được pha loãng bằng EtOAc (30 mL) và được rửa bằng nước muối (10 mL × 4). Pha hữu cơ được cô để

thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp TLC điều chế để thu được (S,E)-2-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy) etyl (1-((1-(benzo[d]thiazol-2-ylmetyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat (I-503) (90 mg) là chất rắn màu vàng. LCMS m/z 766,3 $(M+1)^+$.

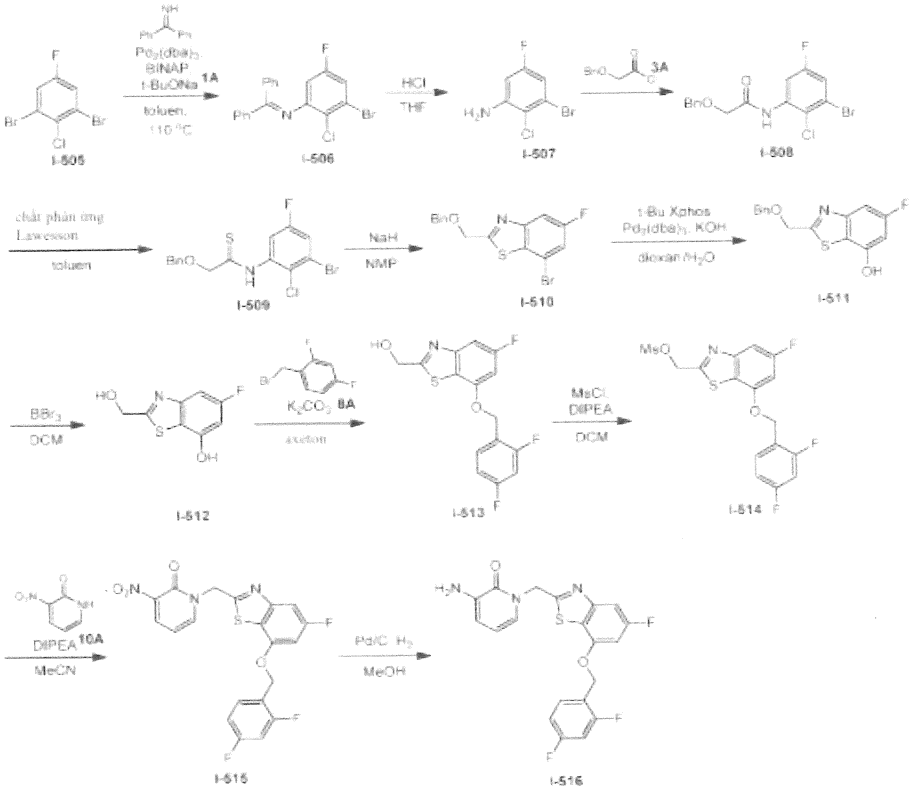
Dung dịch của (S,E)-2-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy) etyl (1-((1-(benzo[d]thiazol-2-ylmetyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat (85 mg, 111 µmol) trong THF (5 mL) được bổ sung Et_3N,3HF (107 mg, 666 µmol) và Et_3N (28 mg, 277 µmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 2 giờ. Hỗn hợp (kết hợp với mẻ 5 mg khác) được cô để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được (S,E)-2-hydroxyetyl (1-((1-(benzo[d]thiazol-2-ylmetyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat (Hợp chất 386) (28,4 mg, hiệu suất 48%) là chất rắn màu trắng. LCMS m/z 528,0 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,34 (s, 1H), 8,28 (dd, J = 7,6, 1,6Hz, 1H), 8,06 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,64 (dd, J = 6,8, 1,6 Hz, 1H), 7,52-7,48 (m, 1H), 7,45-7,42 (m, 1H), 6,65-6,58 (m, 1H), 6,41-6,36 (m, 2H), 5,67-5,58 (m, 2H), 4,76-4,74 (m, 1H), 4,23-4,18 (m, 1H), 4,03-3,93 (m, 2H), 3,56-3,54 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,83 (m, 3H), 2,33-2,19 (m, 2H), 1,88-1,68 (m, 2H).

Các hợp chất sau được điều chế theo các quy trình được mô tả trong ví dụ 55 sử dụng các hợp chất trung gian thích hợp.

Hợp chất	Công thức cấu trúc	Dữ liệu LCMS
387		LCMS m/z 610,1 $(M+1)^+$

388		LCMS m/z 484,1(M+1)$^+$
389		LCMS m/z 500,1 (M+1)$^+$
390		LCMS m/z 482,3 (M+1)$^+$
391		LCMS m/z 582,3 (M+1)$^+$

Tổng hợp hợp chất trung gian I-516:



Dung dịch của 1,3-dibromo-2-clo-5-flo-benzen (20 g, 69,4 mmol) và diphenylmethanimine (11,3 g, 62,4 mmol, 10,5 mL) trong toluen (200 mL) được bổ sung t-BuONa (13 g, 135 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (3,18 g, 3,47 mmol) và BINAP (3,46 g, 5,55 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong 2 giờ. Huyền phù tạo ra được lọc và dịch lọc được cô để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để thu được 3-bromo-2-clo-N-(diphenylmetylen)-5-floanilin (I-506) (10 g, 13,9 mmol) là chất rắn màu vàng. LCMS m/z 389,9 $(M+1)^+$.

Dung dịch của 3-bromo-2-clo-N-(diphenylmetylen)-5-floanilin (10 g, 13,9 mmol) trong THF (100 mL) được bổ sung HCl (3 M, 20 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 30°C trong 1 giờ. Dung dịch Na_2CO_3 bão hòa được bổ sung để điều chỉnh độ pH~8. Dung dịch tạo ra được chiết bằng etyl axetat (100 mL × 2), rửa bằng nước muối (100 mL), làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng

phương pháp sắc ký cột để thu được 3-bromo-2-clo-5-floanilin (I-507) (7,6 g) là dầu màu vàng.

Dung dịch của axit 2-benzyloxyaxetic (2,9 g, 17,5 mmol, 2,5 mL), 3-bromo-2-clo-5-floanilin (7,60 g, 14,6 mmol) và pyridin (5,88 g, 74,3 mmol, 6 mL) trong MeCN (50 mL) được bổ sung MsCl (2 g, 17,5 mmol, 1,35 mL) ở nhiệt độ 0-10°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 30°C trong 12 giờ. Dung dịch tạo ra được pha loãng bằng etyl axetat (50 mL), rửa bằng HCl (30 mL × 2, 1M) và nước muối (50 mL). Lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để thu được 2-(benzyloxy)-N-(3-bromo-2-clo-5-flophenyl) axetamit (I-508) (4,5 g, hiệu suất 66,4%) là chất rắn không màu.

Dung dịch của 2-(benzyloxy)-N-(3-bromo-2-clo-5-flophenyl)axetamit (1g, 2,68 mmol) trong Tol. (10 mL) được bổ sung chất phản ứng Lawesson (976 mg, 2,41 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 110°C trong 12 giờ.Dung dịch tạo ra được cô trong chân không để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel để thu được 2-(benzyloxy)-N-(3-bromo-2-clo-5-flophenyl)etanthioamit (I-509) (670 mg) là chất rắn màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,63 (br s, 1H), 9,10 (dd, J = 10,8, 3,2 Hz, 1H), 7,44-7,34 (m, 5H), 7,31 (dd, J = 7,2, 2,8 Hz, 1H), 4,73 (s, 2H), 4,50 (s, 2H).

Hỗn hợp của 2-(benzyloxy)-N-(3-bromo-2-clo-5-flophenyl)etanthioamit (7,2 g, 18,5 mmol) trong NMP (60 mL) được bổ sung NaH (963 mg, 24,1 mmol, độ tinh khiết 60%). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 130°C trong 3 giờ trong môi trường khí N_2. Hỗn hợp được làm dừng bằng nước (60 mL) và được chiết bằng etyl axetat (50 mL × 3). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (100 mL × 3), làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô trong chân không. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel để thu được 2-((benzyloxy) metyl)-7-bromo-5-flobenzo[d]thiazol (I-510) (2,9 g) là chất rắn màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,63 (dd, J = 10,4, 2,4 Hz, 1H), 7,45-7,33 (m, 6H), 4,92 (s, 2H), 4,75 (s, 2H).

Hỗn hợp của 2-((benzyloxy)metyl)-7-bromo-5-flobenzo[d]thiazol (2,3 g, 6,53 mmol) trong dioxan (10 mL) và H_2O (10 mL) được bổ sung ditert-butyl-[2-(2,4,6-triisopropylphenyl)phenyl]phosphan (111 mg, 0,261 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (120 mg, 0,131 mmol) và KOH (1,1 g, 19,6 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong 12 giờ trong môi trường khí N_2. Hỗn hợp được pha loãng bằng HCl (5 mL, 2M) và H_2O (15 mL) và được chiết bằng etyl axetat (20 mL × 2). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (30 mL), làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô trong chân không. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel để thu được 2-((benzyloxy)metyl)-5-flobenzo[d]thiazol-7-ol (I-511) (730 mg) là chất rắn màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,50-7,26 (m, 5H), 7,14 (dd, J = 9,2, 2,0 Hz, 1H), 6,69-6,54 (m, 1H), 4,90 (s, 2H), 4,72 (s, 2H).

Hỗn hợp của 2-((benzyloxy)metyl)-5-flobenzo[d]thiazol-7-ol (730 mg, 2,52 mmol) trong DCM (10 mL) được bổ sung BBr_3 (2,21 g, 8,82 mmol, 0,850 mL) ở nhiệt độ -65°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ -65°C trong 3 giờ trong môi trường khí N_2. Hỗn hợp được làm dừng bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa (20 mL) và được khuấy trong 30 min. Hỗn hợp được rửa bằng DCM (20 mL) và được chiết bằng dung dịch của etyl axetat và isopropanol (20 mL × 2). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô trong chân không để thu được 5-flo-2-(hydroxymetyl) benzo[d]thiazol-7-ol (I-512) (380 mg) là chất rắn màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,11 (dd, J = 9,6, 2,4 Hz, 1H), 6,59 (dd, J = 10,8, 2,4 Hz, 1H), 4,92 (s, 2H).

Dung dịch của 5-flo-2-(hydroxymetyl)benzo[d]thiazol-7-ol (356 mg, 1,72 mmol) trong acetone (10 mL) được bổ sung K_2CO_3 (527 mg, 3,82 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 55°C trong 1 giờ trong môi trường khí N_2. Hỗn hợp được pha loãng bằng nước (30 mL) và được chiết bằng etyl axetat (20 mL × 3). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (50 mL), làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô trong chân không để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel để thu được (7-((2,4-diflobenzyl)oxy)-5-flobenzo[d]thiazol-2-yl) metanol (I-513) (430 mg) là chất rắn

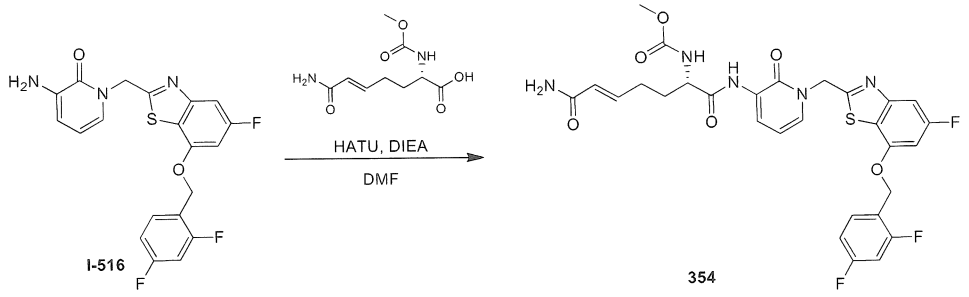
màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,65-7,52 (m, 1H), 7,27 (dd, J = 9,2, 2,0 Hz, 1H), 7,11-6,90 (m, 3H), 5,32 (s, 2H), 4,92 (s, 2H).

Hỗn hợp của (7-((2,4-diflobenzyl)oxy)-5-flobenzo[d]thiazol-2-yl)metanol (430 mg, 1,32 mmol) và DIEA (341 mg, 2,64 mmol, 0,461 mL) trong DCM (10 mL) được bổ sung MsCl (302 mg, 2,64 mmol, 0,204 mL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 15°C trong 1 giờ. Hỗn hợp được pha loãng bằng nước (20 mL) và được chiết bằng DCM (20 mL × 2). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (30 mL), làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô trong chân không để thu được (7-((2,4-diflobenzyl)oxy)-5-flobenzo[d]thiazol-2-yl) metyl metansulfonat (I-514) (532 mg) là dầu màu vàng.

Hỗn hợp của (7-((2,4-diflobenzyl)oxy)-5-flobenzo[d]thiazol-2-yl)metyl metansulfonat (532 mg, 1,32 mmol) và 3-nitropyridin-2(1H)-on (277 mg, 1,98 mmol) trong CH_3CN (10 mL) được bổ sung DIEA (341 mg, 2,64 mmol, 0,461 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 30°C trong 12 giờ. Hỗn hợp được lọc, bánh lọc được rửa bằng etyl axetat (10 mL × 2) và được cô trong chân không để thu được 1-((7-((2,4-diflobenzyl)oxy)-5-flobenzo[d]thiazol-2-yl)metyl)-3-nitropyridin-2(1H)-on (I-515) (320 mg) là chất rắn màu xám. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,51 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 8,42 (dd, J = 6,4, 2,0 Hz, 1H), 7,73-7,62 (m, 1H), 7,49 (dd, J = 9,6, 2,0 Hz, 1H), 7,39-7,23 (m, 2H), 7,21-7,12 (m, 1H), 6,61-6,53 (m, 1H), 5,68 (s, 2H), 5,35 (s, 2H).

Hỗn hợp của 1-((7-((2,4-diflobenzyl)oxy)-5-flobenzo[d]thiazol-2-yl) metyl)-3-nitropyridin-2(1H)-on (320 mg, 0,715 mmol) trong MeOH (10 mL) được bổ sung Pd/C (160 mg, độ tinh khiết 10%). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 30°C trong 1 giờ trong môi trường khí H_2 (15 psi). Huyền phù tạo ra được lọc, dịch lọc được cô trong chân không để thu được 3-amino-1-((7-((2,4-diflobenzyl)oxy)-5-flobenzo[d]thiazol-2-yl)metyl)pyridin-2(1H)-on (I-516) (290 mg) là chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,70-7,59 (m, 1H), 7,48 (dd, J = 9,6, 2,0 Hz, 1H), 7,37-7,28 (m, 1H), 7,27-7,20 (m, 1H), 7,19-7,11 (m, 1H), 7,09-7,03 (m, 1H), 6,52-6,45 (m, 1H), 6,13 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 5,49 (s, 2H), 5,33 (s, 2H), 5,22-5,12 (m, 1H).

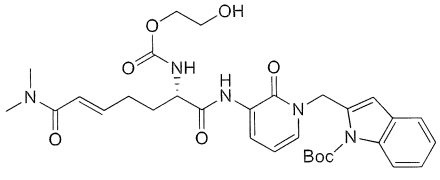
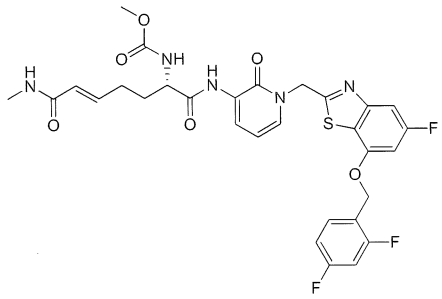
Ví dụ 56:



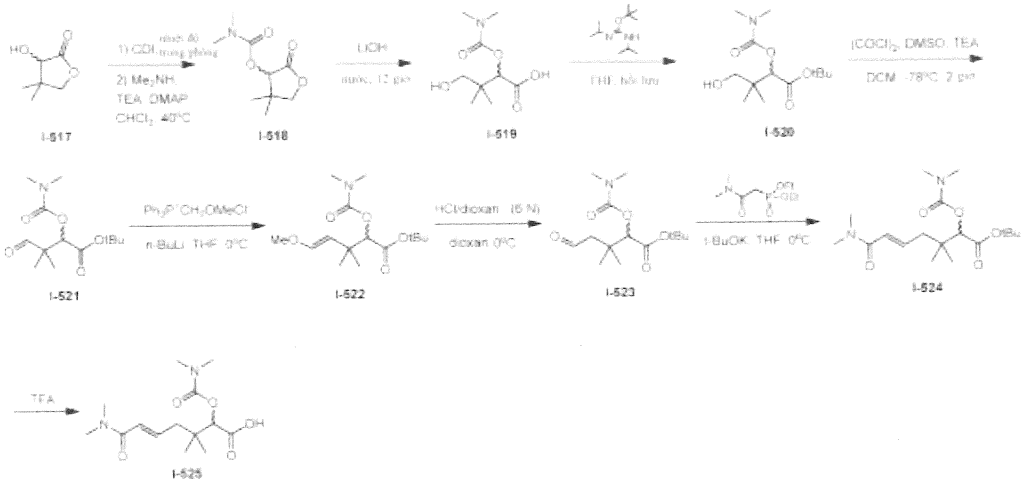
Dung dịch của 3-amino-1-((7-((2,4-diflobenzyl)oxy)-5-flobenzo[d] thiazol-2-yl)metyl)pyridin-2(1H)-on (180 mg, 0,431 mmol) và axit (S,E)-7-amino-2-((metoxycarbonyl)amino)-7-oxohept-5-enoic (199 mg, 0,862 mmol) trong DMF (2 mL) được bổ sung HATU (394 mg, 1,03 mmol) và DIEA (334 mg, 2,59 mmol, 0,452 mL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 30°C trong 2 giờ. Hỗn hợp được pha loãng bằng nước (30 mL) và được chiết bằng etyl axetat (30 mL × 3). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (80 mL × 3), làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô trong chân không để thu được (S,E)-metyl (7-amino-1-((1-((7-((2,4-diflobenzyl)oxy)-5-flobenzo[d]thiazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat (Hợp chất 354) (54,7 mg, hiệu suất 20%) là chất rắn màu trắng sau khi tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel và phương pháp HPLC điều chế. LCMS m/z 630,2 $(M+1)^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,34 (s, 1H), 8,26 (dd, J = 7,6, 1,6 Hz, 1H), 7,80-7,58 (m, 3H), 7,49 (dd, J = 9,6, 2,4 Hz, 1H), 7,42-7,22 (m, 3H), 7,19-7,11 (m, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,66-6,51 (m, 1H), 6,38 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 5,90-5,78 (m, 1H), 5,65-5,51 (m, 2H), 5,33 (s, 2H), 4,28-4,11 (m, 1H), 3,54 (s, 3H), 2,23-2,09 (m, 2H), 1,91-1,76 (m, 1H), 1,75-1,58 (m, 1H).

Các hợp chất sau được điều chế theo các quy trình được mô tả trong ví dụ 56 sử dụng các hợp chất trung gian thích hợp.

Hợp chất	Công thức cấu trúc	Dữ liệu LCMS

355		LCMS m/z 658,2 $(M+1)^+$
356		LCMS m/z 644,2 $(M+1)^+$

Tổng hợp hợp chất trung gian I-525:



Hỗn hợp của 3-hydroxy-4,4-dimetyl-tetrahydrofuran-2-on (25 g, 192,10 mmol), CDI (37,38 g, 230,52 mmol) trong $CHCl_3$ (250 mL) được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 1,5 giờ, sau đó, N-metylmetanamin (23,50 g, 288,15 mmol, 26,40 mL, HCl) và TEA (58,32 g, 576,30 mmol, 80,21 mL) và DMAP (2,35 g, 19,21 mmol) được bổ sung và sau đó, hỗn hợp

được khuấy ở nhiệt độ 40°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa 500 mL. Pha hữu cơ ($CHCl_3$) được tập hợp và được rửa bằng nước muối (200 mL), làm khô trên Na_2SO_4 khan trong khi pha nước được chiết bằng EtOAc 200 mL (100 mL × 2). Pha hữu cơ kết hợp (EtOAc) được rửa bằng nước muối (100 mL), sau đó, làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được dầu. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để thu được (4,4-dimetyl-2-oxo-tetrahydrofuran-3-yl) N,N-dimetylcarbamat (I-518) (86,4 g) là chất rắn màu trắng.

Hỗn hợp của (4,4-dimetyl-2-oxo-tetrahydrofuran-3-yl) N,N-dimetylcarbamat (86,4 g, 429,38 mmol), $LiOH.H_2O$ (36,04 g, 858,76 mmol) trong nước (500 mL) được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rửa bằng DCM 400 mL (200 mL × 2). Pha nước được điều chỉnh tới độ Ph~1 by 12 N dung dịch HCl và được chiết bằng EtOAc 1000 mL (200 mL × 5). Pha hữu cơ kết hợp được cô dưới áp suất giảm để thu được axit 2-(dimetylcarbamoyloxy)-4-hydroxy-3,3-dimetyl-butanoic (I-519) (50 g) là dầu màu vàng nhạt.

Dung dịch của axit 2-(dimetylcarbamoyloxy)-4-hydroxy-3,3-dimetyl-butanoic (20 g, 91,23 mmol) trong THF (200 mL) được bổ sung 2-tert-butyl-1,3-diisopropyl-isourea (49,34 g, 246,31 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong 3 giờ trong môi trường khí N_2. Hỗn hợp phản ứng được lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để thu được tert-butyl 2-(dimetylcarbamoyloxy)-4-hydroxy-3,3-dimetyl-butanoat (I-520) (10 g, hiệu suất 40%) là dịch màu vàng nhạt.

Dung dịch của $(COCl)_2$ (10,60 g, 83,53 mmol, 7,31 mL) được bổ sung từng giọt dung dịch của DMSO (13,05 g, 167,07 mmol, 13,05 mL) trong DCM khô (100 mL) trong môi trường khí argon ở nhiệt độ -65°C. Hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. Sau đó, bổ sung từng giọt tert-butyl2-(dimetylcarbamoyloxy)-4-hydroxy-3,3-dimetyl-butanoat (10 g, 36,32 mmol) trong DCM (20 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ -65°C trong 30 phút. Sau đó, TEA (32,34 g, 319,60 mmol, 44,49 mL) được bổ sung từng giọt vào hỗn hợp phản ứng tiếp tục được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ -65°C.

Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa (200 mL) và được chiết bằng DCM 100 mL (50 mL × 2). Pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (100 mL), làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được dầu. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để thu được tert-butyl 2-(dimetylcarbamoyloxy)-3,3-dimetyl-4-oxo-butanoat (I-521) (6,8 g, hiệu suất 69%) là dầu màu vàng.

Hỗn hợp của metoxymetyl(triphenyl)phosphoni;clorua (12,79 g, 37,32 mmol) trong THF (35 mL) được bổ sung n-BuLi (2,5 M, 12,44 mL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 0,5 giờ. tert-Butyl 2-(dimetylcarbamoyloxy)-3,3-dimetyl-4-oxo-butanoat (3,4 g, 12,44 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 0,5 giờ trong môi trường khí N_2. Phản ứng được bổ sung vào dung dịch NH_4Cl bão hòa lạnh (100 mL) và sau đó, được chiết bằng EtOAc (50 mL × 2). Pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được dầu. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để thu được tert-butyl (E)-2-(dimetylcarbamoyloxy)-5-metoxy-3,3-dimetyl-pent-4-enoat và tert-butyl (Z)-2-(dimetylcarbamoyloxy)-5-metoxy-3,3-dimetyl-pent-4-enoat (I-522) (4,5 g) là dầu màu vàng.

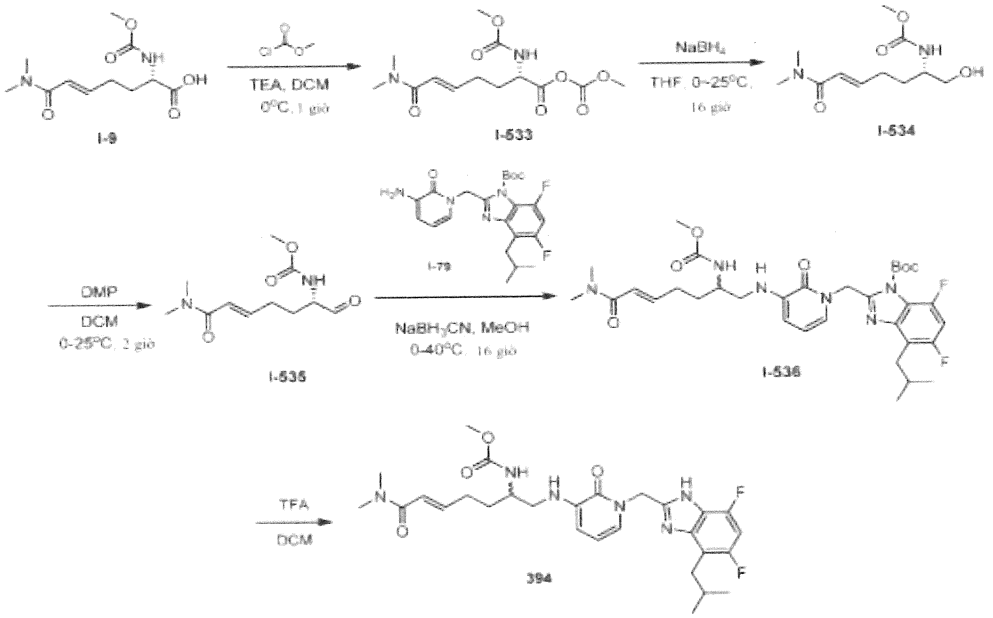
Hỗn hợp của tert-butyl (E)-2-(dimetylcarbamoyloxy)-5-metoxy-3,3-dimetyl-pent-4-enoat (1 g, 3,32 mmol), tert-butyl (Z)-2-(dimetylcarbamoyloxy)-5-metoxy-3,3-dimetyl-pent-4-enoat (1,00 g, 3,32 mmol) trong (HCl/dioxan (10 mL,6M) và dioxan (2 mL)) được bổ sung nước (478,21 mg, 26,54 mmol, 478,21 uL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 1 giờ. Phản ứng được bổ sung dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa lạnh (10 mL) và sau đó, được chiết bằng EtOAc 10 mL (5 mL × 2). Pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để thu được tert-butyl 2-(dimetylcarbamoyloxy)-3,3-dimetyl-5-oxo-pentanoat (I-523) (0,35 g, hiệu suất 37%) là dầu màu vàng.

Hỗn hợp của 2-dietoxyphosphoryl-N,N-dimetyl-axetamit (466,06 mg, 2,09 mmol) trong THF (4 mL) được bổ sung t-BuOK (234,30 mg, 2,09 mmol) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 0,5 giờ. tert-Butyl 2-(dimetylcarbamoyloxy)-3,3-dimetyl-5-oxo-pentanoat (0,3 g, 1,04 mmol) được bổ sung, và sau đó, hỗn hợp được khuấy ở nhiệt

độ 0°C trong 0,5 giờ. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 11 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa (20 mL) và được chiết bằng EtOAc (6 mL × 2). Pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (15 mL), làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế và SFC để thu được tert-butyl (E)-7-(dimetylamino)-2-(dimetylcarbamoyloxy)-3,3-dimetyl-7-oxo-hept-5-enoat (I-524) (380 mg) là gôm màu trắng nhạt.

Dung dịch của tert-butyl (E)-7-(dimetylamino)-2-(dimetylcarbamoyloxy)-3,3-dimetyl-7-oxo-hept-5-enoat (0,38 g, 1,07 mmol) trong DCM (3 mL) được bổ sung TFA (3,65 g, 31,98 mmol, 2,37 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 1,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để thu được dầu. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế (TFA) để thu được axit (E)-7-(dimetylamino)-2-(dimetylcarbamoyloxy)-3,3-dimetyl-7-oxo-hept-5-enoic (I-525) (0,14 g, hiệu suất 44%) là dầu không màu.

Ví dụ 58:



Dung dịch của axit (E,2S)-7-(dimetylamino)-2-(metoxycarbonylamino)-7-oxo-hept-5-enoic (1 g, 3,87 mmol, 1 đương lượng) trong DCM (10 mL) được bổ sung TEA (1,18 g, 11,62 mmol, 1,62 mL, 3 đương lượng) và metyl carbonocloridat (548,83 mg, 5,81 mmol, 449,86 uL, 1,5 đương lượng) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được phân thành nước (20 mL) và diclometan (20 mL). Pha hữu cơ được tách, rửa bằng nước muối (20 mL), làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được metoxycarbonyl (E,2S)-7-(dimetylamino)-2-(metoxycarbonylamino)-7-oxo-hept-5-enoat (I-533) (910 mg) mà nó được sử dụng trong bước tiếp theo không cần tinh chế thêm là dầu màu vàng.

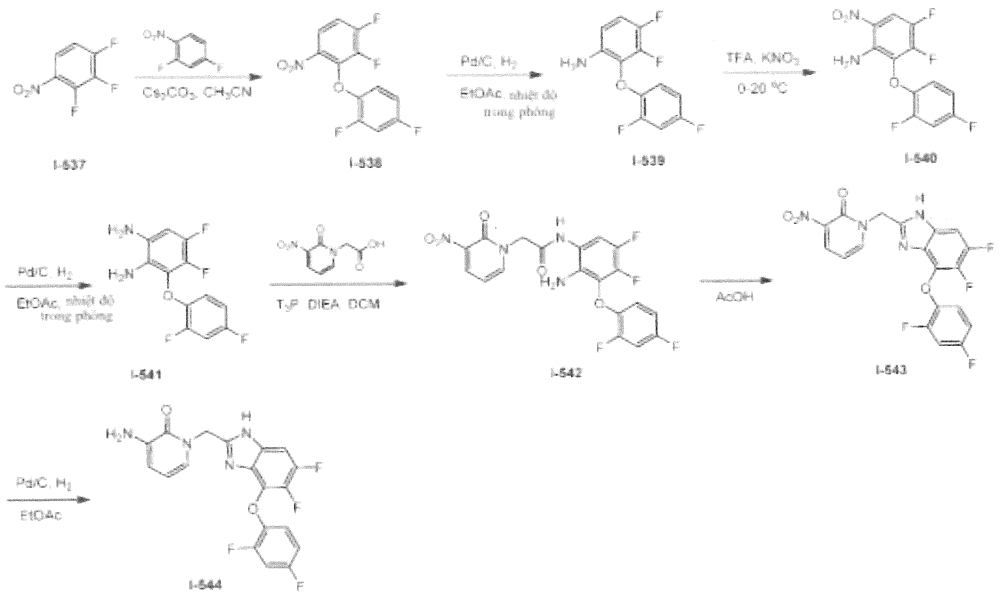
Dung dịch của metoxycarbonyl (E,2S)-7-(dimetylamino)-2-(metoxycarbonylamino)-7-oxo-hept-5-enoat (910 mg, 2,88 mmol, 1 đương lượng) trong THF (10 mL) được bổ sung $NaBH_4$ (544,21 mg, 14,38 mmol, 5 đương lượng) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được phân thành dung dịch NH_4Cl bão hòa (20 mL) và etyl axetat (20 mL). Pha hữu cơ được tách, rửa bằng nước muối (20 mL), làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp TLC điều chế để thu được N-[(E,1S)-6-(dimetylamino)-1-(hydroxymetyl)-6-oxo-hex-4-enyl]carbamat (I-534) (220 mg, hiệu suất 31%) là dầu màu vàng. LCMS: $[M+1]^+ = 245,2$.

Dung dịch của metyl N-[(E,1S)-6-(dimetylamino)-1-(hydroxymetyl)-6-oxo-hex-4-enyl]carbamat (200 mg, 818,71 umol, 1 đương lượng) trong DCM (2 mL) được bổ sung DMP (208,35 mg, 491,23 umol, 152,08 uL, 0,6 đương lượng) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được khuấy trong 0,5 giờ ở cùng nhiệt độ. DMP bổ sung thêm (208,35 mg, 491,23 umol, 152,08 uL, 0,6 đương lượng) được bổ sung ở nhiệt độ 0°C, và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 1,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc và cô dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi để thu được dầu. Sản phẩm thô metyl N-[(E,1S)-6-(dimetylamino)-1-formyl-6-oxo-hex-4-enyl]carbamat (I-535) (200 mg) được sử dụng trong bước tiếp theo không cần tinh chế thêm là dầu màu vàng. LCMS: $[M+1]^+ = 243,2$

Hỗn hợp của metyl N-[(E,1S)-6-(dimetylamino)-1-formyl-6-oxo-hex-4-enyl]carbamat (67,23 mg, 277,48 umol), tert-butyl 2-[(3-amino-2-oxo-1-pyridyl)metyl]-5,7-diflo-4-isobutyl-benzimidazol-1-carboxylat (0,08 g, 184,99 umol), AcOH (5,55 mg, 92,49 umol, 5,29 uL) trong MeOH (2 mL) được khuấy ở nhiệt độ 40°C trong 1 giờ, sau đó, $NaBH_3CN$ (23,25 mg, 369,97 umol) được bổ sung ở nhiệt độ 20°C và sau đó, hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 11 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước 10 mL và sau đó, được chiết bằng EtOAc (8 mL x 2). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối 10 mL, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và dịch lọc được cô để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp TLC điều chế và phương pháp HPLC điều chế để thu được tert-butyl 2-[[3-[[(E)-7-(dimetylamino)-2-(metoxycarbonylamino)-7-oxo-hept-5-enyl]amino]-2-oxo-1-pyridyl]metyl]-5,7-diflo-4-isobutyl-benzimidazol-1-carboxylat (I-536) (38 mg, hiệu suất 27%) là gôm màu nâu. LCMS m/z 659,4 $(M+1)^+$.

Hỗn hợp của tert-butyl 2-[[3-[[(E)-7-(dimetylamino)-2-(metoxycarbonylamino)-7-oxo-hept-5-enyl]amino]-2-oxo-1-pyridyl]metyl]-5,7-diflo-4-isobutyl-benzimidazol-1-carboxylat (35 mg, 45,16 umol) trong TFA (0,5 mL) và DCM (2 mL) được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào trong dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa (10 mL) và được chiết bằng DCM (8 mL x 2). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (10 mL), làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được metyl N-[(E)-1-[[[1-[(5,7-diflo-4-isobutyl-1H-benzimidazol-2-yl)metyl]-2-oxo-3-pyridyl]amino]metyl]-6-(dimetylamino)-6-oxo-hex-4-enyl]carbamat (Hợp chất 394) (23,6 mg, hiệu suất 92%) là chất rắn màu xanh. LCMS m/z 559,3 $(M+1)^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,96 (br s, 1 H) 7,16 (br d, J=8,44 Hz, 1 H) 7,04 (br d, J=5,87 Hz, 1 H) 6,95 (t, J=10,82 Hz, 1 H) 6,56 - 6,65 (m, 1 H) 6,31 - 6,40 (m, 2 H) 6,19 (t, J=7,03 Hz, 1 H) 5,49 (br t, J=5,56 Hz, 1 H) 5,27 - 5,36 (m, 2 H) 3,64 (br d, J=3,67 Hz, 1 H) 3,51 (s, 3 H) 3,00 - 3,12 (m, 2 H) 2,98 (s, 3 H) 2,83 (s, 3 H) 2,69 (br d, J=7,21 Hz, 2 H) 2,11 - 2,28 (m, 2 H) 1,92 (dt, J=13,42, 6,68 Hz, 1 H) 1,49 - 1,69 (m, 2 H) 0,83 - 0,92 (m, 6 H).

Tổng hợp hợp chất trung gian I-544:



Hỗn hợp của 1,2,3-triflo-4-nitro-benzen (5 g, 28,24 mmol, 3,25 mL) trong MeCN (100 mL) được bổ sung Cs_2CO_3 (18,40 g, 56,47 mmol) và 2,4-diflophenol (3,67 g, 28,24 mmol), sau đó, hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 15°C trong 16 giờ. Hỗn hợp được lọc và dịch lọc được cô để thu được sản phẩm thô 3-(2,4-diflophenoxy)-1,2-diflo-4-nitro-benzen (I-538) (8,0 g) là dầu màu đỏ.

Dung dịch của 3-(2,4-diflophenoxy)-1,2-diflo-4-nitro-benzen (8 g, 27,86 mmol) trong EtOAc (80 mL) được bổ sung Pd/C (3 g, 27,86 mmol, độ tinh khiết 10%). Huyền phù được khử khí trong chân không và được làm sạch bằng H_2 nhiều lần. Hỗn hợp được khuấy trong môi trường khí H_2 (15psi) ở nhiệt độ 20°C trong 0,5 giờ. Hỗn hợp được lọc và dịch lọc được cô để thu được 2-(2,4-diflophenoxy)-3,4-diflo-anilin (I-539) (7,1 g) là dầu màu nâu, dầu này được sử dụng trong bước tiếp theo không cần tinh chế thêm. LCMS m/z 258,1 $(M+1)^+$.

Dung dịch của 2-(2,4-diflophenoxy)-3,4-diflo-anilin (3,5 g, 13,61 mmol) trong TFA (35 mL) được bổ sung KNO_3 (1,65 g, 16,33 mmol) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào trong dung dịch nước bão hòa $NaHCO_3$ lạnh (300 mL), và được chiết bằng etyl axetat (100 mL*3). Pha hữu cơ kết hợp

được rửa bằng nước muối (100 mL*2), làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cô trong chân không. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để thu được 2-(2,4-diflophenoxy)-3,4-diflo-6-nitro-anilin (I-540) (6 g, hiệu suất 73%) là chất rắn màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,73 - 7,91 (m, 1 H) 6,81 - 6,96 (m, 2 H) 6,74 (dddd, *J*=9,11, 7,61, 2,84, 1,71 Hz, 1 H) 6,30 (br s, 2 H).

Dung dịch của 2-(2,4-diflophenoxy)-3,4-diflo-6-nitro-anilin (2 g, 6,62 mmol) trong EtOAc (20 mL) được bổ sung Pd/C (0,6 g, độ tinh khiết 10%). Huyền phù được khử khí trong chân không và được làm sạch bằng H_2 nhiều lần. Hỗn hợp được khuấy trong môi trường khí H_2 (15psi) ở nhiệt độ 20°C for 0,5 giờ. Hỗn hợp được lọc và dịch lọc được cô để thu được 3-(2,4-diflophenoxy)-4,5-diflo-benzen-1,2-diamin (I-541) (1,5 g) là chất rắn màu trắng.

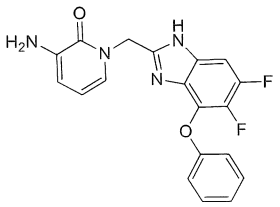
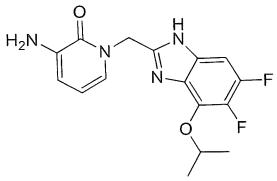
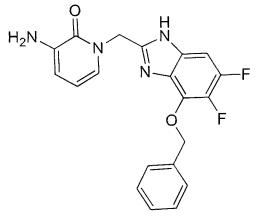
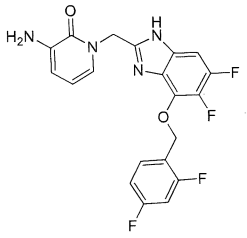
Dung dịch của 3-(2,4-diflophenoxy)-4,5-diflo-benzen-1,2-diamin (500 mg, 1,84 mmol) và axit 2-(3-nitro-2-oxo-1-pyridyl)axetic (545,93 mg, 2,76 mmol) trong DCM (5 mL) được bổ sung T_3P (1,40 g, 2,20 mmol, 1,31 mL, độ tinh khiết 50%) và DIEA (474,80 mg, 3,67 mmol, 639,89 uL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để thu được N-[2-amino-3-(2,4-diflophenoxy)-4,5-diflo-phenyl]-2-(3-nitro-2-oxo-1-pyridyl)axetamit (I-542) (3 g) là dầu màu nâu. LCMS m/z 453,1 $(M+1)^+$.

Hỗn hợp của N-[2-amino-3-(2,4-diflophenoxy)-4,5-diflo-phenyl]-2-(3-nitro-2-oxo-1-pyridyl)axetamit (2,8 g, 6,19 mmol) trong AcOH (30 mL) được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 1 giờ. Nước (20 mL) được bổ sung vào hỗn hợp và 1-[[4-(2,4-diflophenoxy)-5,6-diflo-1H-benzimidazol-2-yl]metyl]-3-nitro-pyridin-2-on (I-543) (800 mg, hiệu suất 30%) thu được là chất rắn màu trắng được tập hợp bằng cách lọc.

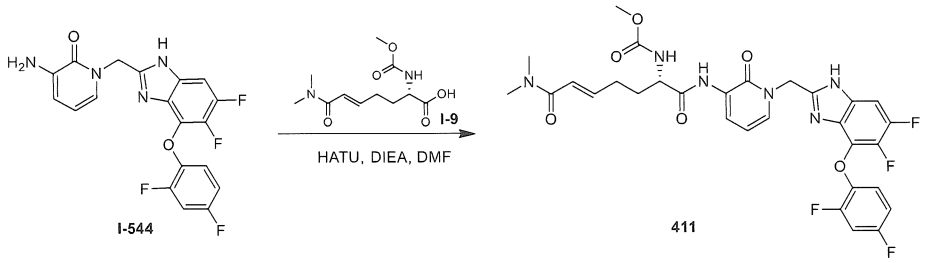
Dung dịch của 1-[[4-(2,4-diflophenoxy)-5,6-diflo-1H-benzimidazol-2-yl] metyl]-3-nitro-pyridin-2-on (100 mg, 230,26 umol) trong EtOAc (1 mL) được bổ sung Pd/C (30 mg, độ tinh khiết 10%) trong môi trường khí N_2. Huyền phù được khử khí trong chân không và được làm sạch bằng H_2 nhiều lần. Hỗn hợp được khuấy trong môi trường khí H_2 (15psi) ở nhiệt độ 20°C trong 0,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc và dịch lọc được cô để thu được

3-amino-1-[[4-(2,4-diflophenoxy)-5,6-diflo-1H-benzimidazol-2-yl]metyl]pyridin-2-on (I-544) (100 mg) là chất rắn màu trắng mà nó được sử dụng trong bước tiếp theo không cần tinh chế thêm. LCMS m/z 405,1 $(M+1)^+$.

Các hợp chất trung gian sau được điều chế theo các quy trình được mô tả trong quy trình tổng hợp I-544 sử dụng các chất phản ứng thích hợp.

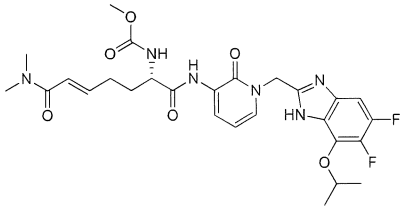
Hợp chất	Công thức cấu trúc	Dữ liệu LCMS
I-557		LCMS m/z 369,1 $(M+1)^+$
I-558		LCMS m/z 335,1 $(M+1)^+$
I-559		LCMS m/z 383,1 $(M+1)^+$
I-560		LCMS m/z 419,1 $(M+1)^+$

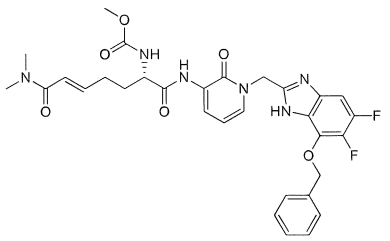
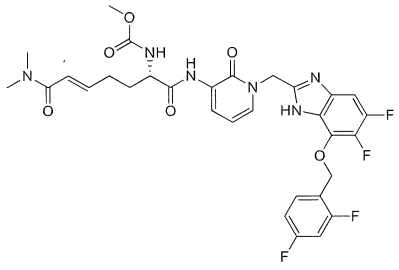
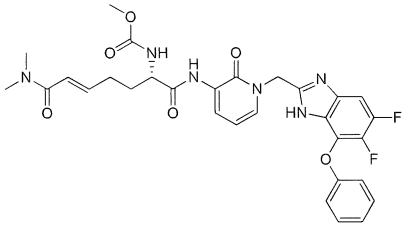
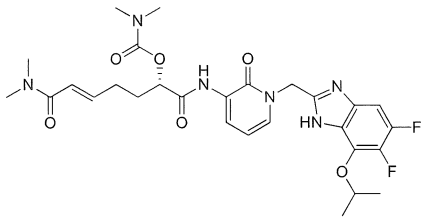
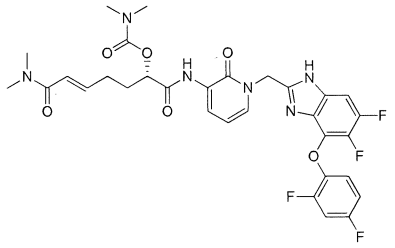
Ví dụ 59:

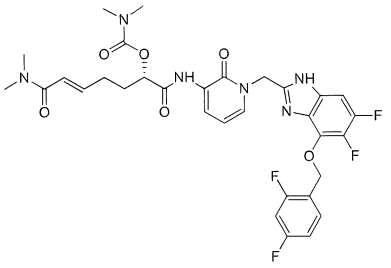


Dung dịch của 3-amino-1-[[4-(2,4-diflophenoxy)-5,6-diflo-1H-benzimidazol-2-yl]metyl]pyridin-2-on (100 mg, 247,33 umol) và axit (E,2S)-7-(dimetylamino)-2-(metoxycarbonylamino)-7-oxo-hept-5-enoic (63,88 mg, 247,33 umol) trong DMF (1 mL) được bổ sung HATU (141,06 mg, 371,00 umol) và DIEA (63,93 mg, 494,66 umol, 86,16 uL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 40°C trong 0,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc. Dịch lọc được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được metyl N-[(E,1S)-1-[[1-[[4-(2,4-diflophenoxy)-5,6-diflo-1H-benzimidazol-2-yl]metyl]-2-oxo-3-pyridyl]carbamoyl]-6-(dimetylamino)-6-oxo-hex-4-enyl]carbamat (Hợp chất 411) (23,9 mg, hiệu suất 15%) là chất rắn màu trắng. LCMS m/z 645,2 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,87 (br s, 1 H) 9,24 (s, 1 H) 8,18 - 8,28 (m, 1 H) 7,73 (br d, *J*=7,58 Hz, 1 H) 7,49 (br s, 3 H) 6,87 - 7,01 (m, 2 H) 6,54 - 6,65 (m, 1 H) 6,28 - 6,41 (m, 2 H) 5,33 (s, 2 H) 4,13 - 4,22 (m, 1 H) 3,54 (s, 3 H) 2,98 (s, 3 H) 2,83 (s, 3 H) 2,14 - 2,31 (m, 2 H) 1,88 (br d, *J*=6,85 Hz, 1 H) 1,65 - 1,78 (m, 1 H).

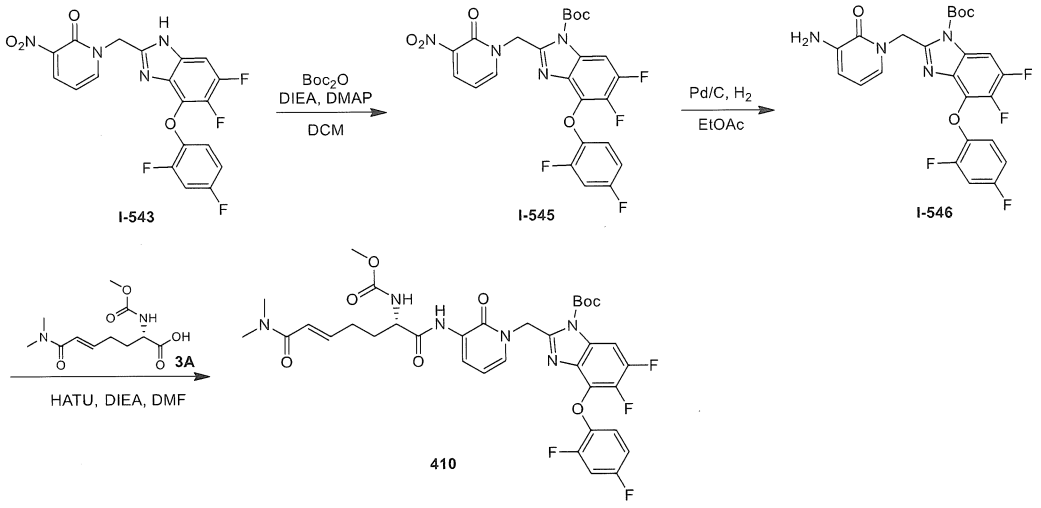
Các hợp chất sau được điều chế theo các quy trình được mô tả trong ví dụ tổng hợp 59 sử dụng các hợp chất trung gian thích hợp.

Hợp chất	Công thức cấu trúc	Dữ liệu LCMS
409		LCMS m/z 575,3 $(M+1)^+$

416		LCMS m/z 622,2 $(M+1)^+$
417		LCMS m/z 659,2 $(M+1)^+$
420		LCMS: $[M+1]^+ = 609,2$
445		LCMS m/z 589,3 $(M+1)^+$
449		LCMS m/z 659,3 $(M+1)^+$

458		LCMS m/z 673,2 $(M+1)^+$

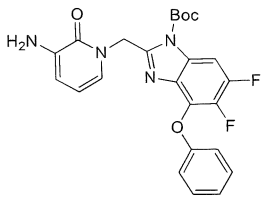
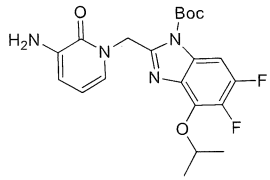
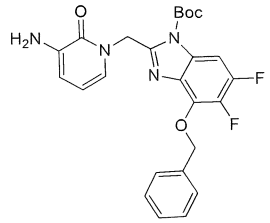
Ví dụ 60:

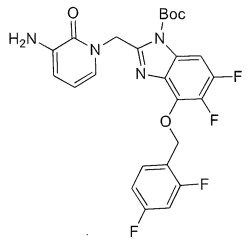


Dung dịch của 1-[[4-(2,4-diflophenoxy)-5,6-diflo-1H-benzimidazol-2-yl] metyl]-3-nitro-pyridin-2-on (100 mg, 230,26 umol) và tert-butoxycarbonyl tert-butyl carbonate (60,30 mg, 276,31 umol, 63,48 uL) trong DCM (0,5 mL) được bổ sung DIEA (59,52 mg, 460,51 umol, 80,21 uL) và DMAP (2,81 mg, 23,03 umol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 0,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch NH_4Cl bão hòa (5 mL), và được chiết bằng etyl axetat (3 mL*3). Pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (5 mL*2), làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cô trong chân không. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp TLC điều chế để thu được tert-butyl 4-(2,4-diflophenoxy)-5,6-diflo-2-[(3-nitro-2-oxo-1-pyridyl)metyl]benzimidazol-1-carboxylat (I-545) (70 mg, hiệu suất 57%) là chất rắn màu vàng. LCMS m/z 535,3 $(M+1)^+$.

Dung dịch của tert-butyl 4-(2,4-diflophenoxy)-5,6-diflo-2-[(3-nitro-2-oxo -1-pyridyl)metyl]benzimidazol-1-carboxylat (70 mg, 130,98 umol) trong EtOAc (0,5 mL) được bổ sung Pd/C (10 mg, độ tinh khiết 10%) trong môi trường khí N_2. Huyền phù được khử khí trong chân không và được làm sạch bằng H_2 nhiều lần. Hỗn hợp được khuấy trong môi trường khí H_2 (15psi) ở nhiệt độ 20°C trong 10 phút. Hỗn hợp phản ứng được lọc và dịch lọc được cô để thu được tert-butyl 2-[(3-amino-2-oxo-1-pyridyl)metyl]-4-(2,4-diflophenoxy)-5,6-diflo-benzimidazol-1-carboxylat (I-546) (50 mg) là chất rắn màu trắng which được sử dụng trong bước tiếp theo không cần tinh chế thêm. LCMS m/z 527,0 $(M+23)^+$.

Các hợp chất trung gian sau được điều chế theo các quy trình được mô tả trong quy trình tổng hợp I-546 sử dụng các chất phản ứng thích hợp.

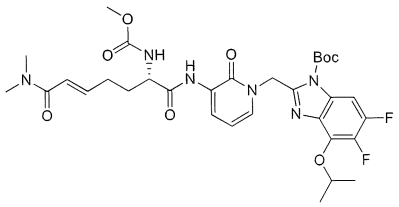
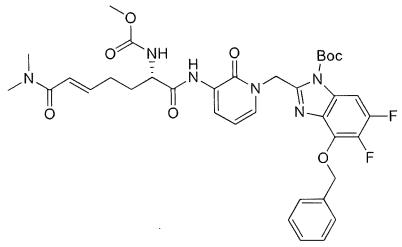
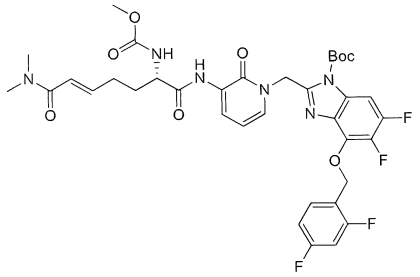
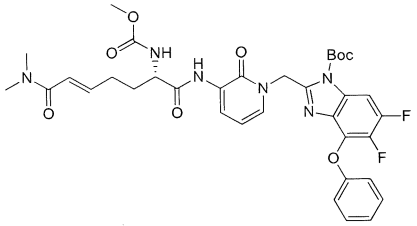
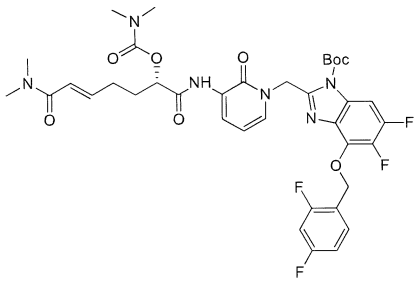
Hợp chất	Công thức cấu trúc	Dữ liệu LCMS
I-561		LCMS m/z 469,1 $(M+1)^+$
I-562		LCMS m/z 435,1 $(M+1)^+$
I-563		LCMS m/z 483,1 $(M+1)^+$

I-564		LCMS m/z 519,1 $(M+1)^+$

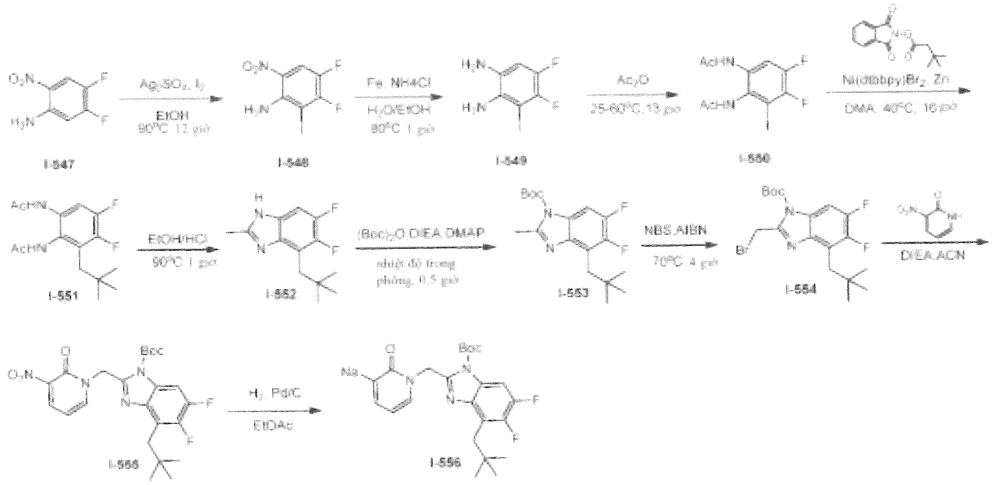
Hỗn hợp của tert-butyl 2-[(3-amino-2-oxo-1-pyridyl)metyl]-4-(2,4-diflophenoxy)-5,6-diflo-benzimidazol-1-carboxylat (50 mg, 99,12 umol), axit (E,2S)-7-(dimetylamino)-2-(metoxycarbonylamino)-7-oxo-hept-5-enoic (25,60 mg, 99,12 umol), HATU (56,53 mg, 148,68 umol) và DIEA (25,62 mg, 198,24 umol, 34,53 uL) trong DMF (1 mL) và sau đó, hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 40°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc và cô. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được tert-butyl 4-(2,4-diflophenoxy)-2-[[3-[[(E,2S)-7-(dimetylamino)-2-(metoxycarbonylamino)-7-oxo-hept-5-enoyl]amino]-2-oxo-1-pyridyl]metyl]-5,6-diflo-benzimidazol-1-carboxylat (Hợp chất 410) (14,8 mg, hiệu suất 19%) là chất rắn màu trắng. LCMS m/z 645,2 $(M+1)^+$,1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,18 (s, 1 H) 8,24 (br d, J=7,02 Hz, 1 H) 7,80 (br d, J=8,33 Hz, 1 H) 7,66 - 7,75 (m, 1 H) 7,28 (br d, J=6,58 Hz, 1 H) 7,11 (br d, J=9,65 Hz, 2 H) 6,79 (br s, 1 H) 6,55 - 6,68 (m, 1 H) 6,39 (br d, J=14,91 Hz, 1 H) 6,22 (t, J=7,02 Hz, 1 H) 5,50 (s, 2 H) 4,18 (br s, 1 H) 3,55 (s, 3 H) 2,99 (s, 3 H) 2,84 (s, 3 H) 2,25 (br d, J=7,02 Hz, 2 H) 1,72 - 2,00 (m, 2 H) 1,69 (s, 9 H).

Các hợp chất sau được điều chế theo các quy trình được mô tả trong ví dụ tổng hợp 60 sử dụng các hợp chất trung gian thích hợp.

Hợp chất	Công thức cấu trúc	Dữ liệu LCMS

408		LCMS m/z 675,3 $(M+1)^+$
412		LCMS m/z 723,3 $(M+1)^+$
418		LCMS m/z 758,2 $(M+1)^+$
429		LCMS m/z 709,3 $(M+1)^+$
454		LCMS m/z 773,2 $(M+1)^+$

Tổng hợp hợp chất trung gian I-556:



4,5-Diflo-2-nitro-anilin (5 g, 28,72 mmol, 1 đương lượng) được bổ sung theo một phần vào I_2 (21,87 g, 86,16 mmol, 17,35 mL, 3 đương lượng) được hòa tan trong EtOH (50 mL) tiếp theo bằng Ag_2SO_4 (22,39 g, 71,80 mmol, 12,17 mL, 2,5 đương lượng). Hỗn hợp được gia nhiệt đến 90°C và được khuấy trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để thu được 4-diflo-2-iodo-6-nitro-anilin (I-548) (15 g, hiệu suất 87%) là chất rắn màu vàng.

Dung dịch của 3,4-diflo-2-iodo-6-nitro-anilin (7,45 g, 24,83 mmol, 1 đương lượng) trong H_2O (20 mL) và EtOH (100 mL) được bổ sung Fe (6,93 g, 124,17 mmol, 5 đương lượng) và NH_4Cl (13,28 g, 248,33 mmol, 8,68 mL, 10 đương lượng) trong môi trường khí N_2 ở nhiệt độ 25°C. Hỗn hợp được làm ấm và được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc và cô dưới áp suất giảm để loại bỏ EtOH, sau đó, được pha loãng bằng nước (50 mL) và được chiết bằng EtOAc 100 mL (50 mL x 2). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (50 mL), làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được 5-diflo-3-iodo-benzen-1,2-diamin (I-549) (14 g) là dầu màu nâu. LCMS m/z 271,0 $(M+1)^+$.

Hỗn hợp của 4,5-diflo-3-iodo-benzen-1,2-diamin (13,9 g, 51,48 mmol, 1 đương lượng) trong Ac_2O (30 mL) được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 1 giờ và sau đó, hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào trong nước đá (100 mL). Hỗn hợp được lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được N-(2-axetamido-4,5-diflo-3-iodo-phenyl)axetamit (I-550) (12,5 g) là chất rắn màu vàng. LCMS m/z 355,1 $(M+1)^+$.

Dung dịch của N-(2-axetamido-4,5-diflo-3-iodo-phenyl)axetamit (7 g, 19,77 mmol, 1 đương lượng), (1,3-dioxoisoindolin-2-yl) 3,3-dimetylbutanoat (7,75 g, 29,65 mmol, 1,5 đương lượng), và Zn (2,59 g, 39,54 mmol, 2 đương lượng) trong DMA (42 mL) được bổ sung (dtbbpy)NiBr (4,81 g, 9,88 mmol, 0,5 đương lượng) ở nhiệt độ 20°C, sau đó, phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 40°C trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào trong nước 50 mL và được chiết bằng EtOAc (25 mL x 2). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (15 mL *2), làm khô trên Na2SO4, lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp TLC điều chế để thu được N-[2-axetamido-3-(2,2-dimetylpropyl)-4,5-diflo-phenyl]axetamit (I-551) (330 mg, hiệu suất 5%) là chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 0,94 (d, J=0,98 Hz, 9 H) 2,16 (d, J=6,97 Hz, 6 H) 2,64 (d, J=2,69 Hz, 2 H) 7,53 (dd, J=11,74, 8,31 Hz, 1 H).

Dung dịch của N-[2-axetamido-3-(2,2-dimetylpropyl)-4,5-diflo-phenyl]axetamit (330 mg, 1,11 mmol, 1 đương lượng) và HCl (6 M, 5 mL, 27,12 đương lượng) trong EtOH (5 mL) được khuấy ở nhiệt độ 90°C trong 1 giờ. Hỗn hợp được cô trong chân không để thu được chất rắn. Chất rắn được bổ sung dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa tới độ pH=7 và hỗn hợp được chiết bằng EtOAc (10 mL*2), rửa bằng nước muối (5 mL*2), làm khô trên Na_2SO_4, và được cô trong chân không để thu được 4-(2,2-dimetylpropyl)-5,6-diflo-2-metyl-1H-benzimidazol (I-552) (320 mg) là chất rắn màu vàng. LCMS m/z 238,9 $(M+1)^+$.

Dung dịch của 4-(2,2-dimetylpropyl)-5,6-diflo-2-metyl-1H-benzimidazol (320 mg, 1,34 mmol, 1 đương lượng) , DIEA (347,13 mg, 2,69 mmol, 467,84 uL, 2 đương lượng) và DMAP (16,41 mg, 134,30 umol, 0,1 đương lượng) trong DCM (5 mL) được bổ sung

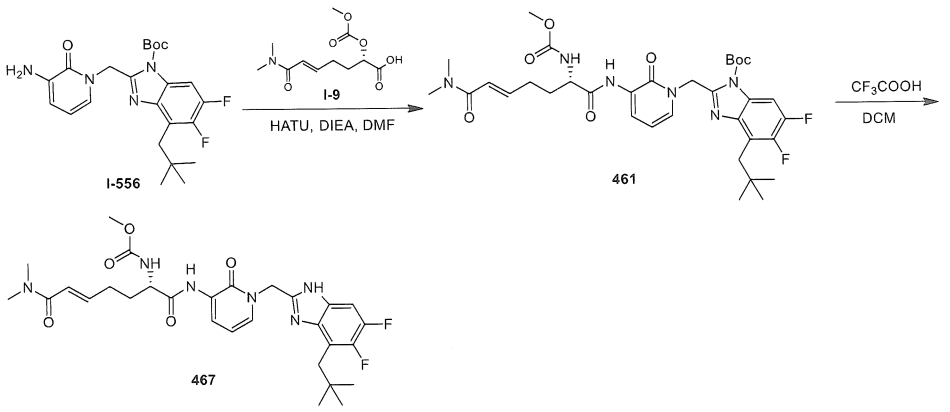
Boc_2O (381,04 mg, 1,75 mmol, 401,09 uL, 1,3 đương lượng) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 0,5 giờ và sau đó, cô. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để thu được tert-butyl 4-(2,2-dimetylpropyl)-5,6-diflo-2-metyl-benzimidazol-1-carboxylat (I-553) (360 mg, hiệu suất 79%) là chất rắn màu vàng. LCMS m/z 282,9 $(M+1)^+$.

Dung dịch của tert-butyl 4-(2,2-dimetylpropyl)-5,6-diflo-2-metyl-benzimidazol-1-carboxylat (360 mg, 1,06 mmol, 1 đương lượng) trong CCl_4 (10 mL) được bổ sung AIBN (40,18 mg, 244,69 umol, 0,23 đương lượng) và NBS (189,35 mg, 1,06 mmol, 1 đương lượng) ở nhiệt độ 20°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 70°C trong 2 giờ. Hỗn hợp được cô trong chân không để thu được tert-butyl 2-(bromometyl)-4-(2,2-dimetylpropyl)-5,6-diflo-benzimidazol-1-carboxylat (I-554) (710 mg) là dầu màu vàng.

Dung dịch của tert-butyl 2-(bromometyl)-4-(2,2-dimetylpropyl)-5,6-diflo-benzimidazol-1-carboxylat (710 mg, 1,70 mmol, 1 đương lượng), 3-nitro-1H-pyridin-2-on (286,04 mg, 2,04 mmol, 1,2 đương lượng), và DIEA (329,85 mg, 2,55 mmol, 444,54 uL, 1,5 đương lượng) trong ACN (5 mL) được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô và phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để thu được tert-butyl 4-(2,2-dimetylpropyl)-5,6-diflo-2-[(3-nitro-2-oxo-1-pyridyl)metyl]benzimidazol-1-carboxylat (I-555) (460 mg, hiệu suất 57%) là dầu màu vàng. LCMS m/z 376,9 $(M+1-100)^+$.

Dung dịch của tert-butyl 4-(2,2-dimetylpropyl)-5,6-diflo-2-[(3-nitro-2-oxo-1-pyridyl)metyl]benzimidazol-1-carboxylat (300 mg, 629,63 umol, 1 đương lượng) và Pd/C (260 mg, độ tinh khiết 10%) trong EtOAc (10 mL) được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 1 giờ trong môi trường khí H_2 (15psi). Hỗn hợp được cô trong chân không và dịch lọc được cô trong chân không để thu được tert-butyl 2-[(3-amino-2-oxo-1-pyridyl)metyl]-4-(2,2-dimetylpropyl)-5,6-diflo-benzimidazol-1-carboxylat (I-556) (270 mg) là chất rắn màu vàng. LCMS m/z 447,0 $(M+1)^+$.

Ví dụ 61:

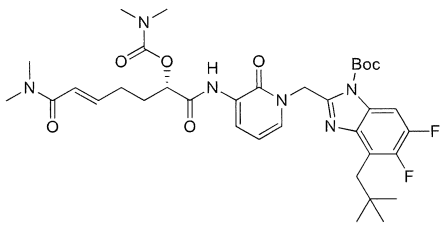
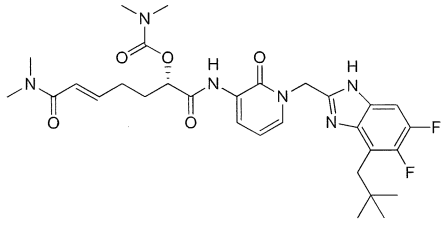


Dung dịch của tert-butyl 2-[(3-amino-2-oxo-1-pyridyl)metyl]-4-(2,2-dimetylpropyl)-5,6-diflo-benzimidazol-1-carboxylat (40 mg, 89,59 umol, 1 đương lượng), axit (E,2S)-7-(dimetylamino)-2-(metoxycarbonylamino)-7-oxo-hept-5-enoic (23,14 mg, 89,59 umol, 1 đương lượng) và DIEA (57,89 mg, 447,95 umol, 78,02 uL, 5 đương lượng) trong DMF (1 mL) được bổ sung HATU (68,13 mg, 179,18 umol, 2 đương lượng) ở nhiệt độ 20°C, sau đó, phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào trong nước 10 mL và được chiết bằng EtOAc 10 mL (5 mL x 2). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối 5 mL (5 mL x 1), làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp TLC điều chế và phương pháp HPLC điều chế để thu được tert-butyl 2-[[3-[[(E,2S)-7-(dimetylamino)-2-(metoxycarbonylamino)-7-oxo-hept-5-enoyl]amino]-2-oxo-1-pyridyl]metyl]-4-(2,2-dimetylpropyl)-5,6-diflo-benzimidazol-1-carboxylat (Hợp chất 461) (3,1 mg, hiệu suất 5%) là chất rắn màu trắng. LCMS m/z 687,3 $(M+1)^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,68 (s, 9 H) 1,64 (s, 10 H) 1,80 (br s, 1 H) 2,09 - 2,22 (m, 2 H) 2,57 - 2,67 (m, 2 H) 2,78 (s, 3 H) 2,93 (s, 3 H) 3,47 (s, 3 H)4,10 (br s, 1 H) 5,55 (s, 2 H) 6,23 - 6,36 (m, 2 H) 6,48 - 6,62 (m, 1 H) 7,41 (dd, J=6,91, 1,65 Hz, 1 H) 7,57 - 7,75 (m, 2 H) 8,22 (dd, J=7,40, 1,65 Hz, 1 H) 9,12 (s, 1H).

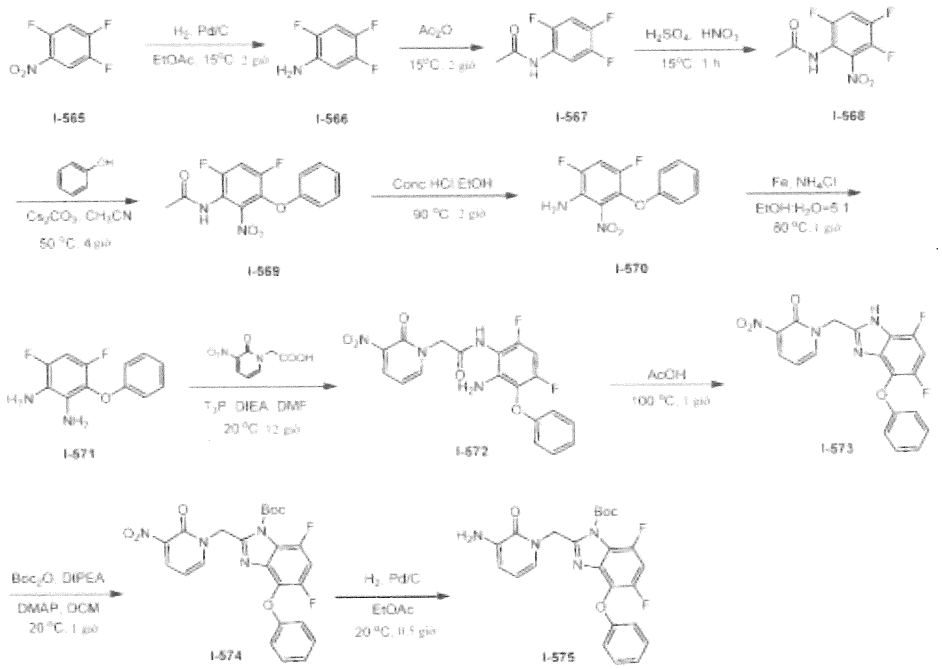
Dung dịch của tert-butyl 2-[[3-[[(E,2S)-7-(dimetylamino)-2-(metoxycarbonylamino)-7-oxo-hept-5-enoyl]amino]-2-oxo-1-pyridyl]metyl]-4-(2,2-

dimetylpropyl)-5,6-diflo-benzimidazol-1-carboxylat (300 mg, 436,84 umol, 1 đương lượng) và CF_3COOH (924 mg, 8,10 mmol, 600 uL, 18,55 đương lượng) trong DCM (2,4 mL) được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 0,5 giờ. Hỗn hợp được cô trong chân không để thu được dầu. Dầu này được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được metyl N-[(E,1S)-6-(dimetylamino)-1-[[1-[[4-(2,2-dimetylpropyl)-5,6-diflo-1H-benzimidazol-2-yl]metyl]-2-oxo-3-pyridyl]carbamoyl]-6-oxo-hex-4-enyl]carbamat (Hợp chất 467) (74,3 mg, hiệu suất 29%) là chất rắn màu trắng. LCMS m/z 587,3 $(M+1)^+$. ^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,93 (s, 9 H) 1,64 - 1,78 (m, 1 H) 1,87 (br d, J=6,72 Hz, 1 H) 2,16 - 2,30 (m, 2 H) 2,84 (s, 5 H) 2,99 (s, 3 H) 3,54 (s, 3 H) 4,10 - 4,23 (m, 1 H) 5,40 (s, 2 H) 6,30 - 6,44 (m, 2 H) 6,53 - 6,68 (m, 1 H) 7,38 - 7,49 (m, 1 H) 7,52 - 7,60 (m, 1 H) 7,74 (br d, J=7,58 Hz, 1 H) 8,26 (dd, J=7,34, 1,22 Hz, 1 H) 9,26 (s, 1 H).

