(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) **1-0052286**

(51)[2022.01] **C07D 487/04**; A61K 31/53; A61P 31/12 (13) **B**

(21) 1-2022-08480 (22) 23/06/2021
(86) PCT/US2021/038645 23/06/2021 (87) WO 2021/262826 30/12/2021
(30) 63/043,349 24/06/2020 US; 63/139,648 20/01/2021 US
(45) 27/10/2025 451 (43) 25/05/2023 422A
(73) GILEAD SCIENCES, INC. (US)
333 Lakeside Drive, Foster City, California 94404, United States of America
(72) BYUN, Daniel H. (US); CHUN, Byoung-Kwon (KR); CLARKE, Michael O. (US); JANSA, Petr (CZ); KALLA, Rao V. (US); KOLTUN, Dmitry (US); MACKMAN, Richard L. (GB); PERRY, Thao D. (US); SIEGEL, Dustin S. (US); SIMONOVICH, Scott P. (US).
(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) CHẤT TƯƠNG TỰ 1'-XYANO NUCLEOSID VÀ CHẾ PHẨM DƯỢC CHỨA NÓ

(21) 1-2022-08480

(57) Các hợp chất có Công thức (I) và các hợp chất nói trên để sử dụng riêng hoặc sử dụng kết hợp với thuốc bổ sung, và chế phẩm dược của các hợp chất nói trên để điều trị nhiễm vi rút đều được đề xuất.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

[0001] Sáng chế đề cập đến chất tương tự 1'-cyano nucleoside và chế phẩm của chúng.

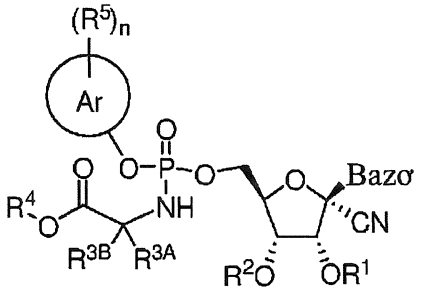
Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

[0001A] Đơn xin cấp bằng sáng chế này yêu cầu quyền ưu tiên đối với Đơn xin cấp bằng sáng chế tạm thời Hoa Kỳ số 63/043,349 được nộp vào ngày 24 tháng 6 năm 2020, và Đơn xin cấp bằng sáng chế tạm thời Hoa Kỳ số 63/139,648 được nộp vào ngày 20 tháng 1 năm 2021, toàn bộ nội dung của cả hai đơn này được kết hợp vào bản mô tả này cho mọi mục đích.

[0002] Cần có các chế phẩm và phương pháp điều trị nhiễm vi rút, ví dụ như nhiễm *Paramyxoviridae*, *Pneumoviridae*, *Picornaviridae*, *Flaviviridae*, *Filoviridae*, *Arenaviridae*, *Orthomyxovirus* và *Coronaviridae*. Sáng chế được thực hiện nhằm giải quyết những nhu cầu này và các nhu cầu khác.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

[0003] Đơn xin cấp bằng sáng chế này đề cập đến hợp chất có Công thức I:



Công thức I,

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó

mỗi R^1 và R^2 độc lập là H, -(CO)C_1-C_6 alkyl hoặc –(CO)OC_1-C_6 alkyl, trong đó –(C(O)C_1-C_6 alkyl hoặc –(CO)OC_1-C_6 alkyl được thay thế tùy ý bằng nhóm NH_2; hoặc

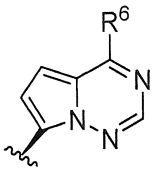
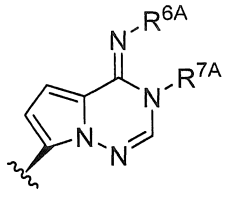
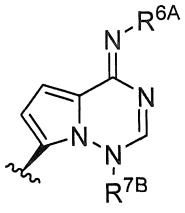
R^1 và R^2 được kết hợp để tạo thành -CO-, -CO-CO-, hoặc -C(O)–C(R^{1A})(R^{1B})–C(O)-; trong đó mỗi R^{1A} và R^{1B} độc lập là H hoặc C_1-C_6 alkyl;

R^{3A} là H hoặc C_1-C_6 alkyl; trong đó C_1-C_6 alkyl được thay thế tùy ý bằng -OH hoặc phenyl;