Các hợp chất sau được điều chế theo các quy trình được mô tả trong ví dụ tổng hợp 61 sử dụng các hợp chất trung gian thích hợp.

Hợp chất	Công thức cấu trúc	Dữ liệu LCMS
488		LCMS m/z 701,3 $(M+1)^+$
465		LCMS m/z 601,3 $(M+1)^+$

Tổng hợp hợp chất trung gian I-575:



Dung dịch của 1,2,4-triflo-5-nitro-benzen (23 g, 130 mmol, 15 mL, 1 đương lượng) trong MeOH (250 mL) được bổ sung Pd/C (10 g, độ tinh khiết 10%) trong môi trường khí N_2. Huyền phù được khử khí trong chân không và được làm sạch bằng H_2 nhiều lần. Hỗn hợp được khuấy trong môi trường khí H_2 (15 psi) ở nhiệt độ 15°C trong 13 giờ. Hỗn hợp được lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được 2,4,5-trifloanilin (I-566) (18 g, 122 mmol, hiệu suất 94,2%) là dầu màu nâu, dầu này được sử dụng trong bước tiếp theo không cần tinh chế thêm.

Dung dịch của 2,4,5-trifloanilin (18 g, 122 mmol, 12 mL, 1 đương lượng) trong Ac_2O (100 mL) được khuấy ở nhiệt độ 15°C trong 1 giờ. Chất kết tủa được lọc để thu được chất rắn màu trắng. Sản phẩm thô N-(2,4,5-triflophenyl)axetamit (I-567) (21 g) được sử dụng trong bước tiếp theo không cần tinh chế thêm là chất rắn màu trắng.

Dung dịch của N-(2,4,5-triflophenyl)axetamit (10 g, 53 mmol, 1 đương lượng) trong H_2SO_4 (100 mL) được bổ sung HNO_3 (3,33 g, 53 mmol, 2,4 mL, 1 đương lượng) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 1 giờ. Rót hỗn hợp phản ứng vào nước đá, sau đó, hỗn hợp được chiết bằng EtOAc (200 mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa (500 mL) và nước muối (250 mL), làm khô trên Na_2SO_4 và được cô để thu được sản phẩm thô. Sản phẩm thô N-(3,4,6-triflo-2-nitro-phenyl)axetamit (I-568) (7,2 g, 30,7 mmol, hiệu suất 58%) được sử dụng trong bước tiếp theo không cần tinh chế thêm là chất rắn màu vàng.

Hỗn hợp của N-(3,4,6-triflo-2-nitro-phenyl)axetamit (1 g, 4,3 mmol, 1 đương lượng), phenol (442 mg, 4,70 mmol, 413 Ul, 1,1 đương lượng) và Cs_2CO_3 (2,09 g, 6,41 mmol, 1,5 đương lượng) trong CH_3CN (10 mL) được khuấy ở nhiệt độ 55°C trong 4 giờ. Nước (5 mL) được bổ sung vào hỗn hợp. Hỗn hợp được chiết bằng EtOAc (10 mL). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (10 mL), làm khô trên Na_2SO_4 và được lọc. Dịch lọc được cô dưới áp suất giảm để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng cột để thu được N-(4,6-diflo-2-nitro-3-phenoxy-phenyl) axetamit (I-569) (0,95 g, hiệu suất 72%) là chất rắn màu trắng. LCMS m/z 307,9 $(M+1)^+$.

Dung dịch của N-(4,6-diflo-2-nitro-3-phenoxy-phenyl)axetamit (0,95 g, 3,08 mmol, 1 đương lượng) trong HCl(12M) (5 mL) và EtOH (5 mL) được gia nhiệt đến 90°C trong 2 giờ. Hỗn hợp được cô để loại bỏ EtOH, sau đó, được chiết bằng EtOAc (10 mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa (20 mL), làm khô trên Na_2SO_4 và được lọc. Dịch lọc được cô dưới áp suất giảm để thu được 4,6-diflo-2-nitro-3-phenoxy-anilin (I-570) (0,715 g, hiệu suất 87%) được sử dụng trong bước tiếp theo không cần tinh chế thêm là chất rắn màu vàng.

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,28 – 7,36 (m, 2 H) 7,06 – 7,19 (m, 2 H) 6,94 (d, J=8,60 Hz, 2 H) 5,12 (s, 2 H).

Hỗn hợp của 4,6-diflo-2-nitro-3-phenoxy-anilin (0,7 g, 2,63 mmol, 1 đương lượng), Fe(734 mg, 13,2 mmol, 5 đương lượng) và NH_4Cl (1,41 g, 26,3 mmol, 919 Ul, 10 đương lượng) trong EtOH/H_2O(5:1) (10 mL) được gia nhiệt đến 80°C trong 1 giờ. Hỗn hợp được

lọc và dịch lọc được cô để thu được 4,6-diflo-3-phenoxy-benzen-1,2-diamin (I-571) (0,61 g) mà nó được sử dụng trong bước tiếp theo không cần tinh chế thêm là dầu màu nâu.

Hỗn hợp của 4,6-diflo-3-phenoxy-benzen-1,2-diamin (0,61 g, 2,58 mmol, 1 đương lượng), axit 2-(3-nitro-2-oxo-1-pyridyl)axetic (563 mg, 2,84 mmol, 1,1 đương lượng) và DIPEA (667 mg, 5,16 mmol, 900 Ul, 2 đương lượng) trong DCM (6 mL) được bổ sung T_3P (2,46 g, 3,87 mmol, 2,30 mL, độ tinh khiết 50%, 1,5 đương lượng) ở nhiệt độ 20°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 12 giờ. Hỗn hợp được cô để thu được sản phẩm thô. Sản phẩm thô N-(2-amino-4,6-diflo-3-phenoxy-phenyl)-2-(3-nitro-2-oxo-1-pyridyl)axetamit (I-572) (1,08 g) được sử dụng trong bước tiếp theo không cần tinh chế thêm là dầu màu nâu. LCMS m/z 417,0 $(M+1)^+$.

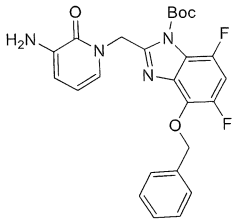
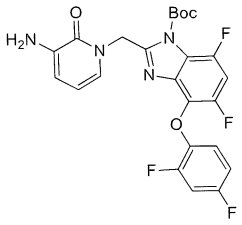
Dung dịch của N-(2-amino-4,6-diflo-3-phenoxy-phenyl)-2-(3-nitro-2-oxo-1-pyridyl) axetamit (1,08 g, 2,6 mmol, 1 đương lượng) trong HOAc (10 mL) được gia nhiệt đến 100°C trong 1 giờ. Hỗn hợp được cô để thu được sản phẩm thô. Phần còn lại thô được pha loãng trong EtOAc (50 mL) và được rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa (10 mL* 3). Lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 và được cô để thu được 1-[(5,7-diflo-4-phenoxy-1H-benzimidazol-2-yl)metyl]-3-nitro-pyridin-2-on (I-573) (450 mg) là chất rắn màu vàng. LCMS m/z 399,0 $(M+1)^+$.

Dung dịch của 1-[(5,7-diflo-4-phenoxy-1H-benzimidazol-2-yl)metyl]-3-nitro – pyridin-2-on (0,08 g, 201 umol, 1 đương lượng), DIPEA (51,9 mg, 402 umol, 70 Ul, 2 đương lượng), DMAP (2,5 mg, 20 umol, 0,1 đương lượng) trong DCM (1 mL) được bổ sung Boc_2O (52,6 mg, 241 umol, 55 Ul, 1,2 đương lượng) ở nhiệt độ 20°C trong môi trường khí N_2. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 1 giờ. Hỗn hợp được cô để thu được sản phẩm thô ở nhiệt độ 20°C dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp TLC điều chế để thu được tert-butyl 5,7-diflo-2-[(3-nitro-2-oxo-1-pyridyl)metyl]-4-phenoxy-benzimidazol-1-carboxylat (I-574) (0,08 g, 161 umol, hiệu suất 79,9%) là chất rắn màu trắng.

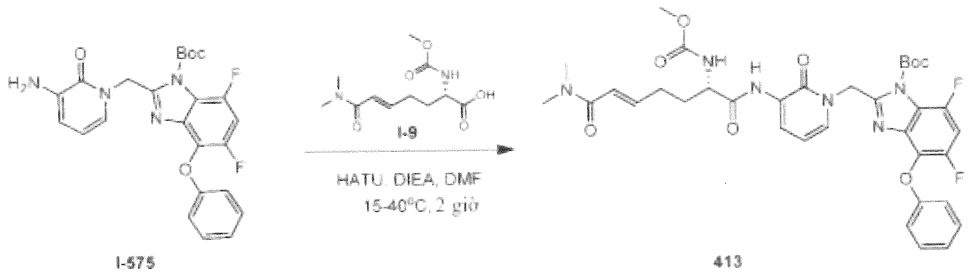
Dung dịch của tert-butyl 5,7-diflo-2-[(3-nitro-2-oxo-1-pyridyl)metyl]-4-phenoxy-benzimidazol-1-carboxylat (80 mg, 161 umol, 1 đương lượng) trong EtOAc (2 mL) được

bổ sung Pd/C (50 mg, độ tinh khiết 10%) trong môi trường khí N_2. Huyền phù được khử khí trong chân không và được làm sạch bằng H_2 nhiều lần. Hỗn hợp được khuấy trong môi trường khí H_2 (15 psi) ở nhiệt độ 20°C trong 0,5 giờ. Hỗn hợp được lọc và dịch lọc được cô để thu được tert-butyl [(3-amino-2-oxo-1-pyridyl)metyl]-5,7-diflo-4-phenoxy-benzimidazol-1-carboxylat (I-575) (53 mg) là dầu màu nâu.

Các hợp chất trung gian sau được điều chế theo các quy trình được mô tả trong quy trình tổng hợp I-575 sử dụng các chất phản ứng thích hợp.

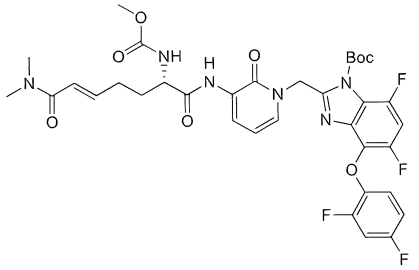
Hợp chất	Công thức cấu trúc	Dữ liệu LCMS
I-576		LCMS m/z 483,2 $(M+1)^+$
I-577		LCMS m/z 505,2 $(M+1)^+$

Ví dụ 62:

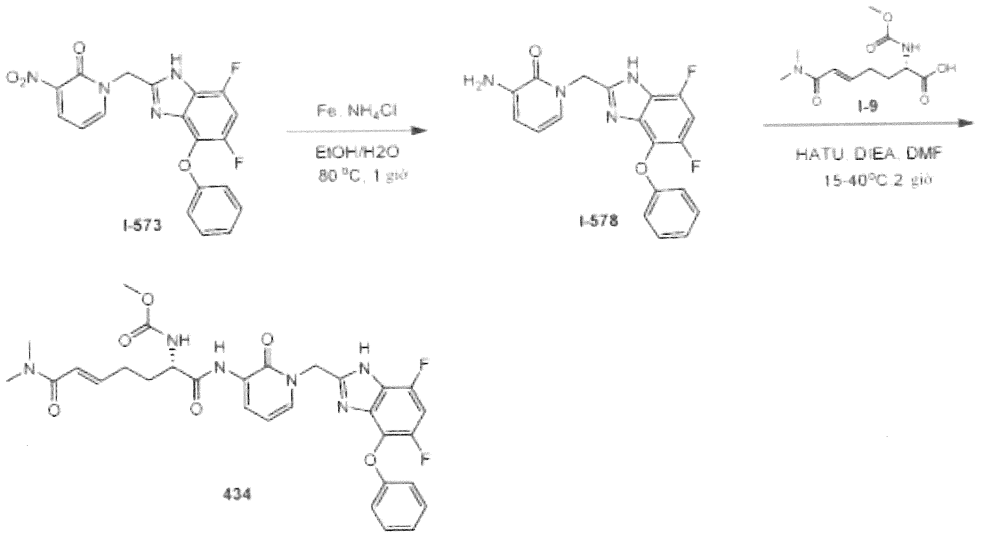


HATU (64,5 mg, 170 umol, 1,5 đương lượng) được bổ sung vào hỗn hợp của tert-butyl 2-[(3-amino-2-oxo-1-pyridyl)metyl]-5,7-diflo-4-phenoxy-benzimidazol-1-carboxylat (53 mg, 113 umol, 1 đương lượng), axit (E,2S)-7-(dimetylamino)-2-(metoxycarbonylamino)-7-oxo-hept-5-enoic (31 mg, 119 umol, 1,05 đương lượng) và DIPEA (29 mg, 226 umol, 2 đương lượng) trong DMF (1 mL) ở nhiệt độ 15°C. Sau đó, hỗn hợp được gia nhiệt đến 40°C và được khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp được chiết bằng EtOAc (10 mL x 2). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (20 mL), làm khô trên Na_2SO_4 và được lọc. Dịch lọc được cô dưới áp suất giảm để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được tert-butyl 2-[[3-[[(E,2S)-7-(dimetylamino)-2-(metoxycarbonylamino)-7-oxo-hept-5-enoyl]amino]-2-oxo-1-pyridyl]metyl]-5,7-diflo-4-phenoxy-benzimidazol-1-carboxylat (Hợp chất 413) (5,8 mg, hiệu suất 7%) là chất rắn màu trắng. LCMS m/z 709,3 $(M+1)^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,12 – 9,29 (m, 1 H) 8,14 – 8,32 (m, 1 H) 7,72 (br s, 1 H) 7,39 – 7,60 (m, 2 H) 7,17 – 7,35 (m, 2 H) 6,97 – 7,08 (m, 1 H) 6,79 – 6,90 (m, 2 H) 6,54 – 6,66 (m, 1 H) 6,21 – 6,42 (m, 2 H) 5,46 – 5,57 (m, 1 H) 5,28 (s, 1 H) 4,16 (br s, 1 H) 3,53 (s, 3 H) 2,97 (s, 3 H) 2,82 (s, 3 H) 2,15 – 2,30 (m, 2 H) 1,69 – 1,94 (m, 2 H) 1,65 (s, 4 H) 1,34 – 1,42 (m, 5 H).

Hợp chất sau được điều chế theo các quy trình được mô tả trong ví dụ tổng hợp 62 sử dụng các hợp chất trung gian thích hợp.

Hợp chất	Công thức cấu trúc	Dữ liệu LCMS
407		LCMS m/z 645,3 (M+1-100)$^+$

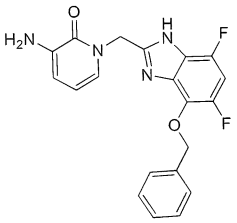
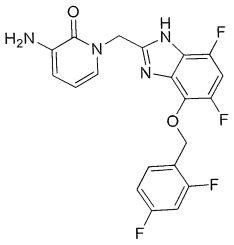
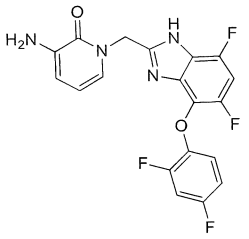
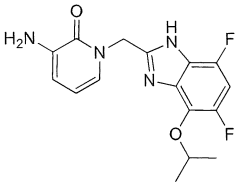
Ví dụ 63:



Dung dịch của 1-[(5,7-diflo-4-phenoxy-1H-benzimidazol-2-yl)metyl]-3-nitro-pyridin-2-on (0,2 g, 502,11 umol, 1 đương lượng) trong EtOH/H2O(5:1) (2 mL) được bổ sung Fe (140 mg, 2,51 mmol, 5 đương lượng), NH_4Cl (269 mg, 5,02 mmol, 10 đương lượng) trong môi trường khí N_2. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 1 giờ. Hỗn hợp được lọc và dịch lọc được cô để thu được 3-amino-1-((5,7-diflo-4-phenoxy-1H-

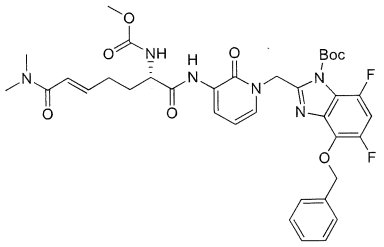
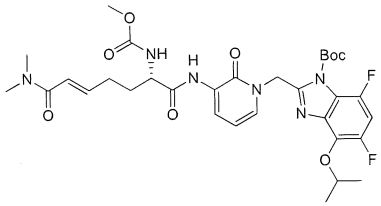
benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)pyridin-2(1H)-on (I-578) (185 mg) được sử dụng trong bước tiếp theo không cần tinh chế thêm là dầu màu nâu. LCMS m/z 368,9 $(M+1)^+$.

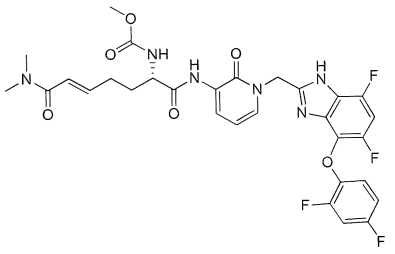
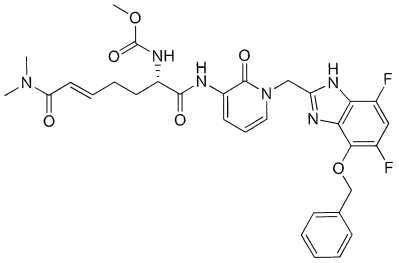
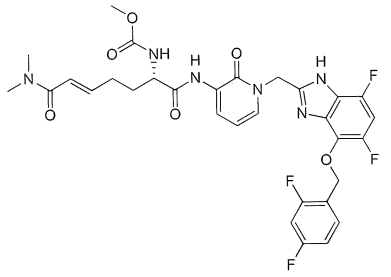
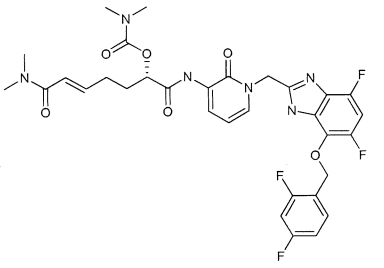
Các hợp chất trung gian sau được điều chế theo các quy trình được mô tả trong quy trình tổng hợp I-578 sử dụng các chất phản ứng thích hợp.

Hợp chất	Công thức cấu trúc	Dữ liệu LCMS
I-579		LCMS m/z 383,2 $(M+1)^+$
I-580		LCMS m/z 419,2 $(M+1)^+$
I-581		LCMS m/z 405,2 $(M+1)^+$
I-582		LCMS m/z 335,2 $(M+1)^+$

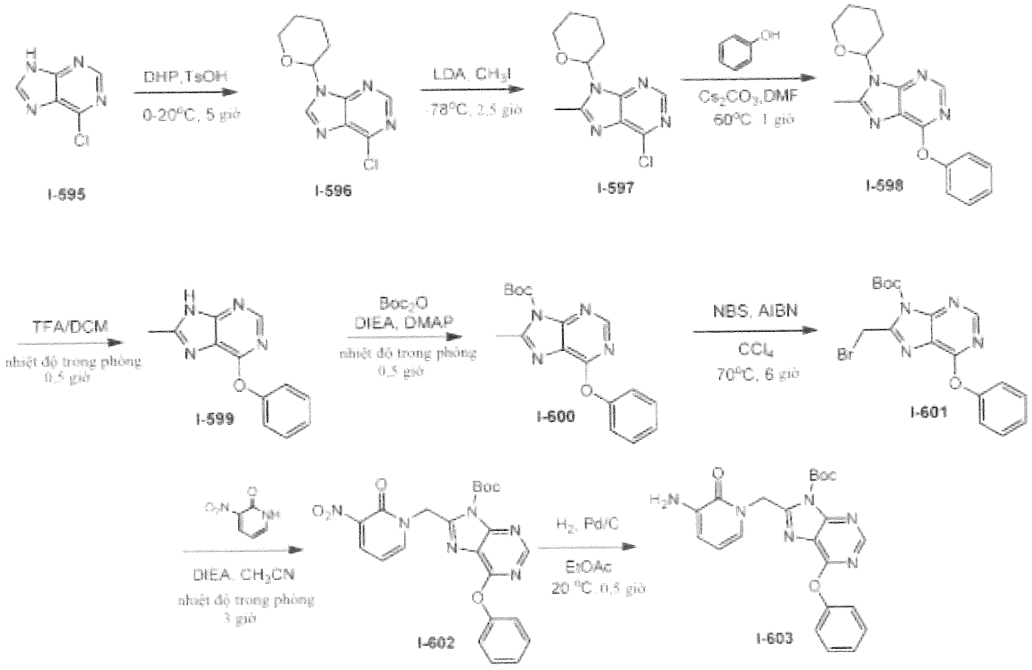
HATU (286 mg, 753 umol, 1,5 đương lượng) được bổ sung vào hỗn hợp của 3-amino-1-[(5,7-diflo-4-phenoxy-1H-benzimidazol-2-yl)metyl]pyridin-2-on (185 mg, 502 umol, 1 đương lượng), axit (E,2S)-7-(dimetylamino)-2-(metoxycarbonylamino)-7-oxo-hept-5-enoic (143 mg, 552 umol, 1,1 đương lượng) và DIPEA (130 mg, 1,00 mmol, 2 đương lượng) trong DMF (5 mL) ở nhiệt độ 15°C. Hỗn hợp được gia nhiệt đến 40°C và được khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp được lọc dịch lọc được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được metyl N-[(E,1S)-1-[[1-[(5,7-diflo-4-phenoxy-1H-benzimidazol-2-yl)metyl]-2-oxo-3-pyridyl]carbamoyl]-6-(dimetylamino)-6-oxo-hex-4-enyl]carbamat (Hợp chất 434) (101,2 mg, hiệu suất 33%) là chất rắn màu trắng. LCMS m/z 609,3 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,25 (s, 1 H) 8,25 (br d, J=6,11 Hz, 1 H) 7,72 (br d, J=7,70 Hz, 1 H) 7,56 (br d, J=6,85 Hz, 1 H) 7,20 – 7,41 (m, 3 H) 7,08 (br t, J=7,27 Hz, 1 H) 6,92 (br d, J=8,07 Hz, 2 H) 6,53 – 6,66 (m, 1 H) 6,30 – 6,43 (m, 2 H) 5,36 (s, 2 H) 4,17 (br s, 1 H) 3,54 (s, 3 H) 2,99 (s, 3 H) 2,84 (s, 3 H) 2,17 – 2,31 (m, 2 H) 1,64 – 1,93 (m, 2 H).

Các hợp chất sau được điều chế theo các quy trình được mô tả trong ví dụ tổng hợp 63 sử dụng các hợp chất trung gian thích hợp.

Hợp chất	Công thức cấu trúc	Dữ liệu LCMS
433		LCMS m/z 723,3 $(M+1)^+$
432		LCMS m/z 575,2 $(M+1)^+$

437		LCMS m/z 645,2 $(M+1)^+$
438		LCMS m/z 623,2 $(M+1)^+$
439		LCMS m/z 659,3 $(M+1)^+$
453		LCMS m/z 673,2 $(M+1)^+$

Tổng hợp hợp chất trung gian I-603:



DHP (4,79 g, 56,9 mmol, 5,2 mL, 1,1 đương lượng) được bổ sung vào hỗn hợp của 6-clo-9H-purin (8 g, 51,7 mmol, 1 đương lượng) và $TsOH.H_2O$ (984 mg, 5,18 mmol, 0,1 đương lượng) trong $CHCl_3$ (80 mL) ở nhiệt độ 0°C từng giọt. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 5 giờ. Nước (100 mL) được bổ sung vào hỗn hợp và hỗn hợp được chiết bằng DCM (100 mL x 2). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (100 mL), làm khô trên Na_2SO_4 và được lọc. Dịch lọc được cô dưới áp suất giảm để thu được phần còn lại. Phần còn lại được khuấy trong ete dầu hỏa (100 mL) trong 2 giờ, chất kết tủa được lọc và làm khô để thu được 6-clo-9-tetrahydropyran-2-yl-purin (I-596) (11,3 g, hiệu suất 92%) là chất rắn màu vàng. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,75 (s, 1 H) 8,34 (s, 1 H) 5,79 (dd, J=10,36, 2,43 Hz, 1 H) 4,13 – 4,25 (m, 1 H) 3,73 – 3,84 (m, 1 H) 2,00 – 2,21 (m, 3 H) 1,65 – 1,87 (m, 3 H).

Dung dịch của 6-clo-9-tetrahydropyran-2-yl-purin (3 g, 12,6 mmol, 1 đương lượng) trong THF (30 mL) được bổ sung LDA (2 M, 8,8 mL, 1,40 đương lượng) ở nhiệt độ -78°C từng giọt. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong 0,5 giờ, sau đó, CH_3I (17,8 g, 126 mmol, 7,8 mL, 10 đương lượng) được bổ sung vào hỗn hợp và được khuấy trong 2 giờ nữa.

Phản ứng được làm dừng bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa (20 mL). Hỗn hợp được chiết bằng EtOAc (30 mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (20 mL), làm khô trên Na_2SO_4 và được lọc. Dịch lọc được cô dưới áp suất giảm để thu được 6-clo-8-metyl-9-tetrahydropyran-2-yl-purin (I-597) (3,5 g) được sử dụng trong bước tiếp theo không cần tinh chế thêm là dầu màu đỏ. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,68 (s, 1 H) 5,78 (dd, J=10,36, 2,43 Hz, 1 H) 4,20 – 4,24 (m, 1 H) 3,72 – 3,78 (m, 1 H) 2,82(s, 3 H) 2,49 – 2,54 (m, 1 H) 2,12 – 2,14 (m, 1 H) 1,92-1,95 (m, 1 H) 1,76-1,81 (m, 2 H)1,66 – 1,68 (m, 1 H).

Hỗn hợp của 6-clo-8-metyl-9-tetrahydropyran-2-yl-purin (1 g, 3,96 mmol, 1 đương lượng), phenol (447 mg, 4,75 mmol, 1,2 đương lượng) và Cs_2CO_3 (2,58 g, 7,91 mmol, 2 đương lượng) trong DMF (10 mL) được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong 1 giờ. Nước (10 mL) được bổ sung vào hỗn hợp. Hỗn hợp được chiết bằng EtOAc (10 mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (10 mL), làm khô trên Na_2SO_4 và được lọc. Dịch lọc được cô dưới áp suất giảm để thu được phần còn lại.

Sản phẩm thô 8-metyl-6-phenoxy-9-tetrahydropyran-2-yl-purin (I-598) (1,2 g) được sử dụng trong bước tiếp theo không cần tinh chế thêm là dầu màu đỏ. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,39 – 7,47 (m, 2 H) 7,23 – 7,28 (m, 3 H) 5,77 (dd, J=11,25, 2,43 Hz, 1 H) 4,20 (dd, J=10,47, 3,20 Hz, 1 H) 3,69 – 3,78 (m, 1 H) 2,78 (s, 3 H) 2,44 – 2,57 (m, 1 H) 2,09-2,11 (m, 1 H) 1,90-1,93 (m, 1 H) 1,74 – 1,82 (m, 2 H) 1,63-1,65(m, 1 H).

TFA (8,08 g, 70,9 mmol, 5,3 mL, 20 đương lượng) được bổ sung dung dịch của 8-metyl-6-phenoxy-9-tetrahydropyran-2-yl-purin (1,1 g, 3,54 mmol, 1 đương lượng) trong DCM (10 mL) ở nhiệt độ 20°C và được khuấy trong 0,5 giờ. Hỗn hợp được bổ sung dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa cho tới khi độ pH=7. Hỗn hợp được chiết bằng DCM (20 mL*3) và các lớp hữu cơ được cô để thu được 8-metyl-6-phenoxy-9H-purin (I-599) (0,61 g) là dầu màu vàng, dầu này được sử dụng trong bước tiếp theo không cần tinh chế thêm.

Hỗn hợp của 8-metyl-6-phenoxy-9H-purin (0,61 g, 2,70 mmol, 1 đương lượng), DIPEA (697 mg, 5,39 mmol, 2 đương lượng) và DMAP (33 mg, 270 umol, 0,1 đương lượng) trong DCM (10 mL) được bổ sung Boc_2O (706 mg, 3,24 mmol, 1,2 đương lượng) ở nhiệt độ 20°C, hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 20 phút. Hỗn hợp được cô.

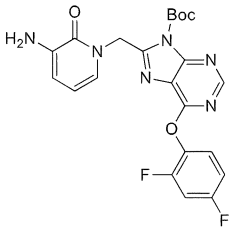
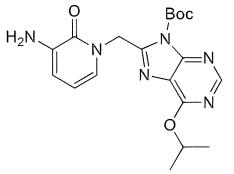
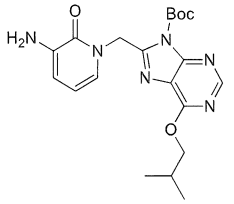
Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để thu được tert-butyl 8-metyl-6-phenoxy-purin-9-carboxylat (I-600) (0,46 g, 1,41 mmol, hiệu suất 52%) là chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,34 (s, 1 H) 7,33-7,41 (m, 2 H) 7,13-7,24 (m, 3 H) 2,74 (s, 3 H) 1,62 (s, 9 H).

AIBN (34 mg, 207 umol, 0,25 đương lượng) và NBS (162 mg, 91 umol, 1,1 đương lượng) được bổ sung dung dịch của tert-butyl 8-metyl-6-phenoxy-purin-9-carboxylat (270 mg, 827 umol, 1 đương lượng) trong CCl_4 (1 mL) ở nhiệt độ 70°C trong môi trường khí N_2. Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 70°C trong 3 giờ nữa. Nước (2 mL) được bổ sung vào hỗn hợp và hỗn hợp được chiết bằng DCM (5 mL x 2). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4 và được lọc. Dịch lọc được cô dưới áp suất giảm để thu được tert-butyl 8-(bromometyl)-6-phenoxy-purin-9-carboxylat (I-601) (335 mg) mà nó được sử dụng trong bước tiếp theo không cần tinh chế thêm là chất rắn màu vàng.

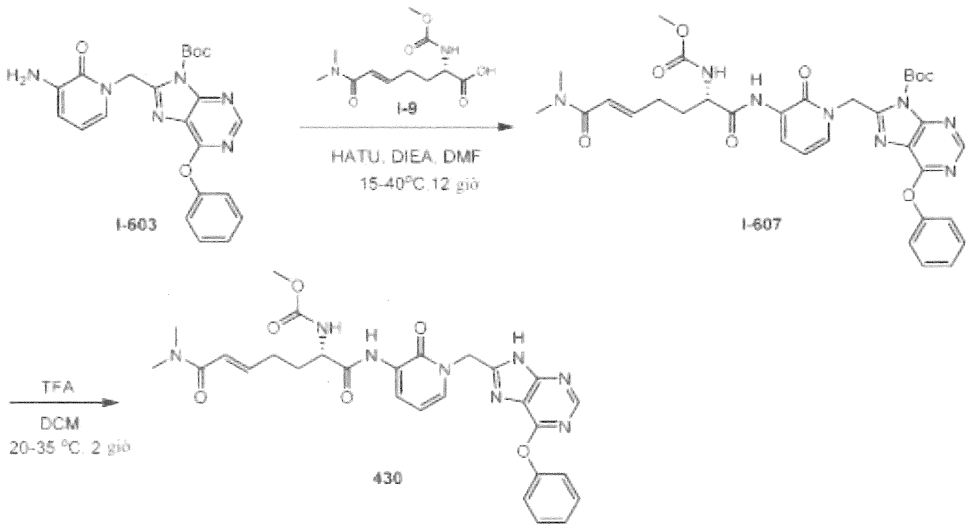
Hỗn hợp của tert-butyl 8-(bromometyl)-6-phenoxy-purin-9-carboxylat (335 mg, 827 umol, 1 đương lượng), 3-nitro-1H-pyridin-2-on (139 mg, 992 umol, 1,2 đương lượng) và DIPEA (213 mg, 1,65 mmol, 2 đương lượng) trong CH_3CN (1 mL) được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 3 giờ. Hỗn hợp được cô để thu được sản phẩm thô. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để thu được tert-butyl 8-[(3-nitro-2-oxo-1-pyridyl)metyl]-6-phenoxy-purin-9-carboxylat (I-602) (163 mg, hiệu suất 43%) là chất rắn màu vàng.

Dung dịch của tert-butyl 8-[(3-nitro-2-oxo-1-pyridyl)metyl]-6-phenoxy-purin-9-carboxylat (150 mg, 323 umol, 1 đương lượng) trong EtOAc (5 mL) được bổ sung Pd/C (50 mg, độ tinh khiết 10%) trong môi trường khí N_2. Huyền phù được khử khí trong chân không và được làm sạch bằng H_2 nhiều lần. Hỗn hợp được khuấy trong môi trường khí H_2 (15 psi) ở nhiệt độ 20°C trong 0,5 giờ. Hỗn hợp được lọc và dịch lọc được cô để thu được tert-butyl 8-[(3-amino-2-oxo-1-pyridyl)metyl]-6-phenoxy-purin-9-carboxylat (I-603) (130 mg, hiệu suất 79%) được sử dụng trong bước tiếp theo không cần tinh chế thêm là chất rắn màu vàng. LCMS m/z 435,0 $(M+1)^+$.

Các hợp chất trung gian sau được điều chế theo các quy trình được mô tả trong quy trình tổng hợp I-603 sử dụng các chất phản ứng thích hợp.

Hợp chất	Công thức cấu trúc	Dữ liệu LCMS
I-604		LCMS m/z 471,2 $(M+1)^+$
I-605		LCMS m/z 401,2 $(M+1)^+$
I-606		LCMS m/z 415,2 $(M+1)^+$

Ví dụ 64:

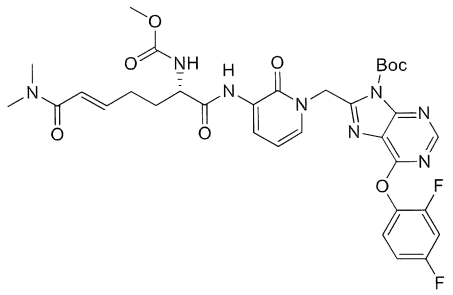
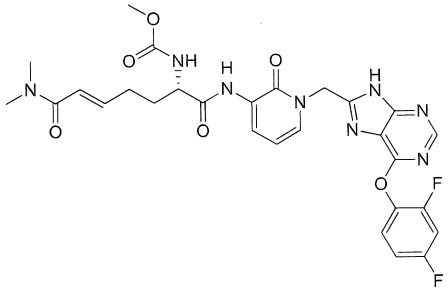


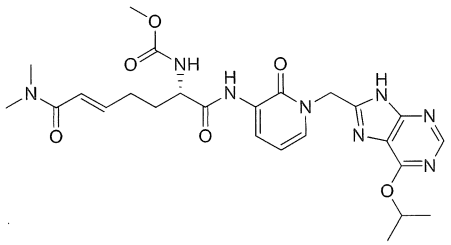
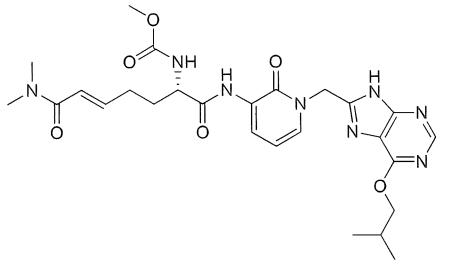
HATU (131 mg, 345 umol, 1,5 đương lượng) được bổ sung vào hỗn hợp của tert-butyl 8-[(3-amino-2-oxo-1-pyridyl)metyl]-6-phenoxy-purin-9-carboxylat (100 mg, 230 umol, 1 đương lượng), axit (E, 2S)-7-(dimetylamino)-2-(metoxycarbonylamino)-7-oxo-hept-5-enoic (62,4 mg, 242 umol, 1,05 đương lượng) và DIPEA (59,5 mg, 460 umol, 2 đương lượng) trong DMF (2 mL) ở nhiệt độ 15°C. Hỗn hợp được gia nhiệt đến 40°C và được khuấy trong 12 giờ. Hỗn hợp được chiết bằng EtOAc (10 mL x 2). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (20 mL), làm khô trên Na_2SO_4 và được lọc. Dịch lọc được cô dưới áp suất giảm để thu được tert-butyl 8-[[3-[[(E,2S)-7-(dimetylamino)-2-(metoxycarbonylamino)-7-oxo-hept-5-enoyl]amino]-2-oxo-1-pyridyl]metyl]-6-phenoxy-purin-9-carboxylat (I-607) (155 mg) được sử dụng trong bước tiếp theo không cần tinh chế thêm là chất rắn màu vàng. LCMS m/z 675,3 $(M+1)^+$.

TFA (524 mg, 4,59 mmol , 20 đương lượng) được bổ sung vào hỗn hợp của tert-butyl 8-[[3-[[(E,2S)-7-(dimetylamino)-2-(metoxycarbonylamino)-7-oxo-hept-5-enoyl]amino]-2-oxo-1-pyridyl]metyl]-6-phenoxy-purin-9-carboxylat (155 mg, 230 umol,

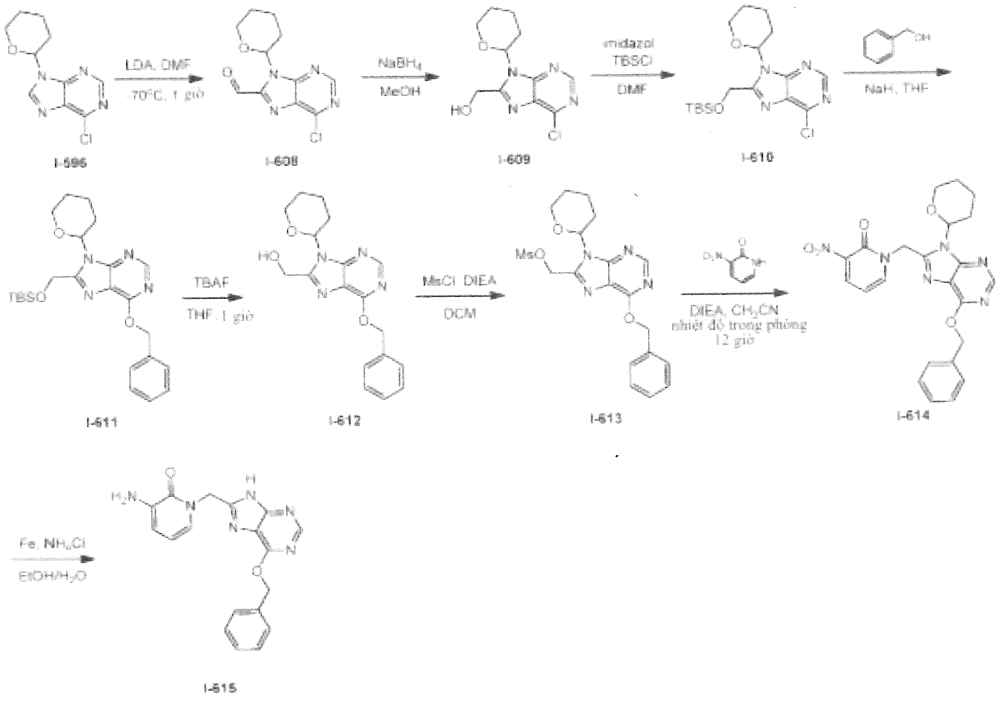
1 đương lượng) trong DCM (3 mL) ở nhiệt độ 20°C và được khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp được cô để thu được sản phẩm thô. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được metyl N-[(E,1S)-6-(dimetylamino)-6-oxo-1-[[2-oxo-1-[(6-phenoxy-9H-purin-8-yl)metyl]-3-pyridyl]carbamoyl]hex-4-enyl]carbamat (Hợp chất 607) (35,1 mg, hiệu suất 27%) là chất rắn màu trắng. LCMS m/z 575,2 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,27(s, 1 H) 8,38 (s, 1 H) 8,27-8,29 (m, 1H) 7,62-7,74(m, 1H) 7,61-7,62 (m, 1 H) 7,44-7,48 (m, 2 H) 7,26-7,31 (m, 3 H) 6,59-6,62 (m, 1 H) 6,36-6,41 (m, 2 H) 5,46 (s, 2 H) 4,16-4,21 (m, 1 H) 3,55 (s, 3 H) 2,99 (s, 3 H) 2,80 (s, 3 H) 2,20-2,27 (m, 2 H) 1,71-1,89 (m, 2 H).

Các hợp chất sau được điều chế theo các quy trình được mô tả trong ví dụ tổng hợp 64 sử dụng các hợp chất trung gian thích hợp.

Hợp chất	Công thức cấu trúc	Dữ liệu LCMS
435		LCMS m/z 611,3 $(M+1-100)^+$
436		LCMS m/z 611,3 $(M+1)^+$

440		LCMS m/z 541,3 $(M+1)^+$
452		LCMS m/z 554,2 $(M+1)^+$

Tổng hợp hợp chất trung gian I-615:



Dung dịch của 6-clo-9-tetrahydropyran-2-yl-purin (1 g, 4,19 mmol, 1 đương lượng) trong THF (10 mL) được bổ sung LDA (2 M, 3,14 mL, 1,5 đương lượng) ở nhiệt độ -70°C, và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ -70°C trong 0,5 giờ. Sau đó, DMF (918,75 mg, 12,57 mmol, 967,11 uL, 3 đương lượng) được bổ sung ở nhiệt độ -70°C, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ -70°C trong 0,5 giờ nữa. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng cách bổ sung nước 10 mL ở nhiệt độ 0°C, và sau đó, được pha loãng bằng etyl axetat 10 mL và được chiết bằng etyl axetat 10 mL (10 mL x 1). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (10 mL x 2), làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được dầu. Dầu này được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để thu được 6-clo-9-tetrahydropyran-2-yl-purin-8-carbaldehyt (I-608) (900 mg) là dầu màu vàng. LCMS m/z 183,0 $(M-84+1)^+$.

Dung dịch của 6-clo-9-tetrahydropyran-2-yl-purin-8-carbaldehyt (900 mg, 3,37 mmol, 1 đương lượng) trong MeOH (10 mL) được bổ sung $NaBH_4$ (255,35 mg, 6,75 mmol, 2 đương lượng) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 15°C trong 0,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng cách bổ sung nước (5 mL) ở nhiệt độ 0°C, và sau đó, được pha loãng bằng etyl axetat (5 mL) và được chiết bằng etyl axetat (5 mL x 1). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (5 mL), làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được (6-clo-9-tetrahydropyran-2-yl-purin-8-yl)metanol (I-609) (880 mg) được sử dụng trong bước tiếp theo không cần tinh chế thêm là chất rắn màu vàng nhạt. LCMS m/z 185,0 $(M-84+1)^+$.

Dung dịch của (6-clo-9-tetrahydropyran-2-yl-purin-8-yl)metanol (830 mg, 3,09 mmol, 1 đương lượng) trong DMF (10 mL) được bổ sung imidazol (420,58 mg, 6,18 mmol, 2 đương lượng) và TBSCl (558,69 mg, 3,71 mmol, 454,22 uL, 1,2 đương lượng) ở nhiệt độ 15°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 15°C trong 0,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được phân thành nước (10 mL) và etyl axetat (10 mL). Pha hữu cơ được tách, rửa bằng nước muối (10 mL), làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để thu được tert-butyl-[(6-clo-9-tetrahydropyran-2-yl-purin-8-yl)metoxy]-dimetyl-silan (I-610) (300 mg, hiệu suất 25%) là dầu màu vàng nhạt. LCMS m/z 383,0 $(M+1)^+$.

Dung dịch của phenylmetanol (211,78 mg, 1,96 mmol, 203,63 uL, 3 đương lượng) trong THF (3 mL) được bổ sung NaH (52,22 mg, 1,31 mmol, độ tinh khiết 60%, 2 đương lượng) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 15°C trong 0,5 giờ. Sau đó, tert-butyl-[(6-clo-9-tetrahydropyran-2-yl-purin-8-yl)metoxy]-dimetyl-silan (250 mg, 652,81 umol, 1 đương lượng) được bổ sung, và hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở nhiệt độ 15°C trong 0,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng cách bổ sung nước 5 mL ở nhiệt độ 0°C, và sau đó, được pha loãng bằng etyl axetat 5 mL và được chiết bằng etyl axetat 5 mL (5 mL x 1). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối 5 mL (5 mL x 1), làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được dầu. Dầu được tinh chế bằng phương pháp TLC điều chế để thu được (6-benzyloxy-9-tetrahydropyran-2-yl-

purin-8-yl)metoxy-tert-butyl-dimetylsilan (I-611) (240 mg, 527,89 umol, hiệu suất 81%) là dầu không màu. LCMS m/z 455,1 $(M+1)^+$.

Dung dịch của (6-benzyloxy-9-tetrahydropyran-2-yl-purin-8-yl)metoxy-tert-butyl-dimetylsilan (230 mg, 505,90 umol, 1 đương lượng) trong THF (3 mL) được bổ sung TBAF (1 M, 1,01 mL, 2 đương lượng) ở nhiệt độ 15°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 15°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi để thu được dầu màu vàng. Dầu này được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để thu được (6-benzyloxy-9-tetrahydropyran-2-yl-purin-8-yl)metanol (I-612) (130 mg, hiệu suất 76%) là dầu không màu. LCMS m/z 341,1 $(M+1)^+$.

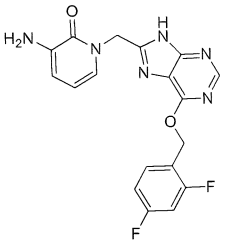
Dung dịch của (6-benzyloxy-9-tetrahydropyran-2-yl-purin-8-yl)metanol (130 mg, 381,93 umol, 1 đương lượng) trong DCM (2 mL) được bổ sung DIEA (148,09 mg, 1,15 mmol, 199,58 uL, 3 đương lượng) và MsCl (87,50 mg, 763,86 umol, 59,12 uL, 2 đương lượng) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 15°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được phân thành nước (2 mL) và diclometan (2 mL). Pha hữu cơ được tách, rửa bằng nước muối (2 mL), làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được (6-benzyloxy-9-tetrahydropyran-2-yl-purin-8-yl)metyl metansulfonat (I-613) (180 mg) mà nó được sử dụng trong bước tiếp theo không cần tinh chế thêm là dầu màu vàng da cam.

Dung dịch của 3-nitro-1H-pyridin-2-on (60,26 mg, 430,14 umol, 1 đương lượng) trong ACN (2 mL) được bổ sung DIEA (111,19 mg, 860,28 umol, 149,85 uL, 2 đương lượng) và (6-benzyloxy-9-tetrahydropyran-2-yl-purin-8-yl)metyl metansulfonat (180 mg, 430,14 umol, 1 đương lượng) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 15°C trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi để thu được dầu màu nâu. Dầu này được tinh chế bằng phương pháp TLC điều chế để thu được 1-[(6-benzyloxy-9-tetrahydropyran-2-yl-purin-8-yl)metyl]-3-nitro-pyridin-2-on (I-614) (70 mg, hiệu suất 35%) là chất rắn màu vàng nhạt. LCMS m/z 463,0 $(M+1)^+$.

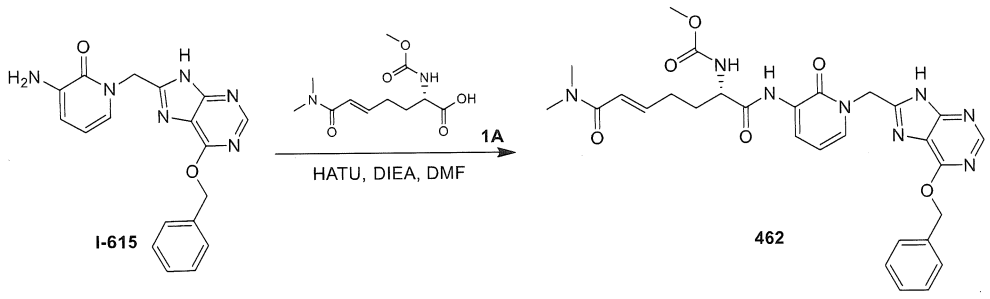
Dung dịch của 1-[(6-benzyloxy-9-tetrahydropyran-2-yl-purin-8-yl)metyl]-3-nitro-pyridin-2-on (65 mg, 140,55 umol, 1 đương lượng) trong EtOH (1 mL) và H_2O (0,2 mL) được bổ sung Fe (39,25 mg, 702,77 umol, 5 đương lượng) và NH_4Cl (75,18 mg, 1,41 mmol,

49,14 uL, 10 đương lượng) ở nhiệt độ 15°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 90°C trong 0,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc và cô dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi để thu được 3-amino-1-[(6-benzyloxy-9H-purin-8-yl)metyl]pyridin-2-on (I-615) (50 mg) được sử dụng trong bước tiếp theo không cần tinh chế thêm là chất rắn màu vàng. LCMS m/z 349,0 $(M+1)^+$.

Hợp chất trung gian sau được điều chế theo các quy trình được mô tả trong quy trình tổng hợp I-615 sử dụng các chất phản ứng thích hợp.

Hợp chất	Công thức cấu trúc	Dữ liệu LCMS
I-616		LCMS m/z 385,2 $(M+1)^+$

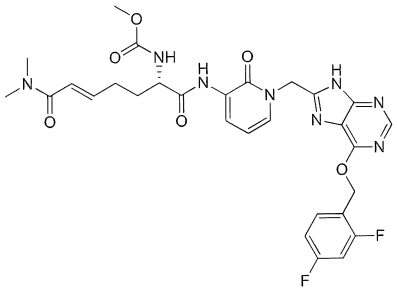
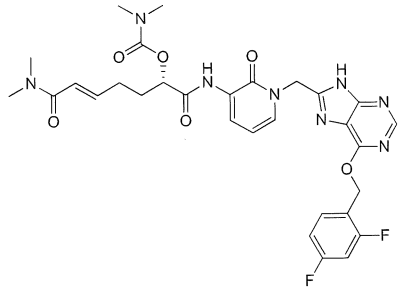
Ví dụ 65:



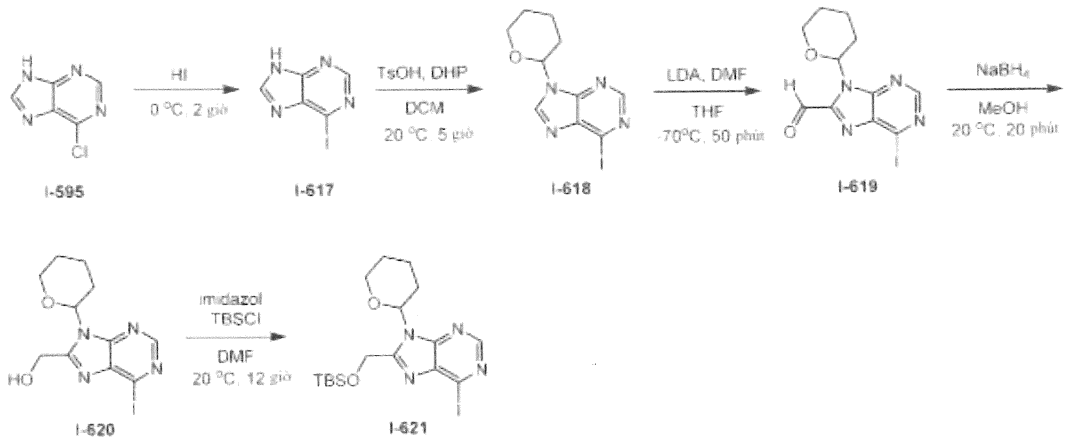
Dung dịch của 3-amino-1-[(6-benzyloxy-9H-purin-8-yl)metyl]pyridin-2-on (45 mg, 129,18 umol, 1 đương lượng) và axit (E,2S)-7-(dimetylamino)-2-(metoxycarbonylamino)-7-oxo-hept-5-enoic (33,36 mg, 129,18 umol, 1 đương lượng) trong DMF (1 mL) được bổ sung HATU (58,94 mg, 155,01 umol, 1,2 đương lượng) và DIEA (33,39 mg, 258,35 umol, 45,00 uL, 2 đương lượng) ở nhiệt độ 15°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 15°C trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc và cô. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp

HPLC điều chế để thu được metyl N-[(E,1S)-1-[[1-[(6-benzyloxy-9H-purin-8-yl)metyl]-2-oxo-3-pyridyl]carbamoyl]-6-(dimetylamino)-6-oxo-hex-4-enyl]carbamat (Hợp chất 462) (18,7 mg, hiệu suất 22%) là chất rắn màu vàng da cam. LCMS m/z 589,2 $(M+1)^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,23 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,22 (dd, J=1,4, 7,4 Hz, 1H), 7,71 (br d, J=7,7 Hz, 1H), 7,54 (dd, J=1,7, 6,9 Hz, 1H), 7,47 (br d, J=6,8 Hz, 2H), 7,42 - 7,26 (m, 4H), 6,64 - 6,49 (m, 1H), 6,40 - 6,28 (m, 2H), 5,55 (s, 2H), 5,37 (s, 2H), 4,20 - 4,10 (m, 1H), 3,52 (s, 3H), 2,96 (s, 3H), 2,81 (s, 3H), 2,28 - 2,13 (m, 2H), 1,91 - 1,61 (m, 2H).

Các hợp chất sau được điều chế theo các quy trình được mô tả trong ví dụ tổng hợp 65 sử dụng các hợp chất trung gian thích hợp.

Hợp chất	Công thức cấu trúc	Dữ liệu LCMS
476		LCMS m/z 625,2 $(M+1)^+$
477		LCMS m/z 639,2 $(M+1)^+$

Tổng hợp hợp chất trung gian I-621:



HI (47%) (150 mL) trong chậu nước đá được bổ sung 6-clo-9H-purin (20 g, 129 mmol, 1 đương lượng) từ từ cùng với khuấy ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 2 giờ. Hỗn hợp được làm ấm lên nhiệt độ 20°C và được khuấy trong 2 giờ nữa. Hỗn hợp được lọc. Bánh lọc được tạo huyền phù trong 100 mL nước lạnh và được điều chỉnh tới độ pH 7 bằng cách bổ sung $NH_3.H_2O$. Chất kết tủa được lọc, rửa bằng nước lạnh (50 mL) và làm khô trong chân không để thu được 6-iodo-9H-purin (I-617) (23 g, hiệu suất 72%) là chất rắn màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,85 (br s, 1 H) 8,64 (s, 1 H) 8,59 (s, 1 H).

DHP (6,84 g, 81,3 mmol, 2 đương lượng) được bổ sung vào hỗn hợp của 6-iodo-9H-purin (10 g, 40,7 mmol, 1 đương lượng) và $TsOH.H_2O$ (773 mg, 4,06 mmol, 0,1 đương lượng) trong DCM (150 mL) ở nhiệt độ 0°C từng giọt. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 5 giờ. Nước (100 mL) được bổ sung vào hỗn hợp và hỗn hợp được chiết bằng DCM (100 mL x 2). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (100 mL), làm khô trên Na_2SO_4 và được lọc. Dịch lọc được cô dưới áp suất giảm để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để thu được 6-iodo-9-tetrahydropyran-2-yl-purin (I-618) (11 g, 31,5 mmol, hiệu suất 78%) là chất rắn màu vàng,1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,62 (s, 1 H) 8,38 (s, 1 H) 5,75 (dd, J=10,4, 2,4 Hz, 1 H) 4,16 - 4,19 (m, 1 H) 3,74 - 3,84 (m, 1 H) 2,03 - 2,21 (m, 3 H) 1,68 - 1,79 (m, 3 H).

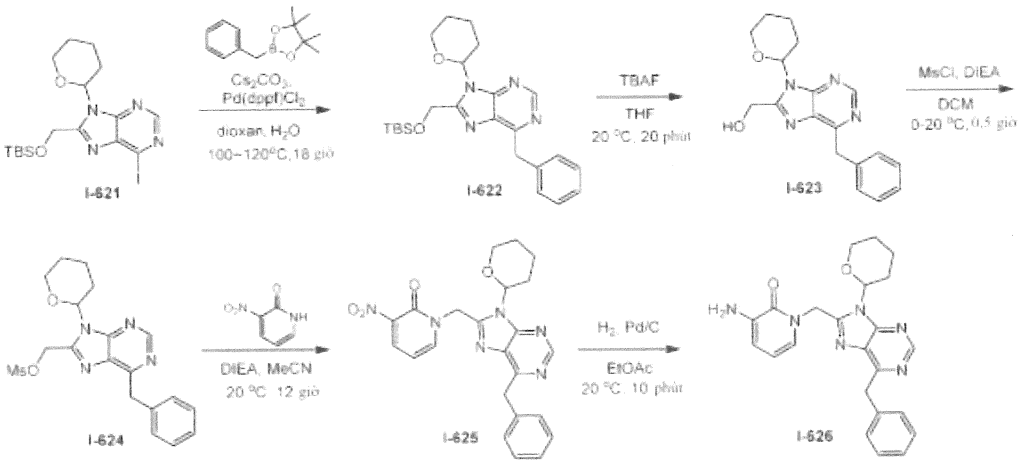
n-BuLi (2,5 M, 13,6 mL, 1,25 đương lượng) được bổ sung từng giọt dung dịch của diisopropylamin (3,59 g, 35,4 mmol, 5,01 mL, 1,3 đương lượng) trong THF (30 mL) ở nhiệt độ -70°C trong môi trường khí N_2. Hỗn hợp được khuấy trong 10 phút. Hỗn hợp được bổ sung từng giọt dung dịch của 6-iodo-9-tetrahydropyran-2-yl-purin (9 g, 27,3 mmol, 1 đương lượng) trong THF (100 mL) ở nhiệt độ -70°C trong môi trường khí N_2 và được khuấy trong 20 phút. DMF (5,98 g, 81,8 mmol, 3 đương lượng) được bổ sung vào hỗn hợp ở nhiệt độ -70°C và được khuấy trong 20 phút. Phản ứng được làm dừng phản ứng bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa (100 mL). Hỗn hợp được chiết bằng EtOAc (100 mL x 2). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (100 mL*2), làm khô trên Na_2SO_4 và được lọc. Dịch lọc được cô dưới áp suất giảm để thu được 6-iodo-9-tetrahydropyran-2-yl-purin-8-carbaldehyt (I-619) (8,75 g) được sử dụng trong bước tiếp theo không cần tinh chế thêm là chất rắn màu vàng.

$NaBH_4$ (1,39 g, 36,6 mmol, 1,5 đương lượng) được bổ sung dung dịch của 6-iodo-9-tetrahydropyran-2-yl-purin-8-carbaldehyt (8,75 g, 24,4 mmol, 1 đương lượng) trong MeOH (100 mL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 20 phút. Phản ứng được làm dừng bằng nước (100 mL) và cô. Hỗn hợp được chiết bằng EtOAc (50 mL x 2). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (50 mL), làm khô trên Na_2SO_4 và được lọc. Dịch lọc được cô dưới áp suất giảm để thu được (6-iodo-9-tetrahydropyran-2-yl-purin-8-yl)metanol (I-620) (8,54 g) mà nó được sử dụng trong bước tiếp theo không cần tinh chế thêm là chất rắn màu vàng.

TBSCl (4,29 g, 28,5 mmol, 1,2 đương lượng) được bổ sung vào hỗn hợp của (6-iodo-9-tetrahydropyran-2-yl-purin-8-yl)metanol (8,54 g, 23,7 mmol, 1 đương lượng) và imidazol (2,42 g, 35,6 mmol, 1,5 đương lượng) trong DMF (100 mL) ở nhiệt độ 20°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 12 giờ. Nước (100 mL) được bổ sung và hỗn hợp được chiết bằng EtOAc (100 mL x 2). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (100 mL*2), làm khô trên Na_2SO_4 và được lọc. Dịch lọc được cô dưới áp suất giảm để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để thu được

tert-butyl-[(6-iodo-9-tetrahydropyran-2-yl-purin-8-yl)metoxy]-dimetyl-silan (I-621) (4,5 g, hiệu suất 37%) là dầu màu vàng nhạt. LCMS m/z 475,0 $(M+1)^+$.

Tổng hợp hợp chất trung gian I-626:



Pd(dppf)Cl_2 (77,1 mg, 105 umol, 0,05 đương lượng) được bổ sung vào hỗn hợp của tert-butyl-[(6-iodo-9-tetrahydropyran-2-yl-purin-8-yl)metoxy]-dimetylsilan (1 g, 2,11 mmol, 1 đương lượng), 2-benzyl-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (598 mg, 2,74 mmol, 1,3 đương lượng) và Cs_2CO_3 (1,37 g, 4,22 mmol, 2 đương lượng) trong dioxan/H_2O(10:1) (15 mL) trong môi trường khí N_2. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong 18 giờ. Hỗn hợp được lọc và dịch lọc được cô để thu được sản phẩm thô. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để thu được (6-benzyl-9-tetrahydropyran-2-yl-purin-8-yl)metoxy-tert-butyl-dimetylsilan (I-622) (170 mg, hiệu suất 16%) là dầu màu vàng. LCMS m/z 439,1 $(M+1)^+$.

TBAF (1 M, 775 uL, 2 đương lượng) được bổ sung dung dịch của (6-benzyl-9-tetrahydropyran-2-yl-purin-8-yl)metoxy-tert-butyl-dimetylsilan (170 mg, 388 umol, 1 đương lượng) trong THF (3 mL) ở nhiệt độ 20°C và được khuấy trong 20 phút. Nước muối (5 mL) được bổ sung vào hỗn hợp và hỗn hợp được chiết bằng EtOAc (5 mL x 2). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (10 mL), làm khô trên Na_2SO_4 và được lọc. Dịch

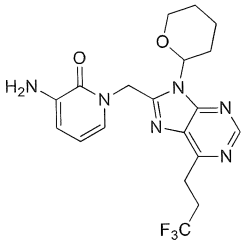
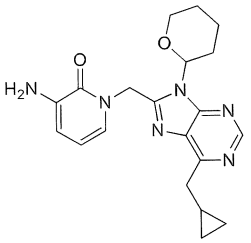
lọc được cô dưới áp suất giảm để thu được (6-benzyl-9-tetrahydropyran-2-yl-purin-8-yl)metanol (I-623) (90 mg) mà nó được sử dụng trong bước tiếp theo không cần tinh chế thêm là dầu màu vàng.

MsCl (38,1 mg, 333 umol, 1,2 đương lượng) được bổ sung vào hỗn hợp của (6-benzyl-9-tetrahydropyran-2-yl-purin-8-yl)metanol (90 mg, 277 umol, 1 đương lượng) và DIPEA (71,7 mg, 555 umol, 2 đương lượng) trong DCM (2 mL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 0,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng phản ứng bằng nước (5 mL), được chiết bằng DCM (5 mL*2), làm khô trên Na_2SO_4 và được lọc. Dịch lọc được cô dưới áp suất giảm để thu được (6-benzyl-9-tetrahydropyran -2-yl-purin-8-yl)metyl metansulfonat (I-624) (111 mg) mà nó được sử dụng trong bước tiếp theo không cần tinh chế thêm là dầu màu vàng.

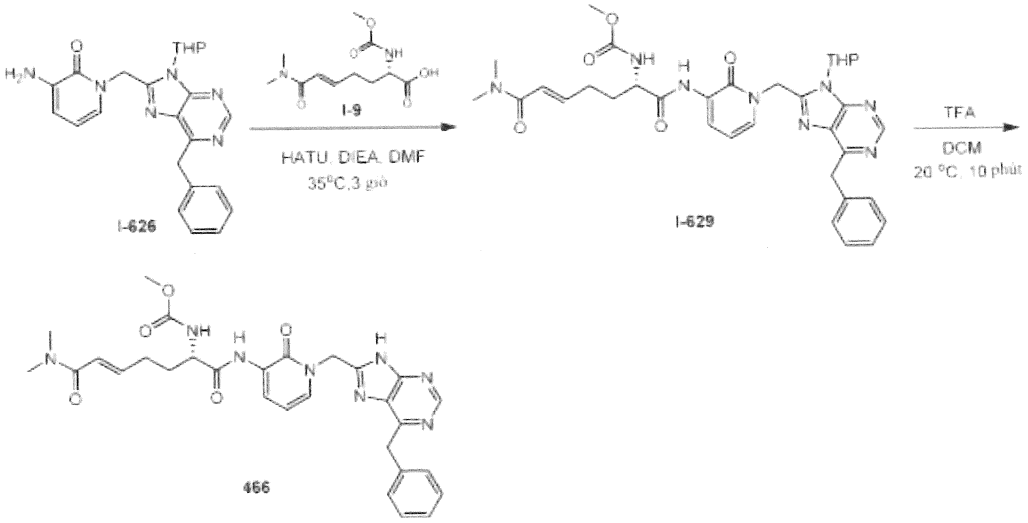
Hỗn hợp của (6-benzyl-9-tetrahydropyran-2-yl-purin-8-yl)metyl metansulfonat (111 mg, 276 umol, 1 đương lượng), 3-nitro-1H-pyridin-2-on (46,4 mg, 331 umol, 1,2 đương lượng) và DIPEA (71,3 mg, 552 umol, 2 đương lượng) trong CH_3CN (3 mL) được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 12 giờ. Hỗn hợp được cô để thu được sản phẩm thô. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp TLC điều chế để thu được 1-[(6-benzyl-9-tetrahydropyran-2-yl-purin-8-yl)metyl]-3-nitro-pyridin-2-on (I-625) (60 mg, hiệu suất 49%) là dầu màu vàng. LCMS m/z 447,1 $(M+1)^+$.

Dung dịch của 1-[(6-benzyl-9-tetrahydropyran-2-yl-purin-8-yl)metyl]-3-nitro-pyridin -2-on (60 mg, 134 umol, 1 đương lượng) trong EtOAc (2 mL) được bổ sung Pd/C (30 mg, độ tinh khiết 10%) trong môi trường khí N_2. Huyền phù được khử khí trong chân không và được làm sạch bằng H_2 nhiều lần. Hỗn hợp được khuấy trong môi trường khí H_2 (15psi) ở nhiệt độ 20°C trong 10 phút. Hỗn hợp được lọc và dịch lọc được cô để thu được 3-amino-1-[(6-benzyl-9-tetrahydropyran-2-yl-purin-8-yl)metyl]pyridin-2-on (I-626) (40 mg, hiệu suất 69%) là chất rắn màu trắng. LCMS m/z 417,1 $(M+1)^+$.

Các hợp chất trung gian sau được điều chế theo các quy trình được mô tả trong quy trình tổng hợp I-626 sử dụng các chất phản ứng thích hợp.

Hợp chất	Công thức cấu trúc	Dữ liệu LCMS
I-627		LCMS m/z 423,1 $(M+1)^+$
I-628		LCMS m/z 380,2 $(M+1)^+$

Ví dụ 66:



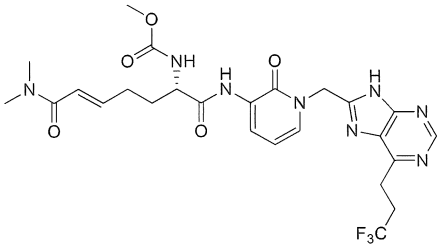
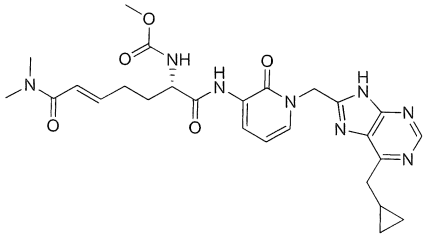
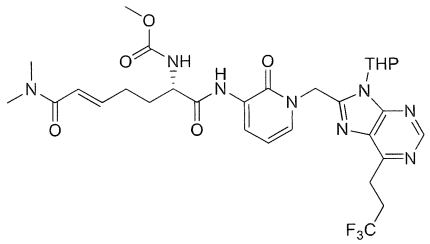
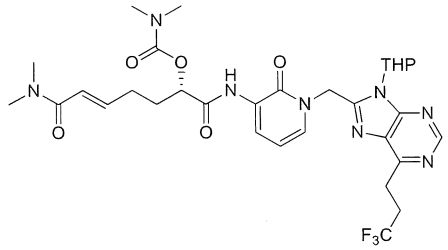
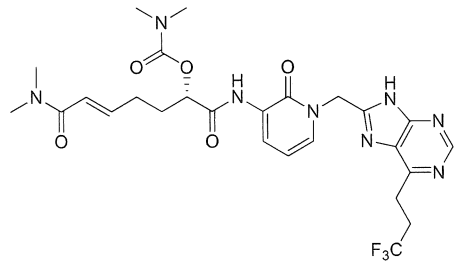
HATU (54,8 mg, 144 umol, 1,5 đương lượng) được bổ sung vào hỗn hợp của 3-amino-1-[(6-benzyl-9-tetrahydropyran-2-yl-purin-8-yl)metyl]pyridin-2-on (40 mg, 96,0

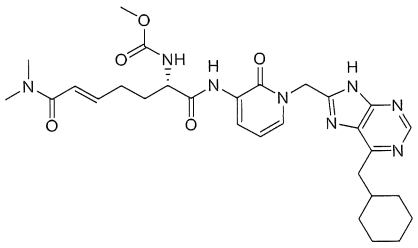
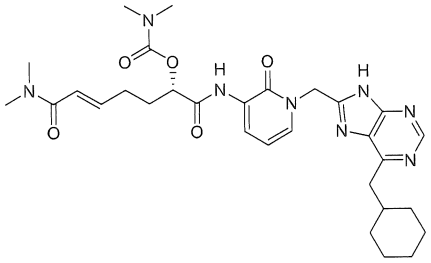
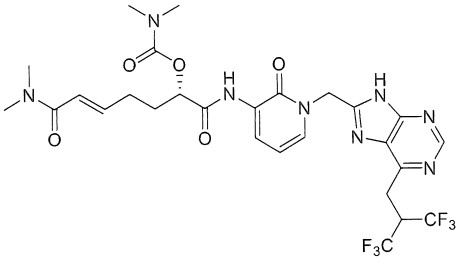
umol, 1 đương lượng), axit (E,2S)-7-(dimetylamino)-2-(metoxycarbonylamino)-7-oxo-hept-5-enoic (27,3 mg, 106 umol, 1,1 đương lượng) và DIPEA (24,8 mg, 192 umol, 2 đương lượng) trong DMF (1 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 35°C trong 3 giờ. Nước (3 mL) được bổ sung vào hỗn hợp và hỗn hợp được chiết bằng EtOAc (5 mL x 3). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (10 mL), làm khô trên Na_2SO_4 và được lọc. Dịch lọc được cô dưới áp suất giảm để thu được metyl N-[(E,1S)-1-[[1-[(6-benzyl-9-tetrahydropyran-2-yl-purin-8-yl)metyl]-2-oxo-3-pyridyl]carbamoyl]-6-(dimetylamino)-6-oxo-hex-4-enyl]carbamat (I-629) (60 mg) mà nó được sử dụng trong bước tiếp theo không cần tinh chế thêm là dầu màu nâu. LCMS m/z 657,3 $(M+1)^+$.

TFA (208 mg, 1,83 mmol, 20 đương lượng) được bổ sung dung dịch của metyl N-[(E,1S)-1-[[1-[(6-benzyl-9-tetrahydropyran-2-yl-purin-8-yl)metyl]-2-oxo-3-pyridyl]carbamoyl]-6-(dimetylamino)-6-oxo-hex-4-enyl]carbamat (60 mg, 91,4 umol, 1 đương lượng) trong DCM (1 mL) ở nhiệt độ 20°C. Hỗn hợp được khuấy trong 10 phút. Hỗn hợp được cô để thu được sản phẩm thô mà nó được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được metyl N-[(E,1S)-1-[[1-[(6-benzyl-9H-purin-8-yl)metyl]-2-oxo-3-pyridyl]carbamoyl]-6-(dimetylamino)-6-oxo-hex-4-enyl]carbamat (Hợp chất 466) (18,6 mg, hiệu suất 33%) là chất rắn màu trắng. LCMS m/z 573,2 $(M+1)^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,24 (s, 1 H) 8,73 (s, 1 H) 8,26 (dd, J=7,39, 1,65 Hz, 1 H) 8,11 (s, 1 H) 7,69 (br d, J=7,94 Hz, 1 H) 7,59 (dd, J=6,95, 1,65 Hz, 1 H) 7,27 - 7,31 (m, 2 H) 7,22 (t, J=7,39 Hz, 2 H) 7,12 - 7,18 (m, 1 H) 6,52 - 6,63 (m, 1 H) 6,29 - 6,41 (m, 2 H) 5,45 (s, 2 H) 4,31 (s, 2 H) 4,11 - 4,19 (m, 1 H) 3,50 - 3,54 (m, 3 H) 2,95 (s, 3 H) 2,78 - 2,84 (m, 3 H) 2,12 - 2,27 (m, 2 H) 1,84 (br d, J=7,28 Hz, 1 H) 1,62 - 1,75 (m, 1 H).

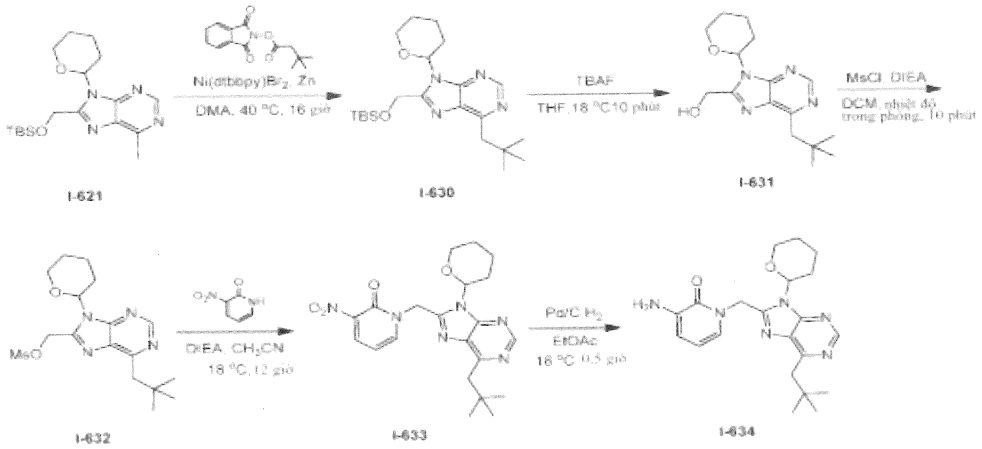
Các hợp chất sau được điều chế theo các quy trình được mô tả trong ví dụ tổng hợp 66 sử dụng các hợp chất trung gian thích hợp.

Hợp chất	Công thức cấu trúc	Dữ liệu LCMS

470		LCMS m/z 579,2 $(M+1)^+$
478		LCMS m/z 537,2 $(M+1)^+$
484		LCMS m/z 663,2 $(M+1)^+$
485		LCMS m/z 677,2 $(M+1)^+$
486		LCMS m/z 593,2 $(M+1)^+$

495		LCMS m/z 579,3 $(M+1)^+$
496		LCMS m/z 593,3 $(M+1)^+$
499		LCMS m/z 661,2 $(M+1)^+$

Tổng hợp hợp chất trung gian I-634:



Dung dịch của (1,3-dioxoisoindolin-2-yl) 3,3-dimetylbutanoat (660,88 mg, 2,53 mmol, 1,2 đương lượng), tert-butyl-[(6-iodo-9-tetrahydropyran-2-yl-purin-8-yl)metoxy]-dimetyl-silan (1 g, 2,11 mmol, 1 đương lượng) và Zn (275,67 mg, 4,22 mmol, 2 đương lượng) trong DMA (4 mL) được bổ sung (dtbbpy)NiBr (153,95 mg, 316,18 umol, 0,15 đương lượng) ở nhiệt độ 20°C. Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 40°C trong 12 giờ. Hỗn hợp được rót vào trong nước (2 mL) và lọc, dịch lọc được chiết bằng EtOAc (3 mL*2), rửa bằng nước muối (2 mL), làm khô bằng Na_2SO_4, và được cô trong chân không để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp TLC điều chế để thu được 8-(((tert-butyldimetylsilyl)oxy)metyl)-6-neopentyl-9-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-9H-purin (I-630) (0,56 g, hiệu suất 32%) là chất rắn màu trắng.

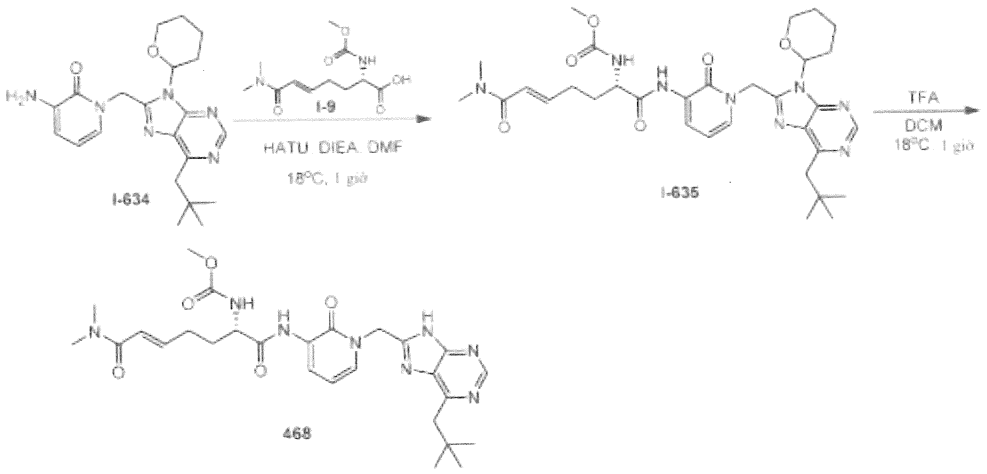
Dung dịch của 8-(((tert-butyldimetylsilyl)oxy)metyl)-6-neopentyl-9-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-9H-purin (560 mg, 1,34 mmol, 1 đương lượng) và TBAF (1 M, 668,82 uL, 0,5 đương lượng) trong THF (5 mL) được khuấy ở nhiệt độ 18°C trong 0,5 giờ. Hỗn hợp được cô trong chân không để thu được dầu mà dầu này được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để thu được [6-(2,2-dimetylpropyl)-9-tetrahydropyran-2-yl-purin-8-yl]metanol (I-631) (360 mg) là dầu không màu.

Dung dịch của N-[5-amino-6-[(E)-2-xyclopropylvinyl]pyrimidin-4-yl]-2-(3-nitro-2-oxo-1-pyridyl)axetamit (780 mg, 2,19 mmol, 1 đương lượng) trong AcOH (20 mL) được khuấy ở nhiệt độ 120°C trong 12 giờ. Hỗn hợp được cô trong chân không để thu được dầu mà dầu này được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được 1-[[6-[(E)-2-xyclopropylvinyl]-9H-purin-8-yl]metyl]-3-nitro-pyridin-2-on (I-632) (440 mg, hiệu suất 59%) là dầu màu nâu.

Dung dịch của [6-(2,2-dimetylpropyl)-9-tetrahydropyran-2-yl-purin-8-yl]metyl metansulfonat (500 mg, 1,31 mmol, 1 đương lượng), 3-nitro-1H-pyridin-2-on (183,53 mg, 1,31 mmol, 1 đương lượng), và DIEA (203,17 mg, 1,57 mmol, 273,81 uL, 1,2 đương lượng) trong ACN (5 mL) được khuấy ở nhiệt độ 18°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào trong nước (20 mL) và được chiết bằng EtOAc (10 mL x 2). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (10 mL), làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để thu được 1-[[6-(2,2-dimetylpropyl)-9-tetrahydropyran-2-yl-purin-8-yl]metyl]-3-nitro-pyridin-2-on (I-633) (210 mg, hiệu suất 38%) là dầu màu vàng. LCMS m/z 427,2 $(M+1)^+$.

Dung dịch của 1-[[6-(2,2-dimetylpropyl)-9-tetrahydropyran-2-yl-purin-8-yl]metyl]-3-nitro-pyridin-2-on (210 mg, 492,42 umol, 1 đương lượng) và Pd/C (0,2 g, độ tinh khiết 10%) trong EtOAc (5 mL) được khuấy ở nhiệt độ 18°C trong môi trường khí H_2 15psi trong 5 phút. Hỗn hợp được lọc và dịch lọc được cô trong chân không để thu được 3-amino-1-[[6-(2,2-dimetylpropyl)-9-tetrahydropyran-2-yl-purin-8-yl]metyl]pyridin-2-on (I-634) (0,23 g) là dầu màu xanh mà dầu này được sử dụng trong bước tiếp theo.

Ví dụ 67:

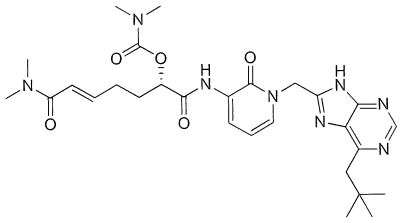
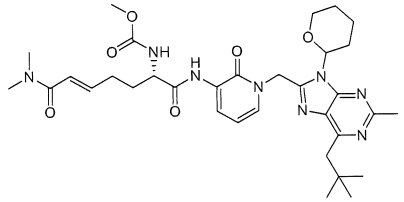
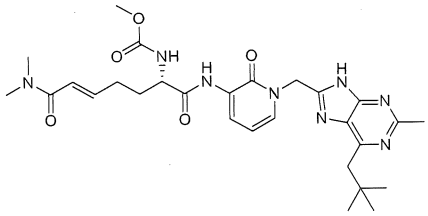
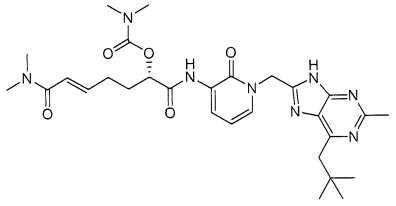


Dung dịch của 3-amino-1-[[6-(2,2-dimetylpropyl)-9-tetrahydropyran-2-yl-purin-8-yl] metyl]pyridin-2-on (110 mg, 277,44 umol, 1 đương lượng), axit (E,2S)-7-(dimetylamino)-2-(metoxycarbonylamino)-7-oxo-hept-5-enoic (85,98 mg, 332,93 umol, 1,2 đương lượng), và DIEA (71,71 mg, 554,88 umol, 96,65 uL, 2 đương lượng) trong DMF (1 mL) được bổ sung HATU (126,59 mg, 332,93 umol, 1,2 đương lượng) ở nhiệt độ 18°C. Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 40°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào trong nước 5 mL và được chiết bằng EtOAc (4 mL x 2). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (4 mL), làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được metyl N-[(E,1S)-6-(dimetylamino)-1-[[1-[[6-(2,2-dimetylpropyl)-9-tetrahydropyran-2-yl-purin-8-yl]metyl]-2-oxo-3-pyridyl]carbamoyl]-6-oxo-hex-4-enyl]carbamat (I-635) (250 mg) là dầu màu đen.

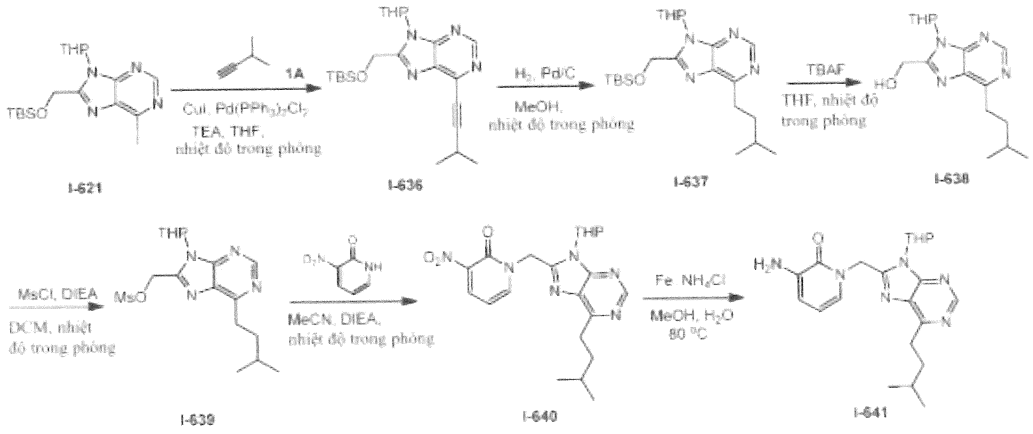
Dung dịch của metyl N-[(E,1S)-6-(dimetylamino)-1-[[1-[[6-(2,2-dimetylpropyl)-9-tetrahydropyran-2-yl-purin-8-yl]metyl]-2-oxo-3-pyridyl]carbamoyl]-6-oxo-hex-4-enyl]carbamat (250 mg, 392,62 umol, 1 đương lượng) và CF_3COOH (525 mg, 8,74 mmol, 500 uL, 22,27 đương lượng) trong DCM (2 mL) được khuấy ở nhiệt độ 18°C trong 0,5 giờ. Hỗn hợp được cô trong chân không để thu được dầu mà dầu này được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được metyl N-[(E,1S)-6-(dimetylamino)-1-[[1-[[6-(2,2-dimetylpropyl)-9H-purin-8-yl]metyl]-2-oxo-3-pyridyl]carbamoyl]-6-oxo-hex-4-

enyl]carbamat (Hợp chất 468) (101,2 mg, hiệu suất 46%) là chất rắn màu trắng. LCMS m/z 553,1 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,88 - 1,04 (m, 9 H) 1,62 - 1,79 (m, 1 H) 1,87 (br d, *J*=6,72 Hz, 1 H) 2,15 - 2,31 (m, 2 H) 2,84 (s, 3 H) 2,90 (s, 2 H) 2,99 (s, 3 H) 3,54 (s, 3 H) 4,13 - 4,23 (m, 1 H) 5,46 (br d, *J*=18,46 Hz, 2 H) 6,29 - 6,43 (m, 2 H) 6,53 - 6,70 (m, 1 H) 7,51 - 7,66 (m, 1 H) 7,72 (br s, 1 H) 8,27 (br t, *J*=7,34 Hz, 1 H) 8,62 - 8,90 (m, 1 H) 9,26 (s, 1 H) 13,16 - 13,57 (m, 1 H).

Các hợp chất sau được điều chế theo các quy trình được mô tả trong ví dụ tổng hợp 67 sử dụng các hợp chất trung gian thích hợp.

Hợp chất	Công thức cấu trúc	Dữ liệu LCMS
469		LCMS m/z 567,3 $(M+1)^+$
492		LCMS m/z 651,4 $(M+1)^+$
493		LCMS m/z 567,3 $(M+1)^+$
494		LCMS m/z 581,3 $(M+1)^+$

Tổng hợp hợp chất trung gian I-641:



Dung dịch của tert-butyl-[(6-iodo-9-tetrahydropyran-2-yl-purin-8-yl)metoxy]-dimetylsilan (800 mg, 1,69 mmol) trong THF (10 mL) được bổ sung CuI (80,29 mg, 421,58 umol) và Et_3N (511,91 mg, 5,06 mmol, 704,14 uL), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (118,36 mg, 168,63 umol), và 3-metylbut-1-yne (287,16 mg, 4,22 mmol, 431,18 uL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 1 giờ trong môi trường khí N_2. Hỗn hợp được rót vào trong nước (10 mL) và pha nước được chiết bằng etyl axetat (5 mL*3). Pha hữu cơ kết hợp được cô trong chân không. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để thu được tert-butyl-dimetyl-[[6-(3-metylbut-1-ynyl)-9-tetrahydropyran-2-yl-purin-8-yl]metoxy]silan (I-636) (800 mg) là dầu màu vàng. LCMS m/z 415,0 $(M+1)^+$.

Dung dịch của tert-butyl-dimetyl-[[6-(3-metylbut-1-ynyl)-9-tetrahydropyran-2-yl-purin-8-yl]metoxy]silan (800 mg, 1,93 mmol) trong EtOAc (15 mL) được bổ sung Pd/C (300 mg, độ tinh khiết 10%). Huyền phù được khử khí trong chân không và được làm sạch bằng H_2 nhiều lần. Hỗn hợp được khuấy trong môi trường khí H_2 (15psi) ở nhiệt độ 20°C trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc và dịch lọc được cô để thu được tert-butyl-[(6-isopentyl-9-tetrahydropyran-2-yl-purin-8-yl)metoxy]-dimetylsilan (I-637) (700 mg) là dầu màu vàng. LCMS m/z 419,1 $(M+1)^+$.

Dung dịch của tert-butyl-[(6-isopentyl-9-tetrahydropyran-2-yl-purin-8-yl) metoxy]-dimetyl-silan (700 mg, 1,67 mmol) trong THF (10 mL) được bổ sung TBAF (1 M, 2,01 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 18°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ THF. Phần còn lại được pha loãng bằng H_2O (5 mL) và được chiết bằng EtOAc (5 mL x 3). Các lớp hữu cơ kết hợp được cô dưới áp suất giảm để thu được (6-isopentyl-9-tetrahydropyran-2-yl-purin-8-yl) metanol (I-638) (600 mg) là dầu màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,74 (s, 1H), 5,83 (dd, J=2,6, 11,1 Hz, 1H), 5,00 - 4,82 (m, 2H), 4,20 - 4,08 (m, 1H), 3,69 (dt, J=2,6, 11,7 Hz, 1H), 3,11 - 3,04 (m, 2H), 2,20 - 2,10 (m, 1H), 1,99 (br d, J=9,5 Hz, 1H), 1,90 (br d, J=13,1 Hz, 1H), 1,75 - 1,62 (m, 5H), 1,62 - 1,53 (m, 2H), 0,89 (d, J=6,5 Hz, 6H).

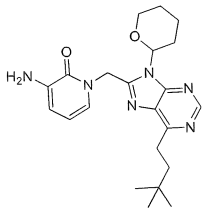
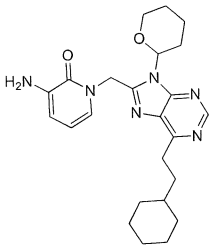
Dung dịch của (6-isopentyl-9-tetrahydropyran-2-yl-purin-8-yl)metanol (550 mg, 1,81 mmol) trong DCM (4 mL) được bổ sung DIPEA (700,59 mg, 5,42 mmol, 944,20 uL). MsCl (310,48 mg, 2,71 mmol, 209,78 uL) được bổ sung từng giọt ở nhiệt độ 18°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 18°C trong 1 giờ. Hỗn hợp được rót vào trong nước (5 mL) và pha hữu cơ được cô trong chân không ở nhiệt độ 20°C để thu được (6-isopentyl-9-tetrahydropyran-2-yl-purin-8-yl)metyl metansulfonat (I-639) (680 mg) là dầu màu vàng.

Dung dịch của 3-nitro-1H-pyridin-2-on (273,98 mg, 1,96 mmol) trong MeCN (12 mL) được bổ sung DIPEA (459,55 mg, 3,56 mmol, 619,34 uL) và (6-isopentyl-9-tetrahydropyran-2-yl-purin-8-yl)metyl metansulfonat (680 mg, 1,78 mmol) ở nhiệt độ 0°C, hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 18°C trong 12 giờ. Hỗn hợp được rót vào trong nước (5 mL). Pha nước được chiết bằng etyl axetat (5 mL*3) và pha hữu cơ kết hợp được cô trong chân không. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để thu được 1-[(6-isopentyl-9-tetrahydropyran-2-yl-purin-8-yl)metyl]-3-nitro-pyridin-2-on (I-640) (400 mg) là dầu màu vàng. LCMS m/z 449,0 $(M+23)^+$.

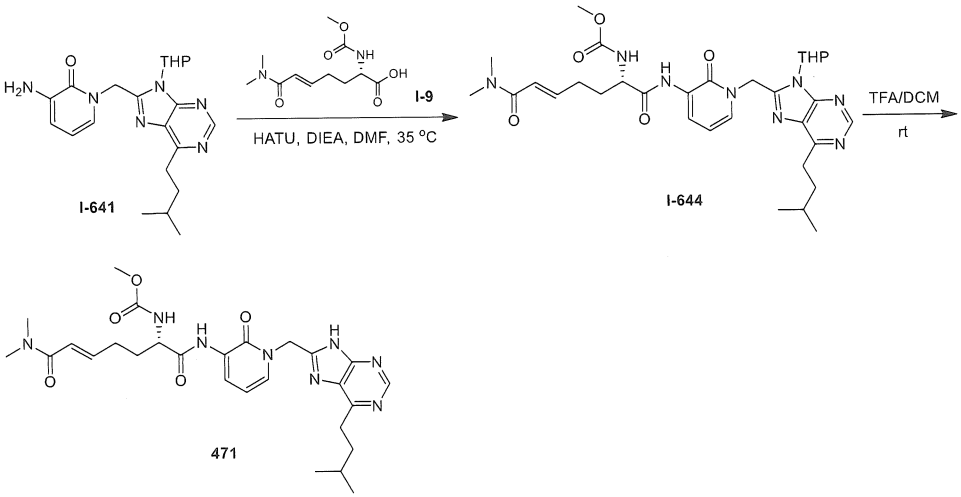
Dung dịch của 1-[(6-isopentyl-9-tetrahydropyran-2-yl-purin-8-yl)metyl]-3-nitro-pyridin-2-on (200 mg, 468,97 umol) trong MeOH (2 mL) và H_2O (0,5 mL) được bổ sung Fe (340,46 mg, 6,10 mmol) và NH_4Cl (326,12 mg, 6,10 mmol, 213,15 uL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc và dịch lọc được cô. Phần

còn lại được rót vào trong nước (2 mL) và pha nước được chiết bằng DCM (2 mL*3). Pha hữu cơ kết hợp được cô trong chân không để thu được 3-amino-1-[(6-isopentyl-9-tetrahydropyran-2-yl-purin-8-yl)metyl]pyridin-2-on (I-641) (157 mg) ở dạng chất rắn màu nâu thẫm. LCMS m/z 397,4 $(M+1)^+$.

Các hợp chất trung gian sau được điều chế theo các quy trình được mô tả trong quy trình tổng hợp I-641 sử dụng các chất phản ứng thích hợp.

Hợp chất	Công thức cấu trúc	Dữ liệu LCMS
I-642		LCMS m/z 411,2 $(M+1)^+$
I-643		LCMS m/z 437,2 $(M+1)^+$

Ví dụ 68:

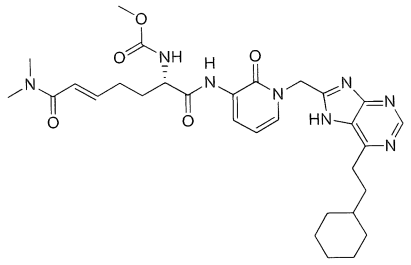
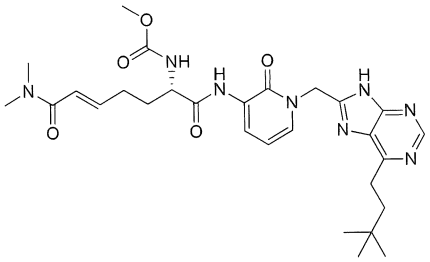
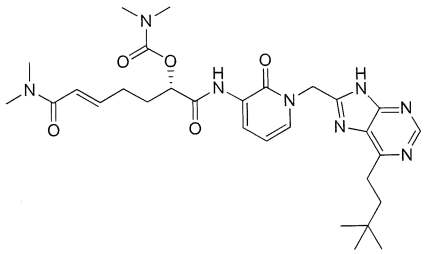


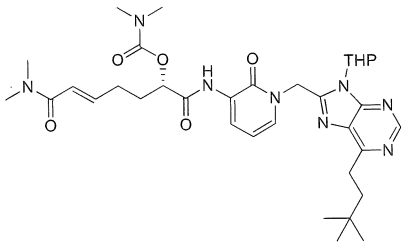
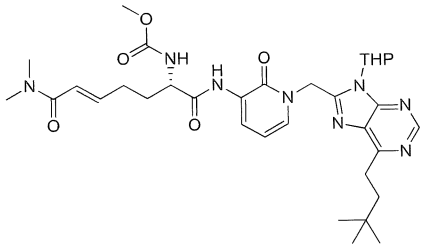
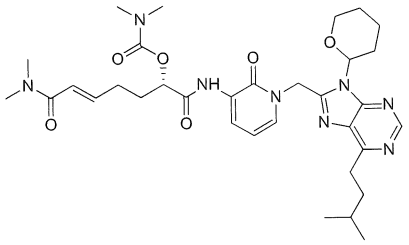
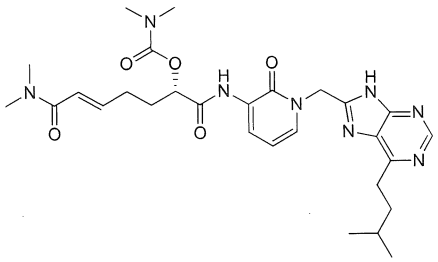
Dung dịch của 3-amino-1-[(6-isopentyl-9-tetrahydropyran-2-yl-purin-8-yl) metyl]pyridin-2-on (157 mg, 395,98 umol) trong DMF (0,5 mL) được bổ sung axit (E,2S)-7-(dimetylamino)-2-(metoxycarbonylamino)-7-oxo-hept-5-enoic (122,72 mg, 475,18 umol) và DIPEA (102,36 mg, 791,96 umol, 137,95 uL) và HATU (225,85 mg, 593,97 umol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 35°C trong 12 giờ. Hỗn hợp được rót vào trong nước (4 mL). Pha nước được chiết bằng DCM (5 mL*2). Pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (5 mL*3), làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cô trong chân không để thu được metyl N-[(E,1S)-6-(dimetylamino)-1-[[1-[(6-isopentyl-9-tetrahydropyran-2-yl-purin-8-yl) metyl]-2-oxo-3-pyridyl]carbamoyl]-6-oxo-hex-4-enyl]carbamat (I-644) (180 mg) là dầu màu nâu đen. LCMS m/z 637,1 $(M+1)^+$.

Dung dịch của metyl N-[(E,1S)-6-(dimetylamino)-1-[[1-[(6-isopentyl-9-tetrahydropyran-2-yl-purin-8-yl)metyl]-2-oxo-3-pyridyl]carbamoyl]-6-oxo-hex-4-enyl]carbamat (173 mg, 271,70 umol) trong DCM (1,5 mL) được bổ sung TFA (464,69 mg, 4,08 mmol, 301,75 uL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 18°C trong 0,5 giờ. Hỗn hợp được rót vào trong dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa dung dịch (5 mL). Pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (3 mL*2), làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cô trong chân không. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được metyl (S,E)-(7-(dimetylamino)-1-((1-((6-isopentyl-9H-purin-8-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat (Hợp chất 471) (51,1 mg, hiệu suất 33%) là

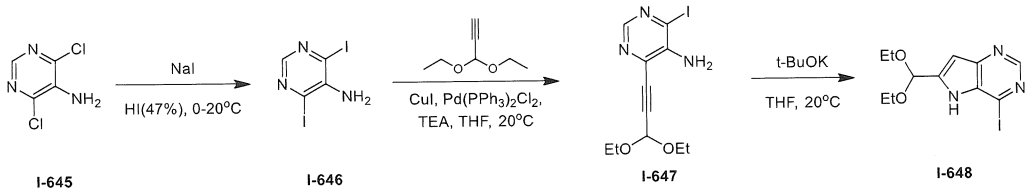
chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,50 (br s, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,28 (d, J=7,3 Hz, 1H), 7,73 (br d, J=7,7 Hz, 1H), 7,60 (br d, J=7,0 Hz, 1H), 6,65 - 6,54 (m, 1H), 6,44 - 6,31 (m, 2H), 5,45 (s, 2H), 4,18 (br s, 1H), 3,54 (s, 3H), 3,03 - 2,95 (m, 5H), 2,84 (s, 3H), 2,30 - 2,13 (m, 2H), 1,87 (br d, J=7,7 Hz, 1H), 1,76 - 1,63 (m, 3H), 1,56 (br s, 1H), 0,91 (br d, J=6,1 Hz, 6H). LCMS m/z 553,2 $(M+1)^+$.

Các hợp chất sau được điều chế theo các quy trình được mô tả trong ví dụ tổng hợp 68 sử dụng các hợp chất trung gian thích hợp.

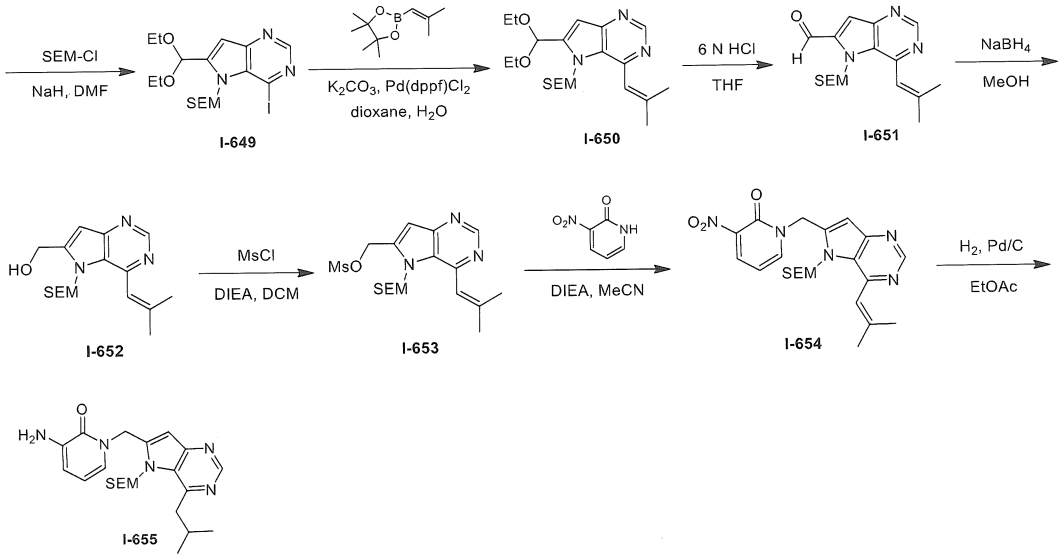
Hợp chất	Công thức cấu trúc	Dữ liệu LCMS
456		LCMS m/z 593,3 $(M+1)^+$
472		LCMS m/z 567,3 $(M+1)^+$
473		LCMS m/z 581,3 $(M+1)^+$

475		LCMS m/z 665,4 $(M+1)^+$
481		LCMS m/z 651,4(M+1)
482		LCMS m/z 651,4 $(M+1)^+$
483		LCMS m/z 567,3 $(M+1)^+$

Tổng hợp hợp chất trung gian I-655:



I-645 I-646 I-647 I-648



4,6-Diclopyrimidin-5-amin (5 g, 30,49 mmol) được bổ sung theo một phần vào HI (47%) (60 mL) ở nhiệt độ 0°C, tiếp theo bằng NaI (22,85 g, 152,45 mmol) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào trong nước 100 mL và được chiết bằng DCM (50 mL x 2). Pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa (40 mL), sat. $Na_2S_2O_3$ (40 mL) và nước muối (40 mL), làm khô trên Na_2SO_4 và được lọc. Dịch lọc được cô dưới áp suất giảm để thu được 4,6-diiodopyrimidin-5-amin (I-646) (5,8 g, hiệu suất 55%) là chất rắn màu vàng.

Hỗn hợp của 4,6-diiodopyrimidin-5-amin (3,8 g, 10,95 mmol), 3,3-dietoxyprop-1-yne (1,54 g, 12,05 mmol, 1,73 mL), CuI (521,56 mg, 2,74 mmol), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (768,88 mg, 1,10 mmol) và TEA (5,54 g, 54,77 mmol, 7,62 mL) trong THF (45 mL) được khử khí và được làm sạch bằng N_2 trong 3 lần, và sau đó, hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 12 giờ trong môi trường khí N_2. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh silicagel để thu được 4-(3,3-dietoxyprop-1-ynyl)-6-iodo-pyrimidin-5-amin (I-647) (1,8 g) là dầu màu vàng.

Hỗn hợp của 4-(3,3-dietoxyprop-1-ynyl)-6-iodo-pyrimidin-5-amin (1,8 g, 5,19 mmol) trong THF (20 mL) được bổ sung t-BuOK (727,28 mg, 6,48 mmol) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 1,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng

bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa (30 mL) và được chiết bằng EtOAc (20 mL x 2). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (30 mL), làm khô trên Na_2SO_4 và được lọc. Dịch lọc được cô dưới áp suất giảm để thu được 6-(dietoxymetyl)-4-iodo-5H-pyrolo[3,2-d]pyrimidin (I-648) (1,7 g, hiệu suất 94%) là dầu màu nâu.

Hỗn hợp của 6-(dietoxymetyl)-4-iodo-5H-pyrolo[3,2-d]pyrimidin (1,7 g, 4,90 mmol) trong DMF (20 mL) được bổ sung NaH (254,64 mg, 6,37 mmol, độ tinh khiết 60%) ở nhiệt độ 0°C, và sau đó, hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 0,5 giờ, sau đó, SEM-Cl (1,06 g, 6,37 mmol, 1,13 mL) được bổ sung ở nhiệt độ 0°C, và sau đó, hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào trong dung dịch NH_4Cl bão hòa (40 mL) và được chiết bằng EtOAc (15 mL x 2). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (30 mL), làm khô trên Na_2SO_4 và được lọc. Dịch lọc được cô dưới áp suất giảm để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để thu được 2-[[6-(dietoxymetyl)-4-iodo-pyrolo[3,2-d]pyrimidin-5-yl]metoxy]etyl-trimetyl-silan (I-649) (1,2 g, 2,51 mmol, 51, hiệu suất 33%) là dầu màu vàng.

Hỗn hợp của 2-[[6-(dietoxymetyl)-4-iodo-pyrolo[3,2-d]pyrimidin-5-yl]metoxy]etyl- trimetyl-silan (0,7 g, 1,47 mmol), 4,4,5,5-tetrametyl-2-(2-metylprop-1-enyl)-1,3,2-dioxaborolan (400,43 mg, 2,20 mmol), K_2CO_3 (405,29 mg, 2,93 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (107,29 mg, 146,62 umol) trong dioxan (8 mL) và H_2O (1,6 mL) được khử khí và được làm sạch bằng N_2 trong 3 lần. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong 12 giờ trong môi trường khí N_2. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch NH_4Cl bão hòa (20 mL). Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng EtOAc (10 mL x 2). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (20 mL), làm khô trên Na_2SO_4 và được lọc. Dịch lọc được cô dưới áp suất giảm để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để thu được 2-[[6-(dietoxymetyl)-4-(2-metylprop-1-enyl)pyrolo[3,2-d]pyrimidin-5-yl]metoxy]etyl-trimetylsilan (I-650) (0,29 g, hiệu suất 49%) là dầu màu vàng.

Hỗn hợp của 2-[[6-(dietoxymetyl)-4-(2-metylprop-1-enyl)pyrolo[3,2-d]pyrimidin-5-yl]metoxy]etyl-trimetyl-silan (0,29 g, 714,98 umol) trong THF (2 mL) được bổ sung HCl

(2 mL, 6N) ở nhiệt độ 45°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 45°C trong 1,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung NaOH (rắn) ở nhiệt độ 0°C cho tới khi độ pH~8. Hỗn hợp được pha loãng bằng nước (10 mL) và được chiết bằng EtOAc (8 mL x 2). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (10 mL), làm khô trên Na_2SO_4 và được lọc. Dịch lọc được cô dưới áp suất giảm để thu được 4-(2-metylprop-1-enyl)-5-(2-trimetylsilyletoxymetyl)pyrolo[3,2-d] pyrimidin-6-carbaldehyt (I-651) (0,16 g) là dầu màu nâu.

Hỗn hợp của 4-(2-metylprop-1-enyl)-5-(2-trimetylsilyletoxymetyl)pyrolo[3,2-d] pyrimidin-6-carbaldehyt (0,16 g, 482,68 umol) trong MeOH (2 mL) được bổ sung $NaBH_4$ (36,52 mg, 965,36 umol) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước (5 mL) để làm nguội $NaBH_4$, và sau đó, hỗn hợp được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ MeOH. Pha nước được chiết bằng EtOAc (4 mL x 2). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4 và được lọc. Dịch lọc được cô dưới áp suất giảm để thu được phần còn lại mà phần này được tinh chế bằng phương pháp TLC điều chế để thu được [4-(2-metylprop-1-enyl)-5-(2-trimetylsilyletoxymetyl)pyrolo[3,2-d]pyrimidin-6-yl]metanol (I-652) (0,04 g, 119,94 umol, hiệu suất 25%) là dầu màu vàng.

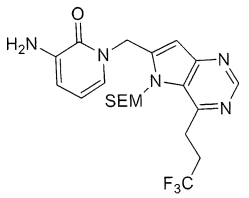
Hỗn hợp của [4-(2-metylprop-1-enyl)-5-(2-trimetylsilyletoxymetyl)pyrolo[3,2-d] pyrimidin-6-yl]metanol (0,04 g, 119,94 umol), DIEA (46,50 mg, 359,82 umol, 62,67 uL) trong DCM (1 mL) được bổ sung MsCl (27,48 mg, 239,88 umol, 18,57 uL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa (3 mL) và được chiết bằng DCM (2 mL x 2). Pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được [4-(2-metylprop-1-enyl)-5-(2-trimetylsilyletoxymetyl)pyrolo[3,2-d]pyrimidin-6-yl]metyl metansulfonat (I-653) (0,065 g) là dầu màu nâu.

Hỗn hợp của 3-nitro-1H-pyridin-2-on (22,12 mg, 157,92 umol), DIEA (40,82 mg, 315,85 umol, 55,02 uL) trong ACN (1 mL) được bổ sung dung dịch của [4-(2-metylprop-1-enyl)-5-(2-trimetylsilyletoxymetyl)pyrolo[3,2-d]pyrimidin-6-yl]metyl metansulfonat (0,065 g, 157,92 umol) trong ACN (1 mL) ở nhiệt độ 0°C, và sau đó, hỗn hợp được khuấy

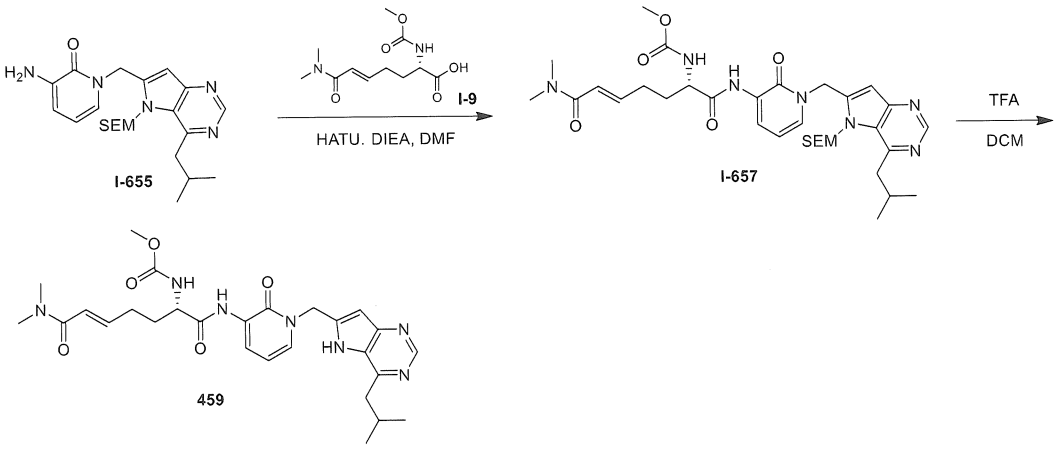
ở nhiệt độ 20°C trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để thu được dầu mà dầu này được tinh chế bằng phương pháp TLC điều chế để thu được 1-[[4-(2-metylprop-1-enyl)-5-(2-trimetylsilyletoxymetyl)pyrolo[3,2-d]pyrimidin-6-yl]metyl]-3-nitro-pyridin-2-on (I-654) (0,05 g) là dầu màu vàng. LCMS m/z 458,3 $(M+1)^+$.

Hỗn hợp của 1-[[4-(2-metylprop-1-enyl)-5-(2-trimetylsilyletoxymetyl)pyrolo[3,2-d] pyrimidin-6-yl]metyl]-3-nitro-pyridin-2-on (0,05 g, 109,75 umol), Pd/C (0,05 g, độ tinh khiết 10%) trong EtOAc (10 mL) được khử khí và được làm sạch bằng H_2 trong 3 lần, và sau đó, hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 1 giờ trong môi trường khí H_2 (15psi). Hỗn hợp phản ứng được lọc và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm để thu được 3-amino-1-[[4-isobutyl-5-(2-trimetylsilyletoxymetyl)pyrolo[3,2-d]pyrimidin-6-yl]metyl]pyridin-2-on (I-655) (0,047 g) là dầu màu xanh. LCMS m/z 428,4 $(M+1)^+$.

Hợp chất trung gian sau được điều chế theo các quy trình được mô tả trong quy trình tổng hợp I-655 sử dụng các chất phản ứng thích hợp.

Hợp chất	Công thức cấu trúc	Dữ liệu LCMS
I-656		LCMS m/z 468,3 $(M+1)^+$

Ví dụ 69:

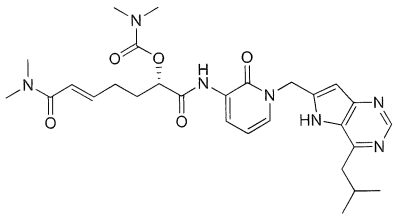
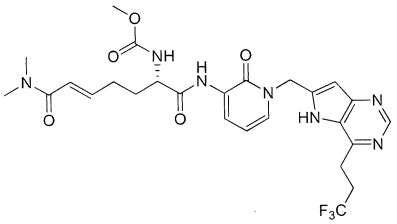
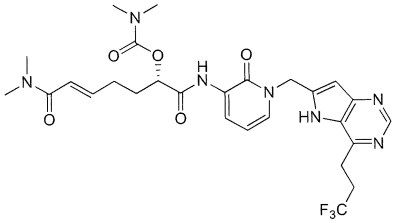


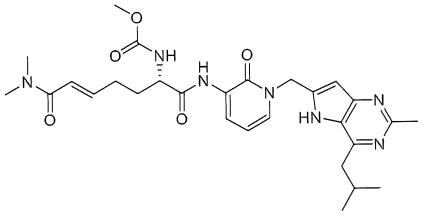
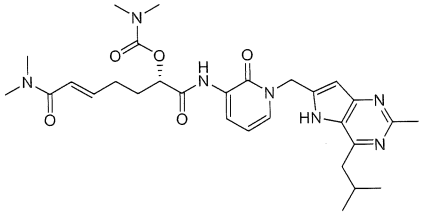
Hỗn hợp của 3-amino-1-[[4-isobutyl-5-(2-trimetylsilyletoxymetyl)pyrolo[3,2-d] pyrimidin-6-yl]metyl]pyridin-2-on (0,047 g, 109,91 umol), axit (E,2S)-7-(dimetylamino)-2-(metoxycarbonylamino)-7-oxo-hept-5-enoic (34,06 mg, 131,89 umol), và DIEA (28,41 mg, 219,82 umol, 38,29 uL) trong DMF (1,5 mL) được bổ sung HATU (50,15 mg, 131,89 umol) ở nhiệt độ 30°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 30°C trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào trong nước (15 mL) và được chiết bằng EtOAc (8 mL x 3). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (15 mL) và được cô dưới áp suất giảm để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp TLC điều chế để thu được metyl N-[(E,1S)-6-(dimetylamino)-1-[[1-[[4-isobutyl-5-(2-trimetylsilyletoxymetyl)pyrolo[3,2-d]pyrimidin-6-yl]metyl]-2-oxo-3-pyridyl]carbamoyl]-6-oxo-hex-4-enyl]carbamat (I-657) (40 mg, hiệu suất 54%) là dầu màu vàng. LCMS m/z 668,5 $(M+1)^+$.

Hỗn hợp của metyl N-[(E,1S)-6-(dimetylamino)-1-[[1-[[4-isobutyl-5-(2-trimetylsilyletoxymetyl)pyrolo[3,2-d]pyrimidin-6-yl]metyl]-2-oxo-3-pyridyl]carbamoyl]-6-oxo-hex-4-enyl]carbamat (35 mg, 52,41 umol) trong DCM (1,5 mL) và TFA (1,5 mL), và sau đó, hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 35°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào trong dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa (10 mL) và được chiết bằng DCM (8 mL x 2). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối 10 mL, làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm thô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được metyl N-[(E,1S)-6-(dimetylamino)-1-[[1-[(4-

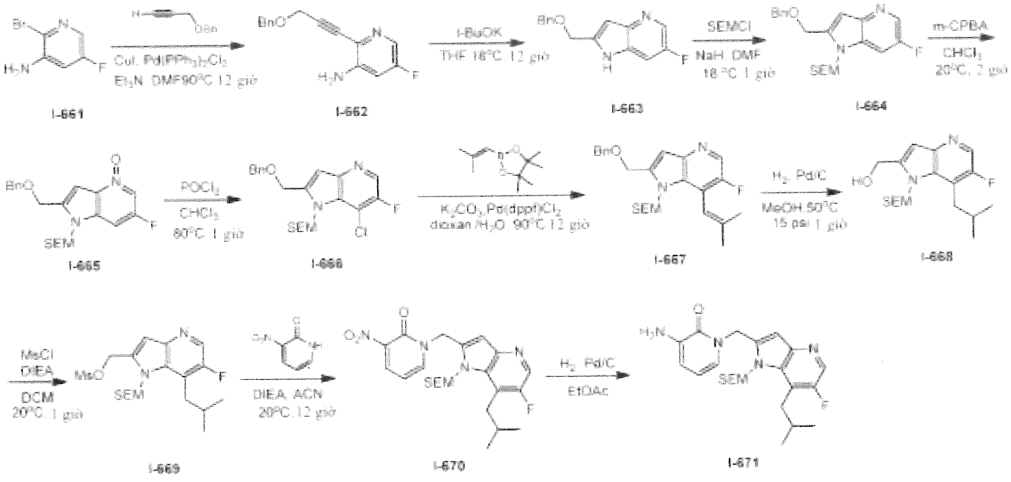
isobutyl-5H-pyrolo[3,2-d]pyrimidin-6-yl)metyl]-2-oxo-3-pyridyl]carbamoyl]-6-oxo-hex-4-enyl]carbamat (Hợp chất 459) (13,9 mg, hiệu suất 49%) là chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,08 (br s, 1 H) 9,32 (s, 1 H) 8,69 (s, 1 H) 8,26 (dd, J=7,34, 1,34 Hz, 1 H) 7,75 (br d, J=7,70 Hz, 1 H) 7,55 (br d, J=5,50 Hz, 1 H) 6,57 - 6,66 (m, 1 H) 6,34 - 6,43 (m, 2 H) 6,30 (s, 1 H) 5,41 (s, 2 H) 4,15 - 4,25 (m, 1 H) 3,56 (s, 3 H) 2,99 (s, 3 H) 2,88 (d, J=7,34 Hz, 2 H) 2,84 (s, 3 H) 2,17 - 2,33 (m, 3 H) 1,67 - 1,94 (m, 2 H) 0,93 (d, J=6,60 Hz, 6 H). LCMS m/z 538,3 $(M+1)^+$.

Các hợp chất sau được điều chế theo các quy trình được mô tả trong ví dụ tổng hợp 69 sử dụng các hợp chất trung gian thích hợp.

Hợp chất	Công thức cấu trúc	Dữ liệu LCMS
474		LCMS m/z 552,2 $(M+1)^+$
490		LCMS m/z 578,2 $(M+1)^+$
491		LCMS m/z 592,3 $(M+1)^+$

497		LCMS m/z 552,3 $(M+1)^+$
498		LCMS m/z 566,3 $(M+1)^+$

Tổng hợp hợp chất trung gian I-671:



Dung dịch của 2-bromo-5-flo-pyridin-3-amin (5,6 g, 29,32 mmol, 1 đương lượng) ,prop-2-ynoxymetylbenzen (6,43 g, 43,98 mmol, 58,39 uL, 1,5 đương lượng), CuI (1,40 g, 7,33 mmol, 0,25 đương lượng), và TEA (10,38 g, 102,62 mmol, 14,28 mL, 3,5 đương lượng) trong DMF (60 mL) được bổ sung diclopaladitriphenylphosphan (2,06 g, 2,93 mmol, 0,1 đương lượng) ở nhiệt độ 18°C. Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 18°C trong

12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào trong nước 60 mL và được chiết bằng EtOAc 60 mL (30 mL *2). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (30 mL), làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (SiO_2) để thu được 2-(3-benzyloxyprop-1-ynyl)-5-flo-pyridin-3-amin (I-662) (4,24 g, hiệu suất 56%) là dầu màu nâu. LCMS m/z 257 $(M+1)^+$.

Dung dịch của 2-(3-benzyloxyprop-1-ynyl)-5-flo-pyridin-3-amin (4,24 g, 16,54 mmol, 1 đương lượng) trong THF (50 mL) được bổ sung t-BuOK (2,23 g, 19,85 mmol, 1,2 đương lượng) ở nhiệt độ 0°C, sau đó phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào trong nước 60 mL và được chiết bằng EtOAc 60 mL (30 mL * 2). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối 30 mL (30 mL * 1), làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (SiO_2) để thu được 2-(benzyloxymetyl)-6-flo-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin (I-663) (3 g, hiệu suất 71%) là chất rắn màu vàng. LCMS m/z 256,8 $(M+1)^+$.

Dung dịch của 2-(benzyloxymetyl)-6-flo-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin (3 g, 11,03 mmol, 1 đương lượng) trong DMF (30 mL) được bổ sung NaH (661,57 mg, 16,54 mmol, độ tinh khiết 60%, 1,5 đương lượng) ở nhiệt độ 0°C. Dung dịch được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 0,5 giờ và sau đó, SEM-Cl (2,21 g, 13,23 mmol, 2,34 mL, 1,2 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch ở nhiệt độ 0°C. Dung dịch được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 0,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào trong nước 60 mL và được chiết bằng EtOAc 60 mL (30 mL * 2). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối 30 mL (30 mL * 1), làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (SiO_2) để thu được 2-[[2-(benzyloxymetyl)-6-flo-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl]metoxy]etyl-trimetyl-silan (I-664) (2,5 g, hiệu suất 59%) là dầu màu vàng. LCMS m/z 387,4 $(M+1)^+$.

Dung dịch của 2-[[2-(benzyloxymetyl)-6-flo-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl]metoxy]etyl-trimetyl-silan (2,5 g, 6,47 mmol, 1 đương lượng) trong $CHCl_3$ (25 mL) được bổ sung m-CPBA (2,09 g, 9,70 mmol, 80% độ tinh khiết, 1,5 đương lượng) ở nhiệt

độ 0°C. Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào trong dung dịch nước Na_2SO_3 bão hòa (30 mL) và dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa (30 mL), và sau đó, được chiết bằng EtOAc (30 mL * 2). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (20 mL * 1), làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được 2-[[2-(benzyloxymetyl)-6-flo-4-oxido-pyrolo[3,2-b]pyridin-4-ium-1-yl]metoxy]etyl-trimetyl-silan (I-665) (3 g) là dầu màu vàng, dầu này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

Dung dịch của 2-[[2-(benzyloxymetyl)-6-flo-4-oxido-pyrolo[3,2-b]pyridin-4-ium-1-yl]metoxy]etyl-trimetyl-silan (0,1 g, 248,43 umol, 1 đương lượng) trong $CHCl_3$ (1 mL) được bổ sung $POCl_3$ (495,00 mg, 3,23 mmol, 0,3 mL, 12,99 đương lượng) ở nhiệt độ 80°C. Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 0,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng nước đá (20 mL) ở nhiệt độ 0°C, và sau đó, được điều chỉnh bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa tới độ pH=7, và được chiết bằng EtOAc (25 mL * 2). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (20 mL * 2), làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh silicagel để thu được 2-[[2-(benzyloxymetyl)-7-clo-6-flo-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl]metoxy]etyl-trimetyl-silan (I-666) (0,78 g, hiệu suất 25%) là dầu màu xanh.

Dung dịch của 2-[[2-(benzyloxymetyl)-7-clo-6-flo-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl]metoxy]etyl-trimetyl-silan (780 mg, 1,85 mmol, 1 đương lượng), 4,4,5,5-tetrametyl-2-(2-metylprop-1-enyl)-1,3,2-dioxaborolan (404,81 mg, 2,22 mmol, 1,2 đương lượng), và K_2CO_3 (768,21 mg, 5,56 mmol, 3 đương lượng) trong dioxan (8 mL) và H_2O (1,6 mL) được bổ sung $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ (181,57 mg, 222,34 umol, 0,12 đương lượng). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 110°C trong môi trường khí N_2 trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh silicagel để thu được 2-[[2-(benzyloxymetyl)-6-flo-7-(2-metylprop-1-enyl)pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl]metoxy]etyl-trimetyl-silan (I-667) (550 mg, hiệu suất 67%) là dầu màu vàng. LCMS m/z 441,4 $(M+1)^+$.

Dung dịch của 2-[[2-(benzyloxymetyl)-6-flo-7-(2-metylprop-1-enyl)pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl]metoxy]etyl-trimetyl-silan (550 mg, 1,25 mmol, 1 đương lượng) và Pd/C (550 mg, độ tinh khiết 10%) trong MeOH (10 mL) được khuấy ở nhiệt độ 50°C trong môi trường khí H_2 (15psi) trong 2 giờ. Hỗn hợp được lọc và dịch lọc được cô trong chân không để thu được crude [6-flo-7-isobutyl-1-(2-trimetylsilyletoxymetyl)pyrolo[3,2-b]pyridin-2-yl]metanol (I-668) (460 mg) là dầu màu vàng. LCMS m/z 352,9 $(M+1)^+$.

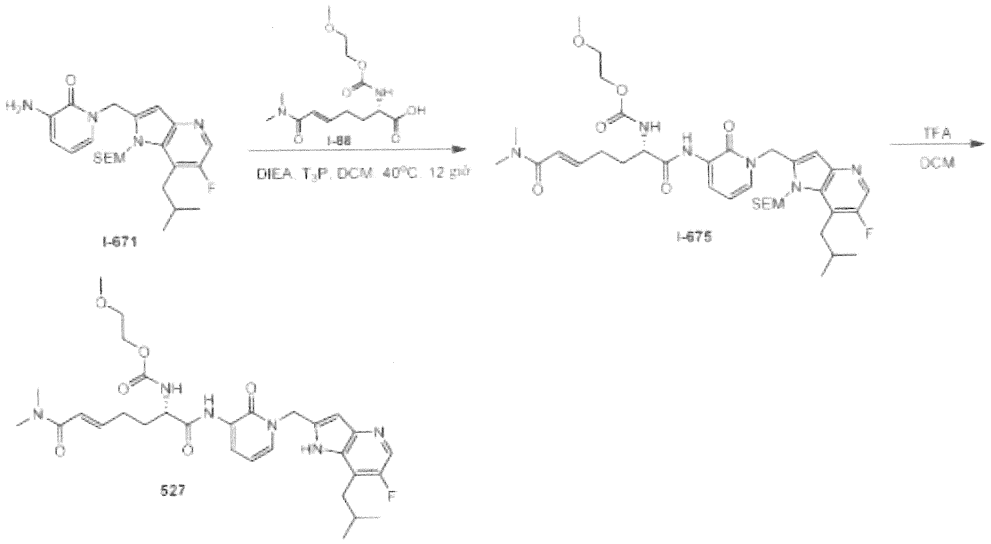
Dung dịch của [6-flo-7-isobutyl-1-(2-trimetylsilyletoxymetyl)pyrolo[3,2-b]pyridin-2-yl]metanol (0,25 g, 709,18 umol, 1 đương lượng) và DIEA (183,31 mg, 1,42 mmol, 247,05 uL, 2 đương lượng) trong DCM (2 mL) được bổ sung MsCl (121,86 mg, 1,06 mmol, 82,33 uL, 1,5 đương lượng) từng giọt ở nhiệt độ 0°C. Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào trong nước 5 mL và được chiết bằng DCM (10 mL * 2). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (10 mL * 1), làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được crude [6-flo-7-isobutyl-1-(2-trimetylsilyletoxymetyl)pyrolo[3,2-b]pyridin-2-yl]metyl metansulfonat (I-669) (750 mg) là dầu màu đen.

Dung dịch của 3-nitro-1H-pyridin-2-on (292,81 mg, 2,09 mmol, 1,2 đương lượng), [6-flo-7-isobutyl-1-(2-trimetylsilyletoxymetyl)pyrolo[3,2-b]pyridin-2-yl]metylmetansulfonat (750 mg, 1,74 mmol, 1 đương lượng), và DIEA (337,66 mg, 2,61 mmol, 455,07 uL, 1,5 đương lượng) trong ACN (7 mL) được khuấy ở nhiệt độ 30°C trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào trong nước (40 mL), và được chiết bằng EtOAc (20 mL * 2). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (10 mL * 2), làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (SiO_2) để thu được 1-[[6-flo-7-isobutyl-1-(2-trimetylsilyletoxymetyl)pyrolo[3,2-b]pyridin-2-yl]metyl]-3-nitro-pyridin-2-on (I-670) (0,36 g, hiệu suất 44%) là dầu màu đen. LCMS m/z 475,0 $(M+1)^+$.

Dung dịch của 1-[[6-flo-7-isobutyl-1-(2-trimetylsilyletoxymetyl)pyrolo[3,2-b]pyridin-2-yl]metyl]-3-nitro-pyridin-2-on (0,36 g, 758,53 umol, 1 đương lượng) và Pd/C (200 mg, độ tinh khiết 10%) trong EtOAc (5 mL) được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 0,5

giờ trong môi trường khí H_2 (15psi). Hỗn hợp được lọc và dịch lọc được cô trong chân không để thu được 3-amino-1-[[6-flo-7-isobutyl-1-(2-trimetylsilyletoxymetyl)pyrolo[3,2-b]pyridin-2-yl]metyl]pyridin-2-on (I-671) (0,36 g) là dầu màu xanh. LCMS m/z 445,0 $(M+1)^+$.

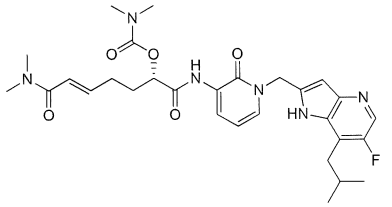
Ví dụ 70:

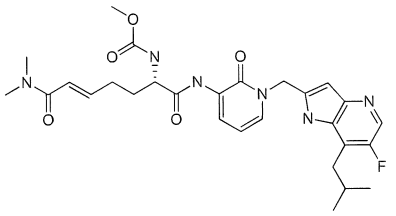
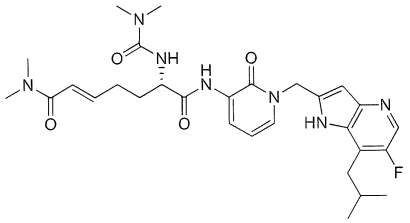


Dung dịch của 3-amino-1-[[6-flo-7-isobutyl-1-(2-trimetylsilyletoxymetyl) pyrolo[3,2-b]pyridin-2-yl]metyl]pyridin-2-on (80 mg, 180 umol, 1 đương lượng), axit (E,2S)-7-(dimetylamino)-2-(2-metoxyetoxycarbonylamino)-7-oxo-hept-5-enoic (109 mg, 360 umol, 2 đương lượng), DIEA (233 mg, 1,80 mmol, 10 đương lượng), và T_3P (573 mg, 900 umol, độ tinh khiết 50%, 5 đương lượng) trong DCM (3 mL) được khuấy ở nhiệt độ 30°C trong 12 giờ. Dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa (5 mL) được bổ sung vào hỗn hợp, và hỗn hợp được chiết bằng DCM (5 mL * 3). Lớp hữu cơ được cô dưới áp suất giảm để thu được 2-metoxyetyl N-[(E,1S)-6-(dimetylamino)-1-[[1-[[6-flo-7-isobutyl-1-(2-trimetylsilyletoxymetyl)pyrolo[3,2-b]pyridin-2-yl]metyl]-2-oxo-3-pyridyl]carbamoyl]-6-oxo-hex-4-enyl]carbamat (I-675) (131 mg) là dầu màu nâu, dầu này được sử dụng trong bước tiếp theo không cần tinh chế thêm. LCMS m/z 729,4 $(M+1)^+$.

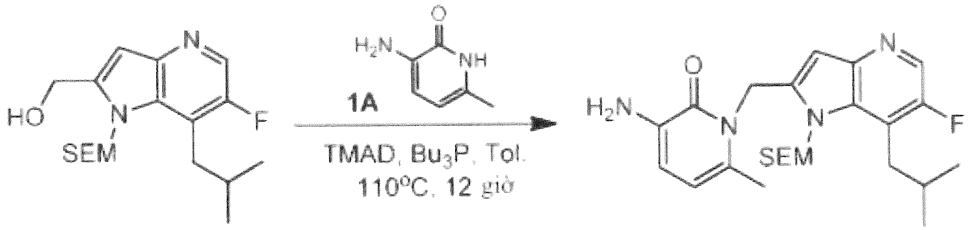
TFA (1,54 g, 13,5 mmol, 1 mL) được bổ sung dung dịch của 2-metoxyetyl N-[(E,1S)-6-(dimetylamino)-1-[[1-[[6-flo-7-isobutyl-1-(2-trimetylsilyletoxymetyl)pyrolo[3,2-b]pyridin-2-yl]metyl]-2-oxo-3-pyridyl]carbamoyl]-6-oxo-hex-4-enyl]carbamat (131 mg, 180 umol, 1 đương lượng) trong DCM (2 mL) ở nhiệt độ 25°C và được khuấy trong 12,5 giờ. Hỗn hợp được cô để loại bỏ DCM, sau đó, được hòa tan trong MeOH (2 mL) và được bazơ hóa tới độ pH 7 bằng $NaHCO_3$. KOAc (35,3 mg, 359 umol, 2 đương lượng) được bổ sung vào hỗn hợp và được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 1 giờ. Hỗn hợp được cô để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được 2-metoxyetyl N-[(E,1S)-6-(dimetylamino)-1-[[1-[(6-flo-7-isobutyl-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-yl)metyl]-2-oxo-3-pyridyl]carbamoyl]-6-oxo-hex-4-enyl]carbamat (Hợp chất 527) (37,4 mg, hiệu suất 34%) là chất rắn màu trắng. LCMS m/z 599,4 $(M+1)^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,56 (s, 1 H) 9,31 (s, 1 H) 8,16 - 8,30 (m, 2 H) 7,85 (br d, J=7,6 Hz, 1 H) 7,48 (br d, J=5,4 Hz, 1 H) 6,55 - 6,68 (m, 1 H) 6,28 - 6,43 (m, 3 H) 5,33 (s, 2 H) 4,14 - 4,23 (m, 1 H) 4,08 (br d, J=2,8 Hz, 2 H) 3,50 (br t, J=4,4 Hz, 2 H) 3,25 (s, 3 H) 2,99 (s, 3 H) 2,83 (s, 3 H) 2,77 (br d, J=7,2 Hz, 2 H) 2,17 - 2,30 (m, 2 H) 2,01 (dt, J=13,6, 6,8 Hz, 1 H) 1,66 - 1,92 (m, 2 H) 0,91 (d, J=6,4 Hz, 6 H).

Các hợp chất sau được điều chế theo các quy trình được mô tả trong ví dụ tổng hợp 70 sử dụng các hợp chất trung gian thích hợp.

Hợp chất	Công thức cấu trúc	Dữ liệu LCMS
500		LCMS m/z 569,4 $(M+1)^+$

520		LCMS m/z 554,6(M+1)$^+$
521		LCMS m/z 568,3 (M+1)$^+$

Tổng hợp hợp chất trung gian I-676:

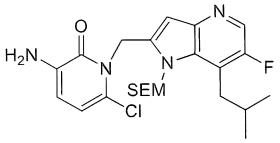


I-668 I-676

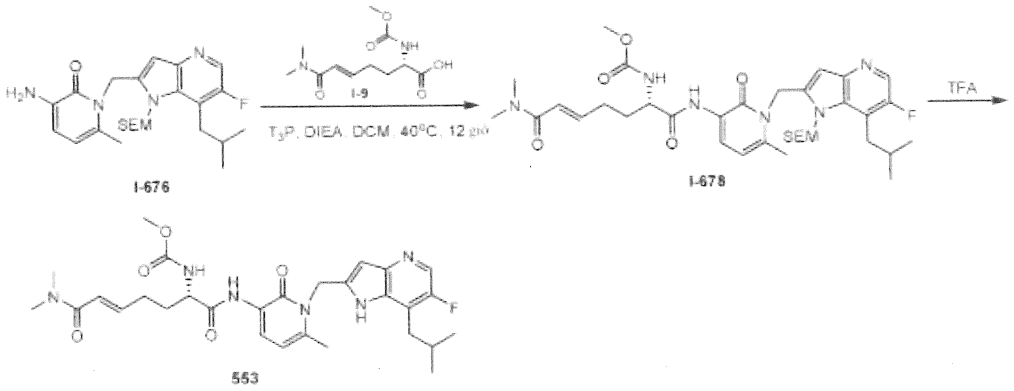
Hỗn hợp của [6-flo-7-isobutyl-1-(2-trimetylsilyletoxymetyl)pyrolo[3,2 -b]pyridin-2-yl]metanol (500 mg, 1,42 mmol), 3-amino-6-metyl-1H-pyridin-2-on (352,15 mg, 2,84 mmol), và tributylphosphan (573,93 mg, 2,84 mmol, 699,91 uL) trong toluen (10 mL) được bổ sung TMAD (488,46 mg, 2,84 mmol) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 110°C trong 12 giờ trong môi trường khí N_2. Phản ứng được cô trong chân không. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (SiO_2) và sau đó, được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được 3-amino-1-[[6-flo-7-isobutyl-1-(2-

trimetylsilyletoxymetyl)pyrolo[3,2-b]pyridin-2-yl]metyl]-6-metyl-pyridin-2-on (I-676) (0,11 g, 239,84 umol, 16, hiệu suất 91%) là dầu màu vàng.

Hợp chất trung gian sau được điều chế theo các quy trình được mô tả trong quy trình tổng hợp I-676 sử dụng các chất phản ứng thích hợp.

Hợp chất	Công thức cấu trúc	Dữ liệu LCMS
I-677		LCMS m/z 479,4 $(M+H)^+$

Ví dụ 71:

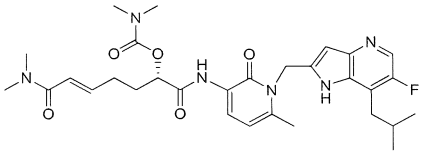


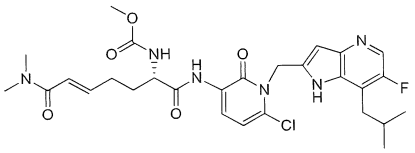
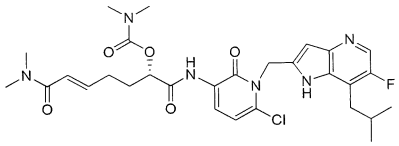
Hỗn hợp của 3-amino-1-[[6-flo-7-isobutyl-1-(2-trimetylsilyletoxymetyl)pyrolo [3,2-b]pyridin-2-yl]metyl]-6-metyl-pyridin-2-on (45 mg, 98,12 umol), axit (E,2S)-7-(dimetylamino)-2-(metoxycarbonylamino)-7 -oxo-hept-5-enoic (32,94 mg, 127,55 umol) và DIEA (25,36 mg, 196,23 umol, 34,18 uL) trong DCM (2 mL) được bổ sung T_3P (124,87 mg, 196,23 umol, 116,70 uL, độ tinh khiết 50%) (trong EtOAc), và sau đó, hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 40°C trong 12 giờ. Hỗn hợp được bổ sung NH_4Cl bão hòa (10 mL) và được chiết bằng DCM (3 mL*3). Pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (10 mL*1),

làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cô trong chân không để thu được metyl N-[(E,1S)-6-(dimetylamino)-1-[[1-[[6-flo-7-isobutyl-1-(2-trimetylsilyletoxymetyl)pyrolo[3,2-b]pyridin-2-yl]metyl]-6-metyl-2-oxo-3-pyridyl]carbamoyl]-6-oxo-hex-4-enyl]carbamat (I-678) (80 mg) là dầu màu vàng nhạt.