R^{3B} là H hoặc C_1-C_3 alkyl; và

R^4 là (i) C_1-C_8 alkyl, (ii) $-(CR^8R^9CR^{10}R^{11}O)_mR^{12}$, (iii) C_3-C_{10} cycloalkyl, (iv) heterocyclyl có từ 4 đến 6 cạnh vòng chứa từ 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn độc lập từ N, O và S, hoặc (v) heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh vòng chứa từ 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn độc lập từ N, O và S; trong đó C_1-C_8 alkyl, C_3-C_{10} cycloalkyl, heterocyclyl có từ 4 đến 6 cạnh vòng, hoặc heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh vòng được thay thế tùy ý bằng một hoặc hai nhóm R^{4A}; trong đó

mỗi R^{4A} độc lập là C_1-C_3 alkyl, C_1-C_3 alkoxy, C_1-C_3 haloalkyl, C_3-C_{10} cycloalkyl, C_6-C_{10} aryl, hoặc heterocyclyl có từ 4 đến 6 cạnh vòng chứa từ 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn độc lập từ N, O và S; trong đó C_3-C_{10} cycloalkyl, C_6-C_{10} aryl, hoặc heterocyclyl có từ 4 đến 6 cạnh vòng được thay thế tùy ý bằng một hoặc hai nhóm thế được chọn độc lập từ nhóm bao gồm C_1-C_6 alkyl, halo, C_1-C_6 haloalkyl và C_1-C_6 alkoxy;

Bazơ là  ,  hoặc  ; trong đó

R^6 là $-N(H)R^{6A}$; và

mỗi R^{6A}, R^{7A} và R^{7B} độc lập là H hoặc $-CH_2OP(O)(OH)_2$;

Ar là C_6-C_{10} aryl hoặc heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh vòng chứa một, hai hoặc ba dị nguyên tử được chọn từ nhóm bao gồm O, N và S;

n là 0, 1, 2, hoặc 3;

mỗi R^5 độc lập là halo, cyano, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl, C_3-C_6 cycloalkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_3-C_6 cycloalkoxy, $-COOR^{5A}$, $-SO_2R^{5A}$, heterocycloalkyl có từ 4 đến 6 cạnh vòng chứa một, hai hoặc ba dị nguyên tử được chọn từ N, O và S, hoặc heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh vòng chứa một, hai hoặc ba dị nguyên tử được chọn từ N, O và S; trong đó C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl, C_3-C_6 cycloalkyl, C_3-C_6 cycloalkoxy, C_1-C_6 alkoxy, heterocycloalkyl có từ 4 đến 6 cạnh vòng và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh vòng được thay thế tùy ý bằng một hoặc hai nhóm R^{5B}; hoặc

hai nhóm R^5 trên các nguyên tử cacbon liền kề được liên kết để tạo thành C_5-C_6 cycloalkyl;

R^{5A} là C_1-C_6 alkyl;

mỗi R^{5B} độc lập là -OH, -OR^{5C}, -$COOR^{5C}$ và -$NHCOOR^{5D}$; trong đó R^{5C} là C_1-C_6 alkyl và R^{5D} là C_1-C_3 alkyl được thay thế tùy ý bằng nhóm phenyl;

mỗi R^8, R^9, R^{10}, R^{11} và R^{12} độc lập là H hoặc C_1-C_3 alkyl;

m là 1, 2, 3, 4 hoặc 5;

với điều kiện là khi R^1 và R^2 đều là H thì:

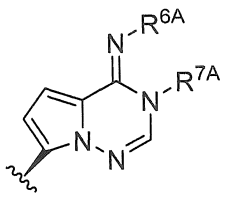
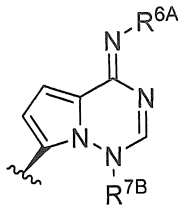
(i) n là 1, 2 hoặc 3; hoặc

(ii) R^4 là C_1-C_8 alkyl được thế bằng một hoặc hai nhóm được chọn độc lập từ C_1-C_3 alkoxy, C_1-C_3 haloalkyl, C_3-C_{10} cycloalkyl, C_6-C_{10} aryl, hoặc heterocyclyl có từ 4 đến 6 cạnh vòng chứa từ 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn độc lập từ N, O và S;

trong đó C_3-C_{10} cycloalkyl, C_6-C_{10} aryl, hoặc heterocyclyl có từ 4 đến 6 cạnh vòng được thay thế tùy ý bằng một hoặc hai nhóm thế được chọn độc lập từ nhóm bao gồm C_1-C_6 alkyl, halo, C_1-C_6 haloalkyl và C_1-C_6 alkoxy; hoặc