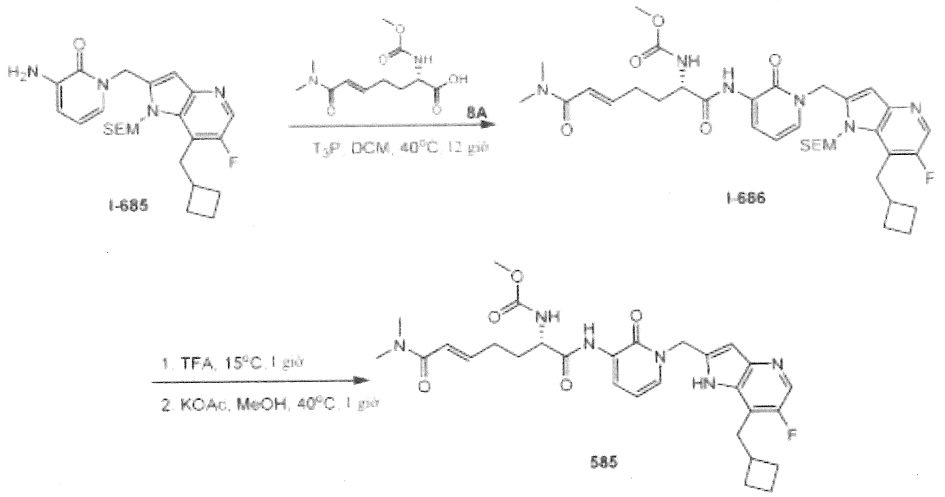
Hỗn hợp của metyl N-[(E,1S)-6-(dimetylamino)-1-[[1-[[6-flo-7-isobutyl-1-(2 -trimetylsilyletoxymetyl)pyrolo[3,2-b]pyridin-2-yl]metyl]-6-metyl-2-oxo-3-pyridyl]carbamoyl]-6-oxo-hex-4-enyl]carbamat (80 mg, 114,47 umol) trong TFA (2 mL) được khuấy ở nhiệt độ 30°C trong 1,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm khô bằng cách phun khí N_2, sau đó, bổ sung MeOH (2 mL), được điều chỉnh bằng $NaHCO_3$ (rắn) tới độ pH~7, sau đó, bổ sung KOAc (22,47 mg, 228,93 umol) vào hỗn hợp, và khuấy ở nhiệt độ 40°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc. Dịch lọc được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được metyl N-[(E,1S)-6-(dimetylamino)-1-[[1-[(6-flo-7-isobutyl-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-yl)metyl]-6-metyl-2-oxo-3-pyridyl]carbamoyl]-6-oxo-hex-4-enyl]carbamat (Hợp chất 553) (29,0 mg, hiệu suất 40%) là chất rắn màu vàng nhạt. LCMS m/z 569,3 (M+1)LCMS m/z 569,3 $(M+1)^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,61 (br s, 1 H) 9,23 (br s, 1 H) 8,12 - 8,23 (m, 2 H) 7,75 (br d, J=7,28 Hz, 1 H) 6,55 - 6,66 (m, 1 H) 6,38 (br d, J=15,21 Hz, 1 H) 6,25 (br d, J=7,50 Hz, 1 H) 5,95 (br s, 1 H) 5,45 (br s, 2 H) 4,18 (br s, 1 H) 3,55 (br s, 3 H) 2,99 (s, 3 H) 2,75 - 2,88 (m, 5 H) 2,37 (br s, 3 H) 2,23 (br d, J=6,17 Hz, 2 H) 1,98 - 2,09 (m, 1 H) 1,65 - 1,94 (m, 2 H) 0,93 (br d, J=5,95 Hz, 6 H).

Các hợp chất sau được điều chế theo các quy trình được mô tả trong ví dụ tổng hợp 71 sử dụng các hợp chất trung gian thích hợp.

Hợp chất	Công thức cấu trúc	Dữ liệu mô tả đặc trưng
564		LCMS m/z 583,4 $(M+1)^+$

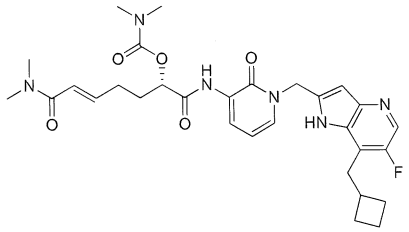
554		LCMS m/z 589,2 $(M+1)^+$
563		LCMS m/z 603,2 $(M+1)^+$

Ví dụ 72:

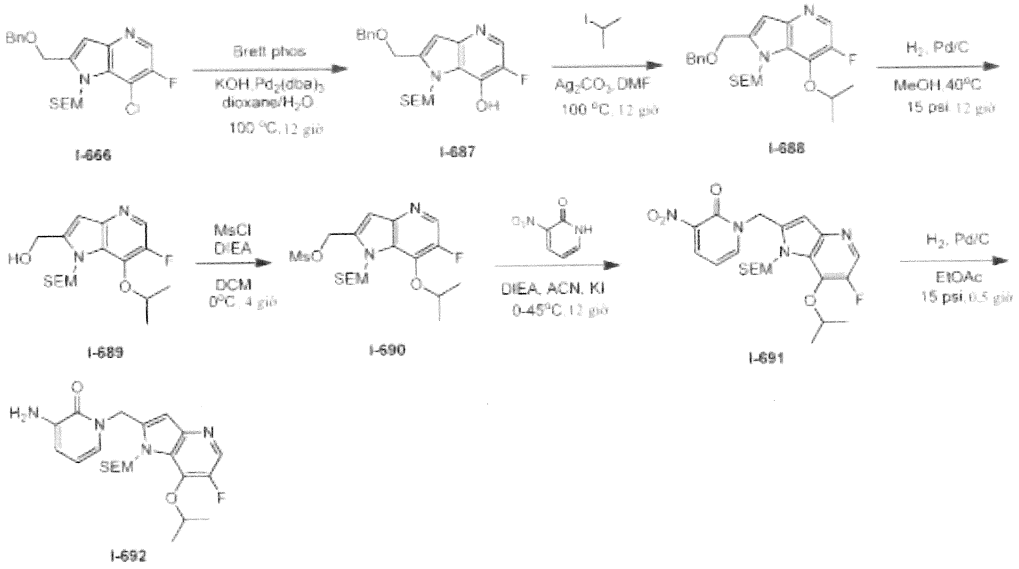


Hợp chất 585 được điều chế theo các quy trình trong các ví dụ 70 và 71 sử dụng các hợp chất trung gian thích hợp. LCMS m/z 567,2 $(M+1)^+$,1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,61 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 8,28 - 8,14 (m, 2H), 7,76 (br d, J=7,7 Hz, 1H), 7,51 - 7,44 (m, 1H), 6,67 - 6,52 (m, 1H), 6,41 - 6,27 (m, 3H), 5,32 (s, 2H), 4,24 - 4,13 (m, 1H), 3,55 (s, 3H), 2,98 (s, 5H), 2,82 (s, 3H), 2,70 - 2,58 (m, 1H), 2,23 (td, J=7,2, 14,2 Hz, 2H), 1,95 - 1,68 (m, 8H).

Hợp chất sau được điều chế theo các quy trình được mô tả trong ví dụ 72 sử dụng các hợp chất trung gian thích hợp.

Hợp chất	Công thức cấu trúc	Dữ liệu mô tả đặc trưng
588		LCMS m/z 581,4 $(M+1)^+$

Tổng hợp hợp chất trung gian I-692:



Hỗn hợp của 2-[[2-(benzyloxymetyl)-7-clo-6-flo-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl]metoxy]etyl-trimetyl-silan (0,1 g, 237,54 umol, 1 đương lượng), dixyclohexyl-[2-(2,4,6-triisopropylphenyl)phenyl]phosphan (13,59 mg, 28,50 umol, 0,12 đương lượng), KOH (39,98 mg, 712,62 umol, 3 đương lượng) trong dioxan (1 mL) và H_2O (1 mL), sau đó,

$Pd_2(dba)_3$ (6,53 mg, 7,13 umol, 0,03 đương lượng) được bổ sung trong môi trường khí N_2, sau đó, hỗn hợp được khử khí và được làm sạch bằng N_2 trong 3 lần, và sau đó, hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong 12 giờ trong môi trường khí N_2. Hỗn hợp phản ứng được lọc và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (SiO_2) để thu được 2-(benzyloxymetyl)-6-flo-1-(2-trimetylsilyletoxymetyl)pyrolo[3,2-b]pyridin-7-ol (I-687) (60 mg) là chất rắn màu vàng.

Dung dịch của 2-(benzyloxymetyl)-6-flo-1-(2-trimetylsilyletoxymetyl)pyrolo[3,2-b]pyridin-7-ol (0,8 g, 1,99 mmol, 1 đương lượng) và 2-iodopropan (506,76 mg, 2,98 mmol, 298,10 uL, 1,5 đương lượng) trong DMF (10 mL) được bổ sung Ag_2CO_3 (1,10 g, 3,97 mmol, 180,27 uL, 2 đương lượng). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước 20 mL và được chiết bằng EtOAc 30 mL. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối 20 mL, làm khô, lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (SiO_2) để thu được 2-[[2-(benzyloxymetyl)-6-flo-7-isopropoxy-pyrolo [3,2-b]pyridin-1-yl]metoxy] etyl-trimetyl-silan (I-688) (570 mg) là dầu màu vàng.

Dung dịch của 2-[[2-(benzyloxymetyl)-6-flo-7-isopropoxy-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl]metoxy]etyl-trimetyl-silan (520 mg, 1,17 mmol, 1 đương lượng) trong MeOH (20 mL) được bổ sung Pd/C (500 mg, độ tinh khiết 10%) . Huyền phù được khử khí và được làm sạch bằng H_2 trong 3 lần. Hỗn hợp được khuấy trong môi trường khí H_2 (15Psi) ở 40°C trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm để thu được (6-flo-7-isopropoxy-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl) -1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-yl)metanol (I-689) (300 mg) là chất rắn màu vàng nhạt.

Dung dịch của [6-flo-7-isopropoxy-1-(2-trimetylsilyletoxymetyl)pyrolo[3,2-b]pyridin-2-yl]metanol (300 mg, 846,28 umol, 1 đương lượng) và DIEA (218,75 mg, 1,69 mmol, 294,81 uL, 2 đương lượng) trong DCM (5 mL) được bổ sung MsCl (145,41 mg, 1,27 mmol, 98,25 uL, 1,5eq) từng giọt ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 7 giờ. Hỗn hợp được rót vào trong nước 10 mL, và sau đó, được chiết bằng DCM 20

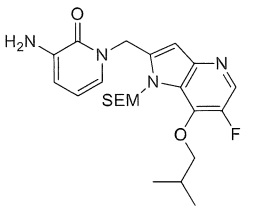
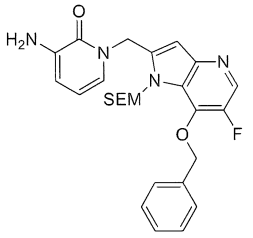
mL. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối 20 mL, làm khô trên Na_2SO_4, sau đó, lọc và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm để thu được [6-flo-7-isopropoxy-1-(2-trimetylsilyletoxymetyl)pyrolo[3,2-b] pyridin-2-yl]metyl metansulfonat (I-690) (400 mg) là dầu màu vàng.

Dung dịch của 3-nitro-1H-pyridin-2-on (129,54 mg, 924,68 umol, 1 đương lượng) và DIEA (179,26 mg, 1,39 mmol, 241,59 uL, 1,5 đương lượng) và KI (15,35 mg, 92,47 umol, 0,1 đương lượng) trong MeCN (3 mL) được bổ sung[6-flo-7-isopropoxy-1-(2-trimetylsilyletoxymetyl)pyrolo[3,2-b]pyridin-2-yl]metyl metansulfonat (400 mg, 924,68 umol, 1 đương lượng) trong MeCN (2 mL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 45°C trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước 25 mL và được chiết bằng EtOAc 40 mL. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối 30 mL, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp TLC điều chế (SiO_2) để thu được 1-[[6-flo-7-isopropoxy-1-(2-trimetylsilyletoxymetyl)pyrolo[3,2-b] pyridin-2-yl]metyl]-3-nitro-pyridin-2-on (I-691) (150 mg) là chất rắn màu vàng.

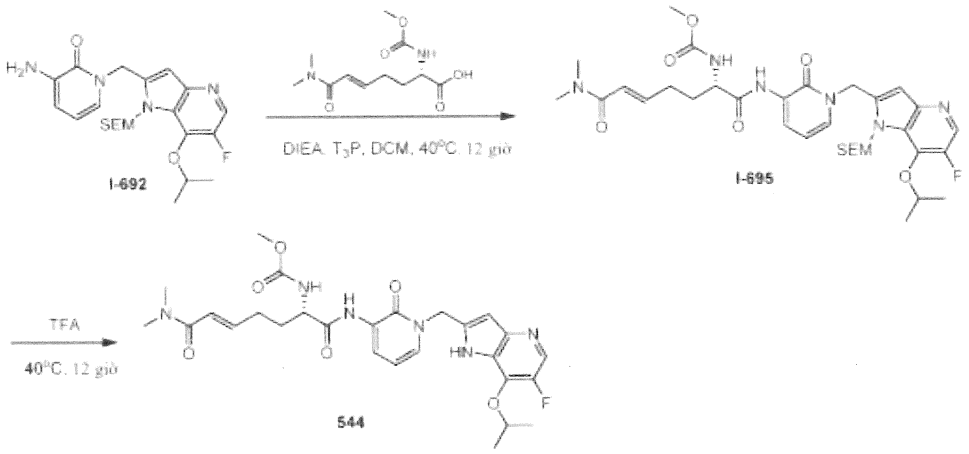
Dung dịch của 1-[[6-flo-7-isopropoxy-1-(2-trimetylsilyletoxymetyl)pyrolo[3,2-b]pyridin-2-yl]metyl]-3-nitro-pyridin-2-on (150 mg, 314,75 umol, 1 đương lượng) trong EtOAc (20 mL) được bổ sung Pd/C (150 mg, độ tinh khiết 10%). Huyền phù được khử khí và được làm sạch bằng H_2 trong 3 lần. Hỗn hợp được khuấy trong môi trường khí H_2 (15 Psi) ở nhiệt độ 30°C trong 0,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm để thu được 3-amino-1-[[6-flo-7-isopropoxy-1-(2-trimetylsilyletoxymetyl)pyrolo[3,2-b]pyridin-2-yl]metyl]pyridin-2-on (I-692) (140 mg) là chất rắn màu vàng.

Các hợp chất trung gian sau được điều chế theo các quy trình được mô tả trong quy trình tổng hợp I-692 sử dụng các chất phản ứng thích hợp.

Hợp chất	Công thức cấu trúc	Dữ liệu mô tả đặc trưng

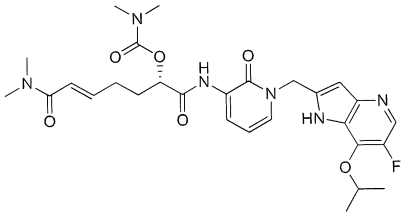
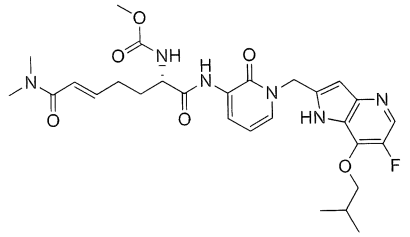
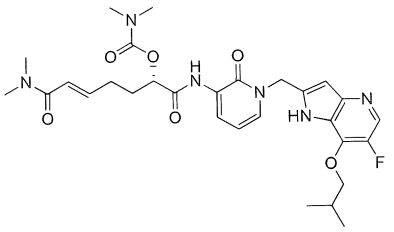
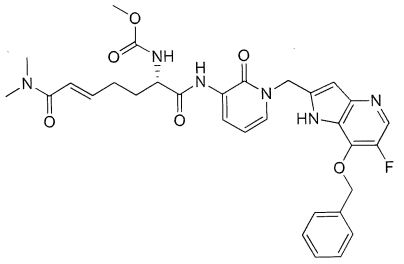
I-693		LCMS m/z 461,2(M+1)$^+$
I-694		LCMS m/z 494,2(M+1)$^+$

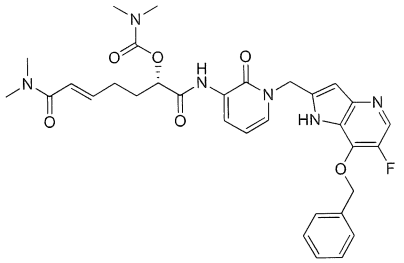
Ví dụ 73:



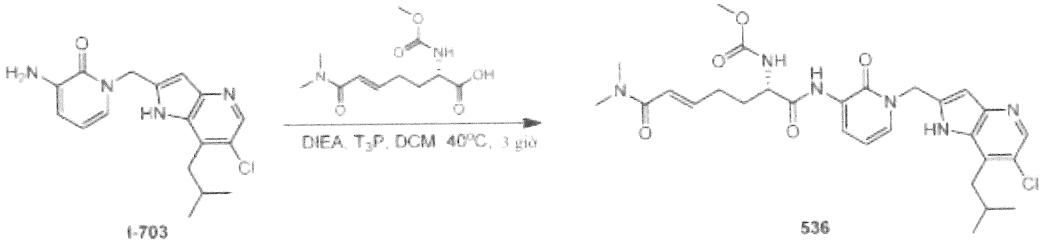
Hợp chất 544 được điều chế theo các quy trình trong ví dụ 71 sử dụng các hợp chất trung gian thích hợp. LCMS m/z 557,6(M+1)$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,58 (br s, 1H), 9,29 (s, 1H), 8,20 (br d, J=5,7 Hz, 2H), 7,73 (br d, J=8,2 Hz, 1H), 7,48 (br d, J=6,8 Hz, 1H), 6,58 (td, J=7,0, 14,4 Hz, 1H), 6,38 - 6,26 (m, 3H), 5,28 (s, 2H), 4,85 - 4,79 (m, 1H), 4,17 (br s, 1H), 3,53 (s, 3H), 2,97 (s, 3H), 2,81 (s, 3H), 2,21 (br d, J=7,3 Hz, 2H), 1,88 - 1,66 (m, 2H), 1,32 (br d, J=6,0 Hz, 6H).

Các hợp chất sau được điều chế theo các quy trình được mô tả trong quy trình tổng hợp của các ví dụ 72 và 73 sử dụng các hợp chất trung gian thích hợp.

Hợp chất	Công thức cấu trúc	Dữ liệu mô tả đặc trưng
549		LCMS m/z 571,6 $(M+1)^+$
538		LCMS m/z 571,2 $(M+1)^+$
551		LCMS m/z 585,3 $(M+1)^+$
548		LCMS m/z 605,2 $(M+1)^+$

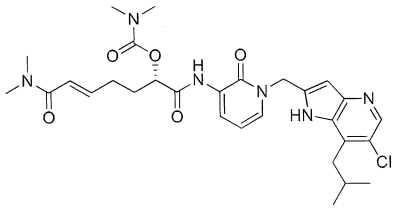
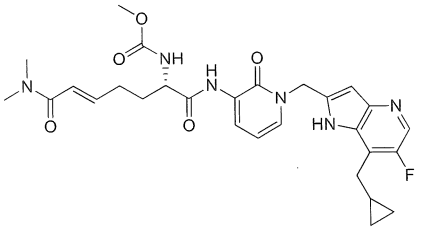
550		LCMS m/z 619,2 $(M+1)^+$

Ví dụ 74:

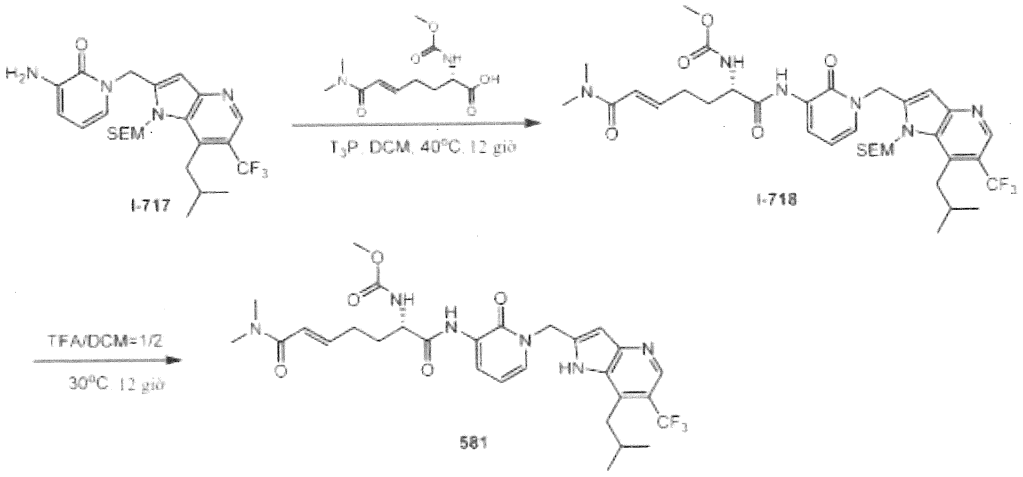


Dung dịch của axt 3-amino-1-[(6-clo-7-isobutyl-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-yl)metyl]pyridin-2-on (54 mg, 163,24 umol, 1 đương lượng) ,(E,2S)-7-(dimetylamino)-2-(metoxycarbonylamino)-7-oxo-hept-5-enoic (42,16 mg,163,24 umol,1 đương lượng) và DIEA (63,29 mg, 489,71 umol, 85,30 uL, 3 đương lượng) trong DCM (2 mL) được bổ sung T_3P (311,63 mg, 489,71 umol, 291,24 uL, độ tinh khiết 50%, 3 đương lượng) (50% trong EtOAc) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 40°C trong 3 giờ. Hỗn hợp được cô trong chân không để thu được dầu. Dầu này được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được metyl N-[(E,1S)-1-[[1-[(6-clo-7-isobutyl-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-yl)metyl]-2-oxo-3-pyridyl]carbamoyl]-6-(dimetylamino)-6-oxo-hex-4-enyl]carbamat (31,5 mg, hiệu suất 34%) là chất rắn màu trắng. LCMS m/z 571,1 $(M+1)^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,93 (d, *J*=6,60 Hz, 6 H) 1,64 - 1,81 (m, 1 H) 1,89 (br d, *J*=6,97 Hz, 1 H) 2,09 (dt, *J*=13,36, 6,83 Hz, 1 H) 2,18 - 2,32 (m, 2 H) 2,79 - 2,94 (m, 5 H) 3,00 (s, 3 H) 3,56 (s, 3 H) 4,15 - 4,27 (m, 1 H) 5,36 (br s, 2 H) 6,26 - 6,46 (m, 3 H) 6,57 - 6,70 (m, 1 H) 7,52 (br s, 1 H) 7,76 (br d, *J*=7,83 Hz, 1 H) 8,19 - 8,29 (m, 2 H) 9,33 (s, 1 H) 11,64 (br s, 1 H).

Các hợp chất sau được điều chế theo các quy trình được mô tả trong ví dụ 74 sử dụng các hợp chất trung gian thích hợp.

Hợp chất	Công thức cấu trúc	Dữ liệu mô tả đặc trưng
539		LCMS m/z 584,9 $(M+1)^+$
537		LCMS m/z 553,2 $(M+1)^+$

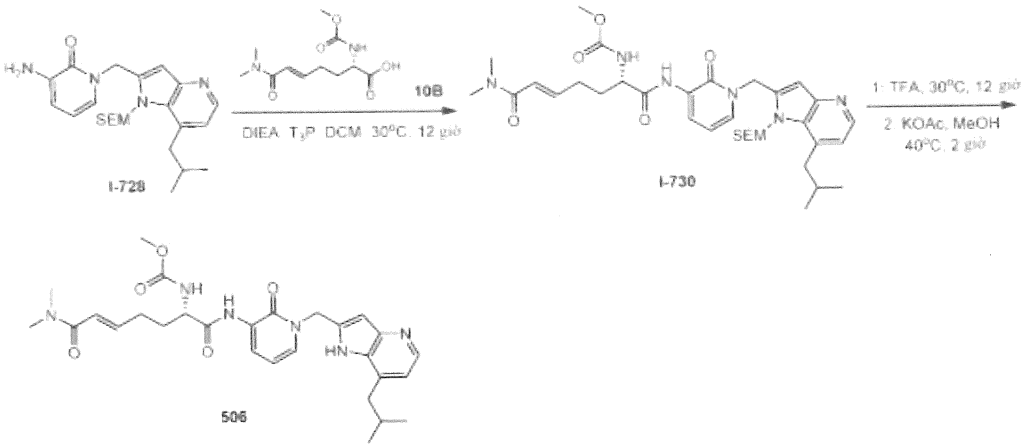
Ví dụ 75:



Hợp chất 581 được điều chế theo các quy trình trong ví dụ 71 sử dụng các hợp chất

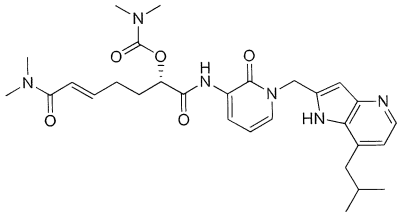
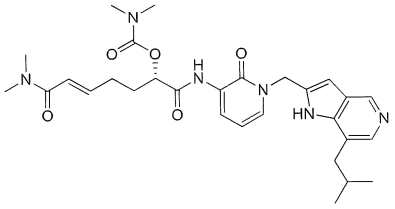
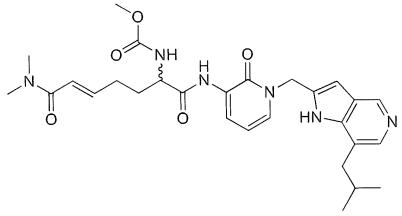
trung gian thích hợp. LCMS m/z 605,3 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,87 (d, J=6,39 Hz, 6 H) 1,71 (br s, 1 H) 1,86 (br s, 1 H) 2,05 - 2,14 (m, 1 H) 2,22 (dt, J=14,55, 7,28 Hz, 2 H) 2,81 (s, 3 H) 2,92 (br d, J=7,06 Hz, 2 H) 2,97 (s, 3 H) 3,53 (s, 3 H) 4,10 - 4,24 (m, 1 H) 5,39 (s, 2 H) 6,26 - 6,40 (m, 3 H) 6,50 - 6,67 (m, 1 H) 7,52 (d, J=5,51 Hz, 1 H) 7,74 (br d, J=7,50 Hz, 1 H) 8,18 - 8,30 (m, 1 H) 8,18 - 8,30 (m, 1 H) 8,18 - 8,30 (m, 1 H) 8,51 (s, 1 H) 9,31 (s, 1 H) 11,87 (s, 1 H).

Ví dụ 76:

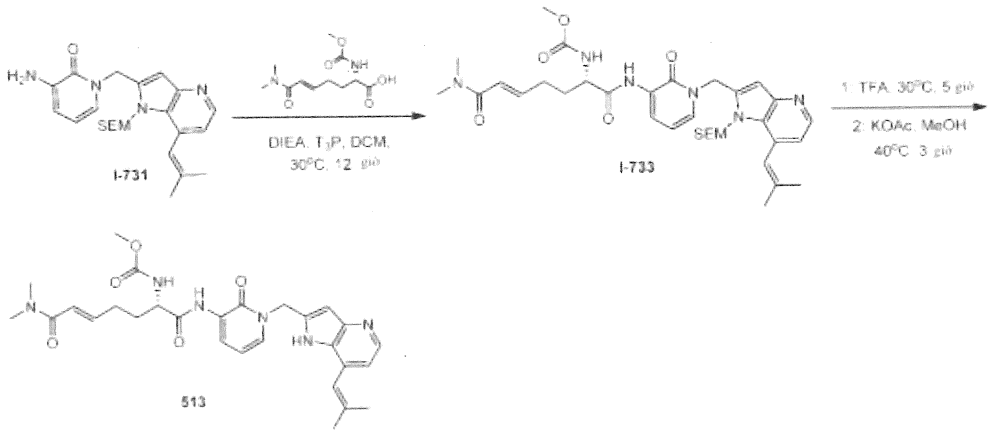


Hợp chất 506 được điều chế theo các quy trình trong ví dụ 71 sử dụng các hợp chất trung gian thích hợp. LCMS m/z 537,3 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,49 (br s, 1 H) 9,32 (s, 1 H) 8,21 - 8,26 (m, 2 H) 8,17 (d, *J*=4,63 Hz, 1 H) 7,77 (br d, *J*=7,50 Hz, 1 H) 7,54 (d, *J*=6,61 Hz, 1 H) 6,87 (d, *J*=4,85 Hz, 1 H) 6,56 - 6,65 (m, 1 H) 6,27 - 6,41 (m, 3 H) 5,35 (s, 2 H) 4,15 - 4,23 (m, 1 H) 3,56 (s, 3 H) 2,99 (s, 3 H) 2,83 (s, 3 H) 2,71 (d, *J*=7,28 Hz, 2 H) 2,24 (dt, *J*=14,55, 7,28 Hz, 2 H) 2,02 (dt, *J*=13,62, 6,75 Hz, 1 H) 1,66 - 1,93 (m, 1 H) 1,64 - 1,91 (m, 1 H) 0,90 (d, *J*=6,62 Hz, 6 H).

Các hợp chất sau được điều chế theo các quy trình được mô tả trong ví dụ 76 sử dụng các hợp chất trung gian thích hợp.

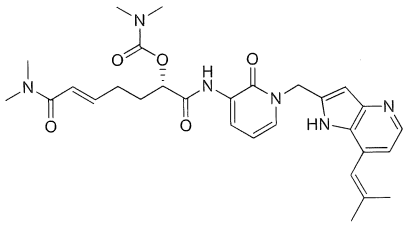
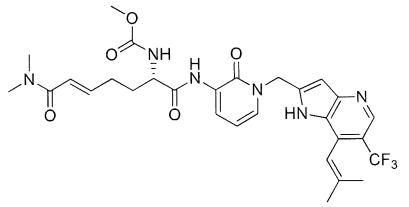
Hợp chất	Công thức cấu trúc	Dữ liệu mô tả đặc trưng
503		LCMS m/z 551,3 $(M+1)^+$
505		LCMS m/z 551,2 $(M+1)^+$
509		LCMS m/z 537,2 $(M+1)^+$

Ví dụ 77:

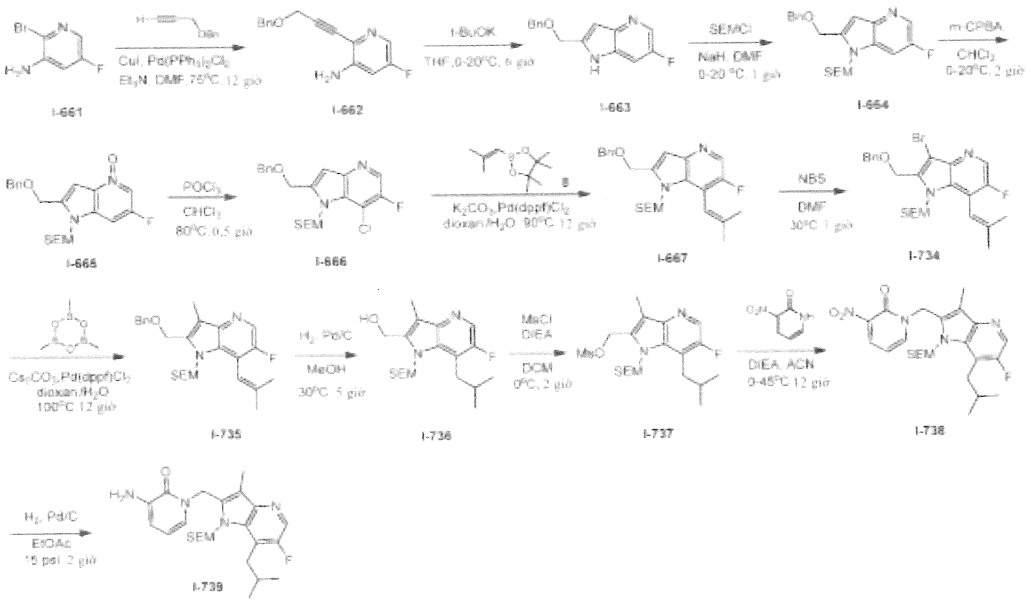


Hợp chất 513 được điều chế theo các quy trình trong ví dụ 71 sử dụng các hợp chất trung gian thích hợp. LCMS m/z 535,3 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,39 (br s, 1 H) 9,32 (s, 1 H) 8,16 - 8,28 (m, 3 H) 7,77 (br d, *J*=7,70 Hz, 1 H) 7,51 (br d, *J*=5,62 Hz, 1 H) 6,94 (d, *J*=4,89 Hz, 1 H) 6,56 - 6,67 (m, 1 H) 6,52 (s, 1 H) 6,29 - 6,42 (m, 3 H) 5,33 (s, 2 H) 4,14 - 4,24 (m, 1 H) 3,52 - 3,59 (m, 3 H) 2,97 - 3,02 (m, 3 H) 2,82 - 2,86 (m, 3 H) 2,24 (dt, *J*=14,00, 6,94 Hz, 2 H) 1,99 (s, 3 H) 1,86 (s, 3 H) 1,57 - 1,81 (m, 2 H).

Các hợp chất sau được điều chế theo các quy trình được mô tả trong ví dụ 77 sử dụng các hợp chất trung gian thích hợp.

Hợp chất	Công thức cấu trúc	Dữ liệu mô tả đặc trưng
511		LCMS m/z 549,3 $(M+1)^+$
530		LCMS m/z 603,3 $(M+1)^+$

Tổng hợp hợp chất trung gian I-739:



Dung dịch của 2-bromo-5-flo-pyridin-3-amin (5 g, 26,18 mmol, 1 đương lượng) , prop-2-ynoxymetylbenzen (5,74 g, 39,27 mmol, 1,5 đương lượng) CuI (1,25 g, 6,54 mmol, 0,25 đương lượng) và TEA (9,27 g, 91,62 mmol, 12,75 mL, 3,5 đương lượng) trong DMF (50 mL) được khử khí và được làm sạch bằng N_2 trong 3 lần. Sau đó, $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (1,84 g, 2,62 mmol, 0,1 đương lượng) được bổ sung ở nhiệt độ 20°C, sau đó, hỗn hợp được khử khí và được làm sạch bằng N_2 trong 3 lần. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 75°C trong 12 giờ trong môi trường khí N_2. Hai mẻ được kết hợp với nhau. Hỗn hợp được lọc và dịch lọc được pha loãng bằng nước 300 mL và được chiết bằng EtOAC 400 mL. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối 400 mL, làm khô trên Na_2SO_4 , lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh silicagel để thu được 2-(3-benzyloxyprop-1-ynyl)-5-flo-pyridin-3-amin (I-662) (10,81 g) là chất rắn màu vàng. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,78 (d, J=2,4 Hz, 1H), 7,33 - 7,23 (m, 6H), 7,19 (s, 1H), 6,65 (dd, J=2,4, 9,8 Hz, 1H), 4,61 (s, 2H), 4,41 (s, 2H), 4,28 (br s, 1H), 4,32 - 4,21 (m, 1H).

Dung dịch của 2-(3-benzyloxyprop-1-ynyl)-5-flo-pyridin-3-amin (5,5 g, 21,46

mmol, 1 đương lượng) trong THF (60 mL) được bổ sung t-BuOK (3,61 g, 32,19 mmol, 1,5 đương lượng) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 6 giờ. Hai mẻ được kết hợp với nhau. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa 100 mL và được chiết bằng EtOAc 300 mL. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối 200 mL, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được phần còn lại. Sản phẩm thô was triturated with EtOAc (50 mL) ở nhiệt độ 20°C trong 30 phút. Sau đó, hỗn hợp được lọc và bánh lọc được cô dưới áp suất giảm để thu được chất rắn màu vàng. Thu được 2-(benzyloxymetyl)-6-flo-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin (I-663) (8,5 g) là chất rắn màu vàng. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,47 (br s, 1H), 7,33 - 7,24 (m, 6H), 6,53 (br s, 1H), 4,66 (s, 2H), 4,51 (s, 2H).

Dung dịch của 2-(benzyloxymetyl)-6-flo-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin (11 g, 42,92 mmol, 1 đương lượng) trong DMF (100 mL) được bổ sung NaH (2,58 g, 64,38 mmol, độ tinh khiết 60%, 1,5 đương lượng) ở nhiệt độ 0°C theo nhiều phần, hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 0,5 giờ. Sau đó, SEM-Cl (8,59 g, 51,51 mmol, 9,12 mL, 1,2 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 0,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào trong dung dịch NH_4Cl bão hòa (200 mL) và được chiết bằng EtOAc (300 mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối 200 mL, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (SiO_2) để thu được 2-[[2-(benzyloxymetyl)-6-flo-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl]metoxy]etyl-trimetyl-silan (I-664) (11 g) là dầu màu nâu.

LCMS m/z 387,3 $(M+1)^+$.

Dung dịch của 2-[[2-(benzyloxymetyl)-6-flo-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl]metoxy]etyl-trimetyl-silan (5,25 g, 13,58 mmol, 1 đương lượng) trong $CHCl_3$ (60 mL) được bổ sung m-CPBA (4,39 g, 20,37 mmol, độ tinh khiết 80%, 1,5 đương lượng) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 2 giờ. Hai mẻ được kết hợp với nhau. Hỗn hợp được rót vào trong dung dịch Na_2SO_3 bão hòa 200 mL, sau đó, được chiết bằng EtOAc 300 mL. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối 200 mL, làm khô trên

Na_2SO_4, lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (SiO_2) để thu được 2-[[2-(benzyloxymetyl)-6-flo-4-oxido-pyrolo[3,2-b]pyridin-4-ium-1-yl]metoxy]etyl-trimetyl-silan (I-665) (8,78 g) là dầu màu nâu. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,23 (dd, J=1,8, 5,2 Hz, 1H), 7,47 - 7,36 (m, 5H), 7,35 - 7,29 (m, 1H), 7,34 - 7,29 (m, 1H), 6,98 (s, 1H), 5,58 (s, 2H), 4,76 (s, 2H), 4,61 (s, 2H), 3,56 - 3,46 (m, 2H), 0,97 - 0,87 (m, 2H), 0,04 - -0,05 (m, 9H).

Dung dịch của 2-[[2-(benzyloxymetyl)-6-flo-4-oxido-pyrolo[3,2-b]pyridin-4-ium-1-yl]metoxy]etyl-trimetyl-silan (3 g, 7,45 mmol, 1 đương lượng) trong $CHCl_3$ (30 mL) được bổ sung $POCl_3$ (9,90 g, 64,57 mmol, 6,00 mL, 8,66 đương lượng) ở nhiệt độ 80°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 0,5 giờ. Hai mẻ được kết hợp với nhau. Phản ứng được rót vào trong nước đá 100 mL để làm nguội $POCl_3$, sau đó, được điều chỉnh bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa tới độ pH~7, sau đó, được chiết bằng EtOAc 200 mL. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối 100 mL, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (SiO_2) để thu được 2-[[2-(benzyloxymetyl)-7-clo-6-flo-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl]metoxy]etyl-trimetyl-silan (I-666) (2,57 g) là dầu màu vàng.

Dung dịch của 2-[[2-(benzyloxymetyl)-7-clo-6-flo-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl]metoxy]etyl-trimetyl-silan (2,9 g, 6,89 mmol, 1 đương lượng) và 4,4,5,5-tetrametyl-2-(2-metylprop-1-enyl)-1,3,2-dioxaborolan (1,51 g, 8,27 mmol, 1,2 đương lượng) trong dioxan (30 mL) và H_2O (6 mL) được bổ sung K_2CO_3 (2,86 g, 20,67 mmol, 3 đương lượng) và $Pd(dppf)Cl_2$ (604,86 mg, 826,64 umol, 0,12 đương lượng), được khử khí và được làm sạch bằng N_2 trong 3 lần, và sau đó, hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 90°C trong 12 giờ trong môi trường khí N_2. Hỗn hợp phản ứng được lọc, sau đó được pha loãng bằng nước 100 mL và được chiết bằng EtOAc 200 mL. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối 100 mL, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được phần còn lại.Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh silicagel để thu được 2-[[2-(benzyloxymetyl)-6-flo-7-(2-metylprop-1-enyl)pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl]metoxy]etyl-trimetyl-silan (I-667) (2 g) là dầu màu vàng.

Dung dịch của 2-[[2-(benzyloxymetyl)-6-flo-7-(2-metylprop-1-enyl)pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl]metoxy]etyl-trimetyl-silan (0,3 g, 680,85 umol, 1 đương lượng) trong DMF (5 mL) được bổ sung NBS (133,30 mg, 748,94 umol, 1,1 đương lượng). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 30°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước 15 mL và được chiết bằng EtOAc 20 mL. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối 20 mL, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm để thu được 2-[[2-(benzyloxymetyl)-3-bromo-6-flo-7-(2-metylprop-1-enyl)pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl]metoxy]etyl-trimetyl-silan (I-734) (400 mg) là dầu màu vàng. LCMS m/z 519,2$(M+1)^+$.

Hỗn hợp của 2-[[2-(benzyloxymetyl)-3-bromo-6-flo-7-(2-metylprop-1-enyl)pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl]metoxy]etyl-trimetyl-silan (400 mg, 769,94 umol, 1 đương lượng), 2,4,6-trimetyl-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinan (231,97 mg, 923,93 umol, 258,32 uL, 1,2 đương lượng) (độ tinh khiết 50%), Cs2CO3 (501,72 mg, 1,54 mmol, 2 đương lượng) và Pd(dppf)Cl2 (56,34 mg, 76,99 umol, 0,1 đương lượng) trong dioxan (6 mL) và H_2O (1,2 mL) được khử khí và được làm sạch bằng N_2 trong 3 lần, và sau đó, hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong 12 giờ trong môi trường khí N_2. Sau đó, 2,4,6-trimetyl-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinan (231,97 mg, 923,93 umol, 258,32 uL, 1,2 đương lượng) được bổ sung, hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong 12 giờ nữa. Hỗn hợp phản ứng được lọc và sau đó, được pha loãng bằng nước 25 mL và được chiết bằng EtOAc 50 mL. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối 30 mL, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp TLC điều chế (SiO_2) để thu được 2-[[2-(benzyloxymetyl)-6-flo-3-metyl-7-(2-metylprop-1-enyl)pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl]metoxy]etyl-trimetyl-silan (I-735) (200 mg) là dầu màu vàng. LCMS m/z 455,2 $(M+1)^+$.

Dung dịch của 2-[[2-(benzyloxymetyl)-6-flo-3-metyl-7-(2-metylprop-1-enyl)pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl]metoxy]etyl-trimetyl-silan (200 mg, 439,90 umol, 1 đương lượng) trong MeOH (20 mL) được bổ sung Pd/C (200 mg, độ tinh khiết 10%). Huyền phù được khử khí và được làm sạch bằng H_2 trong 3 lần. Hỗn hợp được khuấy trong môi trường khí H_2 (15 Psi.) ở nhiệt độ 30°C trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc và dịch lọc được

cô dưới áp suất giảm để thu được [6-flo-7-isobutyl-3-metyl-1-(2-trimetylsilyletoxymetyl)pyrolo[3,2-b]pyridin-2-yl]metanol (I-736) (200 mg) là dầu không màu. LCMS m/z 367,2 $(M+1)^+$.

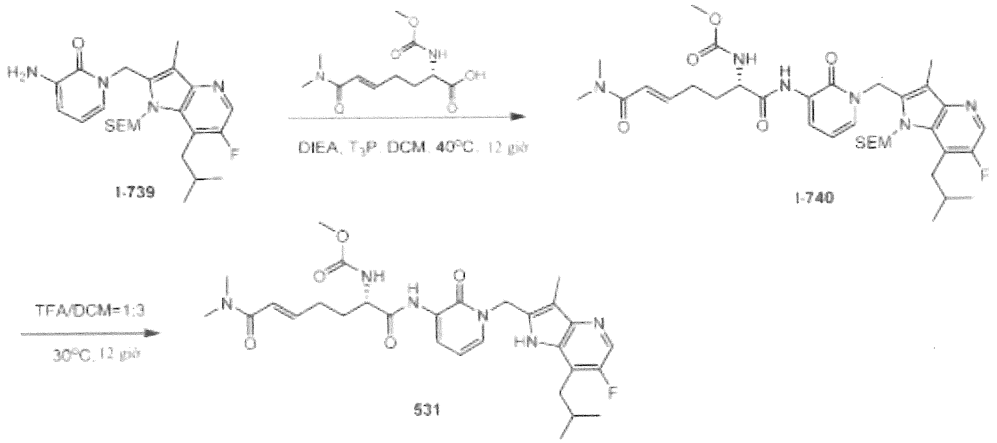
Dung dịch của [6-flo-7-isobutyl-3-metyl-1-(2-trimetylsilyletoxymetyl)pyrolo[3,2-b]pyridin-2-yl]metanol (200 mg, 545,64 umol, 1 đương lượng) và DIEA (141,04 mg, 1,09 mmol, 190,08 uL, 2 đương lượng) trong DCM (5 mL) được bổ sung MsCl (93,75 mg, 818,45 umol, 63,35 uL, 1,5 đương lượng) từng giọtd ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 2 giờ. Hỗn hợp được rót vào trong nước 20 mL, sau đó, được chiết bằng DCM 25 mL. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối 25 mL, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm để thu được [6-flo-7-isobutyl-3-metyl-1-(2-trimetylsilyletoxymetyl)pyrolo[3,2-b]pyridin-2-yl]metylmetansulfonat (I-737) (250 mg) là dầu màu vàng. LCMS m/z 381,4 $(M+1)^+$.

Dung dịch của 3-nitro-1H-pyridin-2-on (78,77 mg, 562,26 umol, 1 đương lượng) và DIEA (109,00 mg, 843,39 umol, 146,90 uL, 1,5 đương lượng) trong MeCN (4 mL) được bổ sung [6-flo-7-isobutyl-3-metyl-1-(2-trimetylsilyletoxymetyl)pyrolo[3,2-b]pyridin-2-yl]metyl metansulfonat (250 mg, 562,26 umol, 1 đương lượng) trong MeCN (3 mL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 45°C trong 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước 20 mL và được chiết bằng EtOAc 30 mL. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối 20 mL, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp TLC điều chế (SiO_2) để thu được 1-[[6-flo-7-isobutyl-3-metyl-1-(2-trimetylsilyletoxymetyl)pyrolo[3,2-b]pyridin-2-yl]metyl]-3-nitro-pyridin-2-on (I-738) (60 mg) là chất rắn màu vàng. LCMS m/z 489,3 $(M+1)^+$.

Dung dịch của 1-[[6-flo-7-isobutyl-3-metyl-1-(2-trimetylsilyletoxymetyl)pyrolo[3,2-b]pyridin-2-yl]metyl]-3-nitro-pyridin-2-on (130 mg, 266,05 umol, 1 đương lượng) trong EtOAc (20 mL) được bổ sung Pd/C (150 mg, độ tinh khiết 10%). Huyền phù được khử khí và được làm sạch bằng H_2 trong 3 lần. Hỗn hợp được khuấy trong môi trường khí H_2 (15 Psi) ở nhiệt độ 30°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng

được lọc và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm để thu được 3-amino-1-[[6-flo-7-isobutyl-3-metyl-1-(2-trimetylsilyletoxymetyl)pyrolo[3,2-b]pyridin-2-yl]metyl]pyridin-2-on (I-739) (150 mg) là dầu màu vàng. LCMS m/z 459,4 $(M+1)^+$.

Ví dụ 78:

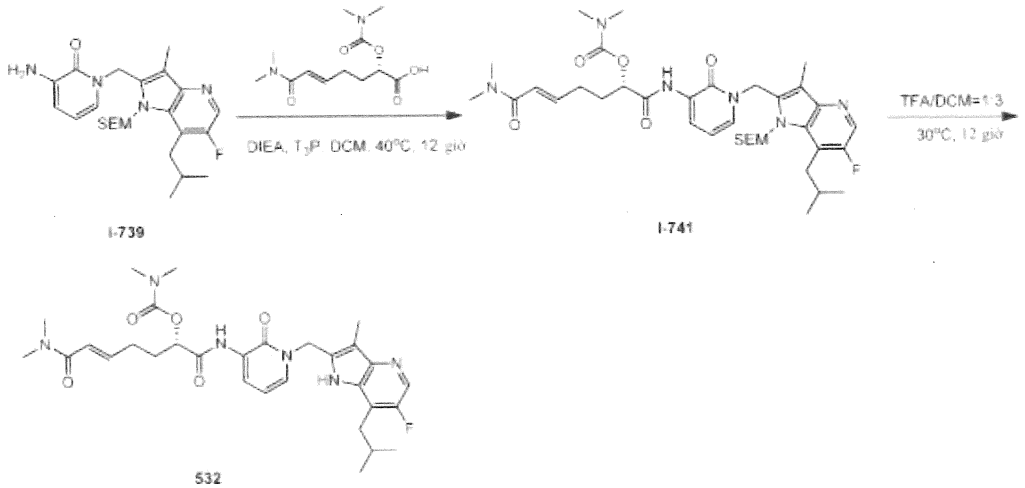


Hỗn hợp của 3-amino-1-[[6-flo-7-isobutyl-3-metyl-1-(2-trimetylsilyletoxymetyl)pyrolo[3,2-b]pyridin-2-yl]metyl]pyridin-2-on (I-739) (75 mg, 163,53 umol, 1 đương lượng), axit (E,2S)-7-(dimetylamino)-2-(metoxycarbonylamino)-7-oxo-hept-5-enoic (I-9) (42,23 mg, 163,53 umol, 1 đương lượng), T_3P (135,28 mg, 212,58 umol, 126,43 uL, độ tinh khiết 50%, 1,3 đương lượng) và DIEA (31,70 mg, 245,29 umol, 42,72 uL, 1,5 đương lượng) trong DCM (3 mL) và sau đó, hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 40°C trong 12 giờ. Hỗn hợp được rót vào trong nước 10 mL, sau đó, được chiết bằng DCM 20 mL. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối 20 mL, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được metylN-[(E,1S)-6-(dimetylamino)-1-[[1-[[6-flo-7-isobutyl-3-metyl-1-(2-trimetylsilyletoxymetyl)pyrolo[3,2-b]pyridin-2-yl]metyl]-2-oxo-3-pyridyl]carbamoyl]-6-oxo-hex-4-enyl]carbamat (I-740) (100 mg) là dầu màu nâu.

Dung dịch của metyl N-[(E,1S)-6-(dimetylamino)-1-[[1-[[6-flo-7-isobutyl-3-metyl-1-(2-trimetylsilyletoxymetyl)pyrolo[3,2-b]pyridin-2-yl]metyl]-2-oxo-3-

pyridyl]carbamoyl]-6-oxo-hex-4-enyl]carbamat (100 mg, 143,08 umol, 1 đương lượng) trong DCM (3 mL) được bổ sung TFA (1 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 30°C trong 12 giờ. Hỗn hợp được rót vào trong dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa để điều chỉnh pH~7, sau đó, được pha loãng bằng nước 20 mL và được chiết bằng DCM (25 mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối 15 mL, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được metyl N-[(E,1S)-6-(dimetylamino)-1-[[1-[(6-flo-7-isobutyl-3-metyl-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-yl)metyl]-2-oxo-3-pyridyl]carbamoyl]-6-oxo-hex-4-enyl]carbamat (Hợp chất 531) (15,5 mg, hiệu suất 18%) là chất rắn màu vàng nhạt. LCMS m/z 568,6$(M+1)^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,20 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 8,21 - 8,16 (m, 2H), 7,74 (br d, J=7,9 Hz, 1H), 7,37 (br d, J=5,5 Hz, 1H), 6,64 - 6,55 (m, 1H), 6,36 (d, J=15,2 Hz, 1H), 6,28 (t, J=7,2 Hz, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,17 (br s, 1H), 3,55 (s, 3H), 2,97 (s, 3H), 2,82 (s, 3H), 2,74 (d, J=7,5 Hz, 2H), 2,26 - 2,18 (m, 5H), 2,02 - 1,93 (m, 1H), 1,91 - 1,64 (m, 2H), 0,88 (d, J=6,4 Hz, 6H).

Ví dụ 79:

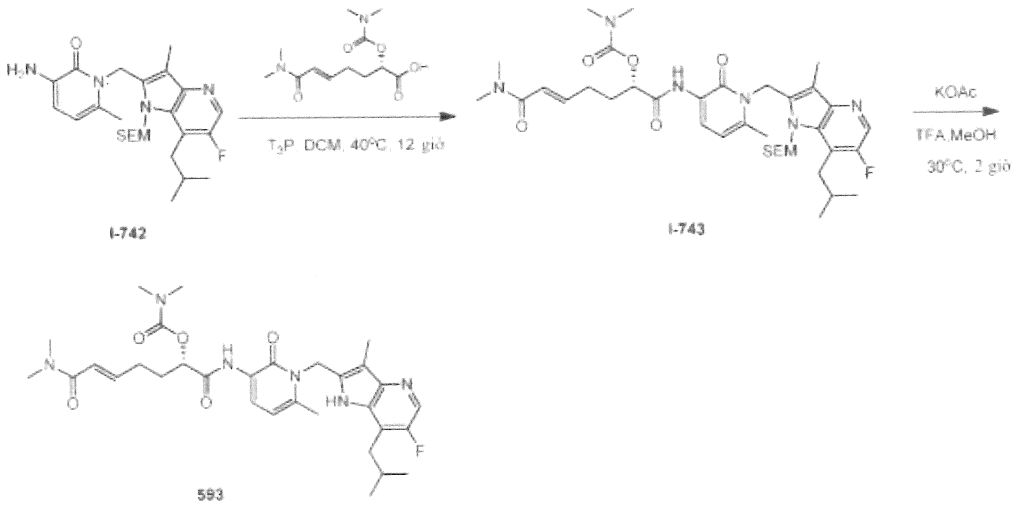


Hỗn hợp của 3-amino-1-[[6-flo-7-isobutyl-3-metyl-1-(2-trimetylsilyletoxymetyl)pyrolo[3,2-b]pyridin-2-yl]metyl]pyridin-2-on (75 mg, 163,53

umol, 1 đương lượng) , axit (E,2S)-7-(dimetylamino)-2-(dimetylcarbamoyloxy)-7-oxo-hept-5-enoic (44,53 mg, 163,53 umol, 1 đương lượng), T_3P (135,28 mg, 212,59 umol, 126,43 uL, độ tinh khiết 50%, 1,3 đương lượng) và DIEA (31,70 mg, 245,30 umol, 42,72 uL, 1,5 đương lượng) trong DCM (3 mL) và sau đó, hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 40°C trong 20 giờ. Hỗn hợp được rót vào trong nước 10 mL, và sau đó, được chiết bằng DCM 20 mL. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối 20 mL, làm khô trên Na_2SO_4 , lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được [(E,1S)-6-(dimetylamino)-1-[[1-[[6-flo-7-isobutyl-3-metyl-1-(2-trimetylsilyletoxymetyl)pyrolo[3,2-b]pyridin-2-yl]metyl]-2-oxo-3-pyridyl]carbamoyl]-6-oxo-hex-4-enyl]N,N-dimetylcarbamat (I-741) (100 mg) là dầu màu nâu. LCMS m/z 713,4 $(M+1)^+$.

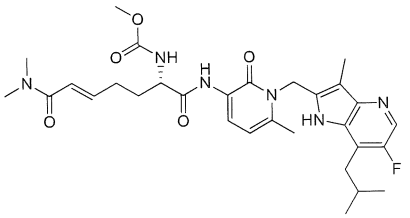
Dung dịch của [(E,1S)-6-(dimetylamino)-1-[[1-[[6-flo-7-isobutyl-3-metyl-1-(2-trimetylsilyletoxymetyl)pyrolo[3,2-b]pyridin-2-yl]metyl]-2-oxo-3-pyridyl]carbamoyl]-6-oxo-hex-4-enyl] N,N-dimetylcarbamat (100 mg, 140,27 umol, 1 đương lượng) trong DCM (3 mL) được bổ sung TFA (1 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 30°C trong 17 giờ. Hỗn hợp được rót vào trong dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa để điều chỉnh độ pH~7, sau đó, được pha loãng bằng nước 20 mL và được chiết bằng DCM 25 mL. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối 15 mL, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được [(E,1S)-6-(dimetylamino)-1-[[1-[(6-flo-7-isobutyl-3-metyl-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-yl)metyl]-2-oxo-3-pyridyl]carbamoyl]-6-oxo-hex-4-enyl] N,N-dimetylcarbamat (Hợp chất 532) (14,2 mg, hiệu suất 17%) là chất rắn màu trắng. LCMS m/z 582,6$(M+1)^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,18 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 8,21 - 8,15 (m, 2H), 7,36 (dd, J=1,7, 6,9 Hz, 1H), 6,67 - 6,59 (m, 1H), 6,38 (d, J=15,2 Hz, 1H), 6,28 (t, J=7,2 Hz, 1H), 5,31 (s, 2H), 5,09 (dd, J=4,5, 7,6 Hz, 1H), 2,96 (s, 6H), 2,81 (s, 6H), 2,73 (br d, J=7,3 Hz, 2H), 2,29 - 2,23 (m, 5H), 2,05 (s, 1H), 2,00 - 1,88 (m, 3H), 0,88 (d, J=6,6 Hz, 5H).

Ví dụ 80:

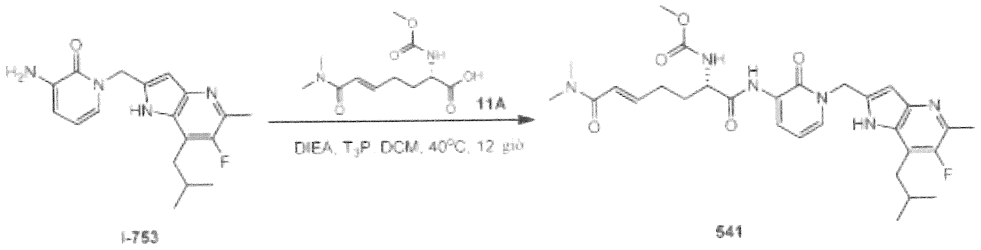


Hợp chất 593 được điều chế theo các quy trình trong ví dụ 71 sử dụng các hợp chất trung gian thích hợp. LCMS m/z 597,6(M+1)$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,98 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 8,19 (d, J=2,1 Hz, 1H), 8,16 (d, J=7,6 Hz, 1H), 6,70 - 6,63 (m, 1H), 6,41 (d, J=15,2 Hz, 1H), 6,23 (d, J=7,9 Hz, 1H), 5,53 (s, 2H), 5,12 (dd, J=4,5, 7,7 Hz, 1H), 3,01 - 2,98 (m, 6H), 2,84 (s, 6H), 2,78 (br d, J=7,2 Hz, 2H), 2,35 - 2,30 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,03 - 1,97 (m, 2H), 1,96 (s, 4H), 0,90 (d, J=6,6 Hz, 6H).

Hợp chất sau được điều chế theo các quy trình được mô tả trong ví dụ 80 sử dụng các hợp chất trung gian thích hợp.

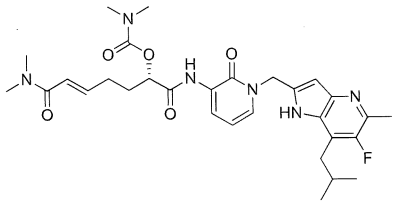
Hợp chất	Công thức cấu trúc	Dữ liệu mô tả đặc trưng
592		LCMS m/z 583,6(M+1)$^+$

Ví dụ 81:

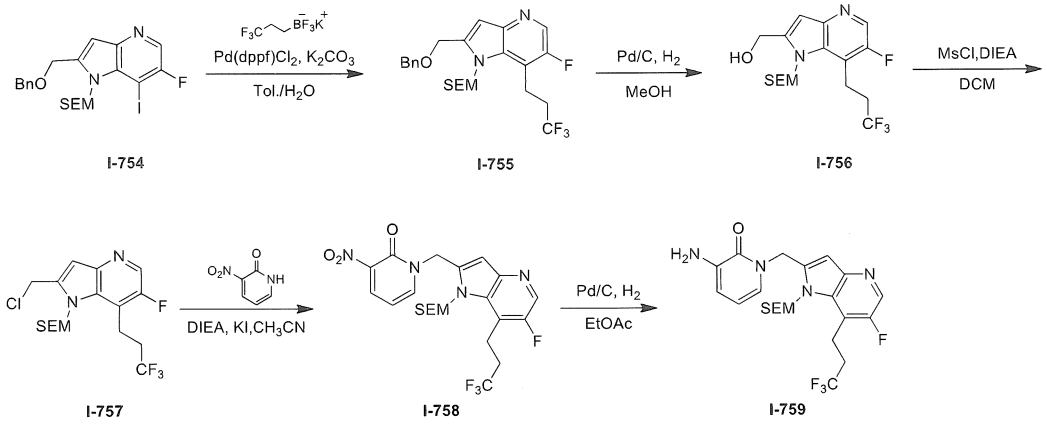


Hợp chất 541 được điều chế theo các quy trình trong ví dụ 80 sử dụng các hợp chất trung gian thích hợp. LCMS m/z 569,3 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,40 (br s, 1 H) 9,32 (s, 1 H) 8,23 (d, J=6,39 Hz, 1 H) 8,13 (s, 1 H) 7,76 (br d, J=7,72 Hz, 1 H) 7,46 (br d, J=6,17 Hz, 1 H) 6,57 - 6,65 (m, 1 H) 6,29 - 6,42 (m, 2 H) 6,25 (s, 1 H) 5,31 (br s, 2 H) 4,14 - 4,24 (m, 1 H) 3,56 (s, 3 H) 2,95 - 3,03 (m, 3 H) 2,83 (s, 3 H) 2,74 (br d, J=7,28 Hz, 2 H) 2,43 (d, J=3,31 Hz, 3 H) 2,24 (dt, J=14,06, 6,75 Hz, 2 H) 1,99 (dt, J=13,51, 6,81 Hz, 1 H) 1,66 - 1,93 (m, 2 H) 0,91 (d, J=6,62 Hz, 6 H).

Hợp chất sau được điều chế theo các quy trình được mô tả trong ví dụ 81 sử dụng các hợp chất trung gian thích hợp.

Hợp chất	Công thức cấu trúc	Dữ liệu mô tả đặc trưng
546		LCMS m/z 292,1 $(m/2+1)^+$

Tổng hợp hợp chất trung gian I-759:



Pd(dppf)Cl_2 (42,8 mg, 58,5 umol, 0,1 đương lượng) được bổ sung vào hỗn hợp của 2-[[2-(benzyloxymetyl)-6-flo-7-iodo-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl]metoxy]etyl-trimetyl-silan (0,3 g, 585 umol, 1 đương lượng), kali hydrua;triflo (3,3,3-triflopropyl)boron (167 mg, 820 umol, 1,4 đương lượng) và K_2CO_3 (162 mg, 1,17 mmol, 2 đương lượng) trong Tol./H_2O(10:1) (5 mL) trong môi trường khí N_2. Sau đó, hỗn hợp được gia nhiệt đến 100°C trong 12 giờ. Ba phản ứng được kết hợp và xử lý cùng nhau. Hỗn hợp được lọc và dịch lọc được chiết thành EtOAc (30 mL) và nước (30 mL), lớp hữu cơ được cô để thu được sản phẩm thô. Phần còn lại được tinh chế bằng cột (SiO_2) để thu được 2-[[2-(benzyloxymetyl)-6-flo-7-(3,3,3-triflopropyl)pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl]metoxy]etyl-trimetyl-silan (I-755) (828 mg, 1,61 mmol, hiệu suất 92%) là dầu màu vàng.

Dung dịch của 2-[[2-(benzyloxymetyl)-6-flo-7-(3,3,3-triflopropyl)pyrolo [3,2-b]pyridin-1-yl]metoxy]etyl-trimetyl-silan (800 mg, 1,66 mmol, 1 đương lượng) trong MeOH (30 mL) được bổ sung Pd/C (300 mg, độ tinh khiết 10%) trong môi trường khí N_2. Huyền phù được khử khí trong chân không và được làm sạch bằng H_2 nhiều lần. Hỗn hợp được khuấy trong môi trường khí H_2 (15 psi) ở nhiệt độ 50°C trong 12 giờ. Hỗn hợp được lọc và dịch lọc được cô để thu được [6-flo-7-(3,3,3-triflopropyl)-1-(2-trimetylsilyletoxymetyl)pyrrol[3,2-b]pyridin-2-yl]metanol (I-756) (676 mg) là chất rắn màu vàng.

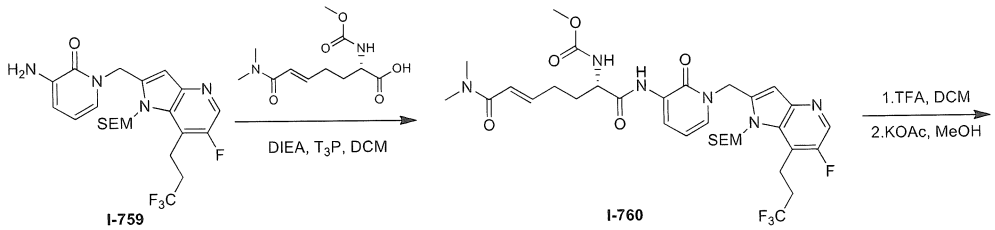
MsCl (587 mg, 5,12 mmol, 3 đương lượng) được bổ sung vào hỗn hợp của [6-flo-7-(3,3,3-triflopropyl)-1-(2-trimetylsilyletoxymetyl)pyrolo[3,2-b]pyridin-2-yl]metanol

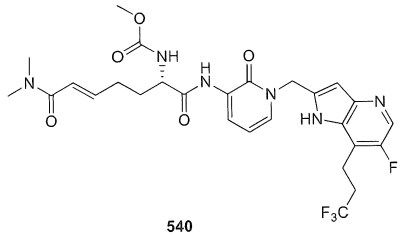
(670 mg, 1,71 mmol, 1 đương lượng) và DIEA (882 mg, 6,83 mmol, 4 đương lượng) trong DCM (10 mL) ở nhiệt độ 0°C, sau đó, được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 0,5 giờ. Nước (10 mL) được bổ sung vào hỗn hợp. Hỗn hợp được chiết bằng DCM (10 mL x 2). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (10 mL), làm khô trên Na_2SO_4 và được lọc. Dịch lọc được cô dưới áp suất giảm để thu được phần còn lại. Sản phẩm thô 2-[[2-(clometyl)-6-flo-7-(3,3,3-triflopropyl)pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl]metoxy] etyl-trimetyl-silan (I-757) (701 mg) được sử dụng trong bước tiếp theo không cần tinh chế thêm là dầu màu vàng.

Hỗn hợp của 3-nitro-1H-pyridin-2-on (262 mg, 1,87 mmol, 1,1 đương lượng), KI (282 mg, 1,70 mmol, 1 đương lượng) và DIEA (329 mg, 2,55 mmol, 1,5 đương lượng) trong CH_3CN (10 mL) được bổ sung 2-[[2-(clometyl)-6-flo-7-(3,3,3-triflopropyl)pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl]metoxy]etyl-trimetyl-silan (700 mg, 1,70 mmol, 1 đương lượng) ở nhiệt độ 25°C. Sau đó, hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 40°C trong 12 giờ. Hỗn hợp được cô để thu được sản phẩm thô. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (SiO_2) để thu được 1-[[6-flo-7-(3,3,3-triflopropyl)-1-(2-trimetylsilyletoxymetyl)pyrolo[3,2-b]pyridin-2-yl]metyl]-3-nitro-pyridin-2-on (I-758) (590 mg, 1,15 mmol, hiệu suất 67,5%) là dầu màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,44 - 8,50 (m, 1 H) 8,36 - 8,41 (m, 1 H) 8,15 - 8,20 (m, 1 H) 6,67 - 6,72 (m, 1 H) 6,47 - 6,54 (m, 1 H) 5,49 - 5,60 (m, 4 H) 3,49 (br t, *J*=8,05 Hz, 2 H) 3,20 - 3,27 (m, 2 H) 2,64 - 2,75 (m, 2 H) 0,71 - 0,80 (m, 2 H) -0,07 (s, 9 H)

Dung dịch của 1-[[6-flo-7-(3,3,3-triflopropyl)-1-(2-trimetylsilyletoxymetyl) pyrolo[3,2-b]pyridin-2-yl]metyl]-3-nitro-pyridin-2-on (300 mg, 583 umol, 1 đương lượng) trong EtOAc (10 mL) được bổ sung Pd/C (100 mg, độ tinh khiết 10%) trong môi trường khí N_2. Huyền phù được khử khí trong chân không và được làm sạch bằng H_2 nhiều lần. Hỗn hợp được khuấy trong môi trường khí H_2 (15 psi) ở nhiệt độ 25°C trong 0,5 giờ. Hỗn hợp được lọc và dịch lọc được cô để thu được 3-amino-1-[[6-flo-7-(3,3,3-triflopropyl)-1-(2-trimetylsilyl etoxymetyl)pyrolo[3,2-b]pyridin-2-yl]metyl]pyridin-2-on (I-759) (280 mg) là dầu màu vàng.

Ví dụ 82:

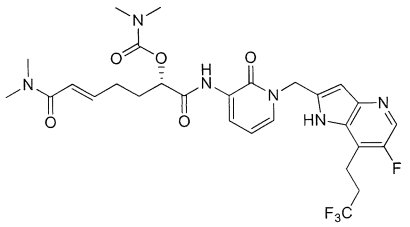




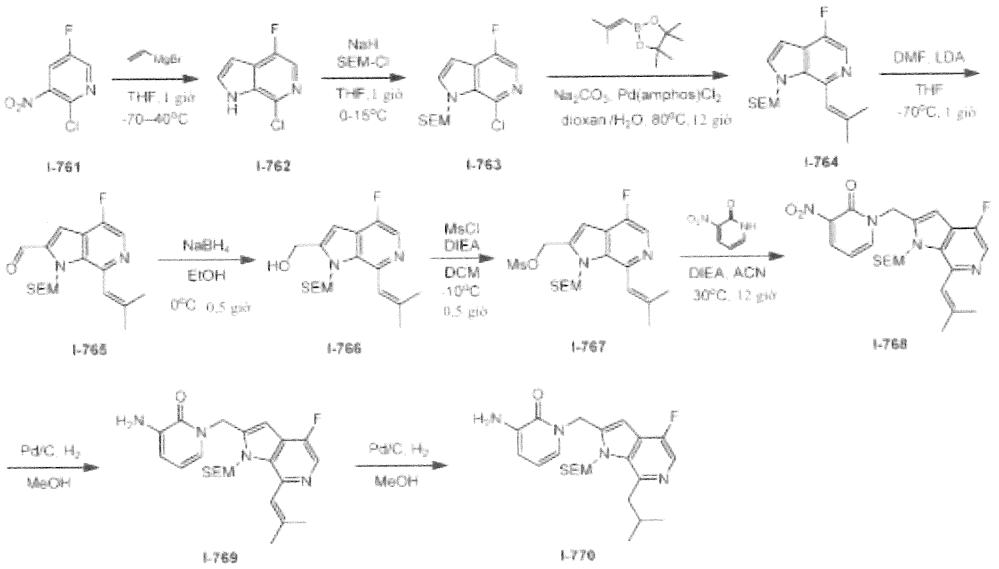
540

Hợp chất 540 được điều chế theo các quy trình trong ví dụ 71 sử dụng các hợp chất trung gian thích hợp. LCMS m/z 595,2 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,78 (br s, 1 H) 9,33 (s, 1 H) 8,21 - 8,28 (m, 2 H) 7,77 (br d, J=7,6 Hz, 1 H) 7,51 (dd, J=6,8, 1,54 Hz, 1 H) 6,56 - 6,67 (m, 1 H) 6,31 - 6,42 (m, 3 H) 5,35 (s, 2 H) 4,13 - 4,25 (m, 1 H) 3,56 (s, 3 H) 3,10 - 3,21 (m, 2 H) 3,00 (s, 3 H) 2,84 (s, 3 H) 2,66 (dt, J=10,8, 8,0 Hz, 2 H) 2,25 (dt, J=14,4, 7,2 Hz, 2 H) 1,82 - 1,95 (m, 1 H) 1,65 - 1,79 (m, 1 H).

Hợp chất sau được điều chế theo các quy trình được mô tả trong ví dụ tổng hợp 82 sử dụng các hợp chất trung gian thích hợp.

Hợp chất	Công thức cấu trúc	Dữ liệu mô tả đặc trưng
542		LCMS m/z 609,2$(M+1)^+$

Tổng hợp hợp chất trung gian I-770:



Hai phản ứng được thực hiện song song: Dung dịch của 2-clo-5-flo-3-nitro-pyridin (5 g, 28,32 mmol, 1 đương lượng) trong THF (50 mL) được bổ sung bromo(vinyl)magie (1 M, 90,63 mL, 3,2 đương lượng) ở nhiệt độ -78°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ -40°C trong 1 giờ. Hai phản ứng được kết hợp để xử lý. Hỗn hợp phản ứng được phân thành dung dịch NH_4Cl bão hòa (dạng nước) 100 mL và etyl axetat 100 mL. Pha hữu cơ được tách, rửa bằng nước muối 100 mL (100 mL * 1), làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (SiO_2) để thu được 7-clo-4-flo- 1H-pyrolo[2,3-c]pyridin (I-762) (5,6 g, hiệu suất 58%) là chất rắn màu vàng. LCMS m/z 171,2 $(M+1)^+$.

Dung dịch của 7-clo-4-flo-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin (5,6 g, 32,83 mmol, 1 đương lượng) trong DMF (60 mL) được bổ sung NaH (1,97 g, 49,25 mmol, độ tinh khiết 60%, 1,5 đương lượng) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 0,5 giờ. Sau đó, SEM-Cl (7,12 g, 42,68 mmol, 7,55 mL, 1,3 đương lượng) được bổ sung từng giọt, và

hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 0,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng cách bổ sung dung dịch NH_4Cl bão hòa (dạng nước) 50 mL ở nhiệt độ 0°C, và sau đó, được pha loãng bằng etyl axetat 50 mL và được chiết bằng etyl axetat 50 mL (50 mL * 1). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối 50 mL (50 mL * 1), làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (SiO_2) để thu được 2-[(7-clo-4-flo-pyrolo[2,3-c]pyridin-1-yl)metoxy]etyl-trimetyl- silan (I-763) (3,6 g, hiệu suất 36%) là dầu màu vàng. LCMS m/z 301,1 $(M+1)^+$.

Hỗn hợp của 2-[(7-clo-4-flo-pyrolo[2,3-c]pyridin-1-yl)metoxy]etyl- trimetyl-silan (3,6 g, 11,97 mmol, 1 đương lượng), 4,4,5,5-tetrametyl-2-(2-metylprop-1- enyl)-1,3,2-dioxaborolan (2,40 g, 13,16 mmol, 1,1 đương lượng), Na_2CO_3 (2,54 g, 23,93 mmol, 2 đương lượng), 4-ditert-butylphosphanyl-N,N-dimetyl-anilin;diclopaladi (847,34 mg, 1,20 mmol, 847,34 uL, 0,1 đương lượng) trong dioxan (40 mL) và H_2O (4 mL) được khử khí và được làm sạch bằng N_2 trong 3 lần, và sau đó, hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 90°C trong 12 giờ trong môi trường khí N_2. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi để thu được dầu màu đen. Dầu này được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (SiO_2) để thu được 2-[[4-flo-7-(2-metylprop-1-enyl)pyrolo[2,3-c]pyridin-1-yl]metoxy]etyl-trimetyl-silan (I-764) (2,2 g, hiệu suất 57%) là dầu màu vàng. LCMS m/z 321,1 $(M+1)^+$.

Dung dịch của 2-[[4-flo-7-(2-metylprop-1-enyl)pyrolo[2,3-c]pyridin-1-yl] metoxy]etyl-trimetyl-silan (2,2 g, 6,86 mmol, 1 đương lượng) trong THF (25 mL) được bổ sung LDA (2 M, 5,15 mL, 1,5 đương lượng) ở nhiệt độ -70°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ -70°C trong 0,5 giờ. Sau đó, DMF (1,51 g, 20,59 mmol, 1,58 mL, 3 đương lượng) được bổ sung ở nhiệt độ -70°C, và hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở nhiệt độ -70°C trong 0,5 giờ nữa. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng cách bổ sung dung dịch NH_4Cl bão hòa (dạng nước) 20 mL ở nhiệt độ 0°C, và sau đó, được pha loãng bằng etyl axetat 20 mL và được chiết bằng etyl axetat 20 mL (20 mL * 1). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối 20 mL (20 mL * 1), làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô dưới áp suất

giảm để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (SiO_2) để thu được 4-flo-7-(2-metylprop-1-enyl)-1-(2- trimetylsilyletoxymetyl)pyrolo[2,3-c]pyridin-2-carbaldehyt (I-765) (350 mg, 1,00 mmol, 14,hiệu suất 57%) là dầu màu vàng. LCMS m/z 349,1 $(M+1)^+$.

Dung dịch của 4-flo-7-(2-metylprop-1-enyl)-1-(2-trimetylsilyletoxymetyl) pyrolo[2,3-c]pyridin-2-carbaldehyt (350 mg, 1,00 mmol, 1 đương lượng) trong MeOH (4 mL) được bổ sung $NaBH_4$ (57,00 mg, 1,51 mmol, 1,5 đương lượng) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 0,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng cách bổ sung dung dịch NH_4Cl bão hòa (dạng nước) 5 mL ở nhiệt độ 0°C, và sau đó, được pha loãng bằng etyl axetat 5 mL và được chiết bằng etyl axetat 5 mL (5 mL * 1). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối 5 mL (5 mL * 1), làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp TLC điều chế (SiO_2) để thu được [4-flo-7-(2-metylprop-1-enyl)-1-(2-trimetylsilyletoxymetyl) pyrolo[2,3-c]pyridin-2-yl]metanol (I-766) (150 mg, hiệu suất 43%) thu được là dầu không màu. LCMS m/z 350,9 $(M+1)^+$.

Dung dịch của [4-flo-7-(2-metylprop-1-enyl)-1-(2-trimetylsilyletoxymetyl)pyrolo[2,3-c]pyridin-2-yl]metanol (340 mg, 970,04 umol, 1 đương lượng) trong DCM (4 mL) được bổ sung MsCl (166,68 mg, 1,46 mmol, 112,62 uL, 1,5 đương lượng) và DIEA (250,74 mg, 1,94 mmol, 337,93 uL, 2 đương lượng) ở nhiệt độ -10°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ -10°C trong 0,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng cách bổ sung dung dịch NH_4Cl bão hòa (dạng nước) 5 mL ở nhiệt độ 0°C, và sau đó, được pha loãng bằng diclometan 5 mL và được chiết bằng diclometan 5 mL (5 mL * 1). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối 5 mL (5 mL * 1), làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được phần còn lại. Sản phẩm thô [4-flo-7-(2-metylprop-1-enyl)-1-(2-trimetylsilyletoxymetyl)pyrolo[2,3-c]pyridin-2-yl]metyl metansulfonat (I-767) (420 mg) được sử dụng trong bước tiếp theo không cần tinh chế thêm ở dạng dầu màu nâu. LCMS m/z 429,1 $(M+1)^+$.

Dung dịch của 3-nitro-1H-pyridin-2-on (164,75 mg, 1,18 mmol, 1,2 đương lượng)

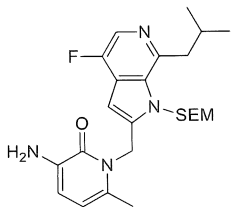
trong MeCN (5 mL) được bổ sung DIEA (189,98 mg, 1,47 mmol, 256,03 uL, 1,5 đương lượng) và [4-flo-7-(2-metylprop-1-enyl)-1-(2-trimetylsilyletoxymetyl)pyrolo[2,3-c]pyridin-2-yl]metyl metansulfonat (420 mg, 979,95 umol, 1 đương lượng) ở nhiệt độ 20°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 12 giờ. Pha hữu cơ được tách, rửa bằng nước muối 10 mL (10 mL * 1), làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp TLC điều chế (SiO_2) để thu được 1-[[4-flo-7-(2-metylprop-1-enyl)-1-(2-trimetylsilyletoxymetyl)pyrolo[2,3-c]pyridin-2-yl]metyl]-3-nitro-pyridin-2-on (I-768) (280 mg, 592,49 umol, 60,hiệu suất 46%) là dầu màu vàng nhạt. LCMS m/z 473,3 $(M+1)^+$.

Dung dịch của 1-[[4-flo-7-(2-metylprop-1-enyl)-1-(2-trimetylsilyletoxy metyl)pyrolo[2,3-c]pyridin-2-yl]metyl]-3-nitro-pyridin-2-on (250 mg, 529,01 umol, 1 đương lượng) trong MeOH (5 mL) được bổ sung Pd/C (20 mg, 529,01 umol, độ tinh khiết 10%, 1,00 đương lượng) trong môi trường khí N_2. Huyền phù được khử khí trong chân không và được làm sạch bằng H_2 nhiều lần. Hỗn hợp được khuấy trong môi trường khí H_2 (15 psi) ở nhiệt độ 15°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi để thu được sản phẩm thô 3-amino-1-[[4-flo-7-(2-metylprop-1-enyl)-1-(2-trimetylsilyletoxymetyl)pyrolo[2,3-c]pyridin-2-yl]metyl]pyridin-2-on (I-769) (220 mg) được sử dụng trong bước tiếp theo không cần tinh chế thêm là dầu màu vàng nhạt. LCMS m/z 443,3 $(M+1)^+$.

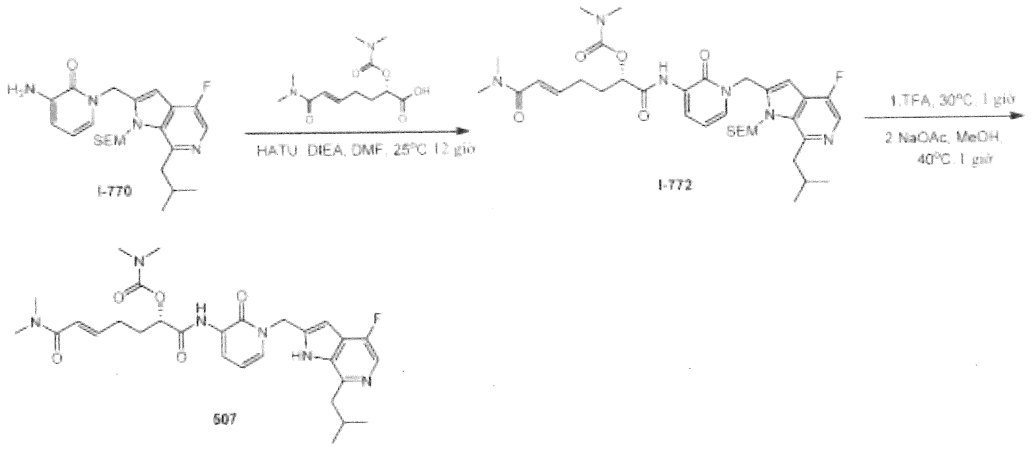
Dung dịch của 3-amino-1-[[4-flo-7-(2-metylprop-1-enyl)-1-(2-trimetylsilyletoxymetyl)pyrolo[2,3-c]pyridin-2-yl]metyl]pyridin-2-on (190 mg, 429,28 umol, 1 đương lượng) trong MeOH (5 mL) được bổ sung Pd/C (20 mg, độ tinh khiết 10%) trong môi trường khí N_2. Huyền phù được khử khí trong chân không và được làm sạch bằng H_2 nhiều lần. Hỗn hợp được khuấy trong môi trường khí H_2 (15 psi) ở nhiệt độ 20°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi để thu được dầu màu vàng nhạt. Sản phẩm thô 3-amino-1-[[4-flo-7-isobutyl-1-(2-trimetylsilyletoxymetyl)pyrolo[2,3-c]pyridin-2-yl]metyl]pyridin-2-on (I-770) (160 mg) được sử dụng trong bước tiếp theo không cần tinh chế thêm là dầu màu vàng nhạt. LCMS

m/z 445,2 $(M+1)^+$.

Hợp chất trung gian sau được điều chế theo các quy trình được mô tả trong quy trình tổng hợp I-770 sử dụng các chất phản ứng thích hợp.

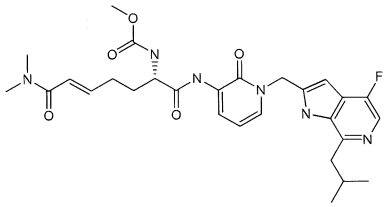
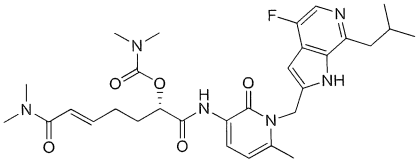
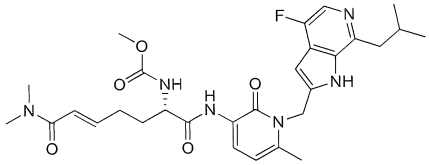
Hợp chất	Công thức cấu trúc	Dữ liệu mô tả đặc trưng
I-771		LCMS m/z 464,2 (M+H)+

Ví dụ 83:

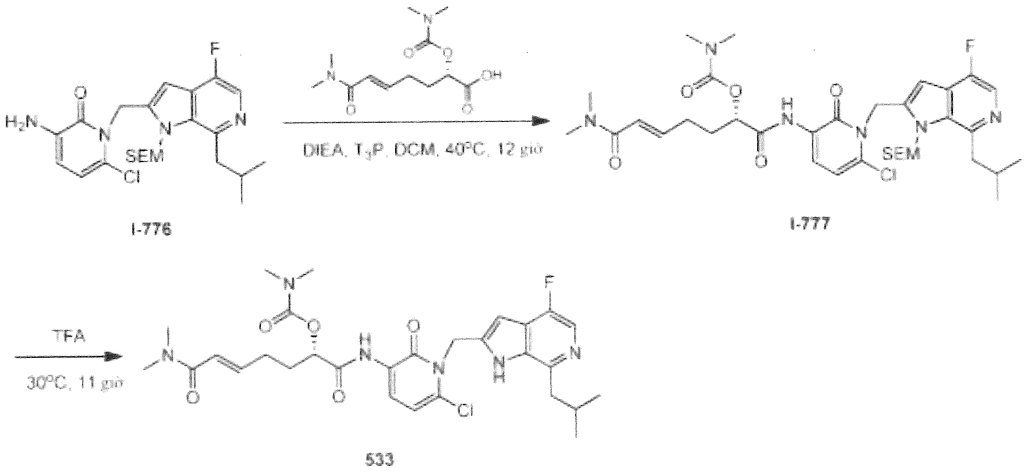


Hợp chất 507 được điều chế theo các quy trình trong ví dụ 71 sử dụng các hợp chất trung gian thích hợp. LCMS m/z 569,2 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,94 (br s, 1H), 9,33 (br s, 1H), 8,21 (br d, J=7,3 Hz, 1H), 7,90 (br s, 1H), 7,52 (br d, J=6,8 Hz, 1H), 6,69 – 6,56 (m, 1H), 6,44 – 6,23 (m, 3H), 5,35 (br s, 2H), 5,08 (br d, J=4,4 Hz, 1H), 2,95 (br s, 6H), 2,86 – 2,73 (m, 8H), 2,33 – 2,11 (m, 3H), 1,92 (br s, 2H), 0,91 – 0,86 (m, 6H).

Các hợp chất sau được điều chế theo các quy trình được mô tả trong ví dụ 83 sử dụng các hợp chất trung gian thích hợp.

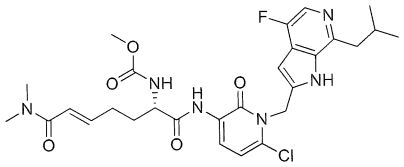
Hợp chất	Công thức cấu trúc	Dữ liệu mô tả đặc trưng
508		LCMS m/z 584,9 $(M+1)^+$
518		LCMS m/z 583,2 (M+1)
519		LCMS m/z 569,2 (M+1)

Ví dụ 84:

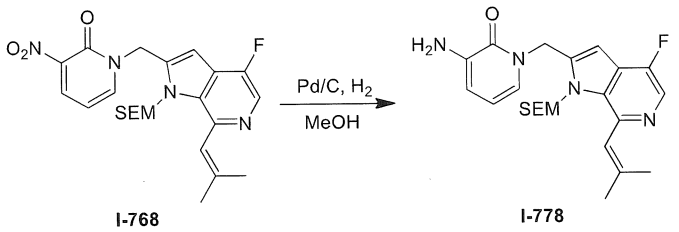


Hợp chất 533 được điều chế theo các quy trình trong ví dụ 71 sử dụng các hợp chất trung gian thích hợp. LCMS m/z 603,2 $(M+1)^+$. ^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,06 (br s, 1 H) 9,42 (s, 1 H) 8,25 (d, *J*=8,07 Hz, 1 H) 7,87 - 7,95 (m, 1 H) 6,58 - 6,71 (m, 2 H) 6,40 (br d, *J*=15,16 Hz, 1 H) 6,11 (s, 1 H) 5,62 (s, 2 H) 5,12 (dd, *J*=7,52, 4,46 Hz, 1 H) 2,92 - 3,01 (m, 6 H) 2,78 - 2,88 (m, 8 H) 2,29 (q, *J*=6,85 Hz, 2 H) 2,13 - 2,24 (m, 1 H) 1,85 - 2,03 (m, 2 H) 0,91 (d, *J*=6,60 Hz, 6 H).

Hợp chất sau được điều chế theo các quy trình được mô tả trong ví dụ 84 sử dụng các hợp chất trung gian thích hợp.

Hợp chất	Công thức cấu trúc	Dữ liệu mô tả đặc trưng
534		LCMS m/z 589,2 $(M+1)^+$

Tổng hợp hợp chất trung gian I-778:

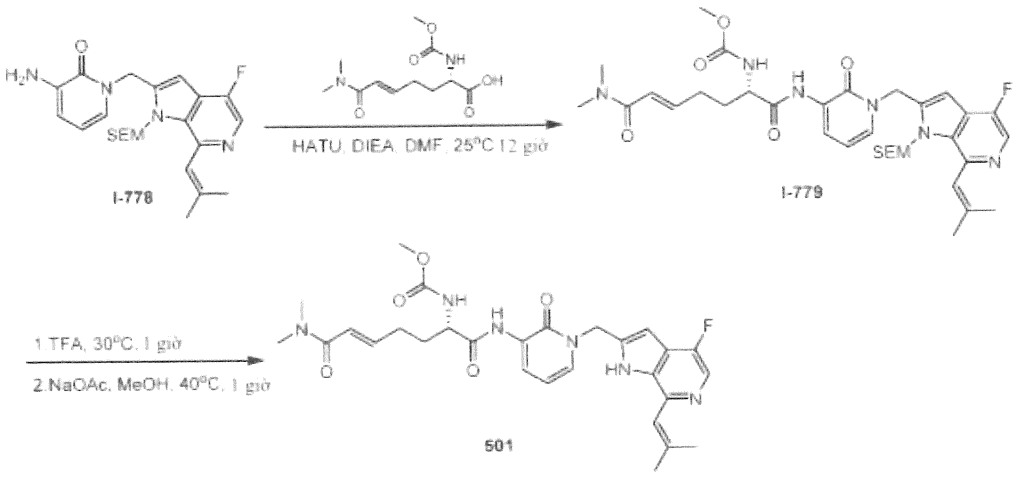


I-768 I-778

Dung dịch của 1-[[4-flo-7-(2-metylprop-1-enyl)-1-(2-trimetylsilyletoxy metyl)pyrolo[2,3-c]pyridin-2-yl]metyl]-3-nitro-pyridin-2-on (I-768) (250 mg, 529,01 umol, 1 đương lượng) trong MeOH (5 mL) được bổ sung Pd/C (20 mg, 529,01 umol, độ tinh khiết 10%, 1,00 đương lượng) trong môi trường khí N_2. Huyền phù được khử khí trong chân không và được làm sạch bằng H_2 nhiều lần. Hỗn hợp được khuấy trong môi trường khí H_2 (15 psi) ở nhiệt độ 15°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi để thu được sản phẩm thô 3-amino-1-[[4-flo-7-

(2-metylprop-1-enyl)-1-(2-trimetylsilyletoxymetyl)pyrolo[2,3-c]pyridin-2-yl]metyl]pyridin-2-on (I-778)) (220 mg) được sử dụng trong bước tiếp theo không cần tinh chế thêm là dầu màu vàng nhạt. LCMS m/z 443,3 $(M+1)^+$.

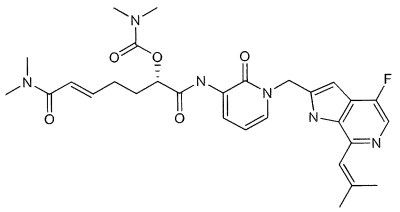
Ví dụ 85:



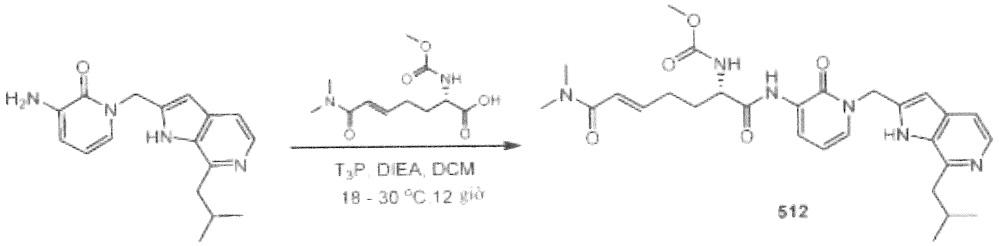
Hợp chất 501 được điều chế theo các quy trình trong ví dụ 71 sử dụng các hợp chất trung gian thích hợp. LCMS m/z 553,3 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,97 (br s, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,22 (d, J=6,0 Hz, 1H), 7,97 (d, J=1,3 Hz, 1H), 7,73 (br d, J=7,7 Hz, 1H), 7,55 - 7,46 (m, 1H), 6,67 - 6,51 (m, 2H), 6,40 - 6,26 (m, 3H), 5,34 (s, 2H), 4,17 (br s, 1H), 3,54 (s, 3H), 2,97 (s, 3H), 2,81 (s, 3H), 2,30 - 2,16 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,97 (s, 3H), 1,91 - 1,64 (m, 2H).

Hợp chất sau được điều chế theo các quy trình được mô tả trong ví dụ 85 sử dụng các hợp chất trung gian thích hợp.

Hợp chất	Công thức cấu trúc	Dữ liệu mô tả đặc trưng

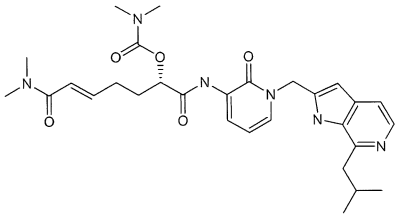
502		LCMS m/z 567,3 $(M+1)^+$

Ví dụ 86:

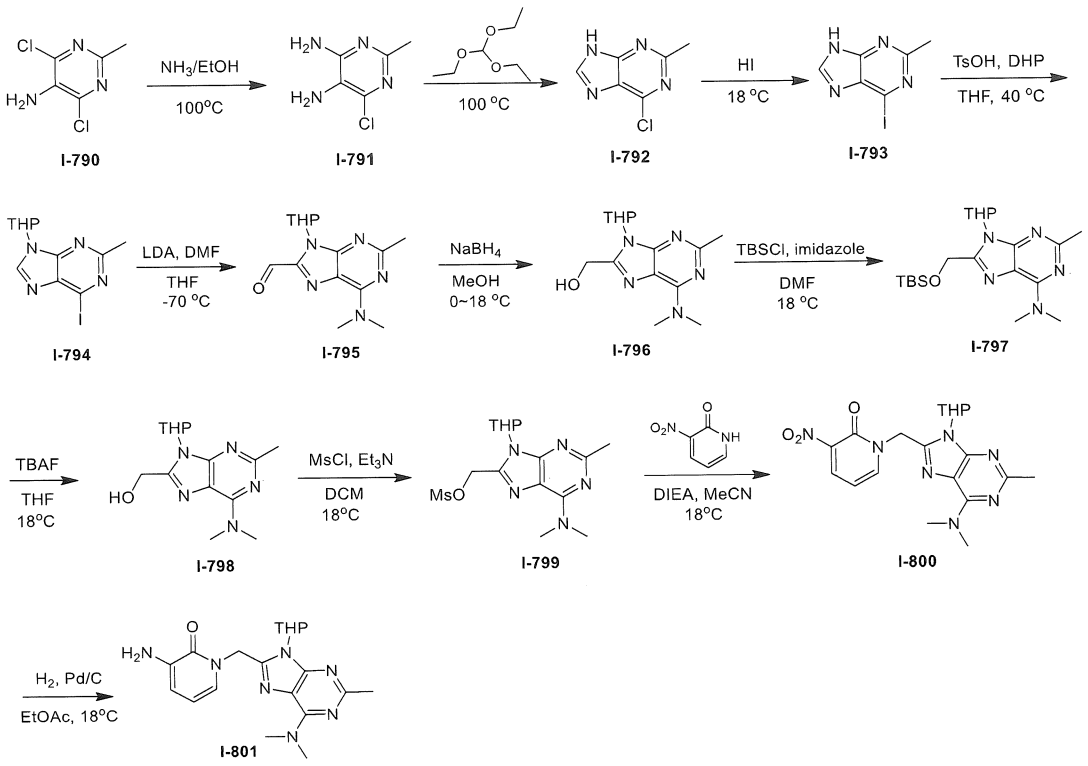


T_3P (172 mg, 270 umol, độ tinh khiết 50%, 2 đương lượng) được bổ sung dung dịch của 3-amino-1-[(7-isobutyl-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-2-yl)metyl]pyridin-2-on (40 mg, 135 umol, 1 đương lượng), axit (E,2S)-7-(dimetylamino)-2-(metoxycarbonylamino)-7-oxo-hept -5-enoic (41,8 mg, 162 umol, 1,2 đương lượng) và DIEA (34,9 mg, 270 umol, 2 đương lượng) trong DCM (2 mL) ở nhiệt độ 18°C. Sau đó, hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 30°C trong 12 giờ. Hỗn hợp được cô để thu được sản phẩm thô. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được metyl N-[(E,1S)-6-(dimetylamino)-1-[[1-[(7-isobutyl-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-2-yl)metyl]-2-oxo-3-pyridyl]carbamoyl]-6-oxo-hex-4-enyl]carbamat (Hợp chất 512) (17,1 mg, hiệu suất 22%) là chất rắn màu trắng. LCMS m/z 537,3 $(M+1)^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,58 (br s, 1 H) 9,31 (s, 1 H) 8,24 (dd, J=7,2, 1,8 Hz, 1 H) 7,97 (d, J=5,6 Hz, 1 H) 7,75 (br d, J=7,2 Hz, 1 H) 7,52 (dd, J=6,8, 1,8 Hz, 1 H) 7,26 (d, J=5,6 Hz, 1 H) 6,56 - 6,65 (m, 1 H) 6,31 - 6,42 (m, 2 H) 6,19 (s, 1 H) 5,35 (s, 2 H) 4,14 - 4,24 (m, 1 H) 3,56 (s, 3 H) 2,99 (s, 3 H) 2,78 - 2,89 (m, 5 H) 2,19-2,28 (m, 3 H) 1,75-1,89 (m, 1 H) 1,71-1,75 (m, 1 H) 0,91 (d, J=6,6 Hz, 6 H).

Hợp chất sau được điều chế theo các quy trình được mô tả trong ví dụ 86 sử dụng các hợp chất trung gian thích hợp.

Hợp chất	Công thức cấu trúc	Dữ liệu mô tả đặc trưng
515		LCMS m/z 551,3 $(M+1)^+$

Tổng hợp hợp chất trung gian I-801:



NH_3 (g) được thổi vào trong EtOH (60 mL) ở nhiệt độ -40°C trong 0,5 giờ (15 Psi). Sau đó, 4,6-diclo-2-metyl-pyrimidin-5-amin (5 g, 28,09 mmol, 1 đương lượng) được bổ sung ở nhiệt độ 18°C, và hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở nhiệt độ 120°C trong

13,5 giờ (15 Psi). Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ EtOH. Hợp chất 6-clo-2-metyl-pyrimidin -4, 5-diamin (I-791) (5,8g) thu được là chất rắn màu vàng. LCMS m/z 158,8 $(M+1)^+$.

Hỗn hợp của 6-clo-2-metyl-pyrimidin-4,5-diamin (4,8 g, 30,27 mmol, 1 đương lượng) , dietoxymetoxyetan (13,46 g, 90,80 mmol, 15,10 mL, 3 đương lượng), và sau đó, hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc và bánh lọc thu được, dịch lọc được pha loãng bằng nước 5 mL được chiết bằng EtOAc 15 mL (5 mL * 3). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được phần còn lại, được kết hợp với bánh lọc, hợp chất 6-clo-2-metyl-9H-purin (**I-792**) (5,3 g) thu được là chất rắn màu vàng. LCMS m/z 168,8 $(M+1)^+$.

Dung dịch của 6-clo-2-metyl-9H-purin (4,1 g, 24,32 mmol, 1 đương lượng) trong HI (15 mL) (độ tinh khiết 47%) hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 18°C trong 0,2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc và bánh lọc 6-iodo-2-metyl-9H-purin (I-793) (5,3 g) thu được là chất rắn màu vàng. LCMS m/z 260,8 $(M+1)^+$.

Dung dịch của 6-iodo-2-metyl-9H-purin (2,4 g, 9,23 mmol, 1 đương lượng) trong THF (25 mL) được bổ sung $TsOH.H_2O$ (175,56 mg, 922,95 umol, 0,1 đương lượng) và DHP (1,55 g, 18,46 mmol, 1,69 mL, 2 đương lượng) ở nhiệt độ 18°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 40°C trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel (SiO_2) để thu được 6-iodo-2-metyl-9-tetrahydropyran-2-yl-purin (I-794) (1,3 g, hiệu suất 41%) là dầu màu vàng. LCMS m/z 345,0 $(M+1)^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,19 (s, 1H), 5,68 (dd, J=2,2, 10,6 Hz, 1H), 4,15 - 4,08 (m, 1H), 3,72 (dt, J=2,6, 11,7 Hz, 1H), 2,73 (s, 3H), 2,09 - 1,94 (m, 3H), 1,77 - 1,60 (m, 3H).

Dung dịch của 6-iodo-2-metyl-9-tetrahydropyran-2-yl-purin (1,2 g, 3,49 mmol, 1 đương lượng) trong THF (15 mL) được bổ sung từng giọt LDA (2 M, 2,62 mL, 1,5 đương lượng) ở nhiệt độ -70°C trong môi trường khí N_2. Sau khi bổ sung, hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ này (-70°C) trong 20 phút, và sau đó, DMF (764,60 mg, 10,46 mmol, 804,84 uL, 3 đương lượng) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ -70°C trong môi trường

khí N_2. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ -70°C trong 20 phút. Làm dừng phản ứng bằng nước 5 mL ở nhiệt độ 0°C, sau đó, bổ sung dung dịch NaOH 15% (5 mL) và được chiết bằng EtOAc(10 ml *3), các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (15 ml), làm khô trên bằng Na_2SO_4 khan và được cô để thu được sản phẩm thô. 1,7g hỗn hợp 6-iodo-2-metyl-9-tetrahydropyran-2-yl-purin-8-carbaldehyt (thô) và 6-(dimetylamino)-2-metyl-9-tetrahydropyran-2-yl-purin-8-carbaldehyt (I-795) (thô) thu được là dầu màu vàng.

Dung dịch của 6-iodo-2-metyl-9-tetrahydropyran-2-yl-purin-8-carbaldehyt (4,57 mmol, 1 đương lượng) và 6-(dimetylamino)-2-metyl-9-tetrahydropyran-2-yl-purin-8-carbaldehyt (4,57 mmol, 1 đương lượng) (1,7 g thô) trong MeOH (10 mL) được bổ sung $NaBH_4$ (207,38 mg, 5,48 mmol, 1,2 đương lượng) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 18°C trong 0,5 giờ. Hỗn hợp được rót vào trong nước (5 mL). Pha nước được chiết bằng etyl axetat (5 mL*5). Pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (10 mL), làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cô trong chân không. 0,9 g hỗn hợp (6-iodo-2-metyl-9-tetrahydropyran-2-yl-purin-8-yl)metanol và [6-(dimetylamino)-2-metyl-9-tetrahydropyran-2-yl-purin-8-yl]metanol (I-796) thu được là dầu màu vàng. LCMS m/z 291,9 $(M+1)^+$.

Dung dịch của (6-iodo-2-metyl-9-tetrahydropyran-2-yl-purin-8-yl)metanol (2,41 mmol, 1 đương lượng) và [6-(dimetylamino)-2-metyl-9-tetrahydropyran-2-yl-purin-8-yl]metanol (2,41 mmol, 1 đương lượng) (0,9 g) trong DMF (10 mL) được bổ sung tert-butyl-clo-dimetyl-silan (544,86 mg, 3,62 mmol, 442,98 uL, 1,5 đương lượng) và imidazol (410,16 mg, 6,03 mmol, 2,5 đương lượng). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 18°C trong 12 giờ. Hỗn hợp được rót vào trong nước (10 mL). Pha nước được chiết bằng etyl axetat (15 mL*3). Pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (10 mL*2), làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cô trong chân không. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (SiO_2) để thu được 8-[[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxymetyl]-N,N,2-trimetyl-9-tetrahydropyran-2-yl-purin-6-amin (I-797) (320 mg) là chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5,72 (dd, J=2,3, 11,1 Hz, 1H), 4,93 - 4,89 (m, 1H), 4,80 - 4,76 (m, 1H), 3,73 - 3,56 (m, 2H), 3,40 (br s, 6H), 2,46 (s, 3H), 1,77 - 1,68 (m, 3H), 1,64 - 1,51 (m, 3H),

0,82 (s, 9H), 0,05 - 0,01 (m, 6H).

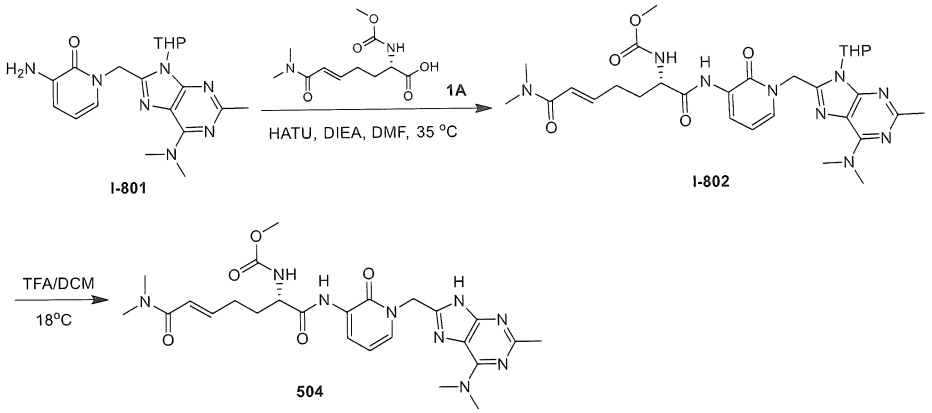
Dung dịch của 8-[[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxymetyl]-N,N,2-trimetyl-9-tetrahydropyran-2-yl-purin-6-amin (0,32 g, 788,94 umol, 1 đương lượng) trong THF (5 mL) được bổ sung TBAF (1 M, 946,73 uL, 1,2 đương lượng) ở nhiệt độ 18°C, hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 18°C trong 0,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ THF. Phần còn lại được pha loãng bằng H_2O (5 mL) và được chiết bằng EtOAc (5 mL * 3). Các lớp hữu cơ kết hợp được cô dưới áp suất giảm để thu được phần còn lại. Hợp chất [6-(dimetylamino)-2-metyl-9-tetrahydropyran-2-yl-purin-8- yl]metanol (I-798) (240 mg) thu được là dầu màu vàng. LCMS m/z 292,2 $(M+1)^+$.

Dung dịch của [6-(dimetylamino)-2-metyl-9-tetrahydropyran-2-yl-purin-8-yl]metanol (220 mg, 755,11 umol, 1 đương lượng) trong DCM (5 mL) được bổ sung DIPEA (292,77 mg, 2,27 mmol, 394,57 uL, 3 đương lượng) và MsCl (129,75 mg, 1,13 mmol, 87,67 uL, 1,5 đương lượng) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 18°C trong 1 giờ. Phần còn lại được rót vào trong nước (3 mL). Pha nước được chiết bằng DCM (3 mL*2). Pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (3 mL), làm khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc và dịch lọc được làm bay hơi dung môi. Hợp chất 8-(clometyl)-N,N,2-trimetyl-9-tetrahydropyran-2-yl-purin-6-amin (I-799) (290 mg) thu được là chất rắn màu vàng. LCMS m/z 310,1 $(M+1)^+$.

Dung dịch của 8-(clometyl)-N,N,2-trimetyl-9-tetrahydropyran-2-yl-purin -6-amin (290 mg, 936,11 umol, 1 đương lượng) trong CH_3CN (5,0 mL) được bổ sung DIPEA (241,97 mg, 1,87 mmol, 326,11 uL, 2 đương lượng) và 3-nitro-1H-pyridin-2-on (144,26 mg, 1,03 mmol, 1,1 đương lượng) ở nhiệt độ 18°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 18°C trong 16 giờ. Hỗn hợp được rót vào trong nước (5 mL). Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ CH_3CN. Pha nước được chiết bằng etyl axetat (8 mL*3) và pha hữu cơ kết hợp được cô trong chân không. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp TLC điều chế để thu được 1-[[6-(dimetylamino)-2-metyl-9-tetrahydropyran-2-yl-purin-8-yl]metyl]-3-nitro-pyridin-2-on (I-800) (130 mg) là chất rắn màu vàng. LCMS m/z 414,0 $(M+1)^+$.

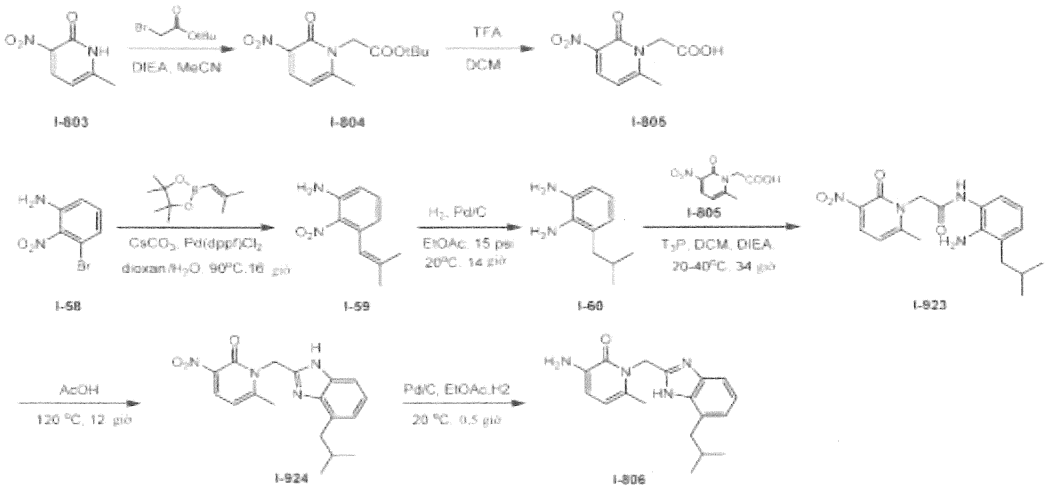
Dung dịch của 1-[[6-(dimetylamino)-2-metyl-9-tetrahydropyran-2-yl-purin-8-yl]metyl]-3-nitro-pyridin-2-on (80 mg, 193,50 umol, 1 đương lượng) trong EtOAc (5 mL) được bổ sung Pd/C (40 mg, độ tinh khiết 10%) ở nhiệt độ 18°C. Huyền phù được khử khí trong chân không và được làm sạch bằng H_2 nhiều lần. Hỗn hợp được khuấy trong môi trường khí H_2 (15psi) ở nhiệt độ 18°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc và dịch lọc được cô. Hợp chất 3-amino-1-[[6- (dimetylamino)-2-metyl-9-tetrahydropyran-2-yl-purin-8-yl]metyl]pyridin-2-on (I-801) (40 mg) thu được ở dạng dầu không màu. LCMS m/z 384,0 $(M+1)^+$.

Ví dụ 87:



Hợp chất 504 được điều chế theo các quy trình trong ví dụ 68 sử dụng các hợp chất trung gian thích hợp. LCMS m/z 540,2 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,26 (s, 1H), 8,24 (br d, J=6,2 Hz, 1H), 7,74 (br d, J=7,3 Hz, 1H), 7,61 - 7,48 (m, 1H), 6,65 - 6,56 (m, 1H), 6,44 - 6,32 (m, 2H), 5,36 (br s, 2H), 4,18 (br s, 1H), 3,55 (s, 3H), 3,36 - 3,33 (m, 6H), 2,99 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), 2,43 (br s, 3H), 2,30 - 2,17 (m, 2H), 1,88 (br d, J=7,0 Hz, 1H), 1,79 - 1,62 (m, 1H).

Tổng hợp hợp chất trung gian I-806:



Dung dịch của 6-metyl-3-nitro-1H-pyridin-2-on (2 g, 12,98 mmol, 1 đương lượng) và DIEA (3,35 g, 25,95 mmol, 4,52 mL, 2 đương lượng) trong MeCN (20 mL) được bổ sung tert-butyl 2-bromoaxetat (3,04 g, 15,57 mmol, 2,30 mL, 1,2 đương lượng) ở nhiệt độ 20°C, sau đó, phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 12 giờ. Hỗn hợp được cô để thu được sản phẩm thô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (SiO_2) để thu được tert-butyl 2-(6-metyl-3-nitro-2-oxo-1-pyridyl)axetat (I-804) (2,55 g, 9,51 mmol, 73,hiệu suất 25%) là chất rắn màu vàng.

Dung dịch của tert-butyl 2-(6-metyl-3-nitro-2-oxo-1-pyridyl)axetat (2,55 g, 9,51 mmol, 1 đương lượng) trong DCM (30 mL) được bổ sung CF_3COOH (23,10 g, 202,59 mmol, 15 mL, 21,31 đương lượng) ở nhiệt độ 0°C, sau đó, phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 1 giờ. Hỗn hợp được cô trong chân không để thu được axit 2-(6-metyl-3-nitro-2-oxo-1-pyridyl)axetic (I-805) (1,95 g) là chất rắn màu vàng.

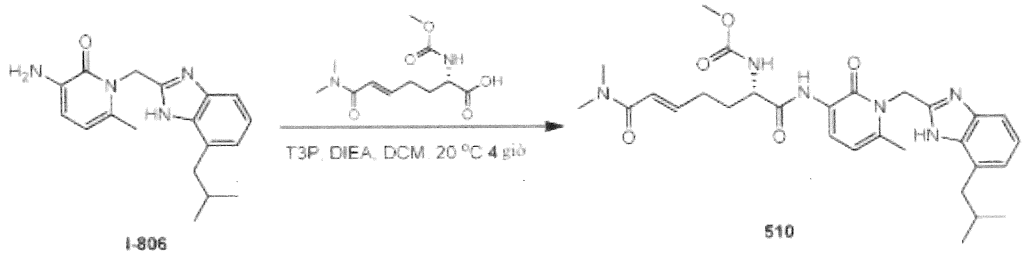
Dung dịch của axit 2-(6-metyl-3-nitro-2-oxo-1-pyridyl)axetic (I-805) (465,02 mg, 2,19 mmol, 0,9 đương lượng), 3-isobutylbenzen-1,2-diamin (I-60) (0,4 g, 2,44 mmol, 1 đương lượng) , DIEA (629,49 mg, 4,87 mmol, 848,37 uL, 2 đương lượng), và T_3P (2,32 g, 3,65 mmol, 2,17 mL, độ tinh khiết 50%, 1,5 đương lượng) trong DCM (10 mL) được khuấy ở nhiệt độ 30°C trong 2 giờ. Hỗn hợp được cô trong chân không để thu được N-(2-amino-3-isobutyl-phenyl)-2-(6-metyl-3-nitro-2-oxo-1-pyridyl)axetamit (I-923) (1 g) là dầu màu

nâu mà dầu này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo. LCMS m/z 358,9 $(M+1)^+$.

Dung dịch của N-(2-amino-3-isobutyl-phenyl)-2-(6-metyl-3-nitro-2-oxo-1-pyridyl)axetamit (1 g, 2,79 mmol, 1 đương lượng) trong AcOH (20 mL) được khuấy ở nhiệt độ 120°C trong 12 giờ. Hỗn hợp được cô trong chân không để thu được dầu. Dầu này được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được 1-[(4-isobutyl-1H-benzimidazol-2-yl)metyl]-6-metyl-3-nitro-pyridin-2-on (I-924) (600 mg, hiệu suất 63%) là chất rắn màu vàng. LCMS m/z 340,8 $(M+1)^+$.

Dung dịch của 1-[(4-isobutyl-1H-benzimidazol-2-yl)metyl]-6-metyl-3-nitro-pyridin-2-on (300 mg, 881,38 umol, 1 đương lượng) và Pd/C (100 mg, độ tinh khiết 10%) trong EtOAc (30 mL) được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong môi trường khí H_2 (15psi) trong 0,5 giờ. Hỗn hợp được lọc và dịch lọc được cô trong chân không thành 3-amino-1-[(4-isobutyl-1H-benzimidazol-2-yl)metyl]-6-metyl-pyridin-2-on (I-806) (200 mg) là chất rắn màu trắng mà chất rắn này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo. LCMS m/z 310,9 $(M+1)^+$.

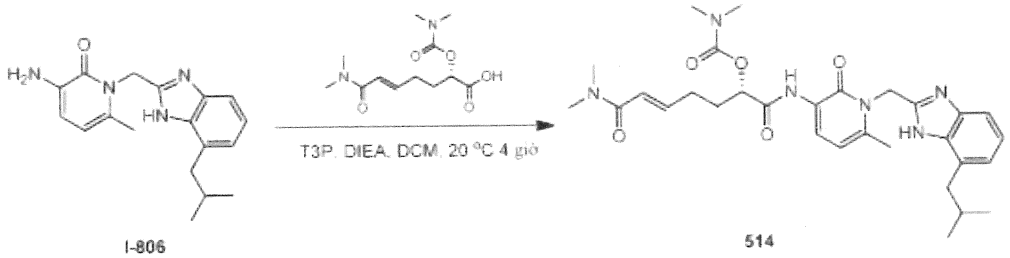
Ví dụ 88:



Dung dịch của 3-amino-1-[(4-isobutyl-1H-benzimidazol-2-yl)metyl]-6-metyl-pyridin-2-on (I-806) (100 mg, 322,17 umol, 1 đương lượng), axit (E,2S)-7-(dimetylamino)-2-(metoxycarbonylamino)-7-oxo-hept-5-enoic (I-9) (91,53 mg, 354,39 umol, 1,1 đương lượng) và DIEA (62,46 mg, 483,26 umol, 84,17 uL, 1,5 đương lượng) trong DCM (2 mL) được bổ sung T_3P (246,02 mg, 386,61 umol, 229,93 uL, độ tinh khiết 50%, 1,2 đương

lượng) (dung dịch EtOAc) và dung dịch được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 4 giờ. Hỗn hợp được cô trong chân không để thu được dầu. Dầu này được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được metyl N-[(E,1S)-6-(dimetylamino)-1-[[1-[(4-isobutyl-1H-benzimidazol-2-yl)metyl]-6-metyl-2-oxo-3-pyridyl]carbamoyl]-6-oxo-hex-4-enyl]carbamat (Hợp chất 510) (79,5 mg, hiệu suất 44%) là chất rắn màu trắng. LCMS m/z 550,8 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,78 - 0,99 (m, 5 H) 0,78 - 0,99 (m, 1 H) 1,64 - 1,94 (m, 2 H) 1,95 - 2,14 (m, 1 H) 2,15 - 2,31 (m, 2 H) 2,44 (s, 3 H) 2,67 - 2,78 (m, 2 H) 2,84 (s, 3 H) 2,89 - 3,05 (m, 3 H) 3,55 (br d, *J*=6,97 Hz, 3 H) 4,15 (br s, 1 H) 5,50 (br d, *J*=6,60 Hz, 2 H) 6,25 (d, J=7,70 Hz, 1 H) 6,37 (br d, *J*=15,16 Hz, 1 H) 6,55 - 6,68 (m, 1 H) 6,86 - 6,96 (m, 1 H) 7,00 - 7,12 (m, 1 H) 7,21 - 7,37 (m, 1 H) 7,65 - 7,83 (m, 1 H) 8,17 (br d, *J*=7,46 Hz, 1 H) 9,04 - 9,24 (m, 1 H) 12,13 - 12,57 (m, 1 H).

Ví dụ 89:

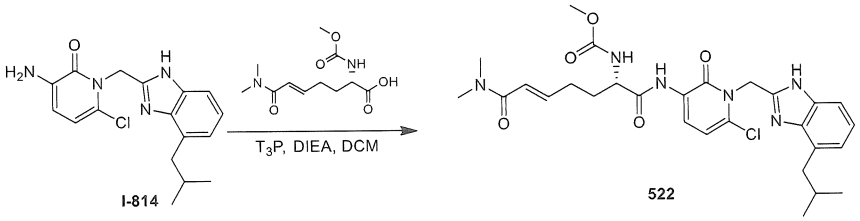


I-806 514

Dung dịch của 3-amino-1-[(4-isobutyl-1H-benzimidazol-2-yl)metyl]-6-metyl-pyridin-2-on (I-806) (100 mg, 322,17 umol, 1 đương lượng), axit (E,2S)-7-(dimetylamino)-2-(dimetylcarbamoyloxy)-7-oxo-hept-5-enoic (I-37) (96,50 mg, 354,39 umol, 1,1 đương lượng) và DIEA (62,46 mg, 483,26 umol, 84,17 uL, 1,5 đương lượng) trong DCM (2 mL) được bổ sung T_3P (246,02 mg, 386,60 umol, 229,93 uL, độ tinh khiết 50%, 1,2 đương lượng) (EtOAc solution) và dung dịch được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 4 giờ. Hỗn hợp được cô trong chân không để thu được dầu. Dầu này được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được [(E,1S)-6-(dimetylamino)-1-[[1-[(4-isobutyl-1H-benzimidazol-2-yl)metyl]-6-metyl-2-oxo-3-pyridyl]carbamoyl]-6-oxo-hex-4-enyl] N,N-

dimetylcarbamat (Hợp chất 514) (97,5 mg, hiệu suất 51%) là chất rắn màu trắng. LCMS m/z 564,9 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,83 - 0,95 (m, 6 H) 1,84 - 2,16 (m, 3 H) 2,22 - 2,36 (m, 2 H) 2,44 (br d, *J*=3,18 Hz, 3 H) 2,68 - 2,77 (m, 2 H) 2,78 - 3,07 (m, 12 H) 5,09 (ddd, *J*=11,37, 7,09, 4,65 Hz, 1 H) 5,51 (br d, *J*=8,19 Hz, 2 H) 6,26 (d, *J*=7,70 Hz, 1 H) 6,35 - 6,45 (m, 1 H) 6,57 - 6,71 (m, 1 H) 6,87 - 6,97 (m, 1 H) 6,99 - 7,11 (m, 1 H) 7,23 - 7,37 (m, 1 H) 8,11 - 8,21 (m, 1 H) 9,11 - 9,25 (m, 1 H) 12,15 - 12,55 (m, 1 H).

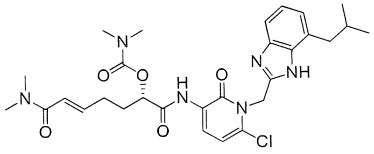
Ví dụ 90:



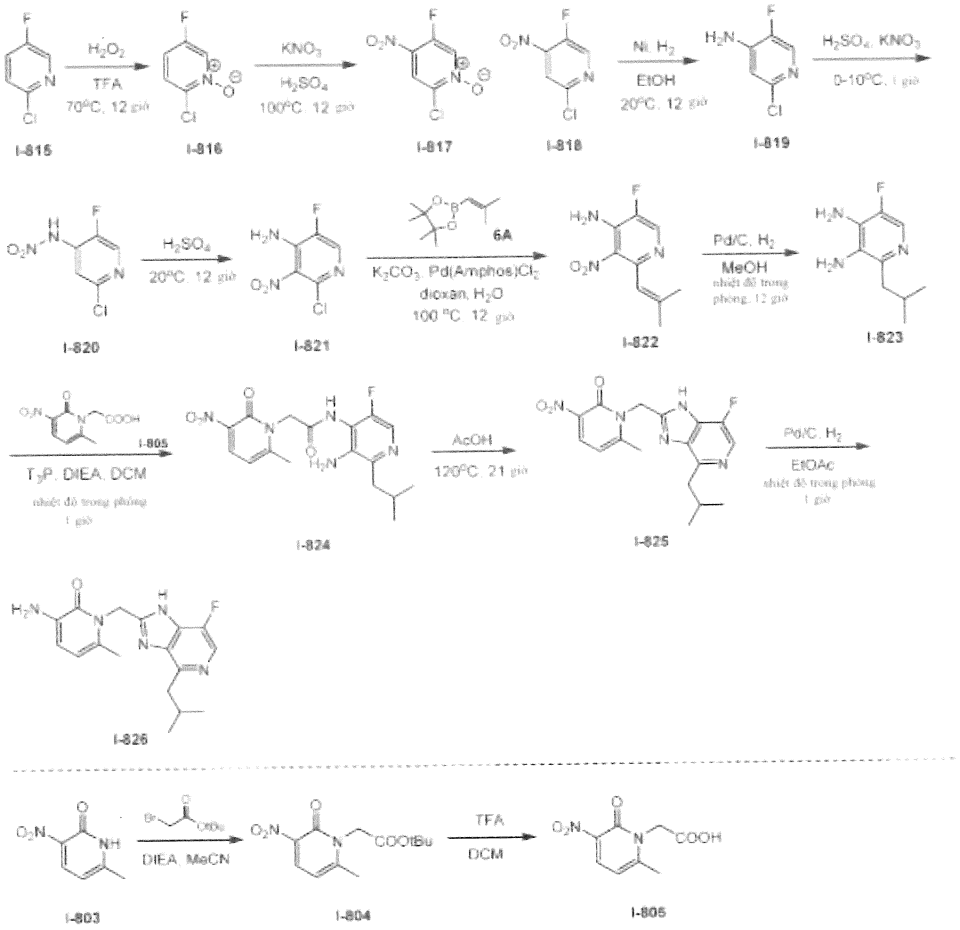
I-814 522

Hợp chất 522 được điều chế theo các quy trình trong ví dụ 88 sử dụng các hợp chất trung gian thích hợp. LCMS m/z 571,2$(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,87 - 0,95 (m, 6 H) 1,68 - 1,79 (m, 1 H) 1,83 - 1,94 (m, 1 H) 2,02 (br s, 1 H) 2,19 - 2,32 (m, 2 H) 2,72 (br d, J=7,28 Hz, 2 H) 2,84 (s, 3 H) 3,00 (s, 3 H) 3,49 - 3,65 (m, 3 H) 4,17 - 4,31 (m, 1 H) 5,64 (s, 2 H) 6,38 (d, J=15,21 Hz, 1 H) 6,56 - 6,67 (m, 2 H) 6,90 - 7,09 (m, 2 H) 7,26 - 7,44 (m, 2 H) 7,73 (br d, J=7,50 Hz, 1 H) 8,27 (d, J=8,16 Hz, 1 H) 9,36 (s, 1 H).

Hợp chất sau được điều chế theo các quy trình được mô tả trong ví dụ 90 sử dụng các hợp chất trung gian thích hợp.

Hợp chất	Công thức cấu trúc	Dữ liệu mô tả đặc trưng
526		LCMS m/z 585,2$(M+1)^+$.

Tổng hợp hợp chất trung gian I-826:



Hỗn hợp của 2-clo-5-flo-pyridin (50 g, 380,13 mmol, 1 đương lượng) trong TFA (400 mL) được bổ sung H_2O_2 (230,89 g, 1,90 mol, 195,67 mL, 28% độ tinh khiết, 5 đương lượng) từ từ trong môi trường nitơ ở nhiệt độ 70°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 70°C trong 16 giờ. Hỗn hợp được cô để loại bỏ hầu hết TFA, sau đó phần còn lại được rót vào trong nước đá (500 mL), sau đó, được bazơ hóa bằng NaOH (rắn) cho tới khi độ pH = 7, được chiết bằng DCM (1000 mL*3). Lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4, được cô để thu được sản phẩm thô. Thu được 2-clo-5-flo-1-oxido-pyridin-1-ium (I-816) (46 g, hiệu suất 82%) là chất rắn màu vàng. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,99 (ddd, J=9,17, 6,48, 2,57 Hz, 1 H) 7,41 (dd, J=9,17, 6,48 Hz, 1 H) 8,24 (dd, J=4,03, 2,69 Hz, 1 H).

Hỗn hợp của 2-clo-5-flo-1-oxido-pyridin-1-ium (36 g, 244,01 mmol, 1 đương

lượng) trong H_2SO_4 (200 mL) được bổ sung KNO_3 (98,68 g, 976,04 mmol, 4 đương lượng) ở nhiệt độ 0°C. Sau đó, hỗn hợp được gia nhiệt đến 100°C trong 12 giờ trong môi trường khí N_2. Hỗn hợp được rót vào trong nước đá (1000 mL), được chiết bằng EtOAc (300 mL*3). Lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4, được cô để thu được sản phẩm thô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel để thu được 2-clo-5-flo-4-nitro-1-oxido-pyridinium (I-817) (8 g, 41,55 mmol, hiệu suất 17,03%) thu được là chất rắn màu vàng mà nó được khẳng định bằng phổ ^{1}H-NMR. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,86 (d, J=5,07 Hz, 1 H) 8,53 (d, J=1,76 Hz, 1 H). 2-clo-5-flo-4-nitro-pyridin (I-818) (8,1 g, 45,88 mmol, 18, hiệu suất 80%) thu được là dầu màu vàng mà nó được khẳng định bằng phổ ^{1}H-NMR. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,32 (d, J=8,16 Hz, 1 H) 8,43 (d, J=5,51 Hz, 1 H)

Hỗn hợp của 2-clo-5-flo-4-nitro-pyridin (I-818) (8,1 g, 45,88 mmol, 1 đương lượng) trong EtOH (150 mL) được bổ sung Ni (5 g), sau đó hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 4 giờ trong môi trường khí H_2 (40 Psi). Hỗn hợp phản ứng được lọc và dịch lọc được cô để thu được sản phẩm thô. Thu được 2-clo-5-flo-pyridin-4-amin (I-819) (6,2 g) là chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 6,71 (d, J=6,84 Hz, 1 H) 7,80 (d, J=3,53 Hz, 1 H).

Theo cách khác, hỗn hợp của 2-clo-5-flo-4-nitro-1-oxido-pyridin-1-ium (I-817) (8 g, 41,55 mmol, 1 đương lượng) trong EtOH (150 mL) được bổ sung Ni (5 g). sau đó hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 3 giờ trong môi trường khí H_2 (40 Psi). Hỗn hợp phản ứng được lọc và dịch lọc được cô để thu được sản phẩm thô. Thu được 2-clo-5-flo-pyridin-4-amin (I-819) (5 g, 34,12 mmol, hiệu suất 82,11%) là chất rắn màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 6,71 (d, J=6,84 Hz, 1 H) 7,80 (d, J=3,53 Hz, 1 H).

2-clo-5-flo-pyridin-4-amin (6,5 g, 44,35 mmol, 1 đương lượng) được bổ sung vào H_2SO_4 đặc (70 mL) ở nhiệt độ 0-5°C, sau đó, KNO_3 (8,97 g, 88,71 mmol, 2 đương lượng) được bổ sung theo các phần vào hỗn hợp nêu trên trong thời gian 30 phút trong khi nhiệt độ bên trong được duy trì dưới 5°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 0-5°C trong 1 giờ và ở nhiệt độ 20°C trong 30 phút. Hai hỗn hợp song song được kết hợp và được rót

vào trong nước đá 400 g, được chiết bằng DCM (100 mL*5). Lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4, được cô để thu được sản phẩm thô. N-(2-clo-5-flo-4-pyridyl)nitramit (I-820) (13 g) thu được là chất rắn màu vàng mà nó được khẳng định bằng phổ ^{1}H-NMR. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,97 (d, J=5,29 Hz, 1 H) 8,26 (d, J=1,54 Hz, 1 H).

Hỗn hợp của N-(2-clo-5-flo-4-pyridyl)nitramit (13 g, 67,87 mmol, 1 đương lượng) trong H_2SO_4 đặc (100 mL) được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 12 giờ. Hỗn hợp được bổ sung vào nước đá (2000 g) và được chiết bằng EtOAc (100 mL*3). Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa (dạng nước, 100 mL*2), sau đó, làm khô trên Na_2SO_4, và được cô để thu được 2-clo-5-flo-3-nitro-pyridin-4-amin (I-821) (10 g,) là chất rắn màu vàng. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5,80 (br s, 2 H) 8,00 (d, J=1,32 Hz, 1 H).

Hỗn hợp của 2-clo-5-flo-3-nitro-pyridin-4-amin (7 g, 36,54 mmol, 1 đương lượng) và 4,4,5,5-tetrametyl-2-(2-metylprop-1-enyl)-1,3,2-dioxaborolan (6,72 g, 36,91 mmol, 1,01 đương lượng) trong dioxan (100 mL) và H_2O (10 mL) được bổ sung K_2CO_3 (10,10 g, 73,09 mmol, 2 đương lượng) và 4-ditert-butylphosphanyl-N,N-dimetyl-anilin;diclopaladi (1,29 g, 1,83 mmol, 1,29 mL, 0,05 đương lượng). Sau đó, hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong 12 giờ trong môi trường khí N_2. Hỗn hợp được cô để thu được sản phẩm thô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel để thu được 5-flo-2-(2-metylprop-1-enyl)-3-nitro-pyridin-4-amin (I-822) (7,2 g, 34,09 mmol, 93,hiệu suất 29%) là dầu màu đỏ. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,85 (s, 3 H) 1,93 (s, 3 H) 5,85 (br s, 2 H) 6,39 (br d, J=1,10 Hz, 1 H) 8,24 (d, J=1,54 Hz, 1 H).

Hỗn hợp của 5-flo-2-(2-metylprop-1-enyl)-3-nitro-pyridin-4-amin (7,2 g, 34,09 mmol, 1 đương lượng) trong MeOH (150 mL) được bổ sung Pd/C (5 g, độ tinh khiết 10%) và sau đó, hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 36 giờ trong môi trường khí H_2 (15 Psi). Hỗn hợp được lọc và dịch lọc được cô để thu được sản phẩm thô 5-flo-2-isobutyl-pyridin-3,4-diamin (I-823) (7 g) là dầu màu vàng.

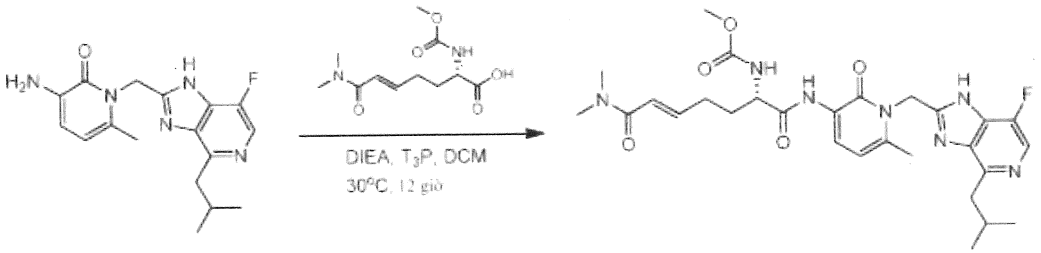
Hỗn hợp của 5-flo-2-isobutyl-pyridin-3,4-diamin (I-823) (90 mg, 491,20 umol, 1 đương lượng) và axit 2-(6-metyl-3-nitro-2-oxo-1-pyridyl)axetic (I-805) (93,79 mg, 442,08 umol, 0,9 đương lượng) trong DCM (10 mL) được bổ sung DIEA (126,96 mg, 982,40

umol, 171,11 uL, 2 đương lượng) và T_3P (406,35 mg, 638,56 umol, 379,77 uL, độ tinh khiết 50%, 1,3 đương lượng) ở nhiệt độ 20°C. Sau đó, hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 1 giờ. Hỗn hợp được cô để thu được N-(3-amino-5-flo-2-isobutyl-4-pyridyl)-2-(6-metyl-3-nitro-2-oxo-1-pyridyl)axetamit (I-824) (200 mg) là dầu màu đen.

Hỗn hợp của N-(3-amino-5-flo-2-isobutyl-4-pyridyl)-2-(6-metyl-3-nitro-2-oxo-1-pyridyl)axetamit (200 mg, 529,99 umol, 1 đương lượng) trong AcOH (5 mL) được gia nhiệt đến 120°C và được khuấy ở nhiệt độ 120°C trong 21 giờ. Hỗn hợp được cô để thu được sản phẩm thô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được 1-[(7-flo-4-isobutyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)metyl]-6-metyl-3-nitro-pyridin-2-on (I-825) (120 mg, hiệu suất 63%) là chất rắn màu vàng.

Hỗn hợp của 1-[(7-flo-4-isobutyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)metyl]-6-metyl-3-nitro-pyridin-2-on (120 mg, 333,93 umol, 1 đương lượng) trong EtOAc (5 mL) được bổ sung Pd/C (100 mg, độ tinh khiết 10%), sau đó hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 1 giờ trong môi trường khí H_2 (15Psi). Hỗn hợp được lọc và dịch lọc được cô để thu được 3-amino-1-[(7-flo-4-isobutyl-1H-Imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)metyl]-6-metyl-pyridin-2-on (I-826) (100 mg) thu được là dầu màu vàng. LCMS m/z 315,9 $(M+1)^+$.

Ví dụ 91:

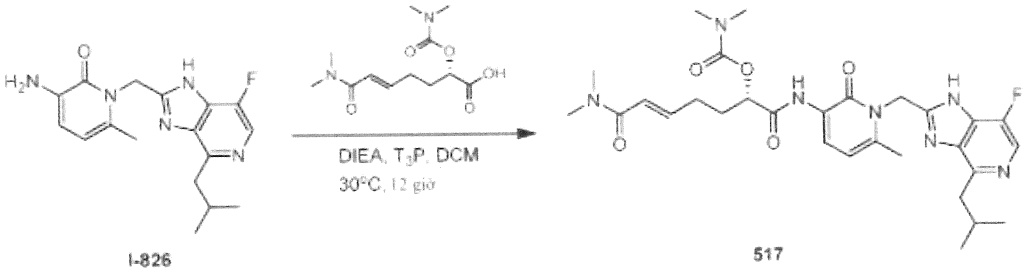


I-826 516

Hỗn hợp của 3-amino-1-[(7-flo-4-isobutyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)metyl]-6-metyl-pyridin-2-on (I-826) (100 mg, 303,61 umol, 1 đương lượng) trong DCM (3 mL) được bổ sung DIEA (117,72 mg, 910,83 umol, 158,65 uL, 3 đương lượng), axit (E,2S)-7-

(dimetylamino)-2-(metoxycarbonylamino)-7-oxo-hept-5-enoic (I-9) (78,41 mg, 303,61 umol, 1 đương lượng) và T_3P (289,81 mg, 455,41 umol, 270,85 uL, độ tinh khiết 50%, 1,5 đương lượng) ở nhiệt độ 30°C. Sau đó, hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 30°C trong 12 giờ. Hỗn hợp được cô để thu được sản phẩm thô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được metyl-N-[(E,1S)-6-(dimetylamino)-1-[[1-[(7-flo-4-isobutyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)metyl]-6-metyl-2-oxo-3-pyridyl]carbamoyl]-6-oxo-hex-4-enyl]carbamat (Hợp chất 516) (56,8 mg, hiệu suất 32%) là chất rắn màu trắng ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,88 (br d, J=5,73 Hz, 6 H) 1,63 - 1,75 (m, 1 H) 1,86 (br d, J=7,06 Hz, 1 H) 2,12 - 2,25 (m, 3 H) 2,41 (s, 3 H) 2,79 - 2,86 (m, 5 H) 2,96 (s, 3 H) 3,52 (s, 3 H) 4,09 - 4,18 (m, 1 H) 5,51 (s, 2 H) 6,25 (d, J=7,72 Hz, 1 H) 6,35 (d, J=15,21 Hz, 1 H) 6,52 - 6,63 (m, 1 H) 7,68 (br d, J=7,50 Hz, 1 H) 8,12 (d, J=1,76 Hz, 1 H) 8,15 (d, J=7,50 Hz, 1 H) 9,13 (s, 1 H) 13,35 (br s, 1 H). LCMS m/z 570,2 $(M+1)^+$.