(iii) R^4 là (a) $-(CR^8R^9CR^{10}R^{11}O)_mR^{12}$, (b) C_3-C_{10} cycloalkyl đơn vòng được thay thế bằng một hoặc hai nhóm R^{4A}, (c) C_3-C_{10} cycloalkyl hai vòng, (d) heterocyclyl có từ 4 đến 6 cạnh vòng chứa từ 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn độc lập từ N, O và S, hoặc (e) heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh vòng chứa từ 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn độc lập từ N, O và S;

trong đó C_3-C_{10} cycloalkyl hai vòng, heterocyclyl có từ 4 đến 6 cạnh vòng, hoặc heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh vòng được thay thế tùy ý bằng một hoặc hai nhóm R^{4A}; hoặc

(iv) Bazơ là  hoặc  .

[0004] Theo một số phương án, sáng chế đề xuất chế phẩm dược bao gồm hợp chất được đề xuất trong tài liệu này, hoặc muối dược dụng của chúng.

[0005] Theo một số phương án, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa việc nhiễm vi rút ở người cần được điều trị, trong đó phương pháp này bao gồm bước sử dụng cho người hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng của nó.

[0006] Theo một số phương án, sáng chế đề xuất phương pháp sản xuất dược phẩm để điều trị hoặc phòng ngừa việc nhiễm vi rút ở người cần được điều trị, được đặc trưng ở chỗ bao gồm bước sử dụng hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng của nó.

[0007] Theo một số phương án, sáng chế đề xuất việc sử dụng hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng của nó, để sản xuất dược phẩm điều trị hoặc phòng ngừa việc nhiễm vi rút ở người cần được điều trị.

Mô tả chi tiết sáng chế

I. TỔNG QUÁT

[0008] Sáng chế nói chung liên quan đến các phương pháp và hợp chất để điều trị hoặc phòng ngừa nhiễm vi rút, ví dụ: nhiễm *paramyxoviridae*, *pneumoviridae*, *picornaviridae*, *flaviviridae*, *filoviridae*, *arenaviridae*, *orthomyxovirus* và *coronaviridae* (bao gồm nhưng không giới hạn ở MERS, SARS và SARS-CoV-2).

II. ĐỊNH NGHĨA

[0009] Trừ khi có quy định khác, các thuật ngữ và cụm từ sau đây khi được sử dụng trong tài liệu này đều được dự kiến có những ý nghĩa sau:

[0010] Khi được sử dụng trong tài liệu này, "hợp chất theo sáng chế" hoặc "hợp chất có Công thức I" có nghĩa là hợp chất có Công thức I, hoặc muối dược dụng của nó. Tương tự, đối với các chất trung gian có thể phân lập, cụm từ "hợp chất có Công thức (số)" có nghĩa là hợp chất có công thức đó và các muối dược dụng của nó.

[0011] "Alkyl" dùng để chỉ chuỗi hyđrocacbon no không phân nhánh hoặc có nhánh. Ví dụ: nhóm alkyl có thể có từ 1 đến 20 nguyên tử cacbon (*tức là* C_1-C_{20} alkyl), từ 1 đến 8 nguyên tử cacbon (*tức là* C_1-C_8 alkyl), từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon (*tức là* C_1-C_6 alkyl) hoặc từ 1 đến 3 nguyên tử cacbon (*tức là* C_1-C_3 alkyl). Ví dụ về các nhóm alkyl phù hợp

bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, metyl (Me, $-CH_3$), etyl (Et, $-CH_2CH_3$), 1-propyl (*n*-Pr, *n*-propyl, $-CH_2CH_2CH_3$), 2-propyl (*i*-Pr, *i*-propyl, $-CH(CH_3)_2$), 1-butyl (*n*-Bu, *n*-butyl, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-metyl-1-propyl (*i*-Bu, *i*-butyl, $-CH_2CH(CH_3)_2$), 2-butyl (*s*-Bu, *s*-butyl, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$), 2-metyl-2-propyl (*t*-Bu, *t*-butyl, $-C(CH_3)_3$), 1-pentyl (*n*-pentyl, $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-pentyl ($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$), 3-pentyl ($-CH(CH_2CH_3)_2$), 2-metyl-2-butyl ($-C(CH_3)_2CH_2CH_3$), 3-metyl-2-butyl ($-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$), 3-metyl-1-butyl ($-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$), 2-metyl-1-butyl ($-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$), 1-hexyl ($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-hexyl ($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$), 3-hexyl ($-CH(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$), 2-metyl-2-pentyl ($-C(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$), 3-metyl-2-pentyl ($-CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$), 4-metyl-2-pentyl ($-CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)_2$), 3-metyl-3-pentyl ($-C(CH_3)(CH_2CH_3)_2$), 2-metyl-3-pentyl ($-CH(CH_2CH_3)CH(CH_3)_2$), 2,3-dimetyl-2-butyl ($-C(CH_3)_2CH(CH_3)_2$), và 3,3-dimetyl-2-butyl ($-CH(CH_3)C(CH_3)_3$.

[0012] "Alkoxy" có nghĩa là một nhóm có công thức –O-alkyl, trong đó một nhóm alkyl, theo định nghĩa ở trên, được gắn vào phân tử mẹ thông qua một nguyên tử oxy. Phần alkyl của nhóm alkoxy có thể có 1 đến 20 nguyên tử cacbon (*tức là* C_1-C_{20} alkoxy), 1 đến 12 cacbon nguyên tử (*tức là* C_1-C_{12} alkoxy), 1 đến 8 nguyên tử cacbon (*tức là* C_1-C_8 alkoxy), 1 đến 6 nguyên tử cacbon (*tức là* C_1-C_6 alkoxy), hoặc 1 đến 3 nguyên tử cacbon (*tức là* C_1-C_3 alkoxy). Ví dụ về các nhóm alkoxy phù hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở, metoxy ($-O-CH_3$ hoặc –OMe), etoxy ($-OCH_2CH_3$ hoặc -OEt), t-butoxy ($-O-C(CH_3)_3$ hoặc –OtBu) và tương tự.

[0013] "Haloalkyl" là nhóm alkyl, theo định nghĩa ở trên, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử hydro của nhóm alkyl được thay thế bằng một nguyên tử halogen. Phần alkyl của nhóm haloalkyl có thể có 1 đến 20 nguyên tử cacbon (*tức là* C_1-C_{20} haloalkyl), 1 đến 12 cacbon nguyên tử (*tức là* C_1-C_{12} haloalkyl), 1 đến 8 nguyên tử cacbon (*tức là* C_1-C_8 haloalkyl), 1 đến 6 nguyên tử cacbon (*tức là* C_1-C_6 alkyl) hoặc 1 đến 3 nguyên tử cacbon (*tức là* C_1-C_3 alkyl). Ví dụ về các nhóm haloalkyl phù hợp bao gồm, nhưng không giới hạn, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CFH_2$, $-CH_2CF_3$ và tương tự.

[0014] "Aryl" có nghĩa là gốc hydrocacbon thơm được tạo ra bằng cách loại bỏ một nguyên tử hydro khỏi một nguyên tử cacbon đơn của hệ thống vòng thơm mẹ. Ví dụ: nhóm aryl có thể có từ 6 đến 20 nguyên tử cacbon, từ 6 đến 14 nguyên tử cacbon, hoặc từ 6 đến 10 nguyên tử cacbon. Các nhóm aryl điển hình bao gồm, nhưng không giới hạn

ở, các gốc có nguồn gốc từ benzen (ví dụ: phenyl), benzen được thế, naphthalene, anthracene, biphenyl, và các chất tương tự.

[0015] "Cycloalkyl" dùng để chỉ nhóm alkyl mạch vòng bão hòa hoặc một phần bão hòa có một vòng đơn hoặc nhiều vòng bao gồm hệ thống vòng fused (dung hợp), bridged (bắc cầu) và spiro (xoắn). Như được sử dụng trong tài liệu này, cycloalkyl có từ 3 đến 20 nguyên tử cacbon mạch vòng (nghĩa là C_{3-20} cycloalkyl), 3 đến 12 nguyên tử cacbon mạch vòng (nghĩa là C_{3-12} cycloalkyl), 3 đến 10 nguyên tử cacbon mạch vòng (nghĩa là C_{3-10} cycloalkyl), 3 đến 8 nguyên tử cacbon mạch vòng (nghĩa là C_{3-8} cycloalkyl), 3 đến 6 nguyên tử cacbon mạch vòng (nghĩa là C_{3-6} cycloalkyl). Ví dụ về nhóm cycloalkyl bao gồm cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl và cyclooctyl.

[0016] "Heterocycle" hoặc "heterocyclyl" dùng để chỉ nhóm alkyl mạch vòng bão hòa hoặc không bão hòa, với một hoặc nhiều dị nguyên tử mạch vòng được chọn độc lập từ nitơ, oxy và lưu huỳnh. Heterocycloalkyl có thể là một vòng đơn hoặc nhiều vòng trong đó nhiều vòng có thể có dạng dung hợp, bắc cầu hoặc xoắn. Như được sử dụng trong tài liệu này, heterocyclyl có từ 3 đến 20 nguyên tử mạch vòng (tức là heterocyclyl có 3 đến 20 cạnh vòng), 3 đến 12 nguyên tử mạch vòng (tức là heterocyclyl có 3 đến 12 cạnh vòng), 3 đến 10 nguyên tử mạch vòng (tức là heterocyclyl có 3 đến 10 cạnh vòng), 3 đến 8 nguyên tử mạch vòng (tức là heterocyclyl có 3 đến 8 cạnh vòng), 4 đến 12 nguyên tử cacbon mạch vòng (tức là heterocyclyl có 4 đến 12 cạnh vòng), 4 đến 8 nguyên tử mạch vòng (tức là heterocyclyl có 4 đến 8 cạnh vòng), hoặc 4 đến 6 nguyên tử mạch vòng (tức là heterocyclyl có 4 đến 6 cạnh vòng). Ví dụ về nhóm heteroxyclyl bao gồm pyroliđinyl, piperiđinyl, piperazinyl, oxetanyl, đioxolanyl, azetiđinyl và morpholinyl.

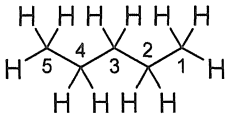
[0017] Thuật ngữ "được thay thế tùy ý" dùng để chỉ một gốc cụ thể của hợp chất có Công thức I (ví dụ: nhóm aryl được thay thế tùy ý) dùng để chỉ một gốc trong đó tất cả các nhóm thế là hydro hoặc trong đó một hoặc nhiều hydro của gốc có thể được thay thế bằng các nhóm thế được liệt kê.

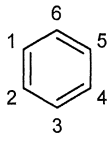
[0018] Trừ khi có quy định khác, các nguyên tử cacbon của các hợp chất có Công thức I được dự kiến có hóa trị bốn. Nếu trong một số biểu diễn cấu trúc hóa học, nguyên tử cacbon không có đủ số lượng các biến thể được gắn vào để tạo ra hóa trị bốn, thì các nhóm thế cacbon còn lại cần thiết để tạo nên hóa trị bốn sẽ được giả định là hydro.

[0019] Thuật ngữ "điều trị", như được sử dụng trong tài liệu này, trừ khi có chỉ định khác, có nghĩa là đảo ngược, làm giảm bớt, ức chế sự tiến triển hoặc phòng ngừa rối

loạn hay tình trạng mà thuật ngữ đó áp dụng, hoặc một hoặc nhiều triệu chứng của rối loạn hay tình trạng đó. Thuật ngữ "phương pháp điều trị", như được sử dụng trong tài liệu này, dùng để chỉ hành động điều trị, vì "điều trị" được định nghĩa ngay ở trên.

[0020] Thuật ngữ "lượng có hiệu quả điều trị", như được sử dụng trong tài liệu này, là lượng hợp chất có Công thức I có trong chế phẩm được mô tả trong tài liệu này cần thiết để cung cấp một lượng thuốc mong muốn trong dịch tiết và mô của đường thở và phổi, hoặc theo cách khác là trong máu của đối tượng cần được điều trị để tạo ra đáp ứng sinh lý theo dự đoán hoặc tạo ra hiệu quả sinh học mong muốn khi chế phẩm đó được sử dụng theo đường dùng đã chọn. Lượng chính xác sẽ phụ thuộc vào nhiều yếu tố, ví dụ như hợp chất cụ thể có công thức I, hoạt tính cụ thể của chế phẩm, thiết bị phân phối được sử dụng, đặc tính vật lý của chế phẩm, mục đích sử dụng, cũng như những cân nhắc của bệnh nhân như mức độ nghiêm trọng của tình trạng bệnh, sự hợp tác của bệnh nhân, v.v., và có thể dễ dàng được xác định bởi một người có trình độ trong ngành dựa trên thông tin được cung cấp trong tài liệu này.