Ví dụ 92:

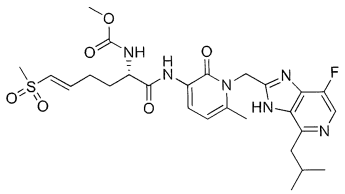


I-826 517

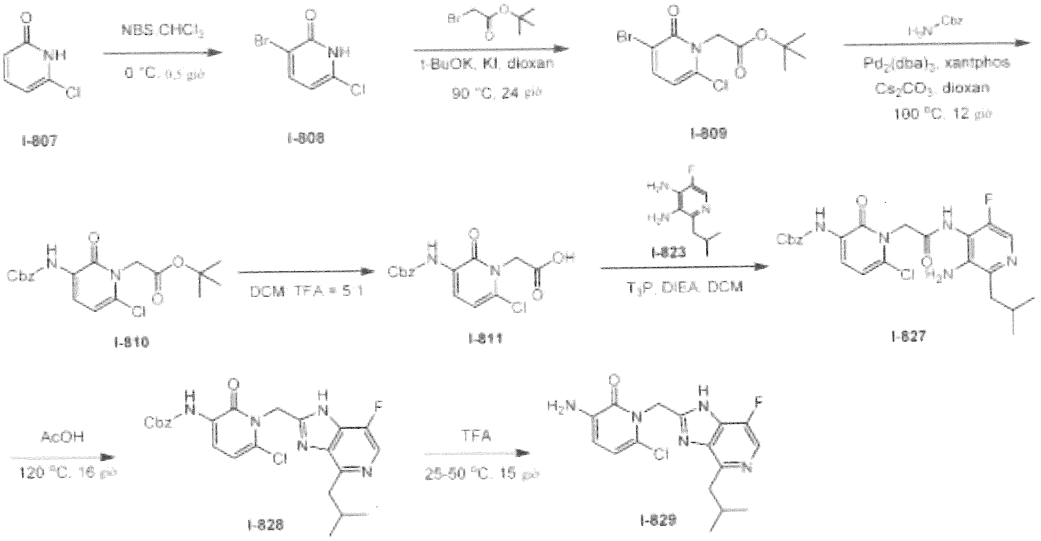
Hỗn hợp của 3-amino-1-[(7-flo-4-isobutyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)metyl]-6-metyl-pyridin-2-on (I-826) (70 mg, 212,53 umol, 1 đương lượng) trong DCM (3 mL) được bổ sung DIEA (82,40 mg, 637,58 umol, 111,05 uL, 3 đương lượng), axit (E,2S)-7-(dimetylamino)-2-(dimetylcarbamoyloxy)-7-oxo-hept-5-enoic (I-37) (57,87 mg, 212,53 umol, 1 đương lượng) và T_3P (202,86 mg, 318,79 umol, 189,59 uL, độ tinh khiết 50%, 1,5 đương lượng) ở nhiệt độ 20°C. Sau khi bổ sung, hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 2 giờ. Hỗn hợp được cô để thu được sản phẩm thô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được [(E,1S)-6-(dimetylamino)-1-[[1-[(7-flo-4-

isobutyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)metyl]-6-metyl-2-oxo-3-pyridyl]carbamoyl]-6-oxo-hex-4-enyl] N,N-dimetylcarbamat (Hợp chất 517) (45,8 mg, hiệu suất 36%) là chất rắn màu trắng. LCMS m/z 584,2 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,88 (br d, J=5,07 Hz, 6 H) 1,84 - 1,99 (m, 2 H) 2,11 - 2,28 (m, 3 H) 2,41 (s, 3 H) 2,76 - 2,88 (m, 8 H) 2,89 - 3,01 (m, 6 H) 5,05 (dd, J=7,39, 4,74 Hz, 1 H) 5,52 (s, 2 H) 6,27 (d, J=7,72 Hz, 1 H) 6,36 (d, J=15,21 Hz, 1 H) 6,54 - 6,68 (m, 1 H) 8,07 - 8,18 (m, 2 H) 9,15 (s, 1 H) 13,37 (br s, 1 H)

Hợp chất sau được điều chế theo các quy trình được mô tả trong ví dụ 92 sử dụng các hợp chất trung gian thích hợp.

Hợp chất	Công thức cấu trúc	Dữ liệu mô tả đặc trưng
561		LCMS m/z 577,2 $(M+1)^+$

Tổng hợp hợp chất trung gian I-829:



Hỗn hợp của 6-clo-1H-pyridin-2-on (20 g, 154,39 mmol) trong $CHCl_3$ (250 mL) được bổ sung NBS (27,48 g, 154,39 mmol) ở nhiệt độ 0°C và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 0,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được 3-bromo-6-clo-1H-pyridin-2-on (I-808) (3,25 g, hiệu suất 10%) là chất rắn màu xanh. LCMS m/z 210,0 $(M+1)^+$.

Hỗn hợp của 3-bromo-6-clo-1H-pyridin-2-on (2,75 g, 13,19 mmol), tert-butyl 2-bromoaxetat (6,43 g, 32,98 mmol, 4,87 mL), t-BuOK (2,22 g, 19,79 mmol), KI (219,01 mg, 1,32 mmol) trong dioxan (30 mL) được khuấy ở nhiệt độ 90°C trong 24 giờ. Hỗn hợp được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ dioxan, phần còn lại được bổ sung dung dịch nước NH_4Cl bão hòa 50 mL, sau đó, được chiết bằng EtOAc (30 mL * 2), pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối 50 mL, sau đó, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh silicagel để thu được tert-butyl 2-(3-bromo-6-clo-2-oxo-1-pyridyl)axetat (I-809) (3 g, 9,30 mmol, 70,hiệu suất 49%) là dầu màu vàng.

Hỗn hợp của tert-butyl 2-(3-bromo-6-clo-2-oxo-1-pyridyl)axetat (3,32 g, 10,29 mmol), benzyl carbamat (1,56 g, 10,29 mmol), Cs_2CO_3 (6,71 g, 20,58 mmol), Xantphos

(357,31 mg, 617,52 umol) và $Pd_2(dba)_3$ (282,74 mg, 308,76 umol) trong dioxan (40 mL) được khử khí và được làm sạch bằng N_2 trong 3 lần, và sau đó, hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong 12 giờ trong môi trường khí N_2. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (SiO_2) để thu được tert-butyl 2-[3-(benzyloxycarbonylamino)-6-clo-2-oxo-1-pyridyl]axetat (I-810) (1,6 g, hiệu suất 40%) là chất rắn màu vàng nhạt. LCMS m/z 415,2 $(M+23)^+$.

Dung dịch của tert-butyl 2-[3-(benzyloxycarbonylamino)-6-clo-2-oxo-1-pyridyl]axetat (0,9 g, 2,29 mmol) trong DCM (10 mL) được bổ sung TFA (2 mL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 3,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để thu được axit 2-[3-(benzyloxycarbonylamino)-6-clo-2-oxo-1-pyridyl]axetic (I-811) (0,9 g) là chất rắn màu vàng. LCMS m/z 336,7 $(M+1)^+$.

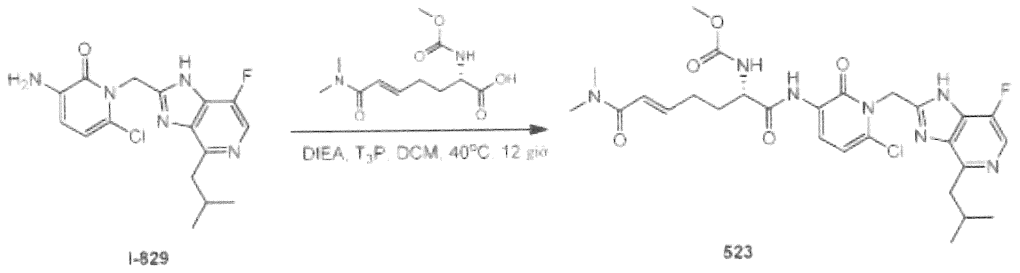
Hỗn hợp của axit 2-[3-(benzyloxycarbonylamino)-6-clo-2-oxo-1-pyridyl]axetic (I-811) (0,5 g, 1,48 mmol), 5-flo-2-isobutyl-pyridin-3,4-diamin (I-823) (272,07 mg, 1,48 mmol), DIEA (1,92 g, 14,85 mmol, 2,59 mL) trong DCM (8 mL) được bổ sung T_3P (2,36 g, 3,71 mmol, 2,21 mL, độ tinh khiết 50%) ở nhiệt độ 0°C và sau đó, hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 12 giờ. Hỗn hợp được bổ sung nước 0,1 mL và sau đó, được cô trong chân không để thu được benzyl N-[1-[2-[(3-amino-5-flo-2-isobutyl-4-pyridyl)amino]-2-oxo-etyl]-6-clo-2-oxo-3-pyridyl]carbamat (I-827) (2 g) là dầu màu vàng. LCMS m/z 502,2 $(M+1)^+$.

Hỗn hợp của benzyl N-[1-[2-[(3-amino-5-flo-2-isobutyl-4-pyridyl)amino]-2-oxo-etyl]-6-clo-2-oxo-3-pyridyl]carbamat (2 g, 3,98 mmol) trong AcOH (22 mL) được khuấy ở nhiệt độ 130°C trong 29,5 giờ. Hỗn hợp được cô trong chân không để thu được dầu. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được benzyl N-[6-clo-1-[(7-flo-4-isobutyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)metyl]-2-oxo-3-pyridyl]carbamat (I-828) (250 mg, hiệu suất 13%) là chất rắn màu vàng da cam. LCMS m/z 484,1 $(M+1)^+$.

Hỗn hợp của benzyl N-[6-clo-1-[(7-flo-4-isobutyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)metyl]-2-oxo-3-pyridyl]carbamat (250 mg, 516,61 umol) trong TFA (4,5 mL) được

khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 23 giờ. Phản ứng được rót vào trong nước đá dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa 20 mL, sau đó, hỗn hợp được bổ sung NaOH (dạng rắn) cho tới khi độ pH~8, hỗn hợp được chiết bằng DCM (10 mL * 2), pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối 15 mL, sau đó, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm để thu được 3-amino-6-clo-1-[(7-flo-4-isobutyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)metyl]pyridin-2-on (I-829) (240 mg) là gôm màu xanh. LCMS m/z 350,1 $(M+1)^+$.

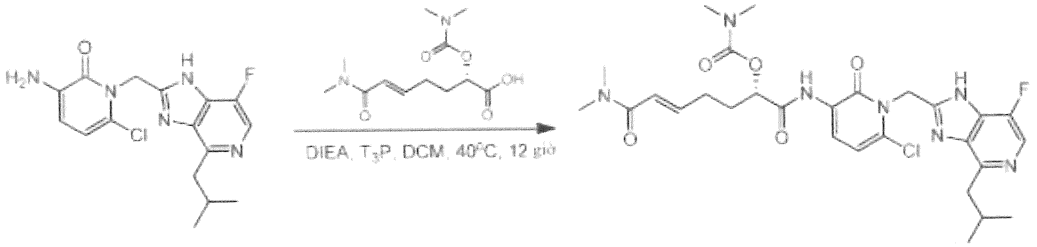
Ví dụ 93:



I-829 523

Hỗn hợp của 3-amino-6-clo-1-[(7-flo-4-isobutyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)metyl]pyridin-2-on (I-829) (120 mg, 343,06 umol), axit (E,2S)-7-(dimetylamino)-2-(metoxycarbonylamino)-7-oxo-hept-5-enoic (I-9) (88,60 mg, 343,06 umol), DIEA (88,68 mg, 686,13 umol, 119,51 uL) trong DCM (3 mL) được bổ sung T_3P (654,94 mg, 1,03 mmol, 612,09 uL, độ tinh khiết 50%) ở nhiệt độ 25°C, và sau đó, hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 40°C trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để thu được dầu. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được metyl N-[(E,1S)-1-[[6-clo-1-[(7-flo-4-isobutyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)metyl]-2-oxo-3-pyridyl]carbamoyl]-6-(dimetylamino)-6-oxo-hex-4-enyl]carbamat (Hợp chất 523) (48,6 mg, 23,hiệu suất 29%) là chất rắn màu trắng. LCMS m/z 590,2 $(M+1)^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,35 - 13,60 (m, 1 H) 9,37 (br s, 1 H) 8,28 (d, J=8,07 Hz, 1 H) 8,16 (br s, 1 H) 7,71 (br d, J=7,70 Hz, 1 H) 6,57 - 6,67 (m, 2 H) 6,38 (d, J=15,04 Hz, 1 H) 5,70 (s, 2 H) 4,25 (br s, 1 H) 3,55 (s, 3 H) 3,00 (s, 3 H) 2,83 - 2,88 (m, 5 H) 2,23 (dq, J=15,24, 7,51 Hz, 3 H) 1,68 - 1,92 (m, 2 H) 0,91 (br d, J=5,99 Hz, 6 H).

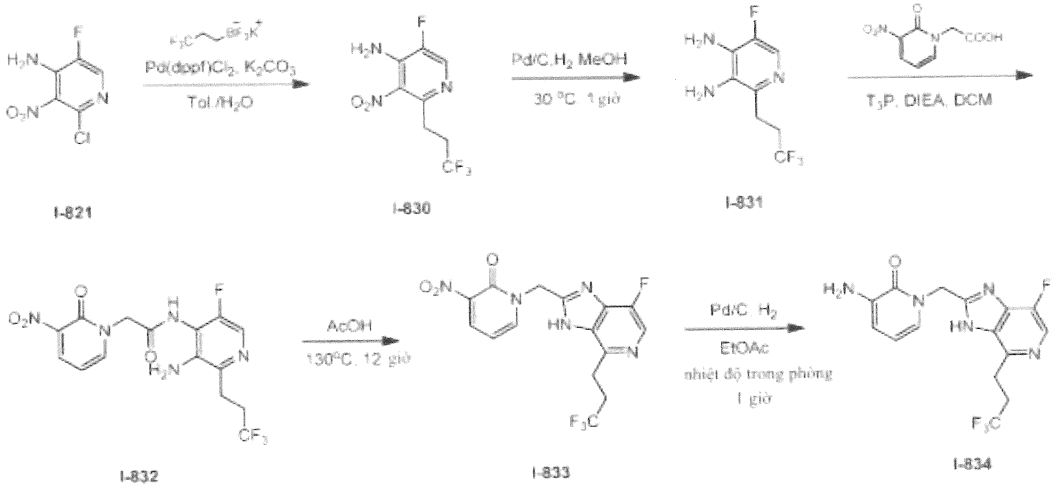
Ví dụ 94:



I-829 524

Hỗn hợp của 3-amino-6-clo-1-[(7-flo-4-isobutyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)metyl]pyridin-2-on (I-829) (120 mg, 343,06 umol), axit (E,2S)-7-(dimetylamino)-2-(dimetylcarbamoyloxy)-7-oxo-hept-5-enoic (I-37) (93,41 mg, 343,06 umol), DIEA (88,68 mg, 686,12 umol, 119,51 uL) trong DCM (3 mL) được bổ sung T_3P (654,94 mg, 1,03 mmol, 612,09 uL, độ tinh khiết 50%) ở nhiệt độ 25°C, và sau đó, hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 40°C trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để thu được dầu. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được [(E,1S)-1-[[6-clo-1-[(7-flo-4-isobutyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)metyl]-2-oxo-3-pyridyl]carbamoyl]-6-(dimetylamino)-6-oxo-hex-4-enyl] N,N-dimetylcarbamat (Hợp chất 524) (45,6 mg, hiệu suất 21%) là chất rắn màu trắng. LCMS m/z 604,2 $(M+1)^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,36 - 13,56 (m, 1 H) 9,38 - 9,48 (m, 1 H) 8,26 (d, J=8,19 Hz, 1 H) 8,12 - 8,20 (m, 1 H) 6,61 - 6,71 (m, 2 H) 6,40 (d, J=15,04 Hz, 1 H) 5,70 (s, 2 H) 5,11 (br dd, J=7,15, 4,58 Hz, 1 H) 2,90 - 3,01 (m, 6 H) 2,78 - 2,89 (m, 8 H) 2,12 - 2,36 (m, 3 H) 1,88 - 2,01 (m, 2 H) 0,83 - 0,94 (m, 6 H).

Tổng hợp hợp chất trung gian I-834:



Hai phản ứng được thực hiện song song: $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ (59,7 mg, 73,1 umol, 0,1 đương lượng) được bổ sung vào hỗn hợp của 2-clo-5-flo-3-nitro-pyridin-4-amin (140 mg, 731 umol, 1 đương lượng), kali hydrua;triflo(3,3,3-triflopropyl)boron (209 mg, 1,02 mmol, 1,4 đương lượng) và K_2CO_3 (252 mg, 1,83 mmol, 2,5 đương lượng) trong toluen/H_2O(10:1) (4 mL) trong môi trường khí N_2. Sau đó, hỗn hợp được gia nhiệt đến 110°C trong 12 giờ. Hai phản ứng được kết hợp và xử lý cùng nhau. Hỗn hợp được lọc và dịch lọc được chiết thành EtOAc(30 mL) và nước (30 mL), lớp hữu cơ được cô để thu được sản phẩm thô. Phần còn lại được tinh chế bằng cột (SiO_2) để thu được 5-flo-3-nitro-2-(3,3,3-triflopropyl)pyridin-4-amin (I-830) (340 mg, 1,34 mmol, hiệu suất 91,9%) là dầu màu vàng.

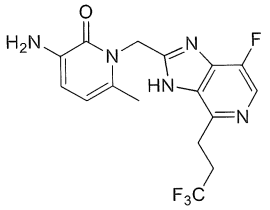
Dung dịch của 5-flo-3-nitro-2-(3,3,3-triflopropyl)pyridin-4-amin (0,63 g, 2,49 mmol, 1 đương lượng) trong EtOAc (30 mL) được bổ sung Pd/C (200 mg, độ tinh khiết 10%) trong môi trường khí N_2. Huyền phù được khử khí trong chân không và được làm sạch bằng H_2 nhiều lần. Hỗn hợp được khuấy trong môi trường khí H_2 (15 psi) ở nhiệt độ 25°C trong 20 phút. Hỗn hợp phản ứng được lọc và dịch lọc được cô. Sản phẩm thô 5-flo-2-(3,3,3-triflopropyl)pyridin-3,4-diamin (I-831) (560 mg) được sử dụng trong bước tiếp theo không cần tinh chế thêm là chất rắn màu vàng.

T_3P (556 mg, 874 umol, độ tinh khiết 50%, 1,5 đương lượng) được bổ sung dung dịch của 5-flo-2-(3,3,3-triflopropyl)pyridin-3,4-diamin (130 mg, 583 umol, 1 đương lượng) và axit 2-(3-nitro-2-oxo-1-pyridyl)axetic (150 mg, 757 umol, 1,3 đương lượng) trong DCM (3 mL) ở nhiệt độ 25°C, sau đó, hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 40°C trong 12 giờ. Dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa (10 mL) được bổ sung vào hỗn hợp, hỗn hợp được chiết bằng EtOAc (30 mL*2), Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (20 mL), làm khô trên Na_2SO_4 và được lọc. Dịch lọc được cô dưới áp suất giảm để thu được phần còn lại. Sản phẩm thô N-[3-amino-5-flo-2- (3,3,3-triflopropyl)-4-pyridyl]-2-(3-nitro-2-oxo-1-pyridyl)axetamit (I-832) (235 mg) được sử dụng trong bước tiếp theo không cần tinh chế thêm là chất rắn màu vàng. LCMS m/z 404,0 $(M+1)^+$.

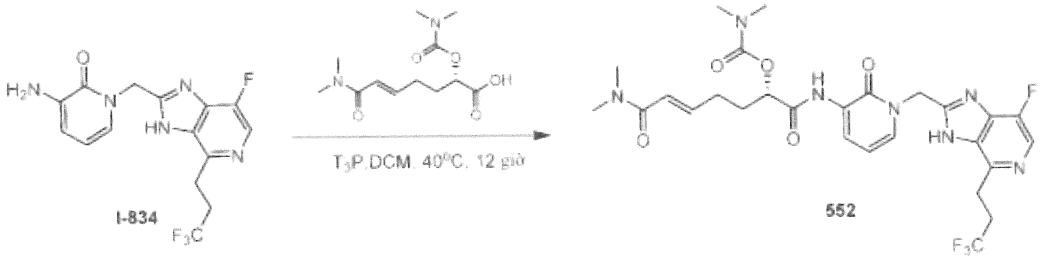
Dung dịch của N-[3-amino-5-flo-2-(3,3,3-triflopropyl)-4-pyridyl]-2-(3-nitro -2-oxo-1-pyridyl)axetamit (230 mg, 570 umol, 1 đương lượng) trong HOAc (3 mL) được gia nhiệt đến 120°C trong 12 giờ. Hỗn hợp được cô để loại bỏ HOAc. Dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa (30 mL) được bổ sung vào hỗn hợp, hỗn hợp được chiết bằng EtOAc(30 mL*2). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (20 mL), làm khô trên Na_2SO_4 và được lọc. Dịch lọc được cô dưới áp suất giảm để thu được 1-[[7-flo-4-(3,3,3-triflopropyl)-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-2 -yl]metyl]-3-nitro-pyridin-2-on (I-833) (191 mg) là chất rắn màu trắng. LCMS m/z 386,0 $(M+1)^+$.

Dung dịch của 1-[[7-flo-4-(3,3,3-triflopropyl)-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl] metyl]-3-nitro-pyridin-2-on (190 mg, 493 umol, 1 đương lượng) trong EtOAc (20 mL) được bổ sung Pd/C (100 mg, độ tinh khiết 10%) trong môi trường khí N_2. Huyền phù được khử khí trong chân không và được làm sạch bằng H_2 nhiều lần. Hỗn hợp được khuấy trong môi trường khí H_2 (15psi) ở nhiệt độ 25°C trong 15 phút. Hỗn hợp được lọc và dịch lọc được cô để thu được 3-amino-1-[[7-flo-4-(3,3,3-triflopropyl)-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]metyl]pyridin-2-on (I-834) (144 mg) là chất rắn màu trắng. LCMS m/z 356,0 $(M+1)^+$.

Hợp chất trung gian sau được điều chế theo các quy trình được mô tả trong quy trình tổng hợp I-834 sử dụng các chất phản ứng thích hợp.

Hợp chất	Công thức cấu trúc	Dữ liệu mô tả đặc trưng
I-835		LCMS m/z 370,2 $(M+H)^+$

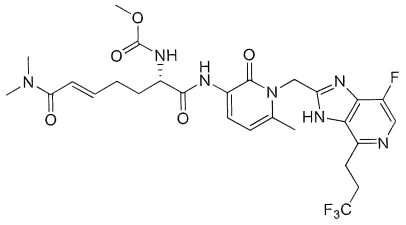
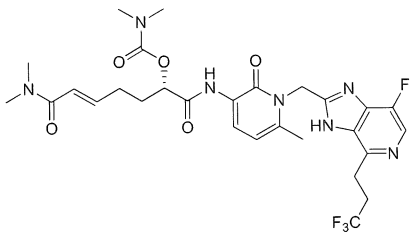
Ví dụ 95:



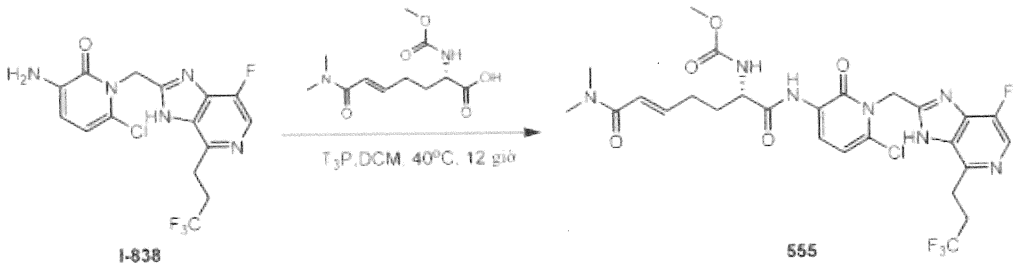
Hợp chất 552 được điều chế theo các quy trình trong ví dụ 70 sử dụng các hợp chất trung gian thích hợp. LCMS m/z 610,2 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,30 (s, 1 H) 8,14 - 8,33 (m, 2 H) 7,62 (dd, *J*=6,95, 1,65 Hz, 1 H) 6,55 - 6,71 (m, 1 H) 6,32 - 6,45 (m, 2 H) 5,48 (s, 2 H) 5,07 (dd, *J*=7,50, 4,63 Hz, 1 H) 3,23 - 3,28 (m, 2 H) 2,89 - 3,01 (m, 6 H) 2,74 - 2,88 (m, 8 H) 2,27 (q, *J*=6,76 Hz, 2 H) 1,85 - 2,00 (m, 2 H).

Các hợp chất sau được điều chế theo các quy trình được mô tả trong ví dụ tổng hợp 95 sử dụng các hợp chất trung gian thích hợp.

Hợp chất	Công thức cấu trúc	Dữ liệu mô tả đặc trưng

556		LCMS m/z 610,2 $(M+1)^+$
557		LCMS m/z 624,2 $(M+1)^+$

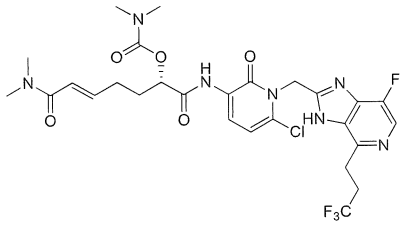
Ví dụ 96:



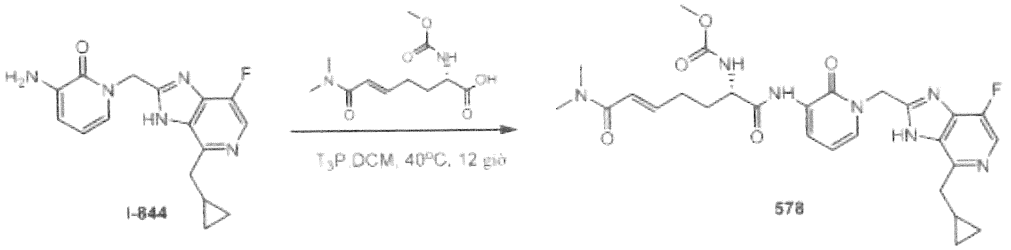
Hợp chất 555 được điều chế theo các quy trình trong ví dụ 95 sử dụng các hợp chất trung gian thích hợp. LCMS m/z 630,2 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,37 - 13,75 (m, 1 H) 9,38 (s, 1 H) 8,27 (d, *J*=7,94 Hz, 1 H) 8,19 (d, *J*=2,20 Hz, 1 H) 7,72 (br d, *J*=7,72 Hz, 1 H) 6,55 - 6,69 (m, 2 H) 6,37 (d, *J*=15,21 Hz, 1 H) 5,70 (s, 2 H) 4,18 - 4,29 (m, 1 H) 3,54 (s, 3 H) 3,21 - 3,28 (m, 2 H) 2,99 (s, 3 H) 2,75 - 2,88 (m, 5 H) 2,14 - 2,30 (m, 2 H) 1,81 - 1,93 (m, 1 H) 1,64 - 1,79 (m, 1 H).

Hợp chất sau được điều chế theo các quy trình được mô tả trong ví dụ tổng hợp 96 sử dụng các hợp chất trung gian thích hợp.

Hợp chất	Công thức cấu trúc	Dữ liệu mô tả đặc trưng

562		LCMS m/z 644,2 $(M+1)^+$

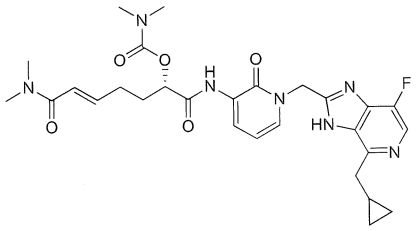
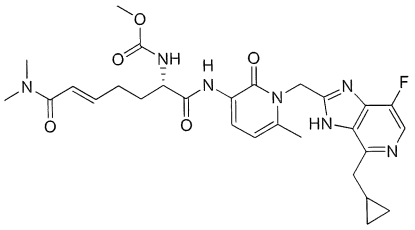
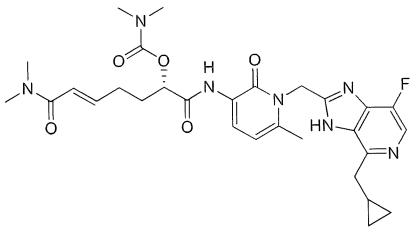
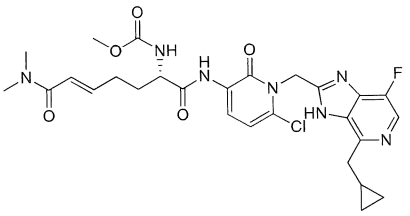
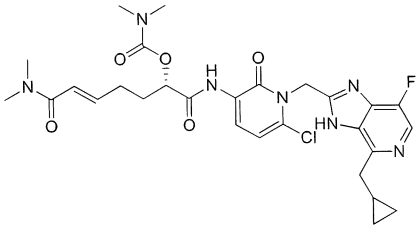
Ví dụ 97:



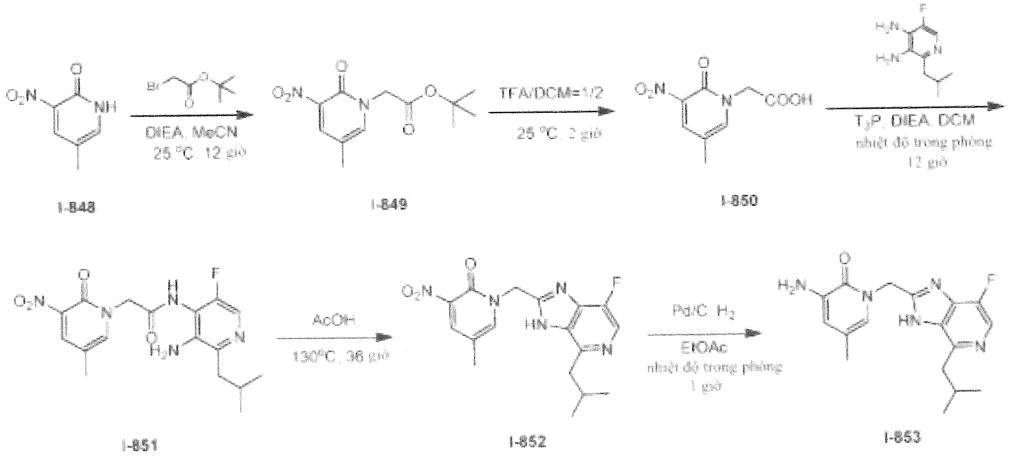
Hợp chất 578 được điều chế theo các quy trình trong ví dụ 88 sử dụng các hợp chất trung gian thích hợp. LCMS m/z 554,3 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,42 (br s, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,27 (d, J=7,3 Hz, 1H), 8,15 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,73 (br d, J=7,7 Hz, 1H), 7,61 (br d, J=6,6 Hz, 1H), 6,64 - 6,55 (m, 1H), 6,41 - 6,33 (m, 2H), 5,45 (s, 2H), 4,22 - 4,14 (m, 1H), 3,53 (s, 3H), 2,98 (s, 3H), 2,89 (d, J=7,1 Hz, 2H), 2,83 (s, 3H), 2,22 (q, J=7,5, 14,8 Hz, 2H), 1,93 - 1,81 (m, 1H), 1,78 - 1,64 (m, 1H), 1,26 - 1,12 (m, 1H), 0,42 (br d, J=7,5 Hz, 2H), 0,25 (br d, J=4,4 Hz, 2H).

Các hợp chất sau được điều chế theo các quy trình được mô tả trong ví dụ 97 sử dụng các hợp chất trung gian thích hợp.

Hợp chất	Công thức cấu trúc	Dữ liệu mô tả đặc trưng

579		LCMS m/z 568,3 $(M+1)^+$
596		LCMS m/z 568,2 $(M+1)^+$
597		LCMS m/z 582,2 $(M+1)^+$
594		LCMS m/z 588,3$(M+1)^+$
595		LCMS m/z 602,3 $(M+1)^+$

Tổng hợp hợp chất trung gian I-853:



I-848 I-849 I-850 I-851 I-852 I-853

Dung dịch của 5-metyl-3-nitro-1H-pyridin-2-on (1 g, 6,49 mmol) trong ACN (15 mL) được bổ sung DIEA (1,68 g, 12,98 mmol, 2,26 mL) và tert-butyl 2-bromoaxetat (2,53 g, 12,98 mmol, 1,92 mL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (SiO_2) để thu được tert-butyl 2-(5-metyl-3-nitro-2-oxo-1-pyridyl)axetat (I-849) (1,53 g, hiệu suất 88%) là chất rắn màu vàng. LCMS m/z 269,2 $(M+1)^+$.

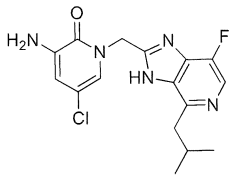
Hỗn hợp của tert-butyl 2-(5-metyl-3-nitro-2-oxo-1-pyridyl)axetat (1,6 g, 5,96 mmol) trong DCM (12 mL) được bổ sung TFA (6 mL) ở nhiệt độ 0°C, và sau đó, hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ DCM. Phần còn lại được pha loãng bằng (ete dầu hỏa/etyl axetat=10:1) 30 mL và sau đó, hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 10 phút. Sau đó, hỗn hợp được lọc và bánh lọc được cô dưới áp suất giảm để thu được chất rắn màu vàng. Hợp chất axit 2-(5-metyl-3-nitro-2-oxo-1-pyridyl)axetic (I-850) (1,3 g) thu được là chất rắn màu vàng. LCMS m/z 213,1 $(M+1)^+$.

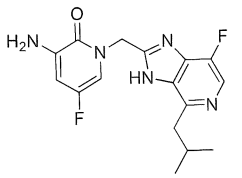
Dung dịch của 2-(5-metyl-3-nitro-2-oxo-1-pyridyl)axetic acid (0,3 g, 1,41 mmol) và 5-flo-2-isobutyl-pyridin-3,4-diamin (297,95 mg, 1,63 mmol) trong DCM (6 mL) được bổ sung DIEA (365,51 mg, 2,83 mmol, 492,60 uL) và T_3P (1,35 g, 2,12 mmol, 1,26 mL, độ tinh khiết 50%) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 40°C trong 12 giờ. Hỗn hợp được cô dưới áp suất giảm để thu được N-(3-amino-5-flo-2-isobutyl-4-pyridyl)-2-(5-metyl-3-nitro-2-oxo-1-pyridyl)axetamit thô (I-851) (2,1 g) là dầu màu vàng. LCMS m/z 378,2 $(M+1)^+$.

Dung môi AcOH (20 mL) được bổ sung N-(3-amino-5-flo-2-isobutyl-4-pyridyl)-2-(5-metyl-3-nitro-2-oxo-1-pyridyl)axetamit (2,1 g, 5,56 mmol) ở nhiệt độ 25°C. Sau đó, hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 130°C trong 36 giờ. Hỗn hợp được cô dưới áp suất giảm để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được 1-[(7-flo-4-isobutyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)metyl]-5-metyl-3-nitro-pyridin-2-on (I-852) (200 mg, hiệu suất 10%) là chất rắn màu vàng. LCMS m/z 360,2 $(M+1)^+$.

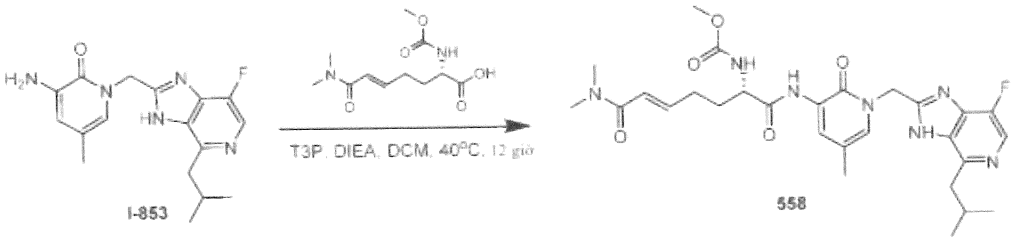
Hỗn hợp của 1-[(7-flo-4-isobutyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)metyl]-5-metyl-3-nitro-pyridin-2-on (180 mg, 500,90 umol), Pd/C (0,14 g, độ tinh khiết 10%) trong EtOAc (15 mL) được khử khí và được làm sạch bằng H_2 trong 3 lần, và sau đó, hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 1 giờ trong môi trường khí H_2 (15Psi). Hỗn hợp được lọc và dịch lọc được cô để thu được sản phẩm thô. Hợp chất 3-amino-1-[(7-flo-4-isobutyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)metyl]-5-metyl-pyridin-2-on (I-853) (200 mg) thu được là dầu màu vàng. LCMS m/z 330,2 $(M+1)^+$.

Các hợp chất trung gian sau được điều chế theo các quy trình được mô tả trong quy trình tổng hợp I-853 sử dụng các chất phản ứng thích hợp.

Hợp chất	Công thức cấu trúc	Dữ liệu mô tả đặc trưng
I-854		LCMS m/z 350,2 $(M+H)^+$

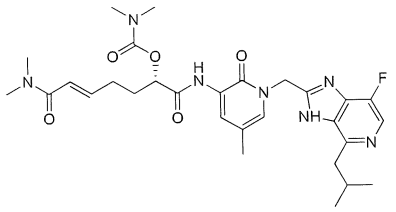
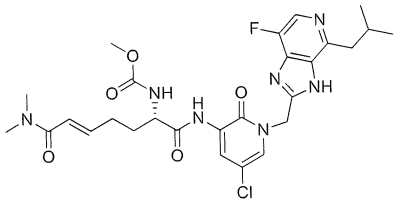
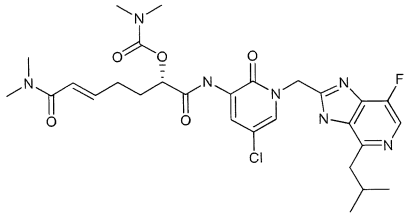
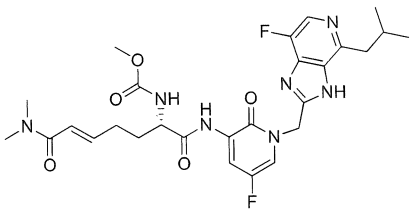
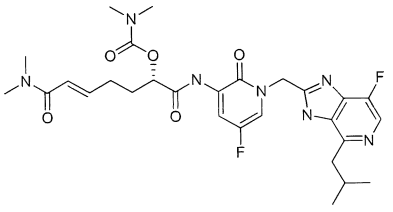
I-855		LCMS m/z 334,2 $(M+H)^+$

Ví dụ 98:

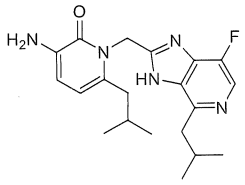
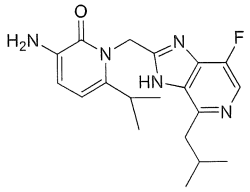
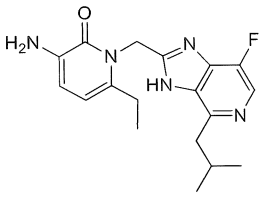
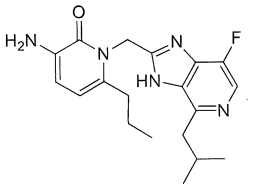
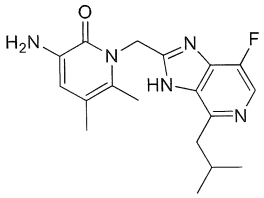


Dung dịch của axit (E,2S)-7-(dimetylamino)-2-(metoxycarbonylamino)-7-oxo-hept-5-enoic (86,25 mg, 333,97 umol) và 3-amino-1-[(7-flo-4-isobutyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)metyl]-5-metyl-pyridin-2-on (100 mg, 303,61 umol) trong DCM (3 mL) được bổ sung DIEA (58,86 mg, 455,41 umol, 79,32 uL) và T_3P (289,81 mg, 455,41 umol, 270,85 uL, độ tinh khiết 50%) ở nhiệt độ 25°C. Sau đó, hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 40°C trong 12 giờ. Hỗn hợp được cô dưới áp suất giảm để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được metyl N-[(E,1S)-6-(dimetylamino)-1-[[1-[(7-flo-4-isobutyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)metyl]-5-metyl-2-oxo-3-pyridyl]carbamoyl]-6-oxo-hex-4-enyl]carbamat (42,3 mg, hiệu suất 24%) là chất rắn màu trắng. LCMS m/z 570,4 $(M+1)^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,30 - 13,44 (m, 1 H) 9,19 (s, 1 H) 8,17 (d, *J*=2,19 Hz, 1 H) 8,18 (s, 1 H) 7,66 (s, 1 H) 7,33 - 7,42 (m, 1 H) 6,53 - 6,62 (m, 1 H) 6,30 - 6,39 (m, 1 H) 5,41 (s, 2 H) 4,09 - 4,19 (m, 1 H) 3,45 - 3,55 (m, 3 H) 2,94 - 2,97 (m, 3 H) 2,83 - 2,87 (m, 2 H) 2,80 - 2,83 (m, 3 H) 2,14 - 2,25 (m, 3 H) 2,08 (s, 3 H) 1,66 - 1,87 (m, 2 H) 0,87 (br d, *J*=5,70 Hz, 6 H).

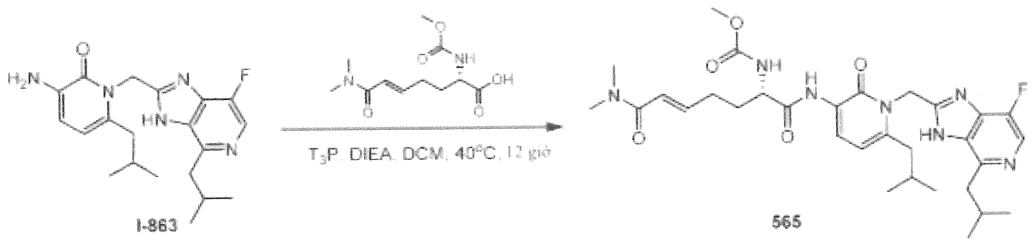
Các hợp chất sau được điều chế theo các quy trình được mô tả trong ví dụ 98 sử dụng các hợp chất trung gian thích hợp.

Hợp chất	Công thức cấu trúc	Dữ liệu mô tả đặc trưng
559		LCMS m/z 584,4 $(M+1)^+$
574		LCMS m/z 590,2 $(M+1)^+$
586		LCMS m/z 604,3 $(M+1)^+$
575		LCMS m/z 574,2 $(M+1)^+$
587		LCMS m/z 588,3 $(M+1)^+$

Các hợp chất trung gian sau được điều chế theo các quy trình được mô tả trong quy trình tổng hợp I-65 sử dụng các chất phản ứng thích hợp.

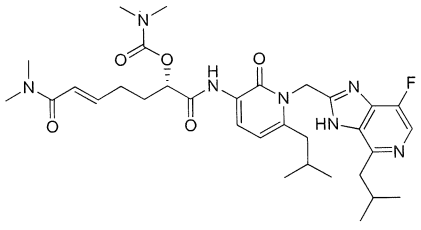
Hợp chất	Công thức cấu trúc	Dữ liệu mô tả đặc trưng
I-863		LCMS m/z 372,3 $(M+H)^+$
I-864		LCMS m/z 358,2 $(M+H)^+$
I-865		LCMS m/z 344,2 $(M+H)^+$
I-866		LCMS m/z 358,2 $(M+H)^+$
I-867		LCMS m/z 344,2 $(M+H)^+$

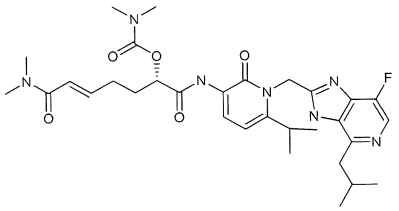
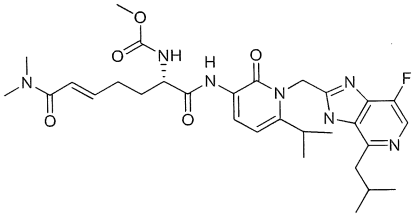
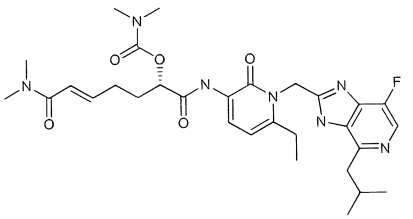
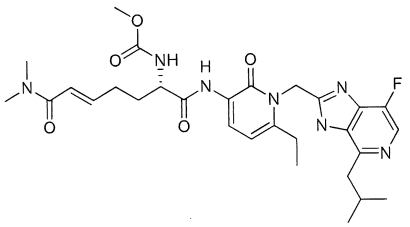
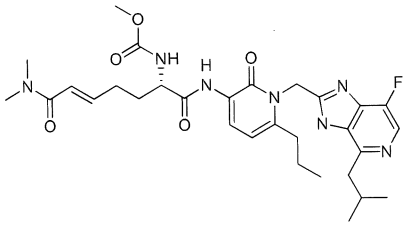
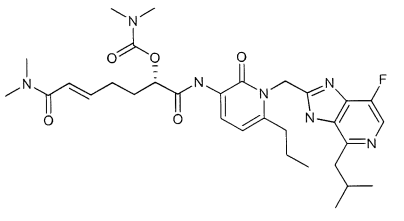
Ví dụ 99:

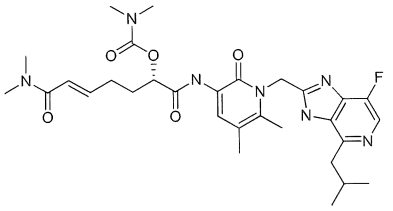
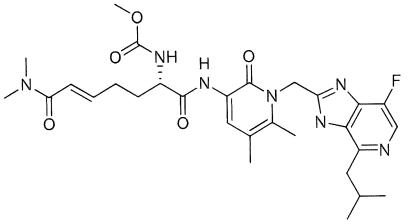


Hợp chất 565 được điều chế theo các quy trình trong ví dụ 98 sử dụng các hợp chất trung gian thích hợp. LCMS m/z 612,4 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,33 - 13,54 (m, 1 H) 9,17 (br s, 1 H) 8,18 (d, J=7,72 Hz, 1 H) 8,09 - 8,15 (m, 1 H) 7,69 (br d, J=7,50 Hz, 1 H) 6,53 - 6,62 (m, 1 H) 6,34 (d, J=14,99 Hz, 1 H) 6,22 (d, J=7,72 Hz, 1 H) 5,46 (br s, 2 H) 4,09 - 4,17 (m, 1 H) 3,51 (s, 3 H) 2,96 (s, 3 H) 2,79 - 2,86 (m, 5 H) 2,58 (br d, J=6,84 Hz, 2 H) 2,10 - 2,27 (m, 3 H) 1,85 (br dd, J=13,12, 6,73 Hz, 2 H) 1,62 - 1,73 (m, 1 H) 0,79 - 0,91 (m, 12 H).

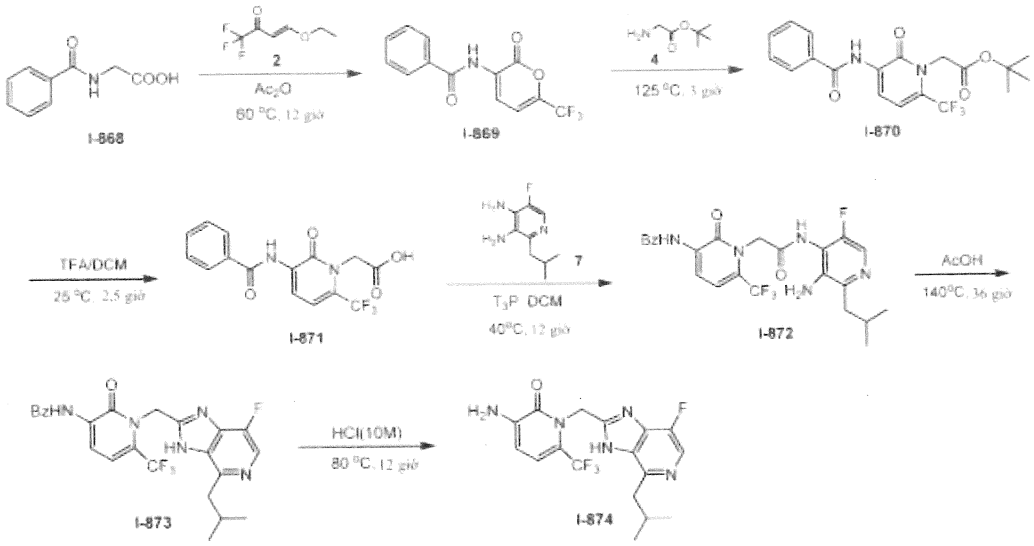
Các hợp chất sau được điều chế theo các quy trình được mô tả trong ví dụ 99 sử dụng các hợp chất trung gian thích hợp.

Hợp chất	Công thức cấu trúc	Dữ liệu mô tả đặc trưng
566		LCMS m/z 626,4 $(M+1)^+$

569		LCMS m/z 582,2 $(M+1)^+$
573		LCMS m/z 598,3 $(M+1)^+$
572		LCMS m/z 598,4 $(M+1)^+$
571		LCMS m/z 584,3 $(M+1)^+$
582		LCMS m/z 598,3 $(M+1)^+$
598		LCMS m/z 612,3 $(M+1)^+$

568		LCMS m/z 598,1 $(M+1)^+$
570		LCMS m/z 584,3 $(M+1)^+$

Tổng hợp hợp chất trung gian I-874:



Dung dịch của axit 2-benzamidoaxetic (10 g, 55,8 mmol, 1 đương lượng) và (E)-4-etoxy-1,1,1-triflo-but-3-en-2-on (8,91 g, 53,0 mmol, 7,55 mL, 0,95 đương lượng) trong Ac_2O (100 mL) được gia nhiệt đến 60°C trong 14 giờ. Hỗn hợp được cô để loại bỏ Ac_2O. Sau đó, dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa (200 mL) được bổ sung vào hỗn hợp. Hỗn hợp được chiết bằng EtOAc (200 mL x 2). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (200

mL), làm khô trên Na_2SO_4 và được lọc. Dịch lọc được cô dưới áp suất giảm để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (SiO_2) để thu được N-[2-oxo-6-(triflometyl)pyran-3-yl]benzamit (I-869) (4,76 g, hiệu suất 30%) là chất rắn màu vàng.

Hỗn hợp của N-[2-oxo-6-(triflometyl)pyran-3-yl]benzamit (4,76 g, 16,8 mmol, 1 đương lượng) và tert-butyl 2-aminoaxetat (11,0 g, 84,0 mmol, 5 đương lượng) được gia nhiệt đến 125°C trong 12 giờ. Dung dịch NH_4Cl bão hòa (100 mL) được bổ sung vào hỗn hợp và sau đó, hỗn hợp được chiết bằng EtOAc (100 mL x 2). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (100 mL), làm khô trên Na_2SO_4 và được lọc. Dịch lọc được cô dưới áp suất giảm để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (SiO_2) để thu được tert-butyl 2-[3-benzamido-2-oxo-6-(triflometyl)-1-pyridyl]axetat (I-870) (2,9 g, hiệu suất 44%) là chất rắn màu trắng. LCMS m/z 397,1 $(M+1)^+$.

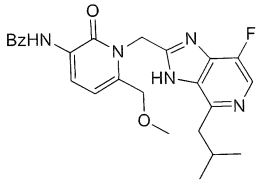
TFA (6,16 g, 54,0 mmol, 4 mL, 21,4 đương lượng) được bổ sung dung dịch của tert-butyl 2-[3-benzamido-2-oxo-6-(triflometyl)-1-pyridyl]axetat (1 g, 2,52 mmol, 1 đương lượng) trong DCM (8 mL) ở nhiệt độ 25°C. Hỗn hợp được khuấy trong 2,5 giờ. Hỗn hợp được cô để loại bỏ TFA và DCM để thu được chất rắn. Chất rắn được nghiền trong PE (10 mL), lọc và chất rắn được làm khô để thu được axit 2-[3-benzamido-2-oxo-6-(triflometyl)-1-pyridyl]axetic (I-871) (810 mg) là chất rắn màu trắng. LCMS m/z 340,9 $(M+1)^+$.

T_3P (1,56 g, 2,46 mmol, 1,46 mL, độ tinh khiết 50%, 1,5 đương lượng) được bổ sung dung dịch của 5-flo-2-isobutyl-pyridin-3,4-diamin (300 mg, 1,64 mmol, 1 đương lượng) và axit 2-[3-benzamido-2-oxo-6-(triflometyl)-1-pyridyl]axetic (557 mg, 1,64 mmol, 1 đương lượng) trong DCM (3 mL) ở nhiệt độ 25°C. Sau đó, hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 40°C trong 12 giờ. Dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa (10 mL) được bổ sung vào hỗn hợp với chất rắn màu trắng được kết tủa, lọc và bánh lọc được làm khô để thu được sản phẩm thô. Sản phẩm thô N-[1-[2-[(3-amino-5-flo-2-isobutyl-4-pyridyl)amino]-2-oxo-etyl]-2-oxo-6-(triflometyl)-3-pyridyl]benzamit (I-872) (1 g) được sử dụng trong bước tiếp theo không cần tinh chế thêm là chất rắn màu trắng. LCMS m/z 506,2 $(M+1)^+$.

Dung dịch của N-[1-[2-[(3-amino-5-flo-2-isobutyl-4-pyridyl)amino]-2-oxo-etyl]-2-

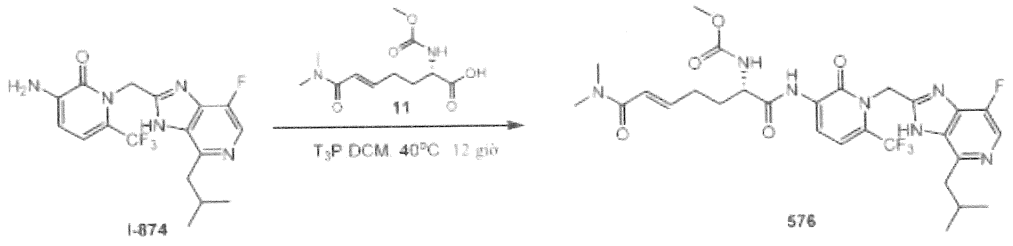
oxo-6-(triflometyl)-3-pyridyl]benzamit (700 mg, 1,38 mmol, 1 đương lượng) trong HOAc (7 mL) được gia nhiệt đến 140°C trong 36 giờ. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 140°C trong 24 nữa. Hỗn hợp được cô để loại bỏ HOAc, sau đó, dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa (50 mL) được bổ sung vào hỗn hợp, và được chiết bằng EtOAc(40 mL*2), lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối (40 mL), làm khô trên Na_2SO_4, và được cô để thu được N-[1-[(7-flo-4-isobutyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)metyl]-2-oxo-6-(triflometyl)-3-pyridyl]benzamit (I-873) (500 mg) là dầu màu nâu. LCMS m/z 488,1 $(M+1)^+$.

Hợp chất trung gian sau được điều chế theo các quy trình được mô tả trong quy trình tổng hợp I-873 sử dụng các chất phản ứng thích hợp.

Hợp chất	Công thức cấu trúc	Dữ liệu mô tả đặc trưng
I-875		LCMS m/z 464,2 $(M+H)^+$

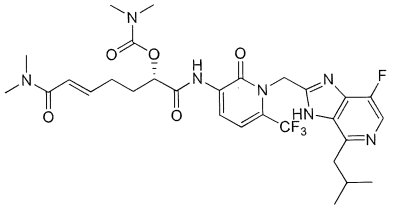
Dung dịch của N-[1-[(7-flo-4-isobutyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)metyl]-2-oxo-6-(triflometyl)-3-pyridyl]benzamit (500 mg, 1,03 mmol, 1 đương lượng) trong HCl (10M) (10 mL) được gia nhiệt đến 90°C trong 5 giờ. Hỗn hợp được cô để loại bỏ HCl, sau đó, $NaHCO_3$ (50 mL) được bổ sung vào hỗn hợp. Hỗn hợp được chiết bằng EtOAc (30 mL x 2). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (20 mL), làm khô trên Na_2SO_4 và được lọc. Dịch lọc được cô dưới áp suất giảm để thu được 3-amino-1-[(7-flo-4-isobutyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)metyl]-6-(triflometyl)pyridin-2-on (I-874) (383 mg) là dầu màu nâu. LCMS m/z 384,0 $(M+1)^+$.

Ví dụ 100:

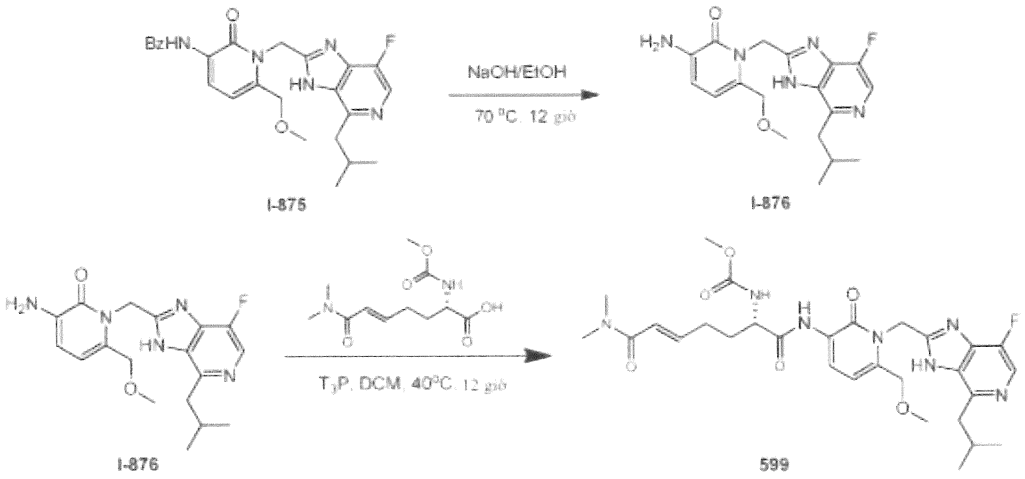


Hợp chất 576 được điều chế theo các quy trình trong ví dụ 70 sử dụng các hợp chất trung gian thích hợp. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,24 - 13,43 (m, 1 H) 9,67 (s, 1 H) 8,35 (d, *J*=7,95 Hz, 1 H) 8,10 - 8,20 (m, 1 H) 7,66 - 7,77 (m, 1 H) 7,12 (d, *J*=8,07 Hz, 1 H) 6,53 - 6,67 (m, 1 H) 6,36 (d, *J*=15,04 Hz, 1 H) 5,50 (br s, 2 H) 4,23 - 4,35 (m, 1 H) 3,53 (s, 3 H) 2,98 (s, 3 H) 2,75 - 2,89 (m, 5 H) 2,13 - 2,30 (m, 3 H) 1,67 - 1,90 (m, 2 H) 1,32 - 1,32 (m, 1 H) 0,77 - 0,96 (m, 6 H). LCMS m/z 624,3 $(M+1)^+$.

Hợp chất sau được điều chế theo các quy trình được mô tả trong ví dụ 100 sử dụng các hợp chất trung gian thích hợp.

Hợp chất	Công thức cấu trúc	Dữ liệu mô tả đặc trưng
577		LCMS m/z 638,3 $(M+1)^+$

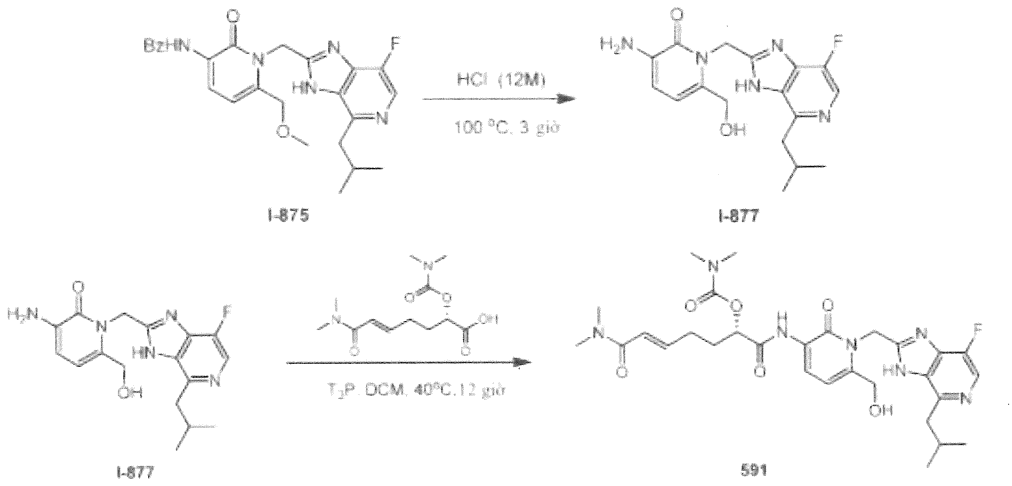
Ví dụ 101:



Dung dịch của N-[1-[(7-flo-4-isobutyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl) metyl]-6-(metoxymetyl)-2-oxo-3-pyridyl]benzamit (215 mg, 463,86 umol) trong EtOH (5 mL) được bổ sung NaOH (55,66 mg, 1,39 mmol) ở nhiệt độ 25°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 12 giờ. Phản ứng được bổ sung NaOH (37,11 mg), sau đó, hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 24 giờ. Phản ứng được cô để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp TLC điều chế (SiO_2) để thu được 3-amino-1-[(7-flo-4-isobutyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)metyl]- 6-(metoxymetyl)pyridin-2-on (I-876) (170 mg) là chất rắn màu xanh. LCMS m/z 360,2 $(M+1)^+$.

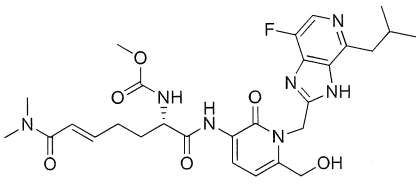
Hợp chất 599 được điều chế theo các quy trình trong ví dụ 70 sử dụng các hợp chất trung gian thích hợp. LCMS m/z 600,3 $(M+1)^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,26 - 13,44 (m, 1 H) 9,29 (s, 1 H) 8,24 (d, J=7,46 Hz, 1 H) 8,12 (br s, 1 H) 7,71 (br d, J=6,11 Hz, 1 H) 6,55 - 6,64 (m, 1 H) 6,48 (br d, J=7,58 Hz, 1 H) 6,36 (d, J=15,04 Hz, 1 H) 5,53 (br s, 2 H) 4,47 (s, 2 H) 4,15 - 4,22 (m, 1 H) 3,53 (s, 3 H) 3,24 (br s, 3 H) 2,98 (s, 3 H) 2,81 - 2,87 (m, 5 H) 2,22 (dq, J=14,92, 7,38 Hz, 3 H) 1,82 - 1,92 (m, 1 H) 1,66 - 1,76 (m, 1 H) 0,91 (br d, J=5,62 Hz, 6 H).

Ví dụ 102:

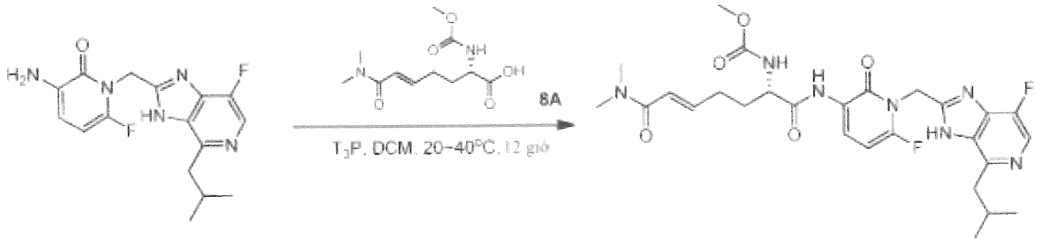


Hợp chất 591 được điều chế theo các quy trình trong ví dụ 100 sử dụng các hợp chất trung gian thích hợp. LCMS m/z 528,3 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,44 (d, J=3,91 Hz, 1 H) 8,22 - 8,31 (m, 2 H) 6,60 - 6,73 (m, 2 H) 6,40 (d, J=15,04 Hz, 1 H) 5,69 (s, 1 H) 5,61 (s, 1 H) 5,45 (d, J=5,99 Hz, 2 H) 5,10 - 5,17 (m, 1 H) 3,09 (d, J=7,09 Hz, 1 H) 2,95 - 3,03 (m, 6 H) 2,93 (d, J=7,46 Hz, 1 H) 2,78 - 2,87 (m, 6 H) 2,09 - 2,34 (m, 3 H) 1,88 - 2,01 (m, 2 H) 0,86 - 0,97 (m, 6 H).

Hợp chất sau được điều chế theo các quy trình được mô tả trong ví dụ 102 sử dụng các hợp chất trung gian thích hợp.

Hợp chất	Công thức cấu trúc	Dữ liệu mô tả đặc trưng
580		LCMS m/z 549,3 $(M+1)^+$

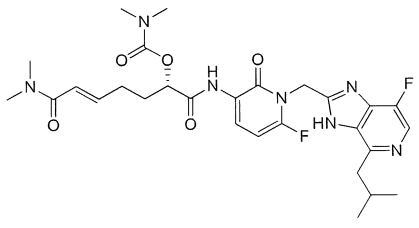
Ví dụ 103:



I-885 589

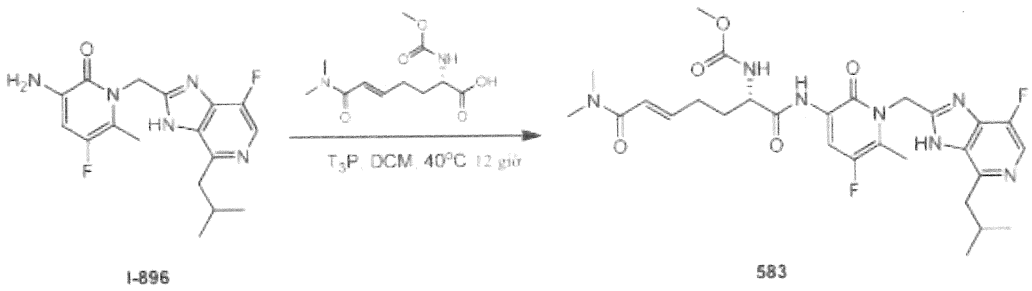
Hợp chất 589 được điều chế theo các quy trình trong ví dụ 70 sử dụng các hợp chất trung gian thích hợp. LCMS m/z 574,2 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,48 (br s, 1 H) 9,27 (s, 1 H) 8,32 (t, J=8,25 Hz, 1 H) 8,13 - 8,18 (m, 1 H) 7,68 (br d, J=7,82 Hz, 1 H) 6,56 - 6,66 (m, 1 H) 6,38 (d, J=15,16 Hz, 1 H) 6,29 (dd, J=8,38, 5,32 Hz, 1 H) 5,54 (d, J=1,47 Hz, 2 H) 4,22 (br d, J=3,55 Hz, 1 H) 3,55 (s, 3 H) 2,99 (s, 3 H) 2,81 - 2,89 (m, 5 H) 2,22 (dt, J=15,34, 7,73 Hz, 3 H) 1,87 (br d, J=7,58 Hz, 1 H) 1,67 - 1,77 (m, 1 H) 0,85 - 0,93 (m, 1 H) 0,85 - 0,93 (m, 1 H) 0,90 (br d, J=5,87 Hz, 4 H).

Hợp chất sau được điều chế theo các quy trình được mô tả trong ví dụ 103 sử dụng các hợp chất trung gian thích hợp.

Hợp chất	Công thức cấu trúc	Dữ liệu mô tả đặc trưng
590		1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,45 (br s, 1 H) 9,30 (s, 1 H) 8,31 (t, J=8,25 Hz, 1 H) 8,16 (s, 1 H) 6,60 - 6,69 (m, 1 H) 6,40 (d, J=15,04 Hz, 1 H) 6,30 (dd, J=8,31, 5,38 Hz, 1 H) 5,55 (s, 2 H) 5,09 (dd, J=7,46, 4,65 Hz, 1 H) 2,91 - 3,01 (m,

		6 H) 2,80 - 2,88 (m, 8 H) 2,29 (q, J=7,17 Hz, 2 H) 2,20 (br s, 1 H) 1,88 - 1,99 (m, 2 H) 0,89 (br s, 6 H) LCMS m/z 588,2 (M+1)

Ví dụ 104:

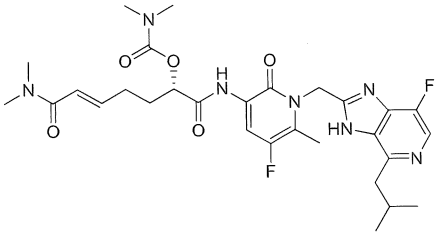


I-896 583

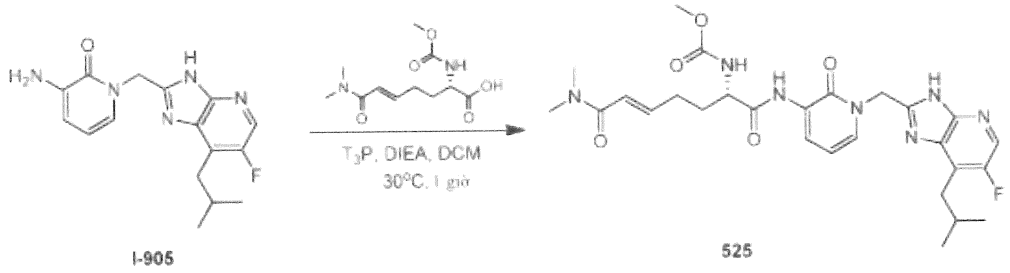
Hợp chất 583 được điều chế theo các quy trình trong ví dụ 70 sử dụng các hợp chất trung gian thích hợp. LCMS m/z 588,3 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,42 (br s, 1H), 9,43 (s, 1H), 8,31 (d, J=10,6 Hz, 1H), 8,15 (br d, J=1,6 Hz, 1H), 7,72 (br d, J=7,2 Hz, 1H), 6,67 - 6,51 (m, 1H), 6,37 (br d, J=15,0 Hz, 1H), 5,55 (s, 2H), 4,23 (br s, 1H), 3,54 (s, 3H), 2,98 (s, 3H), 2,90 - 2,79 (m, 5H), 2,38 (br s, 3H), 2,23 (br dd, J=6,8, 13,5 Hz, 3H), 1,94 - 1,65 (m, 2H), 0,90 (br d, J=6,4 Hz, 6H).

Hợp chất sau được điều chế theo các quy trình được mô tả trong ví dụ 104 sử dụng các hợp chất trung gian thích hợp.

Hợp chất	Công thức cấu trúc	Dữ liệu mô tả đặc trưng

584		LCMS m/z 602,2 $(M+1)^+$

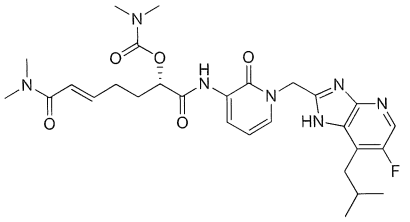
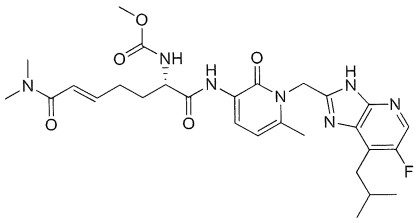
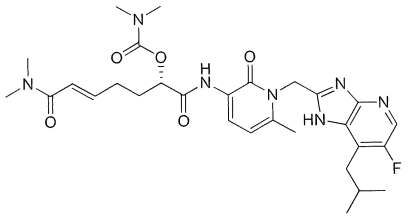
Ví dụ 105:



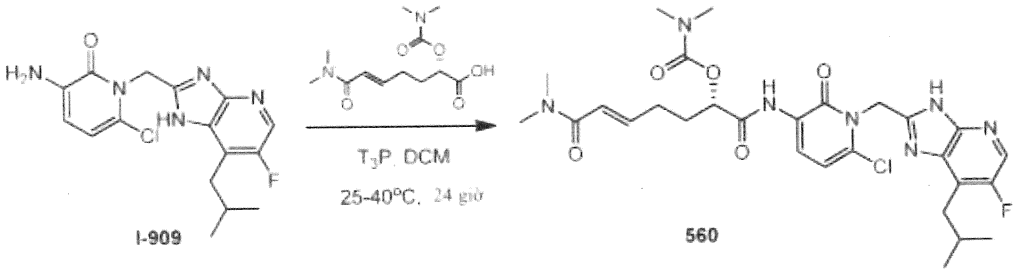
Hợp chất 525 được điều chế theo các quy trình trong ví dụ 98 sử dụng các hợp chất trung gian thích hợp. LCMS m/z 556,2 $(M+1)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,90 (br d, J=5,26 Hz, 6 H) 1,65 - 1,79 (m, 1 H) 1,80 - 1,96 (m, 1 H) 1,99 - 2,13 (m, 1 H) 2,16 - 2,35 (m, 2 H) 2,73 - 2,88 (m, 5 H) 2,99 (s, 3 H) 3,54 (s, 3 H) 4,09 - 4,29 (m, 1 H) 5,42 (br s, 2 H) 6,32 - 6,45 (m, 2 H) 6,54 - 6,67 (m, 1 H) 7,59 (br s, 1 H) 7,73 (br d, J=7,82 Hz, 1 H) 8,19 - 8,33 (m, 2 H) 9,27 (s, 1 H).

Các hợp chất sau được điều chế theo các quy trình được mô tả trong ví dụ tổng hợp 105 sử dụng các hợp chất trung gian thích hợp.

Hợp chất	Công thức cấu trúc	Dữ liệu mô tả đặc trưng

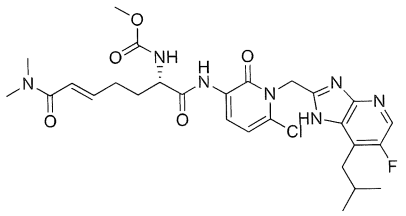
535		LCMS m/z 569,9 $(M+1)^+$
528		LCMS m/z 570,0 $(M+1)^+$
529		LCMS m/z 584,1 $(M+1)^+$

Ví dụ 106:

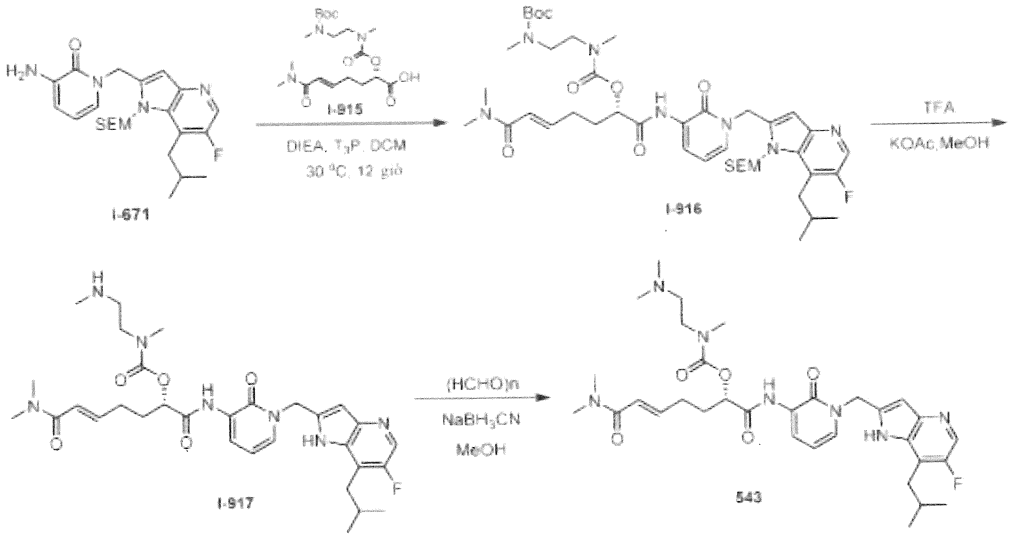


Hợp chất 560 được điều chế theo các quy trình trong ví dụ 70 sử dụng các hợp chất trung gian thích hợp. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,85 (br s, 6 H) 1,83 - 2,10 (m, 3 H) 2,21 - 2,35 (m, 2 H) 2,71 - 2,84 (m, 8 H) 2,87 - 3,01 (m, 6 H) 5,09 (dd, J=7,50, 4,63 Hz, 1 H) 5,63 (s, 2 H) 6,37 (d, J=14,99 Hz, 1 H) 6,57 - 6,67 (m, 2 H) 8,22 (br d, J=8,16 Hz, 2 H) 9,41 (br s, 1 H) 12,89 - 13,33 (m, 1 H). LCMS m/z 604,2$(M+1)^+$.

Hợp chất sau được điều chế theo các quy trình được mô tả trong ví dụ 106 sử dụng các hợp chất trung gian thích hợp.

Hợp chất	Công thức cấu trúc	Dữ liệu mô tả đặc trưng
545		LCMS m/z 590,2 $(M+1)^+$

Ví dụ 107:



Dung dịch của 3-amino-1-[[6-flo-7-isobutyl-1-(2-trimetylsilyletoxymetyl) pyrolo[3,2-b]pyridin-2-yl]metyl]pyridin-2-on (150 mg, 337 umol, 1 đương lượng), (E,2S)-2-[2-[tert-butoxycarbonyl(metyl)amino]etyl-metyl-carbamoyl]oxy-7-(dimetylamino)-7-oxo-hept-5-enoic acid (168 mg, 405 umol, 1,2 đương lượng), DIEA (349 mg, 2,70 mmol, 8 đương lượng) và T_3P (859 mg, 1,35 mmol, độ tinh khiết 50%, 4 đương lượng) trong DCM (3 mL) được khuấy ở nhiệt độ 30°C trong 36 giờ. Nước (10 mL) được bổ sung vào

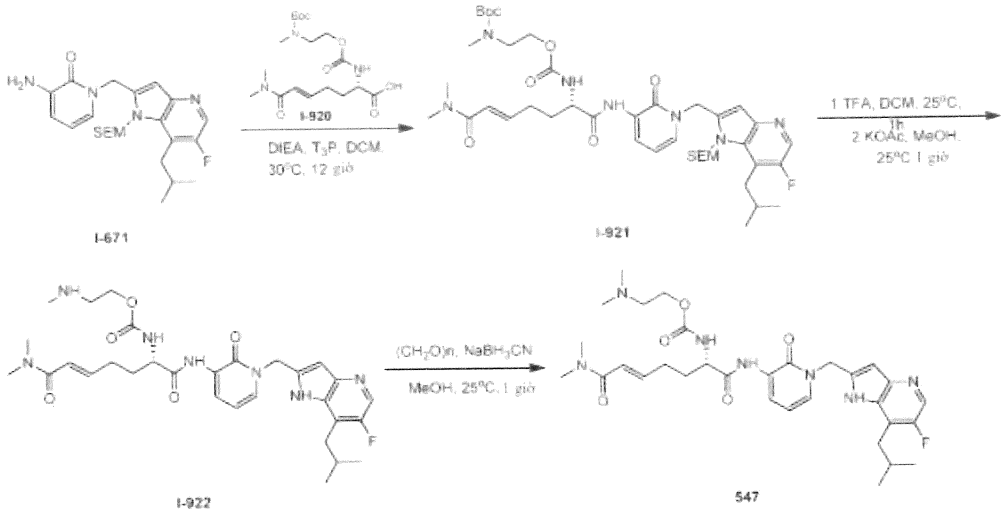
hỗn hợp. Hỗn hợp được chiết bằng EtOAc (10 mL x 3). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (20 mL), làm khô trên Na_2SO_4 và được lọc. Dịch lọc được cô dưới áp suất giảm để thu được 327 mg sản phẩm thô. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp TLC điều chế (SiO_2) để thu được [(E,1S)-6- (dimetylamino)-1-[[1-[[6-flo-7-isobutyl-1-(2-trimetylsilyletoxymetyl)pyrolo[3,2-b]pyridin-2-yl]metyl]-2-oxo-3-pyridyl]carbamoyl]-6-oxo-hex-4-enyl]N-[2-[tert-butoxycarbonyl(metyl)amino]etyl]-N-metyl-carbamat (I-916) (180 mg, hiệu suất 63%) là dầu màu vàng. LCMS m/z 842,4 $(M+1)^+$.

Dung dịch của [(E,1S)-6-(dimetylamino)-1-[[1-[[6-flo-7-isobutyl-1-(2-trimetylsilyletoxymetyl)pyrolo[3,2-b]pyridin-2-yl]metyl]-2-oxo-3-pyridyl]carbamoyl]-6-oxo-hex-4-enyl]N-[2-[tert-butoxycarbonyl(metyl)amino]etyl]-N-metyl-carbamat (160 mg, 190 umol, 1 đương lượng) trong TFA (2 mL) được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 0,5 giờ. Hỗn hợp được cô để loại bỏ TFA. Phần còn lại được hòa tan trong MeOH (3 mL), được điều chỉnh tới độ pH 7 bằng cách bổ sung $NaHCO_3$. Sau đó, KOAc (37,3 mg, 380 umol, 2 đương lượng) được bổ sung vào hỗn hợp, và được khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp được lọc và dịch lọc được cô để thu được [(E,1S)-6-(dimetylamino)-1-[[1-[(6-flo-7-isobutyl-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-yl)metyl]-2-oxo-3-pyridyl]carbamoyl]-6-oxo-hex-4-enyl]N-metyl-N-[2-(metylamino)etyl]carbamat (I-917) (180 mg) là dầu màu vàng. LCMS m/z 612,1 $(M+1)^+$.

Dung dịch của [(E,1S)-6-(dimetylamino)-1-[[1-[(6-flo-7-isobutyl-1H-pyrolo [3,2-b]pyridin-2-yl)metyl]-2-oxo-3-pyridyl]carbamoyl]-6-oxo-hex-4-enyl]N-metyl-N-[2-(metylamino)etyl]carbamat (100 mg, 163 umol, 1 đương lượng) và paraformaldehyt (30 mg, 16,3 umol) trong MeOH (4 mL) được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 13 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng cách bổ sung H_2O (5 mL) và được cô trong chân không để loại bỏ hầu hết MeOH. Sau đó, hỗn hợp được chiết bằng EtOAc (4 mL * 3) và lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (5 mL), làm khô trên Na_2SO_4 và được cô trong chân không để thu được phần còn lại. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được [(E,1S)-6-(dimetylamino)-1-[[1-[(6-flo-7-isobutyl-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-yl)metyl]-2-oxo-3-pyridyl]carbamoyl]-6-oxo-hex-4-enyl]N-[2-

(dimetylamino)etyl]-N-metyl-carbamat (Hợp chất 543) (15,5 mg, hiệu suất 14,1%) là dầu màu vàng nhạt. LCMS m/z 626,4 $(M+1)^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,58 (br s, 1 H) 9,36 (br d, *J*=8,8 Hz, 1 H) 8,21 (br d, *J*=2,0 Hz, 2 H) 7,51 (dd, *J*=6,8, 1,2 Hz, 1 H) 6,59 - 6,70 (m, 1 H) 6,26 - 6,44 (m, 3 H) 5,34 (s, 2 H) 5,11 (br s, 1 H) 3,50 (br s, 3 H) 2,97 (s, 5 H) 2,71 - 2,87 (m, 7 H) 2,26 - 2,34 (m, 2 H) 2,17 (br d, *J*=16,8 Hz, 6 H) 1,88 - 2,04 (m, 3 H) 0,91 (d, *J*=6,4 Hz, 6 H).

Ví dụ 108:



Dung dịch của (E,2S)-2-[2-[tert-butoxycarbonyl(metyl)amino]etoxycarbonyl amino]-7-(dimetylamino)-7-oxo-hept-5-enoic acid (198,64 mg, 494,81 umol, 1 đương lượng) và 3-amino-1-[[6-flo-7-isobutyl-1-(2-trimetylsilyletoxymetyl)pyrolo[3,2-b]pyridin-2-yl]metyl]pyridin-2-on (220 mg, 494,81 umol, 1 đương lượng) trong DCM (3 mL) được bổ sung T_3P (629,75 mg, 989,62 umol, 588,55 uL, độ tinh khiết 50%, 2 đương lượng) và DIEA (191,85 mg, 1,48 mmol, 258,55 uL, 3 đương lượng) ở nhiệt độ 25°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng được phân thành nước 5 mL và etyl axetat 5 mL. Pha hữu cơ được tách, rửa bằng nước muối 5 mL (5 mL * 1), làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được phần còn lại. Phần còn lại

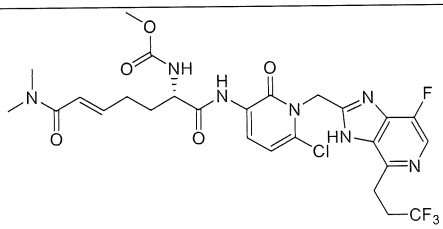
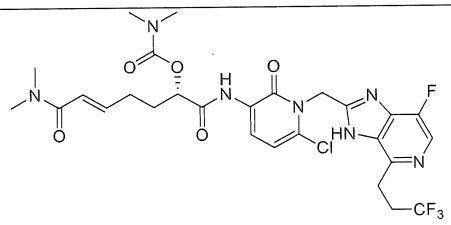
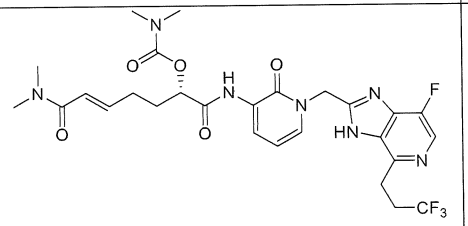
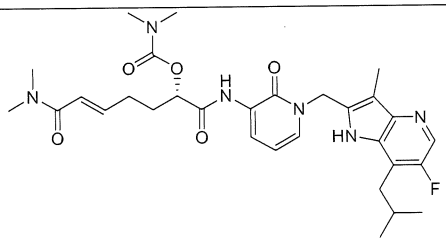
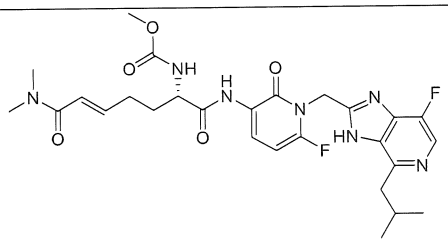
được tinh chế bằng phương pháp TLC điều chế (SiO_2) để thu được tert-butyl N-[2-[[(E,1S)-6-(dimetylamino)-1-[[1-[[6-flo-7-isobutyl-1-(2-trimetylsilyletoxymetyl)pyrolo[3,2-b]pyridin-2-yl]metyl]-2-oxo-3-pyridyl]carbamoyl]-6-oxo-hex-4-enyl]carbamoyloxy]etyl]-N-metyl-carbamat (I-921) (240 mg, hiệu suất 59%) là dầu màu nâu. LCMS m/z 828,5 $(M+1)^+$.

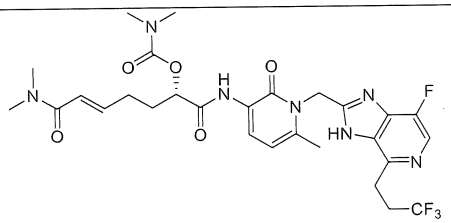
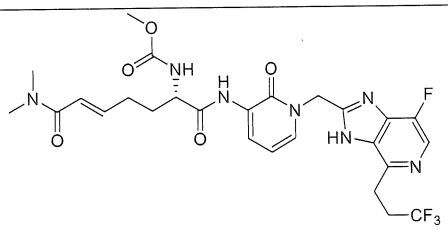
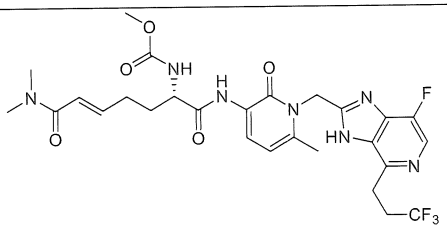
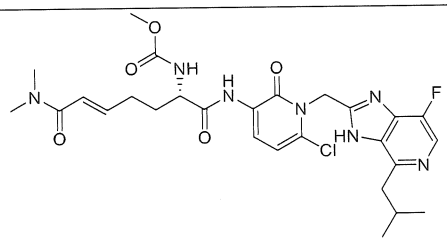
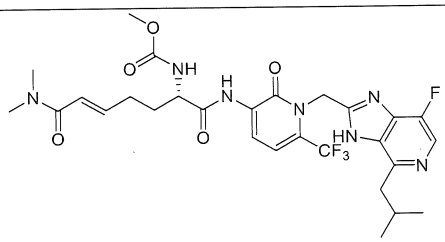
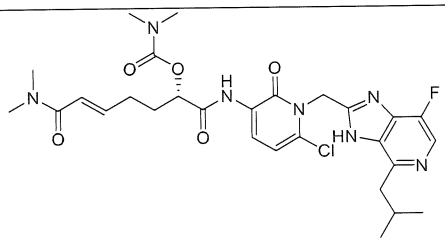
Hỗn hợp của tert-butyl N-[2-[[(E,1S)-6-(dimetylamino)-1-[[1-[[6-flo-7-isobutyl-1-(2-trimetylsilyletoxymetyl)pyrolo[3,2-b]pyridin-2-yl]metyl]-2-oxo-3-pyridyl]carbamoyl]-6-oxo-hex-4-enyl]carbamoyloxy]etyl]-N-metyl-carbamat (140 mg, 169,07 umol, 1 đương lượng) trong TFA (1 mL) được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 1 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được cô, và sau đó, được hòa tan trong MeOH (1 mL), KOAc (16,59 mg, 169,07 umol, 1 đương lượng) được bổ sung, và hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở nhiệt độ 40°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi để thu được phần còn lại màu nâu. Sản phẩm thô 2-(metylamino)etyl N-[(E,1S)-6-(dimetylamino)-1-[[1-[(6-flo-7- isobutyl-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-yl)metyl]-2-oxo-3-pyridyl]carbamoyl]-6-oxo-hex-4-enyl]carbamat (I-922) (100 mg) được sử dụng trong bước tiếp theo không cần tinh chế thêm là dầu màu nâu. LCMS m/z 598,4 $(M+1)^+$.

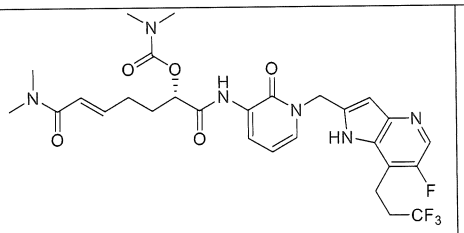
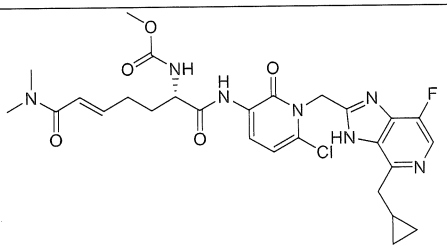
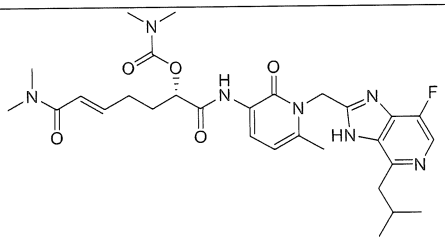
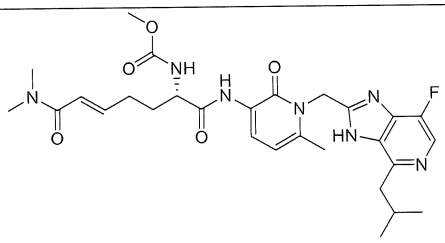
Dung dịch của 2-(metylamino)etyl N-[(E,1S)-6-(dimetylamino)-1-[[1-[(6-flo- 7-isobutyl-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-yl)metyl]-2-oxo-3-pyridyl]carbamoyl]-6-oxo-hex-4-enyl]carbamat (100 mg, 167,31 umol, 1 đương lượng) trong MeOH (1 mL) được bổ sung $(HCHO)_n$ (20 mg, 200,78 umol) ở nhiệt độ 25°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 0,5 giờ. Sau đó, $NaBH_3CN$ (52,57 mg, 836,57 umol, 5 đương lượng) được bổ sung ở nhiệt độ 25°C, hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 11,5 giờ nữa. Hỗn hợp phản ứng được lọc và được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để thu được 2-(dimetylamino)etyl N-[(E,1S)-6-(dimetylamino)-1-[[1-[(6-flo-7-isobutyl-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-yl)metyl]-2-oxo-3-pyridyl]carbamoyl]-6-oxo-hex-4-enyl]carbamat (Hợp chất 547) (33,1 mg, hiệu suất 32%) là chất rắn màu vàng. LCMS m/z 612,3 $(M+1)^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,55 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,25 - 8,18 (m, 2H), 7,79 (br d, J=7,6 Hz, 1H), 7,49 (br d, J=6,5 Hz, 1H), 6,68 - 6,53 (m, 1H), 6,41 -

6,25 (m, 3H), 5,32 (s, 2H), 4,22 - 4,13 (m, 1H), 4,08 - 4,01 (m, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,83 (s, 3H), 2,76 (br d, J=7,5 Hz, 2H), 2,30 - 2,07 (m, 9H), 2,01 (dt, J=6,8, 13,7 Hz, 2H), 1,91 - 1,67 (m, 2H), 0,91 (d, J=6,5 Hz, 6H).

Các hợp chất dưới đây được điều chế theo các phương pháp được mô tả trong các ví dụ nêu trên bằng cách sử dụng hợp chất trung gian thích hợp.

Hợp chất	**Cấu trúc**	**Dữ liệu về đặc điểm**
600		LCMS m/z 630,2 $(M+1)^+$
601		LCMS m/z 644,2 $(M+1)^+$
602		LCMS m/z 610,3 $(M+1)^+$
603		LCMS m/z 583,2 $(M+1)^+$
604		LCMS m/z 574,2 $(M+1)^+$

605		LCMS m/z 624,2 $(M+1)^+$
606		LCMS m/z 596,3 $(M+1)^+$
607		LCMS m/z 610,2 $(M+1)^+$
608		LCMS m/z 590,2 $(M+1)^+$
609		LCMS m/z 624,3 $(M+1)^+$
610		LCMS m/z 604,2 $(M+1)^+$

611		LCMS m/z 609,2 $(M+1)^+$
612		LCMS m/z 588,3 $(M+1)^+$
613		LCMS m/z 584,3 $(M+1)^+$
614		LCMS m/z 570,2 $(M+1)^+$

Đánh giá sinh học

Ví dụ 1A: Thử nghiệm chất ức chế transglutaminaza (TG)

Thử nghiệm dựa vào khả năng của TG hoạt tính để liên kết ngang các nhóm cho amin, như lysin được tìm thấy trong các protein hoặc peptit hoặc các amin tự do khác có mặt trong các chất nền phân tử nhỏ, trên các vị trí protein glutamin đặc hiệu (chất nhận amin). Bằng cách sử dụng nhóm cho amin phát huỳnh quang, dansyl cadaverin (DSC), và nhiều chất nhận amin casein được dimetyl hóa N,N mang glutamin (NMC), hoạt tính TG được đo thông qua sự thay đổi về sự phát huỳnh quang của DSC được liên kết ngang thành NMC theo thời gian. Khả năng của các hợp chất thử nghiệm để phong bế sự tạo thành của các liên kết ngang này ở các nồng độ hợp chất khác nhau đưa ra thước đo của tính năng của chất ức chế TG.

- Phân bố các hợp chất thử nghiệm qua các đĩa 96 lỗ trong chuẩn độ 8 điểm với 5 µL/lỗ và 20x nồng độ cuối mong muốn.
- Ở thời điểm = 0 phút, từ 1,12x nồng độ của TG trong dung dịch đệm phản ứng, bổ sung TG vào đĩa ở 90 µL/lỗ (cũng không bao gồm đối chứng TG = 1,12x chỉ có dung dịch đệm).
- Ở thời điểm = 10 phút hoặc 30 phút, từ 20x nồng độ cuối của chất nền TG là NMC và DSC, bổ sung chất nền ở 5 µL/lỗ.
- Ở thời điểm = 90 phút, đo sự phát huỳnh quang của tất cả các lỗ trong máy đọc đĩa.
- Xuất dữ liệu thô và phân tích để xác định IC_{50} của mỗi hợp chất được thử nghiệm.

Dữ liệu IC50 đối với các hợp chất thử nghiệm được thể hiện trên Bảng 1.

Bảng 1

Hợp chất	TG2 IC_{50}	Hợp chất	TG2 IC_{50}	Hợp chất	TG2 IC_{50}	Hợp chất	TG2 IC_{50}	Hợp chất	TG2 IC_{50}
1	A	124	A	246	A	372	A	497	A
2	A	125	A	247	B	373	A	498	A
3	A	126	A	248	A	374	B	499	B
4	A	127	A	249	C	375	A	500	A
5	A	128	A	250	A	376	B	501	A
6	A	129	A	251	B	377	A	502	A
7	A	130	A	252	A	378	A	503	A
8	A	131	A	253	C	379	A	504	B
9	A	132	A	254	A	380	A	505	A
10	A	133	A	255	A	381	A	506	A
11	A	134	A	256	B	382	B	507	A
12	A	135	A	257	A	383	A	508	A
13	A	136	A	258	A	384	C	509	A
14	A	137	A	259	A	385	A	510	A
15	A	138	A	260	A	386	B	511	A
16	A	139	A	261	A	387	B	512	A
17	A	140	A	262	A	388	A	513	A
18	A	141	A	263	B	389	A	514	A
19	A	142	A	264	B	390	A	515	A
20	A	143	A	265	A	391	A	516	A
21	A	144	A	266	A	393	B	517	A
22	A	145	A	267	A	394	B	518	A

23	A	146	A	268	B	396	C	519	A
24	A	147	A	269	B	397	B	520	A
25	A	148	B	270	A	398	A	521	A
26	A	149	A	271	A	399	A	522	A
27	B	150	A	272	B	400	A	523	A
28	A	151	A	273	A	401	A	524	A
29	A	152	A	274	A	402	A	525	A
30	A	153	B	275	A	403	A	526	A
31	A	154	A	276	B	404	A	527	A
32	A	155	A	277	A	405	A	528	A
33	A	156	A	278	A	406	A	529	A
34	A	157	A	279	A	407	A	530	A
35	A	158	A	280	B	408	B	531	A
36	A	159	A	281	A	409	A	532	A
37	A	160	A	282	B	410	A	533	A
38	A	161	A	285	C	411	B	534	A
39	A	162	A	286	B	412	A	535	A
40	A	163	A	287	B	413	B	536	A
41	A	164	A	288	A	414	A	537	A
42	A	165	A	289	B	416	A	538	A
43	A	166	A	290	A	417	A	539	A
44	A	167	A	291	B	418	B	540	A
45	B	168	A	292	A	419	B	541	A
46	A	169	A	293	B	420	B	542	A
47	B	170	A	294	A	421	A	543	B
48	B	171	A	295	A	422	B	544	A
49	A	172	A	296	C	423	A	545	A
50	A	173	C	297	B	424	A	546	A
51	B	174	C	298	A	425	A	547	A
52	B	175	B	299	A	426	B	548	A
53	B	176	B	300	C	427	B	549	B
54	B	177	B	301	A	428	B	550	A
55	B	178	C	302	B	429	B	551	A
57	A	179	B	303	C	430	B	552	A
58	A	180	C	304	B	431	A	553	A
59	B	181	B	305	A	432	A	554	A

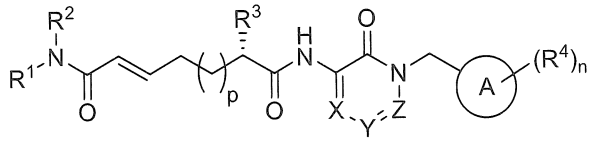
60	A	**182**	B	**307**	B	**433**	B	**555**	A
61	A	**183**	C	**308**	A	**434**	A	**556**	A
62	B	**184**	B	**309**	A	**435**	B	**557**	A
63	A	**185**	B	**310**	C	**436**	B	**558**	A
64	A	**186**	B	**311**	A	**437**	A	**559**	A
65	A	**187**	B	**312**	A	**438**	A	**560**	A
66	A	**188**	B	**313**	B	**439**	A	**561**	A
67	A	**189**	B	**314**	A	**440**	B	**562**	A
68	A	**190**	B	**315**	B	**441**	A	**563**	A
69	A	**191**	C	**316**	B	**442**	A	**564**	A
70	A	**192**	C	**317**	A	**443**	A	**565**	A
71	A	**193**	B	**318**	A	**444**	B	**566**	A
72	A	**194**	B	**319**	A	**445**	B	**568**	A
73	A	**195**	B	**320**	A	**446**	A	**569**	A
74	A	**196**	B	**321**	A	**447**	A	**570**	A
75	A	**197**	B	**322**	A	**448**	A	**571**	A
76	A	**198**	B	**323**	A	**449**	B	**572**	A
77	A	**199**	B	**325**	A	**450**	A	**573**	A
78	A	**200**	B	**326**	A	**451**	A	**574**	A
79	A	**201**	B	**327**	A	**452**	B	**575**	A
80	A	**202**	B	**328**	A	**453**	A	**576**	A
81	A	**203**	B	**329**	B	**454**	A	**577**	A
82	B	**204**	B	**330**	A	**455**	A	**578**	A
83	B	**205**	B	**331**	A	**456**	A	**579**	A
84	A	**206**	B	**332**	B	**457**	B	**580**	B
85	A	**207**	B	**333**	A	**458**	A	**581**	A
86	A	**208**	B	**334**	B	**459**	A	**582**	A
87	A	**209**	A	**335**	B	**460**	A	**583**	A
88	A	**210**	C	**336**	B	**461**	A	**584**	A
89	A	**211**	B	**337**	B	**462**	B	**585**	A
90	A	**212**	B	**338**	B	**463**	A	**586**	A
91	A	**213**	A	**339**	B	**464**	A	**587**	A
92	A	**214**	B	**340**	B	**465**	A	**588**	A
93	B	**215**	B	**341**	B	**466**	A	**589**	A
94	A	**216**	B	**342**	A	**467**	A	**590**	A
95	A	**217**	A	**343**	B	**468**	A	**591**	B

96	A	**218**	A	**344**	A	**469**	A	**592**	A
97	A	**219**	A	**345**	A	**470**	A	**593**	A
98	A	**220**	B	**346**	A	**471**	A	**594**	A
99	A	**221**	B	**347**	A	**472**	A	**595**	A
100	C	**222**	A	**348**	A	**473**	A	**596**	A
101	B	**223**	B	**349**	B	**474**	A	**597**	A
102	A	**224**	A	**350**	A	**475**	B	**598**	A
103	A	**225**	B	**351**	B	**476**	A	**599**	A
104	A	**226**	C	**352**	C	**477**	B	**600**	A
105	A	**227**	A	**353**	A	**478**	A	**601**	A
106	A	**228**	A	**354**	A	**479**	A	**602**	A
107	A	**229**	A	**355**	A	**480**	A	**603**	A
108	A	**230**	A	**356**	A	**481**	A	**604**	A
109	A	**231**	A	**357**	A	**482**	B	**605**	A
110	A	**232**	A	**358**	A	**483**	A	**606**	A
111	B	**233**	A	**359**	A	**484**	B	**607**	A
112	A	**234**	A	**360**	B	**485**	B	**608**	A
113	A	**235**	B	**361**	A	**486**	A	**609**	A
114	A	**236**	A	**362**	A	**487**	A	**610**	A
115	A	**237**	A	**363**	A	**488**	A	**611**	A
116	A	**238**	A	**364**	A	**489**	A	**612**	A
117	A	**239**	B	**365**	A	**490**	A	**613**	A
118	A	**240**	A	**366**	A	**491**	A	**614**	A
119	A	**241**	A	**367**	A	**492**	A		
120	A	**242**	B	**368**	A	**493**	A		
121	A	**243**	A	**369**	A	**494**	A		
122	A	**244**	C	**370**	A	**495**	A		
123	A	**245**	A	**371**	A	**496**	A		

A: $IC_{50} < 0,5\ \mu M$; B: $0,5\ \mu M \leq IC_{50} \leq 5\ \mu M$; C: $5\ \mu M < IC_{50} < 100\ \mu M$

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất theo có công thức (I) hoặc muối dược dụng của chúng:



(I)

trong đó:

(A) là vòng heteroaryl hai vòng 9 cạnh;

X, Y, và Z được chọn từ $=C(R^{11})-$ và $=N-$, trong đó ít nhất hai trong số X, Y, và Z là $=C(R^{11})-$;

R^1 và R^2 độc lập được chọn từ H và alkyl tùy ý được thế; hoặc R^1 và R^2, cùng với nitơ mà chúng được gắn vào, tạo ra vòng heteroxycloalkyl 3, 4, 5 hoặc 6 cạnh tuỳ ý được thế;

R^3 là $-N(H)C(O)OR^5$, $-OC(O)NR^6R^7$, $-N(H)C(O)NR^6R^7$, hoặc $-N(H)C(O)R^8$;

mỗi R^4 độc lập được chọn từ halogen, -CN, $-OR^9$, $-SR^9$, $-N(R^{10})_2$, $-S(O)R^9$, $-S(O)_2R^9$, $-NHS(O)_2R^9$, $-S(O)_2N(R^{10})_2$, $-C(O)R^9$, $-C(O)OR^9$, $-OC(O)R^9$, $-C(O)N(R^{10})_2$, $-OC(O)N(R^{10})_2$, $-NR^{10}C(O)N(R^{10})_2$, $-NR^{10}C(O)R^9$, $-NR^{10}C(O)OR^9$, alkyl tùy ý được thế, alkenyl tùy ý được thế, alkynyl tùy ý được thế, xycloalkyl tùy ý được thế, phenyl tùy ý được thế, và heteroaryl tùy ý được thế;

R^5 được chọn từ alkyl tùy ý được thế, heteroxycloalkyl tùy ý được thế, phenyl tùy ý được thế, và heteroaryl tùy ý được thế;

R^6 và R^7 độc lập được chọn từ H và alkyl tùy ý được thế; hoặc R^6 và R^7, cùng với nitơ mà chúng được gắn vào, tạo ra vòng heteroxycloalkyl 5 hoặc 6 cạnh tuỳ ý được thế;

R^8 được chọn từ alkyl tùy ý được thế, xycloalkyl tùy ý được thế, phenyl tùy ý được thế, heteroxycloalkyl tùy ý được thế, và heteroaryl tùy ý được thế;

mỗi R^9 độc lập được chọn từ alkyl tùy ý được thế, xycloalkyl tùy ý được thế, phenyl tùy ý được thế, và heteroaryl tùy ý được thế;

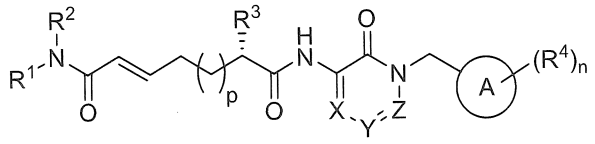
mỗi R^{10} độc lập được chọn từ H, alkyl tùy ý được thế, xycloalkyl tùy ý được thế, phenyl tùy ý được thế, và heteroaryl tùy ý được thế;

mỗi R^{11} độc lập được chọn từ H, halogen, và alkyl tùy ý được thế;

n bằng 0, 1, 2, 3, hoặc 4; và

p bằng 0, 1, hoặc 2.

2. Hợp chất có công thức (II) hoặc muối dược dụng của chúng:



(II)

trong đó:

(A) là vòng heteroaryl hai vòng 9 cạnh;

X, Y, và Z được chọn từ $=C(R^{11})-$ và =N-, trong đó ít nhất hai trong số X, Y, và Z là $=C(R^{11})-$;

R^1 và R^2 độc lập được chọn từ H, C_{1-6}alkyl, và -C_{1-6}alkyl-OH; hoặc R^1 và R^2, cùng với nitơ mà chúng được gắn vào, tạo ra vòng heteroxycloalkyl 3, 4, 5 hoặc 6 cạnh tuỳ ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ halogen và C_{1-6}alkyl;

R^3 được chọn từ $-N(H)C(O)OR^5$, $-OC(O)NR^6R^7$, $-N(H)C(O)NR^6R^7$, và $-N(H)C(O)R^8$;

mỗi R^4 độc lập được chọn từ halogen, -CN, $-OR^9$, $-SR^9$, $-N(R^{10})_2$, $-S(O)R^9$, $-S(O)_2R^9$, $-NHS(O)_2R^9$, $-S(O)_2N(R^{10})_2$, $-C(O)R^9$, $-C(O)OR^9$, $-OC(O)R^9$, $-C(O)N(R^{10})_2$, $-OC(O)N(R^{10})_2$, $-NR^{10}C(O)N(R^{10})_2$, $-NR^{10}C(O)R^9$, $-NR^{10}C(O)OR^9$, C_{1-10}alkyl, C_{1-10}alkyl-OH, C_{1-10}alkyl-OR^9, C_{2-10}alkenyl, C_{2-10}alkynyl, C_{1-10}haloalkyl, C_{1-10}haloalkyl-OH, C_{2-10}haloalkenyl, C_{3-12}xycloalkyl, -C_{1-6}alkyl-C_{3-12}xycloalkyl, -C_{2-6}alkenyl-C_{3-12}xycloalkyl, phenyl, -C_{1-6}alkyl-phenyl, -C_{2-6}alkenyl-phenyl, C_{2-9}heteroxycloalkyl, và C_{2-9}heteroaryl, trong đó phenyl, -C_{1-6}alkyl-phenyl, -C_{2-6}alkenyl-phenyl, C_{2-9}heteroxycloalkyl, và C_{2-9}heteroaryl tuỳ ý được thế bằng một, hai, hoặc ba nhóm độc lập được chọn từ halogen và C_{1-6}alkyl;

R^5 được chọn từ C_{1-6}alkyl, -C_{1-6}alkyl-OH, -C_{1-6}alkyl-O-C_{1-6}alkyl, -C_{1-6}alkyl-O-C(O)C_{1-6}alkyl, C_{2-9}heteroxycloalkyl, -C_{1-6}alkyl-C_{2-9}heteroxycloalkyl, phenyl, -C_{1-6}alkyl-phenyl, và C_{2-9}heteroaryl, trong đó C_{2-9}heteroxycloalkyl, -C_{1-6}alkyl-C_{2-9}heteroxycloalkyl, phenyl, -C_{1-}

$_{6}$alkyl-phenyl, và C_{2-9}heteroaryl tuỳ ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ halogen và C_{1-6}alkyl;

R^6 và R^7 độc lập được chọn từ H, C_{1-6}alkyl, -C_{1-6}alkyl-OH, -C_{1-6}alkyl-O-C_{1-6}alkyl, và -C_{1-6}alkyl-N(C_{1-6}alkyl)$_2$; hoặc R^6 và R^7, cùng với nitơ mà chúng được gắn vào, tạo ra vòng heteroxycloalkyl 5 hoặc 6 cạnh tuỳ ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ halogen và C_{1-6}alkyl;

R^8 được chọn từ C_{1-6}alkyl, C_{1-6}haloalkyl, -C_{1-6}alkyl-OH, -C_{1-6}alkyl-O-C_{1-6}alkyl, C_{3-6}xycloalkyl, phenyl, C_{2-9}heteroxycloalkyl, và C_{2-9}heteroaryl, trong đó C_{3-6}xycloalkyl, phenyl, C_{2-9}heteroxycloalkyl, và C_{2-9}heteroaryl tuỳ ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ halogen và C_{1-6}alkyl;

mỗi R^9 độc lập được chọn từ C_{1-10}alkyl, C_{1-10}haloalkyl, C_{3-12}xycloalkyl, -C_{1-6}alkyl-C_{3-12}xycloalkyl, phenyl, -C_{1-6}alkyl-phenyl, và C_{2-9}heteroaryl, trong đó phenyl, -C_{1-6}alkyl-phenyl, và C_{2-9}heteroaryl tuỳ ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ halogen và C_{1-6}alkyl;

mỗi R^{10} độc lập được chọn từ H, C_{1-10}alkyl, C_{1-10}haloalkyl, C_{3-12}xycloalkyl, -C_{1-6}alkyl-C_{3-12}xycloalkyl, phenyl, -C_{1-6}alkyl-phenyl, và C_{2-9}heteroaryl, trong đó phenyl, -C_{1-6}alkyl-phenyl, và C_{2-9}heteroaryl tuỳ ý được thế bằng một hoặc hai nhóm độc lập được chọn từ halogen và C_{1-6}alkyl;

mỗi R^{11} độc lập được chọn từ H, halogen, C_{1-6}alkyl, và C_{1-6}haloalkyl;

n bằng 0, 1, 2, 3, hoặc 4; và

p bằng 0, 1, hoặc 2.

3. Hợp chất hoặc muối dược dụng của chúng theo điểm 1 hoặc 2, trong đó mỗi X, Y, và Z là =C(R^{11})-.

4. Hợp chất hoặc muối dược dụng của chúng theo điểm 3, trong đó mỗi X và Y là =C(H)-; và Z là =C(CH)-, =C(CH_3)-, hoặc =C(Cl)-.

5. Hợp chất hoặc muối dược dụng của chúng theo điểm 4, trong đó mỗi X, Y, và Z là =C(H)-.

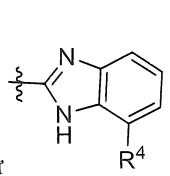
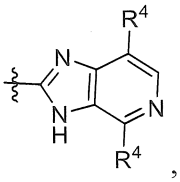
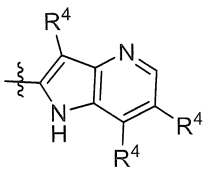
6. Hợp chất hoặc muối dược dụng của chúng theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1-5,

trong đó  được chọn từ benzimitazolyl, imidazopyridinyl, purinyl, indoly, pyrolopyridinyl, pyrolopyrimidinyl, benzoxazolyl, benzothiazolyl, imidazopyrazinyl, imidazopyridazinyl, pyrolopyrazinyl, pyrolopyridazinyl, oxazolopyridinyl, oxazolopyrimidinyl, oxazolopyrazinyl, oxazolopyridazinyl, benzofuranyl, furopyridinyl, furopyrimidinyl, furopyrazinyl, furopyridazinyl, thiazolopyridinyl, thiazolopyrimidinyl, thiazolopyrazinyl, thiazolopyridazinyl, benzothiophenyl, thienopyridinyl, thienopyrimidinyl, thienopyrazinyl, thienopyridazinyl, indolizinyl, pyrolotriazinyl, imidazotriazinyl, triazolopyridinyl, triazolopyridazinyl, triazolopyrimidinyl, và triazolopyrazinyl.

7. Hợp chất hoặc muối dược dụng của chúng theo điểm 6,

trong đó  được chọn từ benzimitazolyl, imidazopyridinyl, purinyl, indoly, pyrolopyridinyl, pyrolopyrimidinyl, benzoxazolyl, và benzothiazolyl.

8. Hợp chất hoặc muối dược dụng của chúng theo điểm 7,

trong đó  được chọn từ  ,  , và  .

9. Hợp chất hoặc muối dược dụng của chúng theo điểm 8, trong đó R^4 độc lập được chọn từ halogen và alkyl tùy ý được thế.

10. Hợp chất hoặc muối dược dụng của chúng theo điểm 9, trong đó R^4 độc lập được chọn từ clo, flo, metyl, etyl, butyl, và isobutyl.

11. Hợp chất hoặc muối dược dụng của chúng theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1-10, trong đó mỗi R^1 và R^2 là $C_{1\text{-}6}$alkyl.

12. Hợp chất hoặc muối dược dụng của chúng theo điểm 11, trong đó mỗi R^1 và R^2 là $-CH_3$.

13. Hợp chất hoặc muối dược dụng của chúng theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1-12, trong đó R^3 được chọn từ -N(H)C(O)OR^5 và -OC(O)NR^6R^7; R^5 là C_{1-6}alkyl; và R^6 và R^7 độc lập được chọn từ H và C_{1-6}alkyl.

14. Hợp chất hoặc muối dược dụng của chúng theo điểm 1,
trong đó:


là benzimitazolyl, imidazopyridinyl, purinyl, indoly, pyrolopyridinyl, pyrolopyrimidinyl, benzoxazolyl, benzothiazolyl, imidazopyrazinyl, imidazopyridazinyl, pyrolopyrazinyl, pyrolopyridazinyl, oxazolopyridinyl, oxazolopyrimidinyl, oxazolopyrazinyl, oxazolopyridazinyl, benzofuranyl, furopyridinyl, furopyrimidinyl, furopyrazinyl, furopyridazinyl, thiazolopyridinyl, thiazolopyrimidinyl, thiazolopyrazinyl, thiazolopyridazinyl, benzothiophenyl, thienopyridinyl, thienopyrimidinyl, thienopyrazinyl, thienopyridazinyl, indolizinyl, pyrolotriazinyl, imidazotriazinyl, triazolopyridinyl, triazolopyridazinyl, triazolopyrimidinyl, hoặc triazolopyrazinyl;
X, Y, và Z là =C(R^{11})-;
R^1 và R^2 độc lập được chọn từ H và C_{1-6}alkyl,
R^3 được chọn từ -N(H)C(O)OR^5 và -OC(O)NR^6R^7;
mỗi R^4 độc lập được chọn từ halogen và C_{1-10}alkyl;
R^5 là C_{1-6}alkyl;
R^6 và R^7 độc lập được chọn từ H và C_{1-6}alkyl;
mỗi R^{11} độc lập được chọn từ H, halogen, và C_{1-6}alkyl;
n bằng 0, 1, 2, 3, hoặc 4; và
p bằng 0, 1, hoặc 2.

15. Hợp chất hoặc muối dược dụng của chúng theo điểm 1,
trong đó:


là benzimitazolyl, imidazopyridinyl, purinyl, indoly, pyrolopyridinyl, pyrolopyrimidinyl, benzoxazolyl, hoặc benzothiazolyl;

X, Y, và Z là $=C(R^{11})-$;

R^1 và R^2 độc lập được chọn từ H và C_{1-6}alkyl,

R^3 được chọn từ $-N(H)C(O)OR^5$ và $-OC(O)NR^6R^7$;

mỗi R^4 độc lập được chọn từ halogen và C_{1-10}alkyl;

R^5 là C_{1-6}alkyl;

R^6 và R^7 độc lập được chọn từ H và C_{1-6}alkyl;

mỗi R^{11} độc lập được chọn từ H, halogen, và C_{1-6}alkyl;

n bằng 1, 2, hoặc 3; và

p bằng 1.

16. Hợp chất hoặc muối dược dụng của chúng theo điểm 1 là:

tert-butyl 2-[[3-[[(E,2S)-7-(dimetylamin)-2-(metoxycarbonylamino)-7-oxo-hept-5-enoyl]amino]-2-oxo-1-pyridyl]metyl]-4-isobutyl-benzimitazol-1-carboxylat;

metyl N-[(E,1S)-6-(dimetylamin)-1-[[1-[(4-isobutyl-1H-benzimitazol-2-yl)metyl]-2-oxo-3-pyridyl]carbamoyl]-6-oxo-hex-4-enyl]carbamat;

tert-butyl (S,E)-2-((3-(7-amino-2-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-4-isobutyl-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxylat;

benzyl (S,E)-(7-amino-1-((1-((4-isobutyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

tert-butyl (S,E)-2-((3-(7-amino-2-((metoxycarbonyl)amino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-4-isobutyl-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxylat;

metyl (S,E)-(7-amino-1-((1-((4-isobutyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

tert-butyl (S,E)-2-((3-(2-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-7-(dimetylamin)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-4-isobutyl-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxylat;

benzyl (S,E)-(7-(dimetylamin)-1-((1-((4-isobutyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

tert-butyl 2-((3-((2S,E)-7-amino-7-oxo-2-((((tetrahydrofuran-3-yl)oxy)carbonyl)amino)hept-5-enamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-4-isobutyl-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxylat;

(tetrahydrofuran-3-yl)metyl ((S,E)-7-(dimetylamin)-1-((1-((4-isobutyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

tetrahydrofuran-3-yl ((S,E)-7-amino-1-((1-((4-isobutyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

tert-butyl 2-((3-((2S,E)-7-amino-7-oxo-2-((((tetrahydrofuran-3-yl)metoxy)carbonyl)amino)hept-5-enamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-4-isobutyl-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxylat;

(tetrahydrofuran-3-yl)metyl ((S,E)-7-amino-1-((1-((4-isobutyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

2-hydroxyetyl (S,E)-(7-(dimetylamin)-1-((1-((4-isobutyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

tert-butyl (S,E)-4-isobutyl-2-((3-(2-((metoxycarbonyl)amino)-7-(metylamino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxylat;

metyl (S,E)-(1-((1-((4-isobutyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(metylamino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

tert-butyl (S,E)-2-((3-(7-(dimetylamin)-2-((dimetylcarbamoyl)oxy)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-4-isobutyl-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxylat;

(S,E)-7-(dimetylamin)-1-((1-((7-isobutyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat;

(S,E)-1-((1-((5,6-diflo-7-isobutyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat;

tert-butyl (S,E)-2-((3-(7-(dimetylamin)-2-((dimetylcarbamoyl)oxy)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-5,6-diflo-4-isobutyl-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxylat;

metyl (S,E)-(1-((1-((5,6-diflo-7-isobutyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

tert-butyl (S,E)-2-((3-(7-(dimetylamin)-2-((metoxycarbonyl)amino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-5,6-diflo-4-isobutyl-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxylat;

(S,E)-7-(dimetylamin)-1-((1-((5-flo-7-isobutyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat;

tert-butyl (S,E)-2-((3-(7-(dimetylamin)-2-((dimetylcarbamoyl)oxy)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-6-flo-4-isobutyl-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxylat;

metyl (S,E)-(7-(dimetylamin)-1-((1-((6-flo-4-isobutyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

(S,E)-6-(3,3-dimetylureido)-N7-(1-((5-flo-7-isobutyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)-N1,N1-dimetylhept-2-enediamit;

tert-butyl (S,E)-2-((3-(7-(dimetylamin)-2-(3,3-dimetylureido)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-6-flo-4-isobutyl-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxylat;

metyl (R,E)-(7-(dimetylamin)-1-((1-((4-isobutyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

tert-butyl (S,E)-2-((3-(7-(dimetylamin)-2-(3,3-dimetylureido)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-4-isobutyl-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxylat;

(S,E)-6-(3,3-dimetylureido)-N7-(1-((4-isobutyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)-N1,N1-dimetylhept-2-enediamit;

tert-butyl (S,E)-2-((3-(7-(dimetylamin)-2-(3-(2-metoxyetyl)-3-metylureido)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-6-flo-4-isobutyl-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxylat;

(S,E)-N7-(1-((5-flo-7-isobutyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)-6-(3-(2-metoxyetyl)-3-metylureido)-N1,N1-dimetylhept-2-enediamit;

tert-butyl (S,E)-2-((3-(7-(dimetylamin)-2-((metoxycarbonyl)amino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-4-isobutyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-carboxylat;

tert-butyl (S,E)-2-((3-(7-(dimetylamin)-2-((metoxycarbonyl)amino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-7-isobutyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-carboxylat;

metyl (S,E)-(7-(dimetylamin)-1-((1-((7-isobutyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

metyl (S,E)-(7-(dimetylamin)-1-((1-((4-isobutyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

metyl (S,E)-(7-(dimetylamin)-1-((1-((6-isobutyl-2-metyl-9H-purin-8-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

tert-butyl (S,E)-8-((3-(7-(dimetylamin)-2-((metoxycarbonyl)amino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-6-isobutyl-2-metyl-9H-purin-9-carboxylat;

metyl (S,E)-(1-((1-((6-(2-xyclopropyletyl)-9H-purin-8-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

metyl (S,E)-(7-(dimetylamin)-1,7-dioxo-1-((2-oxo-1-((6-pentyl-9H-purin-8-yl)metyl)-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)hept-5-en-2-yl)carbamat;

metyl N-[(E,1S)-6-(dimetylamin)-1-[[1-[[6-(2-metylprop-1-enyl)-9H-purin-8-yl]metyl]-2-oxo-3-pyridyl]carbamoyl]-6-oxo-hex-4-enyl]carbamat;

metyl (S,E)-(7-(dimetylamin)-1-((1-((6-isobutyl-9H-purin-8-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

(S,E)-7-(dimetylamin)-1-((1-((6-(2-metylprop-1-en-1-yl)-9H-purin-8-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat;

(S,E)-7-(dimetylamin)-1-((1-((6-isobutyl-9H-purin-8-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat;

metyl (S,E)-(7-(dimetylamin)-1-((1-((7-(2-metylprop-1-en-1-yl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

metyl (S,E)-(7-(dimetylamin)-1-((1-((4-(2-metylprop-1-en-1-yl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

metyl (S,E)-(1-((1-((6-xyclohexyl-9H-purin-8-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

(S,E)-1-((1-((6-xyclohexyl-9H-purin-8-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat;

metyl (S,E)-(7-(dimetylamin)-1-((1-((7-flo-4-isobutyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

metyl (S,E)-(7-(dimetylamin)-1-((1-((2-metyl-6-(2-metylprop-1-en-1-yl)-9H-purin-8-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

metyl (S,E)-(7-(dimetylamin)-1-((1-((7-(2-metylprop-1-en-1-yl)-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

(S,E)-7-(dimetylamin)-1-((1-((7-flo-4-isobutyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat;

metyl (S,E)-(7-(dimetylamin)-1-((1-((7-flo-4-(2-metylprop-1-en-1-yl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

metyl ((S,E)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxo-1-((2-oxo-1-((6-((E)-styryl)-9H-purin-8-yl)metyl)-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)hept-5-en-2-yl)carbamat;

metyl (S,E)-(7-(dimetylamin)-1-((1-((7-isobutyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

metyl (S,E)-(7-(dimetylamin)-1-((1-((4-isobutyl-6-metyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

metyl (S,E)-(7-(dimetylamin)-1-((1-((6-metyl-4-(2-metylprop-1-en-1-yl)-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

metyl (S,E)-(7-(dimetylamin)-1,7-dioxo-1-((2-oxo-1-((6-phenetyl-7H-purin-8-yl)metyl)-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)hept-5-en-2-yl)carbamat;

(S,E)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxo-1-((2-oxo-1-((6-phenetyl-9H-purin-8-yl)metyl)-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)hept-5-en-2-yl dimetylcarbamat;

(S,E)-7-(dimetylamin)-1-((1-((7-(2-metylprop-1-en-1-yl)-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat;

(S,E)-7-(dimetylamin)-1-((1-((7-isobutyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat;

metyl ((S,E)-1-((1-((6-((E)-2-xyclopropylvinyl)-9H-purin-8-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

tert-butyl 2-[[3-[[(E,2S)-7-(dimetylamin)-2-(metoxycarbonylamino)-7-oxo-hept-5-enoyl]amino]-2-oxo-1-pyridyl]metyl]-5,7-diflo-4-isobutyl-benzimitazol-1-carboxylat;

metyl N-[(E,1S)-1-[[1-[(5.7-diflo-4-isobutyl-1H-benzimitazol-2-yl)metyl]-2-oxo-3-pyridyl]carbamoyl]-6-(dimetylamin)-6-oxo-hex-4-enyl]carbamat;

(S,E)-tert-butyl 2-((3-(2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-7-(dimetylamin)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-4-isobutyl-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxylat;

(S,E)-N7-(1-((4-isobutyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)-N1,N1-dimetyl-6-(oxazol-5-carboxamido)hept-2-enediamit;

(S,E)-N7-(1-((4-isobutyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)-N1,N1-dimetyl-6-(pyrimidin-2-carboxamido)hept-2-enediamit;

(S,E)-6-(2-flobenzamido)-N7-(1-((4-isobutyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)-N1,N1-dimetylhept-2-enediamit;

(S,E)-N7-(1-((4-isobutyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)-N1,N1-dimetyl-6-(oxazol-2-carboxamido)hept-2-enediamit;

(S,E)-N7-(1-((4-isobutyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)-N1,N1-dimetyl-6-(1-metyl-1H-imidazol-5-carboxamido)hept-2-enediamit;

(S,E)-N7-(1-((4-isobutyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)-N1,N1-dimetyl-6-(1-metyl-1H-imidazol-2-carboxamido)hept-2-enediamit;

(S,E)-N7-(1-((4-isobutyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)-N1,N1-dimetyl-6-(picolinamido)hept-2-enediamit;

(S,E)-N7-(1-((4-isobutyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)-6-(3-metoxypropanamido)-N1,N1-dimetylhept-2-enediamit;

(S,E)-N7-(1-((7-isobutyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)-6-(2-metoxyaxetamido)-N1,N1-dimetylhept-2-enediamit;

(6S,E)-N7-(1-((7-isobutyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)-N1,N1-dimetyl-6-(tetrahydrofuran-2-carboxamido)hept-2-enediamit;

(S,E)-tert-butyl 2-((3-(7-amino-2-(((2-metoxyetoxy)carbonyl)amino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxylat;

(S,E)-2-metoxyetyl (1-((1-((1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-amino-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

metyl (S,E)-(1-((1-((1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-amino-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

metyl (S,E)-(1-((1-((1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

benzyl (S,E)-(1-((1-((1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

tert-butyl (S,E)-2-((3-(2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-7-(dimetylamin)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxylat;

tert-butyl (S,E)-2-((3-(2-((metoxycarbonyl)amino)-7-(metylamino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxylat;

metyl (S,E)-(1-((1-((1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(metylamino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

metyl (S,E)-(7-(dimetylamin)-1-((1-((5-flo-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

(S,E)-1-((1-((5,6-diflo-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat;

tert-butyl (S,E)-2-((3-(7-(dimetylamin)-2-((metoxycarbonyl)amino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-5,6-diflo-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxylat;

metyl (S,E)-(1-((1-((5,6-diflo-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

(R,E)-7-(dimetylamin)-1-((1-((5-flo-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl-3,3-d_2 dimetylcarbamat;

(S,E)-7-(dimetylamin)-1-((1-((5-flo-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl-3,3-d_2 dimetylcarbamat;

(S,E)-2- hydroxyetyl(1-((1-((1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-amino-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

(S)-2-((((S,E)-1-((1-((1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-amino-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamoyl)oxy)etyl2-((S)-2-amino-3-metylbutanamido)-3-metylbutanoat;

(S,E)-N7-(1-((1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)-6-(2-hydroxyaxetamido)-N1,N1-dimetylhept-2-enediamit;

(E,6S)-N'-[1-(1H-benzimitazol-2-ylmetyl)-2-oxo-3-pyridyl]-6-(3-hydroxypropanoylamino)-N,N-dimetyl-hept-2-enediamit;

(S,E)-N7-(1-((1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)-6-(4-hydroxybutanamido)-N1,N1-dimetylhept-2-enediamit;

(S,E)-metyl(1-((1-((1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-((2-hydroxyetyl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

(S,E)-metyl (7-(dimetylamin)-1-((1-((6-flo-4-neopentyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

metyl (S,E)-(1-((1-((6-flo-4-neopentyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxo-7-(pyrolidin-1-yl)hept-5-en-2-yl)carbamat;

(S,E)-7-(dimetylamin)-1-((1-((5-flo-7-neopentyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat;

2-metoxyetyl (S,E)-(7-(dimetylamin)-1-((1-((6-flo-4-neopentyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

(S,E)-7-(dimetylamin)-1-((1-((5-flo-7-neopentyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl (2-metoxyetyl)(metyl)carbamat;

(S,E)-1-((1-((5-flo-7-neopentyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxo-7-(pyrolidin-1-yl)hept-5-en-2-yl dimetylcarbamat;

tert-butyl (S,E)-2-((3-(7-(dimetylamin)-2-((dimetylcarbamoyl)oxy)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-6-metoxy-4-neopentyl-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxylat;

(S,E)-7-(dimetylamin)-1-((1-((6-metoxy-4-neopentyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat;

tert-butyl (S,E)-2-((3-(7-amino-2-((metoxycarbonyl)amino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-4-neopentyl-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxylat;

tert-butyl (S,E)-2-((3-(7-(dimetylamin)-2-((metoxycarbonyl)amino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-4-neopentyl-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxylat;

metyl (S,E)-(7-amino-1-((1-((7-neopentyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

metyl (S,E)-(7-(dimetylamin)-1-((1-((7-neopentyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

tert-butyl (S,E)-2-((3-(7-(dimetylamin)-7-oxo-2-((((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy)carbonyl)amino)hept-5-enamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-4-neopentyl-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxylat;

(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl (S,E)-(7-(dimetylamin)-1-((1-((7-neopentyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

tetrahydrofuran-3-yl ((S,E)-7-(dimetylamin)-1-((1-((4-neopentyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

tert-butyl 2-((3-((2S,E)-7-amino-7-oxo-2-((((tetrahydrofuran-3-yl)oxy)carbonyl)amino)hept-5-enamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-4-neopentyl-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxylat;

tetrahydrofuran-3-yl ((S,E)-7-amino-1-((1-((4-neopentyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

tert-butyl (S,E)-2-((3-(7-amino-7-oxo-2-((((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy)carbonyl)amino)hept-5-enamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-4-neopentyl-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxylat;

(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl (S,E)-(7-amino-1-((1-((4-neopentyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

(S,E)-7-(dimetylamin)-1-((1-((7-flo-4-neopentyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat;

tert-butyl (S,E)-2-((3-(7-(dimetylamin)-2-((metoxycarbonyl)amino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-5,7-diflo-4-neopentyl-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxylat;

metyl (S,E)-(1-((1-((5,7-diflo-4-neopentyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

[(E,1S)-6-(dimetylamin)-1-[[1-[[4-(2,2-dimetylpropyl)-6-flo-1-metyl-benzimitazol-2-yl]metyl]-2-oxo-3-pyridyl]carbamoyl]-6-oxo-hex-4-enyl] N,N-dimetylcarbamat;

2-metoxyetyl (S,E)-(7-(dimetylamin)-1-((1-((6-flo-1-metyl-4-neopentyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

tert-butyl 2-[[5-[[(E,2S)-7-(dimetylamin)-2-(dimetylcarbamoyloxy)-7-oxo-hept-5-enoyl]amino]-6-oxo-pyridazin-1-yl]metyl]-4-(2,2-dimetylpropyl)-6-flo-benzimitazol-1-carboxylat;

[(E,1S)-6-(dimetylamin)-1-[[2-[[7-(2,2-dimetylpropyl)-5-flo-1H-benzimitazol-2-yl]metyl]-3-oxo-pyridazin-4-yl]carbamoyl]-6-oxo-hex-4-enyl] N,N-dimetylcarbamat TFA muối;

tert-butyl (S,E)-2-((3-(7-(dimetylamin)-2-((dimetylcarbamoyl)oxy)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopyrazin-1(2H)-yl)metyl)-6-flo-4-neopentyl-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxylat;

(S,E)-7-(dimetylamin)-1-((1-((5-flo-7-neopentyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat;

tert-butyl 2-[[3-[[(E,2S)-7-(dimetylamin)-2-(metoxycarbonylamino)-7-oxo-hept-5-enoyl]amino]-2-oxo-1-pyridyl]metyl]-6-flo-4-(3,3,3-triflopropyl)benzimitazol-1-carboxylat;

metyl N-[(E,1S)-6-(dimetylamin)-1-[[1-[[5-flo-7-(3,3,3-triflopropyl)-1H-benzimitazol-2-yl]metyl]-2-oxo-3-pyridyl]carbamoyl]-6-oxo-hex-4-enyl]carbamat;

metyl (S,E)-(7-amino-1,7-dioxo-1-((2-oxo-1-((4-(3,3,3-triflopropyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)hept-5-en-2-yl)carbamat;

metyl (S,E)-(7-(dimetylamin)-1,7-dioxo-1-((2-oxo-1-((4-(3,3,3-triflopropyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)hept-5-en-2-yl)carbamat;

(S,E)-7-(dimetylamin)-1-((1-((5-flo-7-(3,3,3-triflopropyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat;

tert-butyl (S,E)-6-flo-2-((3-(2-((metoxycarbonyl)amino)-7-oxo-7-(pyrolidin-1-yl)hept-5-enamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-4-(3,3,3-triflopropyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxylat;

metyl (S,E)-(1-((1-((6-flo-4-(3,3,3-triflopropyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxo-7-(pyrolidin-1-yl)hept-5-en-2-yl)carbamat;

tert-butyl (S,E)-2-((3-(2-((dimetylcarbamoyl)oxy)-7-(metylamino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-5-flo-7-(3,3,3-triflopropyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxylat;

(S,E)-1-((1-((5-flo-7-(3,3,3-triflopropyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(metylamino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat;

metyl (S,E)-(1-((1-((4.6-diflo-7-(3,3,3-triflopropyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

tert-butyl (S,E)-2-((3-(7-(dimetylamin)-2-((dimetylcarbamoyl)oxy)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-5,7-diflo-4-(3,3,3-triflopropyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxylat;

(S,E)-1-((1-((4.6-diflo-7-(3,3,3-triflopropyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat;

tert-butyl (S,E)-2-((3-(7-(dimetylamin)-2-((metoxycarbonyl)amino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-5,6-diflo-4-(3,3,3-triflopropyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxylat;

metyl (S,E)-(1-((1-((5,6-diflo-4-(3,3,3-triflopropyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

[(E,1S)-6-(dimetylamin)-1-[[1-[[6-flo-1-metyl-4-(3,3,3-triflopropyl)benzimitazol-2-yl]metyl]-2-oxo-3-pyridyl]carbamoyl]-6-oxo-hex-4-enyl] N,N-dimetylcarbamat;

2-metoxyetyl (S,E)-(7-(dimetylamin)-1-((1-((6-flo-1-metyl-4-(3,3,3-triflopropyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

tert-butyl 2-[[5-[[(E,2S)-7-(dimetylamin)-2-(metoxycarbonylamino)-7-oxo-hept-5-enoyl]amino]-6-oxo-pyrimidin-1-yl]metyl]-6-flo-4-(3,3,3-triflopropyl)benzimitazol-1-carboxylat;

metyl N-[(E,1S)-6-(dimetylamin)-1-[[1-[[5-flo-7-(3,3,3-triflopropyl)-1H-benzimitazol-2-yl]metyl]-6-oxo-pyrimidin-5-yl]carbamoyl]-6-oxo-hex-4-enyl]carbamat;

metyl (S,E)-(1-((1-((5-flo-7-(3,3,3-triflopropyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)amino)-7-(metylamino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

tert-butyl (S,E)-6-flo-2-((5-(2-((metoxycarbonyl)amino)-7-(metylamino)-7-oxohept-5-enamido)-6-oxopyrimidin-1(6H)-yl)metyl)-4-(3,3,3-triflopropyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxylat;

tert-butyl 4-(xyclopropylmetyl)-2-[[3-[[(E,2S)-7-(dimetylamin)-2-(metoxycarbonylamino)-7-oxo-hept-5-enoyl]amino]-2-oxo-1-pyridyl]metyl]-6-flo-benzimitazol-1-carboxylat;

metyl N-[(E,1S)-1-[[1-[[4-(xyclopropylmetyl)-6-flo-1H-benzimitazol-2-yl]metyl]-2-oxo-3-pyridyl]carbamoyl]-6-(dimetylamin)-6-oxo-hex-4-enyl]carbamat;

tert-butyl (S,E)-4-(xyclopropylmetyl)-2-((3-(7-(dimetylamin)-2-((metoxycarbonyl)amino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxylat;

metyl (S,E)-(1-((1-((4-(xyclopropylmetyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

tert-butyl (S,E)-2-((3-(7-amino-2-((metoxycarbonyl)amino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-4-(xyclopropylmetyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxylat;

metyl (S,E)-(7-amino-1-((1-((4-(xyclopropylmetyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

(S,E)-metyl (1-((1-((4-(2,4-diflophenoxy)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

tert-butyl (S,E)-2-((3-(7-(dimetylamin)-2-((metoxycarbonyl)amino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-4-phenoxy-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxylat;

metyl (S,E)-(7-(dimetylamin)-1,7-dioxo-1-((2-oxo-1-((7-phenoxy-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)hept-5-en-2-yl)carbamat;

metyl (S,E)-(7-amino-1,7-dioxo-1-((2-oxo-1-((4-phenoxy-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)hept-5-en-2-yl)carbamat;

metyl (S,E)-(1-((1-((6-(2,4-diflophenoxy)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

metyl (S,E)-metyl(1-((1-((7-((2,4-diflobenzyl)oxy)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

benzyl (S,E)-(7-amino-1-((1-((4-isopropoxy-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

metyl (S,E)-(1-((1-((7-(benzyloxy)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

benzyl (S,E)-(7-(dimetylamin)-1-((1-((7-isobutoxy-1-metyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

metyl (S,E)-(7-amino-1-((1-((7-isobutoxy-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

metyl (S,E)-(7-amino-1-((1-((7-(benzyloxy)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

metyl (S,E)-(7-amino-1-((1-((4-isopropoxy-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

metyl (S,E)-(7-amino-1-((1-((7-(xyclopropylmetoxy)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

metyl (S,E)-(1-((1-((6-((2,4-diflobenzyl)oxy)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

metyl (S,E)-(1-((1-((4-(2,2-difloetoxy)-6-flo-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

metyl (S,E)-(7-amino-1-((1-((4-(2,2-difloetoxy)-6-flo-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

metyl (S,E)-(7-(dimetylamin)-1-((1-((6-flo-4-(2.2,2-trifloetoxy)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

metyl (S,E)-(7-amino-1-((1-((6-flo-4-(2.2,2-trifloetoxy)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

metyl (S,E)-(1-((1-((7-((2,4-diflobenzyl)oxy)-5-flo-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

metyl (S,E)-(1-((1-((4-((2,4-diflobenzyl)oxy)-6-flo-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(metylamino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

metyl (S,E)-(7-amino-1-((1-((7-((2,4-diflobenzyl)oxy)-5-flo-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

2-metoxyetyl (S,E)-(1-((1-((7-((2,4-diflobenzyl)oxy)-5-flo-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

(S,E)-1-((1-((7-((2,4-diflobenzyl)oxy)-5-flo-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat;

(S,E)-1-((1-((7-((2,4-diflobenzyl)oxy)-5-flo-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl (2-metoxyetyl)(metyl)carbamat;

metyl (S,E)-(1-((1-((7-(xyclopropylmetoxy)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

(S,E)-metyl (7-(dimetyl-amino)-1-((1-((5-flo-7-(1,1.2,2-tetrafloetoxy)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

(S,E)-N7-(1-((7-(2,4-diflophenoxy)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)-N1,N1-dimetyl-6-(oxazol-2-carboxamido)hept-2-enediamit;

(S,E)-N7-(1-((7-(2,4-diflophenoxy)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)-6-(2-metoxyaxetamido)-N1,N1-dimetylhept-2-enediamit;

(S,E)-N7-(1-((7-(2,4-diflophenoxy)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)-N1,N1-dimetyl-6-(1-metyl-1H-imidazol-5-carboxamido)hept-2-enediamit;

(S,E)-N7-(1-((4-((2,4-diflobenzyl)oxy)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)-N1,N1-dimetyl-6-(oxazol-2-carboxamido)hept-2-enediamit;

(S,E)-N7-(1-((7-((2,4-diflobenzyl)oxy)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)-6-(2-metoxyaxetamido)-N1,N1-dimetylhept-2-enediamit;

(S,E)-N7-(1-((4-((2,4-diflobenzyl)oxy)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)-N1,N1-dimetyl-6-(1-metyl-1H-imidazol-2-carboxamido)hept-2-enediamit;

(S,E)-N7-(1-((7-((2,4-diflobenzyl)oxy)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)-6-(4.4-difloxyclohexan-1-carboxamido)-N1,N1-dimetylhept-2-enediamit;

(S,E)-N7-(1-((7-((2,4-diflobenzyl)oxy)-5-flo-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)-6-(2-metoxyaxetamido)hept-2-enediamit;

(S,E)-N7-(1-((7-((2,4-diflobenzyl)oxy)-5-flo-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)-6-(5-flopicolinamido)hept-2-enediamit;

(S,E)-N7-(1-((4-((2,4-diflobenzyl)oxy)-6-flo-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)-6-(2-metoxyaxetamido)-N1,N1-dimetylhept-2-enediamit;

(S,E)-N7-(1-((4-((2,4-diflobenzyl)oxy)-6-flo-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)-6-(5-flopicolinamido)-N1,N1-dimetylhept-2-enediamit;

metyl N-[(E,1S)-1-[[1-[[4-[(2,4-diflophenoxy) metyl]-1H-benzimitazol-2-yl]metyl]-2-oxo-3-pyridyl]carbamoyl]-6-(dimetylamin)-6-oxo-hex-4-enyl]carbamat;

metyl (S,E)-(7-(dimetylamin)-1-((1-((4-(isopropoxymetyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

(S,E)-tert-butyl 2-((3-(7-(dimetylamin)-2-((metoxycarbonyl)amino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-4-(3,3,3-triflo-2-(triflometyl)propyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxylat;

(S,E)-metyl(7-(dimetylamin)-1,7-dioxo-1-((2-oxo-1-((4-(3,3,3-triflo-2-(triflometyl)propyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)hept-5-en-2-yl)carbamat;

metyl (S,E)-(7-amino-1,7-dioxo-1-((2-oxo-1-((4-(3,3,3-triflo-2-(triflometyl)propyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)hept-5-en-2-yl)carbamat;

metyl ((2S,E)-7-(dimetylamin)-1-((1-((4-(1-hydroxy-2-metylpropyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

metyl ((2S,E)-7-amino-1-((1-((4-(1-hydroxy-2-metylpropyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

metyl ((2S,E)-7-(dimetylamin)-1-((1-((7-(1-hydroxy-2-metylpropyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

metyl ((2S,E)-7-(dimetylamin)-1-((1-((7-(1-hydroxy-2-metylpropyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

metyl ((2S,E)-7-(dimetylamin)-1-((1-((7-(1-flo-2-metylpropyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

metyl ((2S,E)-7-(dimetylamin)-1-((1-((7-(1-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

metyl ((2S,E)-7-amino-1-((1-((7-(1-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

tert-butyl ((2S,E)-7-(dimetylamin)-1-((1-((7-(1-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

(6S,E)-N7-(1-((7-(1-hydroxy-2,2-dimetylpropyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo -1,2-dihydropyridin-3-yl)-N1,N1-dimetyl-6-(oxazol-2-carboxamido)hept-2-enediamit;

(S,E)-metyl (7-(dimetylamin)-1,7-dioxo-1-((2-oxo-1-((7-pivaloyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)hept-5-en-2-yl)carbamat;

metyl ((2S,E)-7-(dimetylamin)-1-((1-((7-(1-flo-2,2-dimetylpropyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

metyl ((2S,E)-7-amino-1-((1-((4-(1-flo-2,2-dimetylpropyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

(S,E)-metyl(1-((1-((4-(1,1-diflo-2-hydroxy-2-metylpropyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

(S,E)-metyl (1-((1-((4-(1,1-diflo-2-metylpropyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

metyl (S,E)-(7-amino-1-((1-((4-(1,1-diflo-2-metylpropyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

metyl (S,E)-(1-((1-((4-(1,1-diflo-2-metyl alyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

metyl (S,E)-(7-amino-1-((1-((4-(1,1-diflo-2-metyl alyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

(S,E)-metyl (1-((1-((7-(tert-butoxy)-5-flo-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

metyl (S,E)-(7-amino-1-((1-((7-(tert-butoxy)-5-flo-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

[(E,1S)-6-(dimetylamin)-1-[[1-[(5-flo-1-metyl-benzimitazol-2-yl)metyl]-2-oxo-3-pyridyl]carbamoyl]-6-oxo-hex-4-enyl] N,N-dimetylcarbamat;

metyl N-[(E,1S)-6-(dimetylamin)-1-[[1-[(5-flo-1-metyl-benzimitazol-2-yl) metyl]-6-oxo-pyrimidin-5-yl]carbamoyl]-6-oxo-hex-4-enyl]carbamat;

(S,E)-1-((1-((5,6-diflo-1-isopentyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat;

(S,E)-1-((1-((1-(xyclopropylmetyl)-5-flo-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat;

(S,E)-7-(dimetylamin)-1-((1-((5-flo-1-neopentyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat;

(S,E)-7-(dimetylamin)-1-((1-((1-etyl-5-flo-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat;

(S,E)-7-(dimetylamin)-1-((1-((5-flo-1-isobutyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat;

(S,E)-7-(dimetylamin)-1-((1-((5-flo-1-(3,3,3-triflopropyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat;

(S,E)-1-((1-((1-(2-xyclopropyletyl)-5,6-diflo-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat;

metyl (S,E)-(1-((1-((1-(2-xyclopropyletyl)-5,6-diflo-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

(S,E)-1-((1-((1-benzyl-5-flo-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat;

(S,E)-1-((1-((1-(2,4-diflobenzyl)-5-flo-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat;

metyl (S,E)-(1-((1-((1-(2,4-diflobenzyl)-5-flo-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

(S,E)-7-(dimetylamin)-1-((1-((5-flo-1-neopentyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat;

metyl (S,E)-(1-((1-((5,6-diflo-1-(2-isopropoxyetyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

metyl (S,E)-(7-(dimetylamin)-1-((1-((5-flo-1-(4-flobenzyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

metyl (S,E)-(1-((1-((1-(xyclopropylmetyl)-5-flo-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

metyl (S,E)-(7-(dimetylamin)-1-((1-((5-flo-1-isobutyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

(S,E)-7-(dimetylamin)-1-((1-((1-etyl-5-flo-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat;

(S,E)-7-(dimetylamin)-1-((1-((5-flo-1-metyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat;

etyl 2-[[3-[[(E,2S)-7-(dimetylamin)-2-(dimetylcarbamoyloxy)-7-oxo-hept-5-enoyl]amino]-2-oxo-1-pyridyl]metyl]-5-flo-benzimitazol-1-carboxylat;

xyclopropylmetyl 2-[[3-[[(E,2S)-7-(dimetylamin)-2-(dimetylcarbamoyloxy)-7-oxo-hept-5-enoyl]amino]-2-oxo-1-pyridyl]metyl]-5-flo-benzimitazol-1-carboxylat;

metyl (S,E)-2-((3-(7-(dimetylamin)-2-((dimetylcarbamoyl)oxy)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-5-flo-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxylat;

etyl (S,E)-2-((3-(7-(dimetylamin)-2-((dimetylcarbamoyl)oxy)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-5,6-diflo-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxylat;

xyclopropylmetyl (S,E)-2-((3-(7-(dimetylamin)-2-((metoxycarbonyl)amino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-5,6-diflo-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxylat;

etyl (S,E)-2-((3-(7-(dimetylamin)-2-((metoxycarbonyl)amino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-5,6-diflo-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxylat;

xyclopropylmetyl (S,E)-2-((3-(7-(dimetylamin)-2-((metoxycarbonyl)amino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-5-flo-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxylat;

etyl (S,E)-2-((3-(7-(dimetylamin)-2-((metoxycarbonyl)amino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-5-flo-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxylat;

metyl 2-[[5-[[(E,2S)-7-(dimetylamin)-2-(metoxycarbonylamino)-7-oxo-hept-5-enoyl]amino]-6-oxo-pyrimidin-1-yl]metyl]-5-flo-benzimitazol-1-carboxylat;

[(E,1S)-1-[[1-[(1-benzyl-6-flo-benzimitazol-2-yl)metyl]-2-oxo-3-pyridyl]carbamoyl]-6-(dimetylamin)-6-oxo-hex-4-enyl] N,N-dimetylcarbamat;

[(E,1S)-1-[[1-[(1-benzyl-5-flo-benzimitazol-2-yl)metyl]-2-oxo-3-pyridyl]carbamoyl]-6-(dimetylamin)-6-oxo-hex-4-enyl] N,N-dimetylcarbamat;

(S,E)-1-((1-((1-(2,4-diflobenzyl)-5-flo-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat;

(S,E)-1-((1-((1-(2,4-diflobenzyl)-6-flo-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat;

(S,E)-7-(dimetylamin)-1-((1-((5-flo-1-(4-flobenzyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat;

(S,E)-7-(dimetylamin)-1-((1-((6-flo-1-(4-flobenzyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat;

(S,E)-metyl (7-(dimetylamin)-1-((1-((5-flo-1H-indol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

tert-butyl (S,E)-5-flo-2-((3-(2-((metoxycarbonyl)amino)-7-oxo-7-(pyrolidin-1-yl)hept-5-enamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-1H-indol-1-carboxylat;

tert-butyl (S,E)-5-flo-2-((3-(2-(((2-hydroxyetoxy)carbonyl)amino)-7-oxo-7-(pyrolidin-1-yl)hept-5-enamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-1H-indol-1-carboxylat;

2-hydroxyetyl (S,E)-(1-((1-((5-flo-1H-indol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxo-7-(pyrolidin-1-yl)hept-5-en-2-yl)carbamat;

metyl (S,E)-(7-amino-1-((1-((5-flo-1H-indol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

metyl (S,E)-(1-((1-((5-flo-1H-indol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxo-7-(pyrolidin-1-yl)hept-5-en-2-yl)carbamat;

(S,E)-7-(dimetylamin)-1-((1-((5-flo-1H-indol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat;

(S,E)-7-(dimetylamin)-1-((1-((5-flo-1H-indol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl (2-metoxyetyl)(metyl)carbamat;

(S,E)-7-(dimetylamin)-1-((1-((5-flo-1H-indol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl pyrolidin-1-carboxylat;

tert-butyl (S,E)-2-((3-(7-amino-2-((dimetylcarbamoyl)oxy)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-5-flo-1H-indol-1-carboxylat;

(S,E)-7-amino-1-((1-((5-flo-1H-indol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat;

tert-butyl (S,E)-2-((3-(2-((bis(2-metoxyetyl)carbamoyl)oxy)-7-(dimetylamin)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-5-flo-1H-indol-1-carboxylat;

(S,E)-7-(dimetylamin)-1-((1-((5-flo-1H-indol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl bis(2-metoxyetyl)carbamat;

benzyl (S,E)-2-((3-(7-(dimetylamin)-2-((dimetylcarbamoyl)oxy)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-5-flo-1H-indol-1-carboxylat;

(E)-7-(dimetylamin)-1-((1-((5-flo-1H-indol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl-3,3-d_2 dimetylcarbamat;

tert-butyl (E)-2-((3-(7-(dimetylamin)-2-((dimetylcarbamoyl)oxy)-7-oxohept-5-enamido-3,3-d2)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-5-flo-1H-indol-1-carboxylat;

tert-butyl 2-[[3-[[(E,2S)-7-(dimetylamin)-2-(dimetylcarbamoyloxy)-7-oxo-hept-5-enoyl]amino]-2-oxo-pyrazin-1-yl]metyl]-5-flo-indol-1-carboxylat;

[(E,1S)-6-(dimetylamin)-1-[[4-[(5-flo-1H-indol-2-yl)metyl]-3-oxo-pyrazin-2-yl]carbamoyl]-6-oxo-hex-4-enyl]N,N-dimetylcarbamat;

(S,E)-7-(dimetylamin)-1-((1-((5-flo-1H-indol-2-yl)metyl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat;

(S,E)-tert-butyl 2-((3-(7-(dimetylamin)-2-((metoxycarbonyl)amino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-4-isobutyl-1H-indol-1-carboxylat;

(S,E)-metyl (7-(dimetylamin)-1-((1-((4-isobutyl-1H-indol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

tert-butyl (S,E)-2-((3-(7-amino-2-((metoxycarbonyl)amino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-4-isobutyl-1H-indol-1-carboxylat;

metyl (S,E)-(7-amino-1-((1-((4-isobutyl-1H-indol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

tert-butyl (S,E)-2-((3-(7-amino-2-((metoxycarbonyl)amino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-7-isobutyl-1H-indol-1-carboxylat;

tert-butyl (S,E)-2-((3-(7-(dimetylamin)-2-((metoxycarbonyl)amino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-7-isobutyl-1H-indol-1-carboxylat;

metyl (S,E)-(7-amino-1-((1-((7-isobutyl-1H-indol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

metyl (S,E)-(7-(dimetylamin)-1-((1-((7-isobutyl-1H-indol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

(S,E)-7-(dimetylamin)-1-((1-((7-isobutyl-1H-indol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat;

tert-butyl (S,E)-2-((3-(7-(dimetylamin)-2-((metylcarbamoyl)oxy)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-7-isobutyl-1H-indol-1-carboxylat;

(S,E)-7-(dimetylamin)-1-((1-((7-isobutyl-1H-indol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl metylcarbamat;

(S,E)-1-((1-((7-isobutyl-1H-indol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(metylamino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat;

tert-butyl (S,E)-2-((3-(7-(dimetylamin)-7-oxo-2-((pyrolidin-1-carbonyl)oxy)hept-5-enamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-7-isobutyl-1H-indol-1-carboxylat;

(S,E)-7-(dimetylamin)-1-((1-((7-isobutyl-1H-indol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl pyrolidin-1-carboxylat;

tert-butyl (S,E)-7-isobutyl-2-((3-(2-((metoxycarbonyl)amino)-7-oxo-7-(pyrolidin-1-yl)hept-5-enamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-1H-indol-1-carboxylat;

metyl (S,E)-(1-((1-((7-isobutyl-1H-indol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxo-7-(pyrolidin-1-yl)hept-5-en-2-yl)carbamat;

(E)-7-(dimetylamin)-1-((1-((7-isobutyl-1H-indol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl-3,3-d_2 dimetylcarbamat;

tert-butyl (E)-2-((3-(7-(dimetylamin)-2-((dimetylcarbamoyl)oxy)-7-oxohept-5-enamido-3,3-d_2)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-7-isobutyl-1H-indol-1-carboxylat;

(S,E)-2-(((7-(dimetylamin)-1-((1-((7-isobutyl-1H-indol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamoyl)oxy)etyl axetat;

(S,E)-tert-butyl 2-((3-(7-(dimetylamin)-2-(((2-hydroxyetoxy)carbonyl)amino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-7-isobutyl-1H-indol-1-carboxylat;

(S,E)-2-hydroxyetyl (7-(dimetylamin)-1-((1-((7-isobutyl-1H-indol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

tert-butyl (S,E)-2-((3-(2-(((2-hydroxyetoxy)carbonyl)amino)-7-oxo-7-(pyrolidin-1-yl)hept-5-enamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-7-isobutyl-1H-indol-1-carboxylat;

2-hydroxyetyl (S,E)-(1-((1-((7-isobutyl-1H-indol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxo-7-(pyrolidin-1-yl)hept-5-en-2-yl)carbamat;

(S,E)-N7-(1-((7-((2,4-diflobenzyl)oxy)-1H-indol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)-6-(4.4-difloxyclohexancarboxamido)-N1,N1-dimetylhept-2-enediamit;

tert-butyl (S,E)-(1-((1-((7-((2,4-diflobenzyl)oxy)-1H-indol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

(S,E)-N7-(1-((7-((2,4-diflobenzyl)oxy)-1H-indol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)-N1,N1-dimetyl-6-(oxazol-2-carboxamido)hept-2-enediamit;

(S,E)-N7-(1-((7-((2,4-diflobenzyl)oxy)-1H-indol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)-6-(2-metoxyaxetamido)-N1,N1-dimetylhept-2-enediamit;

(S,E)-N7-(1-((7-((2,4-diflobenzyl)oxy)-1H-indol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)-N1,N1-dimetyl-6-(3,3,3-triflopropanamido)hept-2-enediamit;

(S,E)-N7-(1-((7-((2,4-diflobenzyl)oxy)-1H-indol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)-6-(2-flobenzamido)-N1,N1-dimetylhept-2-enediamit;

metyl (S,E)-(1-((1-((7-((2,4-diflobenzyl)oxy)-1H-indol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

tert-butyl (S,E)-7-((2,4-diflobenzyl)oxy)-2-((3-(7-(dimetylamin)-2-((metoxycarbonyl)amino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-1H-indol-1-carboxylat;

tert-butyl (S,E)-2-((3-(7-amino-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-7-((2,4-diflobenzyl)oxy)-1H-indol-1-carboxylat;

tert-butyl (S,E)-2-((3-(7-amino-2-((metoxycarbonyl)amino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-7-((2,4-diflobenzyl)oxy)-1H-indol-1-carboxylat;

(S,E)-N7-(1-((7-((2,4-diflobenzyl)oxy)-1H-indol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)-6-(2-flobenzamido)hept-2-enediamit;

metyl (S,E)-(7-amino-1-((1-((7-(2,2-difloetoxy)-1H-indol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

metyl (S,E)-(1-((1-((7-(2,2-difloetoxy)-1H-indol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

tert-butyl (S,E)-7-(2,2-difloetoxy)-2-((3-(7-(dimetylamin)-2-((metoxycarbonyl)amino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-1H-indol-1-carboxylat;

metyl (S,E)-(7-amino-1-((1-((7-((2,4-diflobenzyl)oxy)-1H-indol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

(S,E)-N7-(1-((7-((2,4-diflobenzyl)oxy)-1H-indol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)-6-(2-metoxyaxetamido)hept-2-enediamit;

(S,E)-tert-butyl 7-((2,4-diflobenzyl)oxy)-2-((3-(7-(dimetylamin)-2-((metoxycarbonyl)amino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-5-flo-1H-indol-1-carboxylat;

(S,E)-metyl (1-((1-((7-((2,4-diflobenzyl)oxy)-5-flo-1H-indol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

tert-butyl (S,E)-2-((3-(7-amino-2-((metoxycarbonyl)amino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-7-((2,4-diflobenzyl)oxy)-5-flo-1H-indol-1-carboxylat;

metyl (S,E)-(7-amino-1-((1-((7-((2,4-diflobenzyl)oxy)-5-flo-1H-indol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

tert-butyl (S,E)-7-(2,2-difloetoxy)-2-((3-(7-(dimetylamin)-2-((metoxycarbonyl)amino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-5-flo-1H-indol-1-carboxylat;

metyl (S,E)-(1-((1-((7-(2,2-difloetoxy)-5-flo-1H-indol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

tert-butyl (S,E)-2-((3-(7-amino-2-((metoxycarbonyl)amino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-7-(2,2-difloetoxy)-5-flo-1H-indol-1-carboxylat;

metyl (S,E)-(7-amino-1-((1-((7-(2,2-difloetoxy)-5-flo-1H-indol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

tert-butyl (S,E)-7-((2,4-diflobenzyl)oxy)-5-flo-2-((3-(2-((metoxycarbonyl)amino)-7-(metylamino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-1H-indol-1-carboxylat;

metyl (S,E)-(1-((1-((7-((2,4-diflobenzyl)oxy)-5-flo-1H-indol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(metylamino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

tert-butyl (S,E)-7-((2,4-diflobenzyl)oxy)-2-((3-(7-(dimetylamin)-2-(((2-metoxyetoxy)carbonyl)amino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-5-flo-1H-indol-1-carboxylat;

tert-butyl (S,E)-7-((2,4-diflobenzyl)oxy)-5-flo-2-((3-(2-((metoxycarbonyl)amino)-7-oxo-7-(pyrolidin-1-yl)hept-5-enamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-1H-indol-1-carboxylat;

metyl (S,E)-(1-((1-((7-((2,4-diflobenzyl)oxy)-5-flo-1H-indol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxo-7-(pyrolidin-1-yl)hept-5-en-2-yl)carbamat;

tert-butyl (S,E)-2-((3-(7-(dimetylamin)-2-((metoxycarbonyl)amino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-5-flo-7-isobutyl-1H-indol-1-carboxylat;

metyl (S,E)-(7-(dimetylamin)-1-((1-((5-flo-7-isobutyl-1H-indol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

2-hydroxyetyl (S,E)-(1-((1-((7-((2,4-diflobenzyl)oxy)-5-flo-1H-indol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxo-7-(pyrolidin-1-yl)hept-5-en-2-yl)carbamat;

(S,E)-1-((1-((7-((2,4-diflobenzyl)oxy)-5-flo-1H-indol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat;

tert-butyl (S,E)-7-((2,4-diflobenzyl)oxy)-2-((3-(7-(dimetylamin)-2-(((2-metoxyetyl)(metyl)carbamoyl)oxy)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-5-flo-1H-indol-1-carboxylat;

(S,E)-1-((1-((7-((2,4-diflobenzyl)oxy)-5-flo-1H-indol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl (2-metoxyetyl)(metyl)carbamat;

tert-butyl (S,E)-7-((2,4-diflobenzyl)oxy)-2-((3-(7-(dimetylamin)-7-oxo-2-((pyrolidin-1-carbonyl)oxy)hept-5-enamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-5-flo-1H-indol-1-carboxylat;

(S,E)-1-((1-((7-((2,4-diflobenzyl)oxy)-5-flo-1H-indol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl pyrolidin-1-carboxylat;

2-metoxyetyl (S,E)-(1-((1-((7-((2,4-diflobenzyl)oxy)-5-flo-1H-indol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

tert-butyl (S,E)-7-((2,4-diflobenzyl)oxy)-2-((3-(2-((dimetylcarbamoyl)oxy)-7-oxo-7-(pyrolidin-1-yl)hept-5-enamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-5-flo-1H-indol-1-carboxylat;

(S,E)-1-((1-((7-((2,4-diflobenzyl)oxy)-5-flo-1H-indol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxo-7-(pyrolidin-1-yl)hept-5-en-2-yl dimetylcarbamat;

(S,E)-7-amino-1-((1-((7-((2,4-diflobenzyl)oxy)-5-flo-1H-indol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat;

metyl (S,E)-(1-((1-((5-flo-7-isobutyl-1H-indol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxo-7-(pyrolidin-1-yl)hept-5-en-2-yl)carbamat;

tert-butyl (S,E)-5-flo-7-isobutyl-2-((3-(2-((metoxycarbonyl)amino)-7-oxo-7-(pyrolidin-1-yl)hept-5-enamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-1H-indol-1-carboxylat;

metyl (S,E)-(7-(bis(metyl-d_3)amino)-1-((1-((7-((2,4-diflobenzyl)oxy)-5-flo-1H-indol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

tert-butyl (S,E)-2-((3-(7-(bis(metyl-d_3)amino)-2-((metoxycarbonyl)amino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-7-((2,4-diflobenzyl)oxy)-5-flo-1H-indol-1-carboxylat;

tert-butyl (E)-7-((2,4-diflobenzyl)oxy)-2-((3-(7-(dimetylamin)-2-((dimetylcarbamoyl)oxy)-7-oxohept-5-enamido-3,3-d_2)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-5-flo-1H-indol-1-carboxylat;

(E)-1-((1-((7-((2,4-diflobenzyl)oxy)-5-flo-1H-indol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl-3,3-d_2 dimetylcarbamat;

tert-butyl (E)-2-((3-(7-(dimetylamin)-2-((dimetylcarbamoyl)oxy)-7-oxohept-5-enamido-3,3-d_2)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-5-flo-7-isobutyl-1H-indol-1-carboxylat;

(E)-7-(dimetylamin)-1-((1-((5-flo-7-isobutyl-1H-indol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl-3,3-d_2 dimetylcarbamat;

[(E,1S)-6-(dimetylamin)-1-[[1-[[5-flo-7-(3,3,3-triflopropyl)-1H-indol-2-yl]metyl]-2-oxo-3-pyridyl]carbamoyl]-6-oxo-hex-4-enyl] N,N-dimetylcarbamat;

tert-butyl (S,E)-5-flo-2-((3-(2-((metoxycarbonyl)amino)-7-oxo-7-(pyrolidin-1-yl)hept-5-enamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-7-(3,3,3-triflopropyl)-1H-indol-1-carboxylat;

metyl (S,E)-(1-((1-((5-flo-7-(3,3,3-triflopropyl)-1H-indol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxo-7-(pyrolidin-1-yl)hept-5-en-2-yl)carbamat;

metyl (S,E)-(7-(dimetylamin)-1-((1-((5-flo-7-(3,3,3-triflopropyl)-1H-indol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

tert-butyl (S,E)-2-((3-(7-(dimetylamin)-2-((metoxycarbonyl)amino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-5-flo-7-(3,3,3-triflopropyl)-1H-indol-1-carboxylat;

(S,E)-7-(dimetylamin)-1-((1-((5-flo-7-(triflometyl)-1H-indol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat;

tert-butyl (S,E)-2-((3-(7-(dimetylamin)-2-((dimetylcarbamoyl)oxy)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-5-flo-7-(triflometyl)-1H-indol-1-carboxylat;

tert-butyl (S,E)-2-((3-(2-((dimetylcarbamoyl)oxy)-7-(metylamino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-5-flo-7-(3,3,3-triflopropyl)-1H-indol-1-carboxylat;

(S,E)-1-((1-((5-flo-7-(3,3,3-triflopropyl)-1H-indol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(metylamino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat;

tert-butyl 2-[[3-[[(E,2S)-7-(dimetylamin)-7-oxo-2-(pyrolidin-1-carbonyloxy)hept-5-enoyl]amino]-2-oxo-1-pyridyl]metyl]-7-(2,2-dimetylpropyl)-5-flo-indol-1-carboxylat;

[(E,1S)-6-(dimetylamin)-1-[[1-[[7-(2,2-dimetylpropyl)-5-flo-1H-indol-2-yl]metyl]-2-oxo-3-pyridyl]carbamoyl]-6-oxo-hex-4-enyl] pyrolidin-1-carboxylat;

2-metoxyetyl (S,E)-(7-(dimetylamin)-1-((1-((5-flo-7-neopentyl-1H-indol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

(S,E)-7-(dimetylamin)-1-((1-((5-flo-7-neopentyl-1H-indol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat;

metyl (S,E)-(1-((1-((5-flo-7-neopentyl-1H-indol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxo-7-(pyrolidin-1-yl)hept-5-en-2-yl)carbamat;

(S,E)-7-(dimetylamin)-1-((1-((5-flo-7-neopentyl-1H-indol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl (2-metoxyetyl)(metyl)carbamat;

(S,E)-1-((1-((5-flo-7-neopentyl-1H-indol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxo-7-(pyrolidin-1-yl)hept-5-en-2-yl pyrolidin-1-carboxylat;

metyl (S,E)-(7-(dimetylamin)-1-((1-((5-flo-7-neopentyl-1H-indol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

tert-butyl 2-[[3-[[(E,2S)-7-(dimetylamin)-2-(dimetylcarbamoyloxy)-7-oxo-hept-5-enoyl]amino]-2-oxo-pyrazin-1-yl]metyl]-7-(2,2-dimetylpropyl)-5-flo-indol-1-carboxylat;

[(E,1S)-6-(dimetylamin)-1-[[4-[[7-(2,2-dimetylpropyl)-5-flo-1H-indol-2-yl]metyl]-3-oxo-pyrazin-2-yl]carbamoyl]-6-oxo-hex-4-enyl] N,N-dimetylcarbamat;

tert-butyl (S,E)-2-((5-(7-(dimetylamin)-2-((dimetylcarbamoyl)oxy)-7-oxohept-5-enamido)-6-oxopyrimidin-1(6H)-yl)metyl)-5-flo-7-neopentyl-1H-indol-1-carboxylat;

(S,E)-7-(dimetylamin)-1-((1-((5-flo-7-neopentyl-1H-indol-2-yl)metyl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat;

tert-butyl (S,E)-2-((3-(7-(dimetylamin)-2-((dimetylcarbamoyl)oxy)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopyrazin-1(2H)-yl)metyl)-5-flo-7-(3,3,3-triflopropyl)-1H-indol-1-carboxylat;

tert-butyl (S,E)-2-((5-(7-(dimetylamin)-2-((dimetylcarbamoyl)oxy)-7-oxohept-5-enamido)-6-oxopyrimidin-1(6H)-yl)metyl)-5-flo-7-(3,3,3-triflopropyl)-1H-indol-1-carboxylat;

(S,E)-7-(dimetylamin)-1-((1-((5-flo-7-(3,3,3-triflopropyl)-1H-indol-2-yl)metyl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat;

tert-butyl (S,E)-2-((5-(2-((dimetylcarbamoyl)oxy)-7-(metylamino)-7-oxohept-5-enamido)-6-oxopyrimidin-1(6H)-yl)metyl)-5-flo-7-(3,3,3-triflopropyl)-1H-indol-1-carboxylat;

(S,E)-1-((1-((5-flo-7-(3,3,3-triflopropyl)-1H-indol-2-yl)metyl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)amino)-7-(metylamino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat;

[(E,1S)-6-(dimetylamin)-1-[[1-[(5-flo-1-isobutyl-indol-2-yl) metyl]-6-oxo-pyrimidin-5-yl]carbamoyl]-6-oxo-hex-4-enyl]N,N-dimetylcarbamat;

(S,E)-1-((1-((1-benzyl-5-flo-1H-indol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat;

(S,E)-1-((1-((1-(xyclopropylmetyl)-5-flo-1H-indol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat;

(S,E)-7-(dimetylamin)-1-((1-((5-flo-1-metyl-1H-indol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat;

(S,E)-7-(dimetylamin)-1-((1-((5-flo-1-(4-flobenzyl)-1H-indol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat;

(S,E)-7-(dimetylamin)-1-((1-((1-etyl-5-flo-1H-indol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat;

(S,E)-1-((1-((1-(2,4-diflobenzyl)-5-flo-1H-indol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat;

metyl 2-[[3-[[(E,2S)-7-(dimetylamin)-2-(dimetylcarbamoyloxy)-7-oxo-hept-5-enoyl]amino]-2-oxo-1-pyridyl]metyl]-5-flo-indol-1-carboxylat;

2,4-diflobenzyl (S,E)-2-((3-(7-(dimetylamin)-2-((dimetylcarbamoyl)oxy)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-5-flo-1H-indol-1-carboxylat;

[(E,1S)-6-(dimetylamin)-1-[[4-[(5-flo-1-isobutyl-indol-2-yl)metyl]-3-oxo-pyrazin-2-yl]carbamoyl]-6-oxo-hex-4-enyl] N,N-dimetylcarbamat;

(S,E)-7-(dimetylamin)-1-((4-((1-etyl-5-flo-1H-indol-2-yl)metyl)-3-oxo-3,4-dihydropyrazin-2-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat;

(S,E)-1-((4-((1-benzyl-5-flo-1H-indol-2-yl)metyl)-3-oxo-3,4-dihydropyrazin-2-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat;

(S,E)-1-((4-((1-(xyclopropylmetyl)-5-flo-1H-indol-2-yl)metyl)-3-oxo-3,4-dihydropyrazin-2-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat;

(S,E)-7-(dimetylamin)-1-((4-((5-flo-1-(4-flobenzyl)-1H-indol-2-yl)metyl)-3-oxo-3,4-dihydropyrazin-2-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat;

(S,E)-7-(dimetylamin)-1-((1-((5-flo-1-isobutyl-1H-indol-2-yl)metyl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-5-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat;

(S,E)-1-((4-((1-(2,4-diflobenzyl)-5-flo-1H-indol-2-yl)metyl)-3-oxo-3,4-dihydropyrazin-2-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat;

[(E,1S)-6-(dimetylamin)-1-[[1-[(5-flo-1-metyl-indol-2-yl)metyl]-2-oxo-3-pyridyl]carbamoyl]-6-oxo-hex-4-enyl]-N-[2-[tert-butoxycarbonyl(metyl)amino]etyl]-N-metyl-carbamat;

[(E,1S)-6-(dimetylamin)-1-[[1-[(5-flo-1-metyl-indol-2-yl)metyl]-2-oxo-3-pyridyl]carbamoyl]-6-oxo-hex-4-enyl]-N-[2-(dimetylamin)etyl]-N-metyl-carbamat;

(S,E)-tert-butyl 7-((3-(7-amino-2-((metoxycarbonyl)amino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-1H-indol-1-carboxylat;

(S,E)-metyl (7-(dimetylamin)-1-((1-((7-isobutylbenzo[d]oxazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

metyl (S,E)-(7-amino-1-((1-((7-isobutylbenzo[d]oxazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

metyl (S,E)-(7-(dimetylamin)-1-((1-((4-isobutylbenzo[d]oxazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

metyl (S,E)-(7-amino-1-((1-((4-isobutylbenzo[d]oxazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

2-hydroxyetyl (S,E)-(7-(dimetylamin)-1-((1-((7-isobutylbenzo[d]oxazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

(S,E)-metyl (7-(dimetylamin)-1-((1-((7-isobutylbenzo[d]thiazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

metyl (S,E)-(7-amino-1-((1-((7-isobutylbenzo[d]thiazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

2-hydroxyetyl (S,E)-(7-(dimetylamin)-1-((1-((7-isobutylbenzo[d]thiazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

(S,E)-tert-butyl (1-((1-((7-((2,4-diflobenzyl)oxy)benzo[d]thiazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

(S,E)-N7-(1-((7-((2,4-diflobenzyl)oxy)benzo[d]thiazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)-N1,N1-dimetyl-6-(oxazol-2-carboxamido)hept-2-enediamit;

(S,E)-N7-(1-((7-((2,4-diflobenzyl)oxy)benzo[d]thiazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)-6-(4.4-difloxyclohexan-1-carboxamido)-N1,N1-dimetylhept-2-enediamit;

(S,E)-N7-(1-((7-((2,4-diflobenzyl)oxy)benzo[d]thiazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)-6-(2-flobenzamido)-N1,N1-dimetylhept-2-enediamit;

metyl (S,E)-(7-amino-1-((1-((7-((2,4-diflobenzyl)oxy)benzo[d]thiazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

metyl (S,E)-(1-((1-((7-((2,4-diflobenzyl)oxy)benzo[d]thiazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

(S,E)-N7-(1-((7-((2,4-diflobenzyl)oxy)benzo[d]thiazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)-6-(2-metoxyaxetamido)-N1,N1-dimetylhept-2-enediamit;

metyl (S,E)-(7-amino-1-((1-((7-(2,2-difloetoxy)benzo[d]thiazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

metyl (S,E)-(1-((1-((7-(2,2-difloetoxy)benzo[d]thiazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

metyl (S,E)-(7-amino-1,7-dioxo-1-((2-oxo-1-((7-(1,1.2,2-tetrafloetoxy)benzo[d]thiazol-2-yl)metyl)-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)hept-5-en-2-yl)carbamat;

metyl (S,E)-(7-(dimetylamin)-1,7-dioxo-1-((2-oxo-1-((7-(1,1.2,2-tetrafloetoxy)benzo[d]thiazol-2-yl)metyl)-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)hept-5-en-2-yl)carbamat;

metyl (S,E)-(7-(dimetylamin)-1,7-dioxo-1-((2-oxo-1-((7-(2.2,2-trifloetoxy)benzo[d]thiazol-2-yl)metyl)-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)hept-5-en-2-yl)carbamat;

metyl (S,E)-(7-amino-1,7-dioxo-1-((2-oxo-1-((7-(2.2,2-trifloetoxy)benzo[d]thiazol-2-yl)metyl)-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)hept-5-en-2-yl)carbamat;

tert-butyl (S,E)-(7-amino-1-((1-((7-((2,4-diflobenzyl)oxy)benzo[d]thiazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

(S,E)-N7-(1-((7-((2,4-diflobenzyl)oxy)benzo[d]thiazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)-6-(2-metoxyaxetamido)hept-2-enediamit;

(S,E)-N7-(1-((7-((2,4-diflobenzyl)oxy)benzo[d]thiazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)-6-(2-flobenzamido)hept-2-enediamit;

(S,E)-metyl(7-(dimetylamin)-1-((1-((5-flobenzo[d]thiazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

metyl (S,E)-(7-amino-1-((1-((5-flobenzo[d]thiazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

metyl (S,E)-(1-((1-((5-flobenzo[d]thiazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxo-7-(pyrolidin-1-yl)hept-5-en-2-yl)carbamat;

metyl (S,E)-metyl (1-((1-((7-((2,4-diflophenoxy)metyl)benzo[d]thiazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

(S,E)-2-hydroxyetyl (1-((1-(benzo[d]thiazol-2-ylmetyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

tert-butyl (S,E)-2-((3-(7-(dimetylamin)-2-(((2-hydroxyetoxy)carbonyl)amino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-1H-indol-1-carboxylat;

2-hydroxyetyl (S,E)-(7-amino-1-((1-(benzo[d]oxazol-2-ylmetyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

2-hydroxyetyl (S,E)-(7-amino-1-((1-(benzo[d]thiazol-2-ylmetyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

2-hydroxyetyl (S,E)-(1-((1-((1H-indol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-amino-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

tert-butyl (S,E)-2-((3-(7-amino-2-(((2-hydroxyetoxy)carbonyl)amino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-1H-indol-1-carboxylat;

(S,E)-metyl (7-amino-1-((1-((7-((2,4-diflobenzyl)oxy)-5-flobenzo[d]thiazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

tert-butyl (S,E)-2-((3-(7-(dimetylamin)-2-(((2-hydroxyetoxy)carbonyl)amino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-1H-indol-1-carboxylat;

metyl (S,E)-(1-((1-((7-((2,4-diflobenzyl)oxy)-5-flobenzo[d]thiazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(metylamino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

metyl N-[(E)-1-[[[1-[(5.7-diflo-4-isobutyl-1H-benzimitazol-2-yl)metyl]-2-oxo-3-pyridyl]amino]metyl]-6-(dimetylamin)-6-oxo-hex-4-enyl]carbamat;

metyl N-[(E,1S)-1-[[1-[[4-(2,4-diflophenoxy)-5,6-diflo-1H-benzimitazol-2-yl]metyl]-2-oxo-3-pyridyl]carbamoyl]-6-(dimetylamin)-6-oxo-hex-4-enyl]carbamat;

metyl (S,E)-(1-((1-((5,6-diflo-7-isopropoxy-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

metyl (S,E)-(1-((1-((7-(benzyloxy)-5,6-diflo-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

metyl (S,E)-(1-((1-((7-((2,4-diflobenzyl)oxy)-5,6-diflo-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

metyl (S,E)-(1-((1-((5,6-diflo-7-phenoxy-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

(S,E)-1-((1-((5,6-diflo-7-isopropoxy-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat;

(S,E)-1-((1-((4-(2,4-diflophenoxy)-5,6-diflo-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat;

(S,E)-1-((1-((4-((2,4-diflobenzyl)oxy)-5,6-diflo-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat;

tert-butyl 4-(2,4-diflophenoxy)-2-[[3-[[(E,2S)-7-(dimetylamin)-2-(metoxycarbonylamino)-7-oxo-hept-5-enoyl]amino]-2-oxo-1-pyridyl]metyl]-5,6-diflo-benzimitazol-1-carboxylat;

tert-butyl (S,E)-2-((3-(7-(dimetylamin)-2-((metoxycarbonyl)amino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-5,6-diflo-4-isopropoxy-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxylat;

tert-butyl (S,E)-4-(benzyloxy)-2-((3-(7-(dimetylamin)-2-((metoxycarbonyl)amino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-5,6-diflo-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxylat;

tert-butyl (S,E)-4-((2,4-diflobenzyl)oxy)-2-((3-(7-(dimetylamin)-2-((metoxycarbonyl)amino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-5,6-diflo-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxylat;

tert-butyl (S,E)-2-((3-(7-(dimetylamin)-2-((metoxycarbonyl)amino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-5,6-diflo-4-phenoxy-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxylat;

tert-butyl (S,E)-4-((2,4-diflobenzyl)oxy)-2-((3-(7-(dimetylamin)-2-((dimetylcarbamoyl)oxy)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-5,6-diflo-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxylat;

tert-butyl 2-[[3-[[(E,2S)-7-(dimetylamin)-2-(metoxycarbonylamino)-7-oxo-hept-5-enoyl]amino]-2-oxo-1-pyridyl]metyl]-4-(2,2-dimetylpropyl)-5,6-diflo-benzimitazol-1-carboxylat;

metyl N-[(E,1S)-6-(dimetylamin)-1-[[1-[[4-(2,2-dimetylpropyl)-5,6-diflo-1H-benzimitazol-2-yl]metyl]-2-oxo-3-pyridyl]carbamoyl]-6-oxo-hex-4-enyl]carbamat;

tert-butyl (S,E)-2-((3-(7-(dimetylamin)-2-((dimetylcarbamoyl)oxy)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-5,6-diflo-4-neopentyl-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxylat;

(S,E)-1-((1-((5,6-diflo-4-neopentyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat;

tert-butyl 2-[[3-[[(E,2S)-7-(dimetylamin)-2-(metoxycarbonylamino)-7-oxo-hept-5-enoyl]amino]-2-oxo-1-pyridyl]metyl]-5,7-diflo-4-phenoxy-benzimitazol-1-carboxylat;

tert-butyl (S,E)-4-(2,4-diflophenoxy)-2-((3-(7-(dimetylamin)-2-((metoxycarbonyl)amino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-5,7-diflo-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxylat;

metyl N-[(E,1S)-1-[[1-[(5.7-diflo-4-phenoxy-1H-benzimitazol-2-yl)metyl]-2-oxo-3-pyridyl]carbamoyl]-6-(dimetylamin)-6-oxo-hex-4-enyl]carbamat;

tert-butyl (S,E)-4-(benzyloxy)-2-((3-(7-(dimetylamin)-2-((metoxycarbonyl)amino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-5,7-diflo-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxylat;

tert-butyl (S,E)-2-((3-(7-(dimetylamin)-2-((metoxycarbonyl)amino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-5,7-diflo-4-isopropoxy-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxylat;

metyl (S,E)-(1-((1-((4-(2,4-diflophenoxy)-5,7-diflo-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

metyl (S,E)-(1-((1-((4-(benzyloxy)-5,7-diflo-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

metyl (S,E)-(1-((1-((4-((2,4-diflobenzyl)oxy)-5,7-diflo-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

(S,E)-1-((1-((7-((2,4-diflobenzyl)oxy)-4.6-diflo-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat;

metyl N-[(E,1S)-6-(dimetylamin)-6-oxo-1-[[2-oxo-1-[(6-phenoxy-9H-purin-8-yl)metyl]-3-pyridyl]carbamoyl]hex-4-enyl]carbamat;

tert-butyl (S,E)-6-(2,4-diflophenoxy)-8-((3-(7-(dimetylamin)-2-((metoxycarbonyl)amino)-7-oxohept-5-enamido)-2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl)-9H-purin-9-carboxylat;

metyl (S,E)-(1-((1-((6-(2,4-diflophenoxy)-9H-purin-8-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

metyl (S,E)-(7-(dimetylamin)-1-((1-((6-isopropoxy-9H-purin-8-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

metyl (S,E)-(7-(dimetylamin)-1-((1-((6-isobutoxy-9H-purin-8-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

metyl N-[(E,1S)-1-[[1-[(6-benzyloxy-9H-purin-8-yl)metyl]-2-oxo-3-pyridyl]carbamoyl]-6-(dimetylamin)-6-oxo-hex-4-enyl]carbamat;

metyl (S,E)-(1-((1-((6-((2,4-diflobenzyl)oxy)-9H-purin-8-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

(S,E)-1-((1-((6-((2,4-diflobenzyl)oxy)-9H-purin-8-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat;

metyl N-[(E,1S)-1-[[1-[(6-benzyl-9H-purin-8-yl)metyl]-2-oxo-3-pyridyl]carbamoyl]-6-(dimetylamin)-6-oxo-hex-4-enyl]carbamat;

metyl (S,E)-(7-(dimetylamin)-1,7-dioxo-1-((2-oxo-1-((6-(3,3,3-triflopropyl)-9H-purin-8-yl)metyl)-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)hept-5-en-2-yl)carbamat;

metyl (S,E)-(1-((1-((6-(xyclopropylmetyl)-9H-purin-8-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

metyl ((2S,E)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxo-1-((2-oxo-1-((9-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-6-(3,3,3-triflopropyl)-9H-purin-8-yl)metyl)-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)hept-5-en-2-yl)carbamat;

(2S,E)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxo-1-((2-oxo-1-((9-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-6-(3,3,3-triflopropyl)-9H-purin-8-yl)metyl)-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)hept-5-en-2-yl dimetylcarbamat;

(S,E)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxo-1-((2-oxo-1-((6-(3,3,3-triflopropyl)-9H-purin-8-yl)metyl)-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)hept-5-en-2-yl dimetylcarbamat;

metyl N-[(E,1S)-6-(dimetylamin)-1-[[1-[[6-(2,2-dimetylpropyl)-9H-purin-8-yl]metyl]-2-oxo-3-pyridyl]carbamoyl]-6-oxo-hex-4-enyl]carbamat;

(S,E)-7-(dimetylamin)-1-((1-((6-neopentyl-9H-purin-8-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat;

metyl (S,E)-(7-(dimetylamin)-1-((1-((6-isopentyl-9H-purin-8-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

metyl (S,E)-(1-((1-((6-(2-xyclohexyletyl)-7H-purin-8-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

metyl (S,E)-(7-(dimetylamin)-1-((1-((6-(3,3-dimetylbutyl)-9H-purin-8-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

(S,E)-7-(dimetylamin)-1-((1-((6-(3,3-dimetylbutyl)-9H-purin-8-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat;

(2S,E)-7-(dimetylamin)-1-((1-((6-(3,3-dimetylbutyl)-9-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-9H-purin-8-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat;

metyl ((2S,E)-7-(dimetylamin)-1-((1-((6-(3,3-dimetylbutyl)-9-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-9H-purin-8-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

(2S,E)-7-(dimetylamin)-1-((1-((6-isopentyl-9-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-9H-purin-8-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat;

(S,E)-7-(dimetylamin)-1-((1-((6-isopentyl-9H-purin-8-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat;

metyl N-[(E,1S)-6-(dimetylamin)-1-[[1-[(4-isobutyl-5H-pyrolo[3.2-d]pyrimidin-6-yl)metyl]-2-oxo-3-pyridyl]carbamoyl]-6-oxo-hex-4-enyl]carbamat;

(S,E)-7-(dimetylamin)-1-((1-((4-isobutyl-5H-pyrolo[3.2-d]pyrimidin-6-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat;

metyl (S,E)-(7-(dimetylamin)-1,7-dioxo-1-((2-oxo-1-((4-(3,3,3-triflopropyl)-5H-pyrolo[3.2-d]pyrimidin-6-yl)metyl)-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)hept-5-en-2-yl)carbamat;

(S,E)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxo-1-((2-oxo-1-((4-(3,3,3-triflopropyl)-5H-pyrolo[3.2-d]pyrimidin-6-yl)metyl)-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)hept-5-en-2-yl dimetylcarbamat;

metyl ((2S,E)-7-(dimetylamin)-1-((1-((2-metyl-6-neopentyl-9-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-9H-purin-8-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

metyl (S,E)-(7-(dimetylamin)-1-((1-((2-metyl-6-neopentyl-9H-purin-8-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

(S,E)-7-(dimetylamin)-1-((1-((2-metyl-6-neopentyl-9H-purin-8-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat;

metyl (S,E)-(1-((1-((6-(xyclohexylmetyl)-9H-purin-8-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

(S,E)-1-((1-((6-(xyclohexylmetyl)-9H-purin-8-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat;

metyl (S,E)-(7-(dimetylamin)-1-((1-((4-isobutyl-2-metyl-5H-pyrolo[3.2-d]pyrimidin-6-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

(S,E)-7-(dimetylamin)-1-((1-((4-isobutyl-2-metyl-5H-pyrolo[3.2-d]pyrimidin-6-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat;

(S,E)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxo-1-((2-oxo-1-((6-(3,3,3-triflo-2-(triflometyl)propyl)-9H-purin-8-yl)metyl)-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)hept-5-en-2-yl dimetylcarbamat;

2-metoxyetyl N-[(E,1S)-6-(dimetylamin)-1-[[1-[(6-flo-7-isobutyl-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-yl)metyl]-2-oxo-3-pyridyl]carbamoyl]-6-oxo-hex-4-enyl]carbamat;

(S,E)-7-(dimetylamin)-1-((1-((6-flo-7-isobutyl-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat;

metyl (S,E)-(7-(dimetylamin)-1-((1-((6-flo-7-isobutyl-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

(S,E)-6-(3,3-dimetylureido)-N7-(1-((6-flo-7-isobutyl-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)-N1,N1-dimetylhept-2-enediamit;

metyl N-[(E,1S)-6-(dimetylamin)-1-[[1-[(6-flo-7-isobutyl-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-yl)metyl]-6-metyl-2-oxo-3-pyridyl]carbamoyl]-6-oxo-hex-4-enyl]carbamat;

(S,E)-7-(dimetylamin)-1-((1-((6-flo-7-isobutyl-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-yl)metyl)-6-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat;

metyl (S,E)-(1-((6-clo-1-((6-flo-7-isobutyl-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

(S,E)-1-((6-clo-1-((6-flo-7-isobutyl-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat;

metyl (S,E)-(1-((1-((7-(xyclobutylmetyl)-6-flo-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

(S,E)-1-((1-((7-(xyclobutylmetyl)-6-flo-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat;

metyl (S,E)-(7-(dimetylamin)-1-((1-((6-flo-7-isopropoxy-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

(S,E)-7-(dimetylamin)-1-((1-((6-flo-7-isopropoxy-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat;

metyl (S,E)-(7-(dimetylamin)-1-((1-((6-flo-7-isobutoxy-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

(S,E)-7-(dimetylamin)-1-((1-((6-flo-7-isobutoxy-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat;

metyl (S,E)-(1-((1-((7-(benzyloxy)-6-flo-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

(S,E)-1-((1-((7-(benzyloxy)-6-flo-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat;

metyl N-[(E,1S)-1-[[1-[(6-clo-7-isobutyl-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-yl)metyl]-2-oxo-3-pyridyl]carbamoyl]-6-(dimetylamin)-6-oxo-hex-4-enyl]carbamat;

(S,E)-1-((1-((6-clo-7-isobutyl-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat;

metyl (S,E)-(1-((1-((7-(xyclopropylmetyl)-6-flo-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

metyl (S,E)-(7-(dimetylamin)-1-((1-((7-isobutyl-6-(triflometyl)-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

metyl (S,E)-(7-(dimetylamin)-1-((1-((7-isobutyl-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

(S,E)-7-(dimetylamin)-1-((1-((7-isobutyl-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat;

(S,E)-7-(dimetylamin)-1-((1-((7-isobutyl-1H-pyrolo[3.2-c]pyridin-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat;

metyl (E)-(7-(dimetylamin)-1-((1-((7-isobutyl-1H-pyrolo[3.2-c]pyridin-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

metyl (S,E)-(7-(dimetylamin)-1-((1-((7-(2-metylprop-1-en-1-yl)-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

(S,E)-7-(dimetylamin)-1-((1-((7-(2-metylprop-1-en-1-yl)-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat;

metyl (S,E)-(7-(dimetylamin)-1-((1-((7-(2-metylprop-1-en-1-yl)-6-(triflometyl)-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

metyl N-[(E,1S)-6-(dimetylamin)-1-[[1-[(6-flo-7-isobutyl-3-metyl-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-yl)metyl]-2-oxo-3-pyridyl]carbamoyl]-6-oxo-hex-4-enyl]carbamat;

(S,E)-7-(dimetylamin)-1-((1-((6-flo-7-isobutyl-3-metyl-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat;

(S,E)-7-(dimetylamin)-1-((1-((6-flo-7-isobutyl-3-metyl-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-yl)metyl)-6-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat;

metyl (S,E)-(7-(dimetylamin)-1-((1-((6-flo-7-isobutyl-3-metyl-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-yl)metyl)-6-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

metyl (S,E)-(7-(dimetylamin)-1-((1-((6-flo-7-isobutyl-5-metyl-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

(S,E)-7-(dimetylamin)-1-((1-((6-flo-7-isobutyl-5-metyl-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat;

metyl (S,E)-(7-(dimetylamin)-1-((1-((6-flo-7-(3,3,3-triflopropyl)-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

(S,E)-7-(dimetylamin)-1-((1-((6-flo-7-(3,3,3-triflopropyl)-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat;

(S,E)-7-(dimetylamin)-1-((1-((4-flo-7-isobutyl-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat;

metyl (S,E)-(7-(dimetylamin)-1-((1-((4-flo-7-isobutyl-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

(S,E)-7-(dimetylamin)-1-((1-((4-flo-7-isobutyl-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-2-yl)metyl)-6-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat;

metyl (S,E)-(7-(dimetylamin)-1-((1-((4-flo-7-isobutyl-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-2-yl)metyl)-6-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

(S,E)-1-((6-clo-1-((4-flo-7-isobutyl-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat;

metyl (S,E)-(1-((6-clo-1-((4-flo-7-isobutyl-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

metyl (S,E)-(7-(dimetylamin)-1-((1-((4-flo-7-(2-metylprop-1-en-1-yl)-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

(S,E)-7-(dimetylamin)-1-((1-((4-flo-7-(2-metylprop-1-en-1-yl)-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat;

metyl N-[(E,1S)-6-(dimetylamin)-1-[[1-[(7-isobutyl-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-2-yl)metyl]-2-oxo-3-pyridyl]carbamoyl]-6-oxo-hex-4-enyl]carbamat;

(S,E)-7-(dimetylamin)-1-((1-((7-isobutyl-1H-pyrolo[2,3-c]pyridin-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat;

metyl (S,E)-(7-(dimetylamin)-1-((1-((6-(dimetylamin)-2-metyl-9H-purin-8-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

metyl N-[(E,1S)-6-(dimetylamin)-1-[[1-[(4-isobutyl-1H-benzimitazol-2-yl)metyl]-6-metyl-2-oxo-3-pyridyl]carbamoyl]-6-oxo-hex-4-enyl]carbamat;

(S,E)-7-(dimetylamin)-1-((1-((7-isobutyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-6-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat;

metyl (S,E)-(1-((6-clo-1-((4-isobutyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

(S,E)-1-((6-clo-1-((7-isobutyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat;

metyl-N-[(E,1S)-6-(dimetylamin)-1-[[1-[(7-flo-4-isobutyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)metyl]-6-metyl-2-oxo-3-pyridyl]carbamoyl]-6-oxo-hex-4-enyl]carbamat;

(S,E)-7-(dimetylamin)-1-((1-((7-flo-4-isobutyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)metyl)-6-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat;

metyl (S,E)-(1-((1-((7-flo-4-isobutyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)metyl)-6-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-6-(metylsulfonyl)-1-oxohex-5-en-2-yl)carbamat;

metyl N-[(E,1S)-1-[[6-clo-1-[(7-flo-4-isobutyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)metyl]-2-oxo-3-pyridyl]carbamoyl]-6-(dimetylamin)-6-oxo-hex-4-enyl]carbamat;

[(E,1S)-1-[[6-clo-1-[(7-flo-4-isobutyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)metyl]-2-oxo-3-pyridyl]carbamoyl]-6-(dimetylamin)-6-oxo-hex-4-enyl] N,N-dimetylcarbamat;

(S,E)-7-(dimetylamin)-1-((1-((7-flo-4-(3,3,3-triflopropyl)-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat;

metyl (S,E)-(7-(dimetylamin)-1-((1-((7-flo-4-(3,3,3-triflopropyl)-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)metyl)-6-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

(S,E)-7-(dimetylamin)-1-((1-((7-flo-4-(3,3,3-triflopropyl)-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)metyl)-6-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat;

metyl (S,E)-(1-((6-clo-1-((7-flo-4-(3,3,3-triflopropyl)-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

(S,E)-1-((6-clo-1-((7-flo-4-(3,3,3-triflopropyl)-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat;

metyl (S,E)-(1-((1-((4-(xyclopropylmetyl)-7-flo-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

(S,E)-1-((1-((4-(xyclopropylmetyl)-7-flo-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat;

metyl (S,E)-(1-((1-((4-(xyclopropylmetyl)-7-flo-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)metyl)-6-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

(S,E)-1-((1-((4-(xyclopropylmetyl)-7-flo-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)metyl)-6-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat;

metyl (S,E)-(1-((6-clo-1-((4-(xyclopropylmetyl)-7-flo-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

(S,E)-1-((6-clo-1-((4-(xyclopropylmetyl)-7-flo-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat;

metyl N-[(E,1S)-6-(dimetylamin)-1-[[1-[(7-flo-4-isobutyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)metyl]-5-metyl-2-oxo-3-pyridyl]carbamoyl]-6-oxo-hex-4-enyl]carbamat;

(S,E)-7-(dimetylamin)-1-((1-((7-flo-4-isobutyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)metyl)-5-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat;

metyl (S,E)-(1-((5-clo-1-((7-flo-4-isobutyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

(S,E)-1-((5-clo-1-((7-flo-4-isobutyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat;

metyl (S,E)-(7-(dimetylamin)-1-((5-flo-1-((7-flo-4-isobutyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

(S,E)-7-(dimetylamin)-1-((5-flo-1-((7-flo-4-isobutyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat;

metyl (S,E)-(7-(dimetylamin)-1-((1-((7-flo-4-isobutyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)metyl)-6-isobutyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

(S,E)-7-(dimetylamin)-1-((1-((7-flo-4-isobutyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)metyl)-6-isobutyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat;

(S,E)-7-(dimetylamin)-1-((1-((7-flo-4-isobutyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)metyl)-6-Isopropyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat;

metyl (S,E)-(7-(dimetylamin)-1-((1-((7-flo-4-isobutyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)metyl)-6-Isopropyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

(S,E)-7-(dimetylamin)-1-((6-etyl-1-((7-flo-4-isobutyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat;

metyl (S,E)-(7-(dimetylamin)-1-((6-etyl-1-((7-flo-4-isobutyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

metyl (S,E)-(7-(dimetylamin)-1-((1-((7-flo-4-isobutyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)metyl)-2-oxo-6-propyl-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

(S,E)-7-(dimetylamin)-1-((1-((7-flo-4-isobutyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)metyl)-2-oxo-6-propyl-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat;

(S,E)-7-(dimetylamin)-1-((1-((7-flo-4-isobutyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)metyl)-5,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat;

metyl (S,E)-(7-(dimetylamin)-1-((1-((7-flo-4-isobutyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)metyl)-5,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

metyl (S,E)-(7-(dimetylamin)-1-((1-((7-flo-4-isobutyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)metyl)-2-oxo-6-(triflometyl)-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

(S,E)-7-(dimetylamin)-1-((1-((7-flo-4-isobutyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)metyl)-2-oxo-6-(triflometyl)-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat;

metyl (S,E)-(7-(dimetylamin)-1-((1-((7-flo-4-isobutyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)metyl)-6-(metoxymetyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

(S,E)-7-(dimetylamin)-1-((1-((7-flo-4-isobutyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)metyl)-6-(hydroxymetyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat;

metyl (S,E)-(7-(dimetylamin)-1-((1-((7-flo-4-isobutyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)metyl)-6-(hydroxymetyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

metyl (S,E)-(7-(dimetylamin)-1-((6-flo-1-((7-flo-4-isobutyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

(S,E)-7-(dimetylamin)-1-((6-flo-1-((7-flo-4-isobutyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat;

metyl (S,E)-(7-(dimetylamin)-1-((5-flo-1-((7-flo-4-isobutyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)metyl)-6-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

(S,E)-7-(dimetylamin)-1-((5-flo-1-((7-flo-4-isobutyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)metyl)-6-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat;

metyl (S,E)-(7-(dimetylamin)-1-((1-((6-flo-7-isobutyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

(S,E)-7-(dimetylamin)-1-((1-((6-flo-7-isobutyl-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat;

metyl (S,E)-(7-(dimetylamin)-1-((1-((6-flo-7-isobutyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl)metyl)-6-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

(S,E)-7-(dimetylamin)-1-((1-((6-flo-7-isobutyl-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl)metyl)-6-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat;

(S,E)-1-((6-clo-1-((6-flo-7-isobutyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat;

metyl (S,E)-(1-((6-clo-1-((6-flo-7-isobutyl-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

[(E,1S)-6-(dimetylamin)-1-[[1-[(6-flo-7-isobutyl-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-yl)metyl]-2-oxo-3-pyridyl]carbamoyl]-6-oxo-hex-4-enyl]N-[2-(dimetylamin)etyl]-N-metyl-carbamat;

2-(dimetylamin)etyl N-[(E,1S)-6-(dimetylamin)-1-[[1-[(6-flo-7-isobutyl-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-yl)metyl]-2-oxo-3-pyridyl]carbamoyl]-6-oxo-hex-4-enyl]carbamat;

metyl (S,E)-(1-((6-clo-1-((7-flo-4-(3,3,3-triflopropyl)-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

(S,E)-1-((6-clo-1-((7-flo-4-(3,3,3-triflopropyl)-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat;

(S,E)-7-(dimetylamin)-1-((1-((7-flo-4-(3,3,3-triflopropyl)-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat;

(S,E)-7-(dimetylamin)-1-((1-((6-flo-7-isobutyl-3-metyl-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat;

metyl (S,E)-(7-(dimetylamin)-1-((6-flo-1-((7-flo-4-isobutyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

(S,E)-7-(dimetylamin)-1-((1-((7-flo-4-(3,3,3-triflopropyl)-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)metyl)-6-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat;

metyl (S,E)-(7-(dimetylamin)-1-((1-((7-flo-4-(3,3,3-triflopropyl)-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

metyl (S,E)-(7-(dimetylamin)-1-((1-((7-flo-4-(3,3,3-triflopropyl)-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)metyl)-6-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

metyl (S,E)-(1-((6-clo-1-((7-flo-4-isobutyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

metyl (S,E)-(7-(dimetylamin)-1-((1-((7-flo-4-isobutyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)metyl)-2-oxo-6-(triflometyl)-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

(S,E)-1-((6-clo-1-((7-flo-4-isobutyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat;

(S,E)-7-(dimetylamin)-1-((1-((6-flo-7-(3,3,3-triflopropyl)-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat;

metyl (S,E)-(1-((6-clo-1-((4-(xyclopropylmetyl)-7-flo-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)metyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-7-(dimetylamin)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

(S,E)-7-(dimetylamin)-1-((1-((7-flo-4-isobutyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)metyl)-6-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl dimetylcarbamat;

metyl (S,E)-(7-(dimetylamin)-1-((1-((7-flo-4-isobutyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)metyl)-6-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,7-dioxohept-5-en-2-yl)carbamat;

[(E,1S)-6-(dimetylamin)-1-[[1-[(4-isobutyl-1H-benzimitazol-2-yl)metyl]-6-metyl-2-oxo-3-pyridyl]carbamoyl]-6-oxo-hex-4-enyl] N,N-dimetylcarbamat;

[(E,1S)-6-(dimetylamin)-1-[[1-[(7-flo-4-isobutyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)metyl]-6-metyl-2-oxo-3-pyridyl]carbamoyl]-6-oxo-hex-4-enyl] N,N-dimetylcarbamat; hoặc

[(E,1S)-6-(dimetylamin)-1-[[1-[(6-flo-7-isobutyl-3-metyl-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-yl)metyl]-2-oxo-3-pyridyl]carbamoyl]-6-oxo-hex-4-enyl] N,N-dimetylcarbamat;

hoặc muối dược dụng của chúng.

17. Hợp chất hoặc muối dược dụng của chúng theo điểm 1 là:

metyl N-[(E,1S)-6-(dimetylamin)-1-[[1-[(4-isobutyl-1H-benzimitazol-2-yl)metyl]-2-oxo-3-pyridyl]carbamoyl]-6-oxo-hex-4-enyl]carbamat;

metyl N-[(E,1S)-6-(dimetylamin)-1-[[1-[(4-isobutyl-1H-benzimitazol-2-yl)metyl]-6-metyl-2-oxo-3-pyridyl]carbamoyl]-6-oxo-hex-4-enyl]carbamat;

[(E,1S)-6-(dimetylamin)-1-[[1-[(4-isobutyl-1H-benzimitazol-2-yl)metyl]-6-metyl-2-oxo-3-pyridyl]carbamoyl]-6-oxo-hex-4-enyl] N,N-dimetylcarbamat;

metyl N-[(E,1S)-1-[[6-clo-1-[(7-flo-4-isobutyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)metyl]-2-oxo-3-pyridyl]carbamoyl]-6-(dimetylamin)-6-oxo-hex-4-enyl]carbamat;

[(E,1S)-1-[[6-clo-1-[(7-flo-4-isobutyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)metyl]-2-oxo-3-pyridyl]carbamoyl]-6-(dimetylamin)-6-oxo-hex-4-enyl] N,N-dimetylcarbamat;

metyl-N-[(E,1S)-6-(dimetylamin)-1-[[1-[(7-flo-4-isobutyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)metyl]-6-metyl-2-oxo-3-pyridyl]carbamoyl]-6-oxo-hex-4-enyl]carbamat;

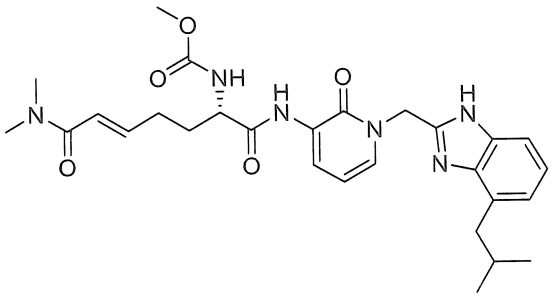
[(E,1S)-6-(dimetylamin)-1-[[1-[(7-flo-4-isobutyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)metyl]-6-metyl-2-oxo-3-pyridyl]carbamoyl]-6-oxo-hex-4-enyl] N,N-dimetylcarbamat;

metyl N-[(E,1S)-6-(dimetylamin)-1-[[1-[(6-flo-7-isobutyl-3-metyl-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-yl)metyl]-2-oxo-3-pyridyl]carbamoyl]-6-oxo-hex-4-enyl]carbamat; hoặc

[(E,1S)-6-(dimetylamin)-1-[[1-[(6-flo-7-isobutyl-3-metyl-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-yl)metyl]-2-oxo-3-pyridyl]carbamoyl]-6-oxo-hex-4-enyl] N,N-dimetylcarbamat;

hoặc muối dược dụng của chúng.

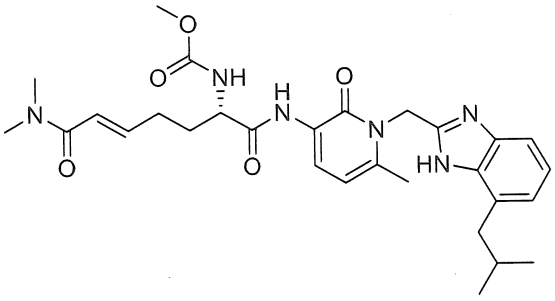
18. Hợp chất là:



;

hoặc muối dược dụng của nó.

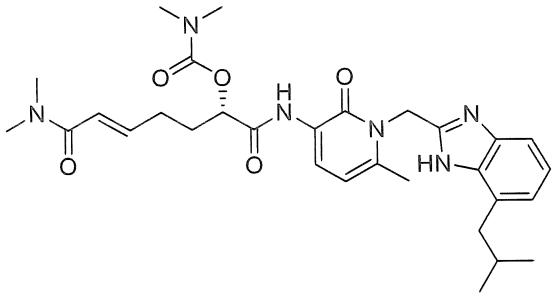
19. Hợp chất là:



;

hoặc muối dược dụng của nó.

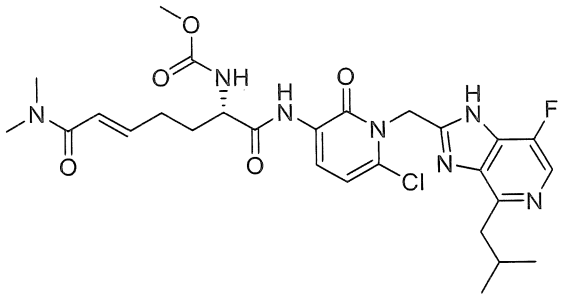
20. Hợp chất là:



;

hoặc muối dược dụng của nó.

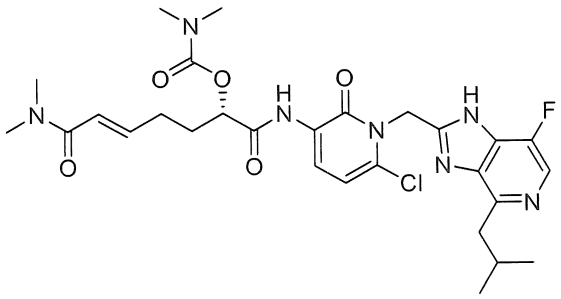
21. Hợp chất là:



;

hoặc muối dược dụng của nó.

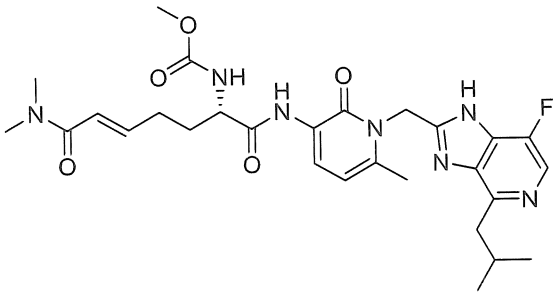
22. Hợp chất là:



;

hoặc muối dược dụng của nó.

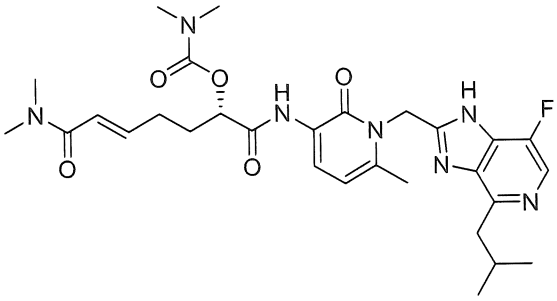
23. Hợp chất là:



;

hoặc muối dược dụng của nó.

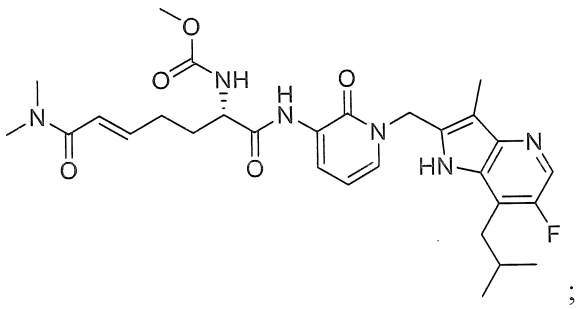
24. Hợp chất là:



;

hoặc muối dược dụng của nó.

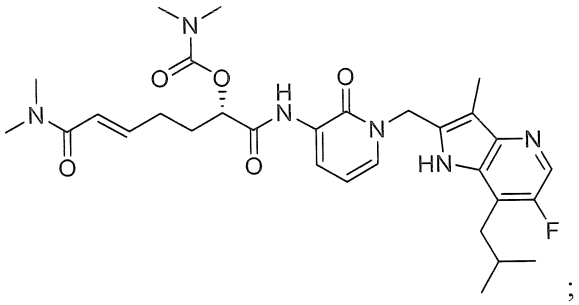
25. Hợp chất là:



;

hoặc muối dược dụng của nó.

26. Hợp chất là:



;

hoặc muối dược dụng của nó.

27. Dược phẩm bao gồm hợp chất hoặc muối dược dụng của chúng theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1-26 và tá dược dược dụng.