[0021] Thuật ngữ "cacbon liền kề" như được sử dụng trong tài liệu này dùng để chỉ các nguyên tử cacbon liên tiếp gắn trực tiếp với nhau. Ví dụ: trong 

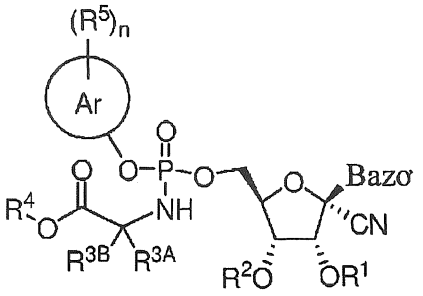
, C_1 và C_2 là các nguyên tử cacbon liền kề, C_2 và C_3 là các nguyên tử cacbon liền kề, C_3 và C_4 là các nguyên tử cacbon liền kề và C_4 và C_5 là các nguyên tử cacbon liền kề. Ví dụ: trong 

, C_1 và C_2 là các nguyên tử cacbon liền kề, C_2 và C_3 là các nguyên tử cacbon liền kề, C_3 và C_4 là các nguyên tử cacbon liền kề và C_4 và C_5 là các nguyên tử cacbon liền kề, C_5 và C_6 là các nguyên tử cacbon liền kề, C_6 và C_1 là các nguyên tử cacbon liền kề.

[0022] Các cấu trúc hợp chất sử dụng ký hiệu "P*" dùng để chỉ đồng phân (R)- hoặc (S)- phân lập trong đó hóa học lập thể cụ thể ở vị trí đó không được chỉ định.

III. Hợp chất

[0023] Đơn xin cấp bằng sáng chế này đề cập đến hợp chất có Công thức I:



Công thức I

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó

mỗi R^1 và R^2 độc lập là H, -(CO)C_1-C_6 alkyl hoặc –(CO)OC_1-C_6 alkyl, trong đó –(C(O)C_1-C_6 alkyl hoặc –(CO)OC_1-C_6 alkyl được thay thế tùy ý bằng nhóm NH_2; hoặc

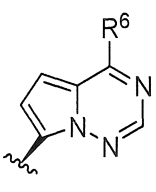
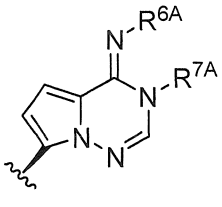
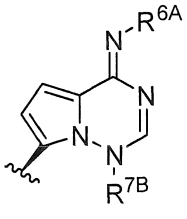
R^1 và R^2 được kết hợp để tạo thành -CO-, -CO-CO-, hoặc -C(O)–C(R^{1A})(R^{1B})–C(O)-; trong đó mỗi R^{1A} và R^{1B} độc lập là H hoặc C_1-C_6 alkyl;

R^{3A} là H hoặc C_1-C_6 alkyl; trong đó C_1-C_6 alkyl được thay thế tùy ý bằng -OH hoặc phenyl;

R^{3B} là H hoặc C_1-C_3 alkyl; và

R^4 là (i) C_1-C_8 alkyl, (ii) –($CR^8R^9CR^{10}R^{11}O)_mR^{12}$, (iii) C_3-C_{10} cycloalkyl, (iv) heterocyclyl có từ 4 đến 6 cạnh vòng chứa từ 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn độc lập từ N, O và S, hoặc (v) heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh vòng chứa từ 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn lọc độc lập từ N, O và S; trong đó C_1-C_8 alkyl, C_3-C_{10} cycloalkyl, heterocyclyl có từ 4 đến 6 cạnh vòng, hoặc heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh vòng được thay thế tùy ý bằng một hoặc hai nhóm R^{4A}; trong đó

mỗi R^{4A} độc lập là C_1-C_3 alkyl, C_1-C_3 alkoxy, C_1-C_3 haloalkyl, C_3-C_{10} cycloalkyl, C_6-C_{10} aryl, hoặc heterocyclyl có từ 4 đến 6 cạnh vòng chứa từ 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn độc lập từ N, O và S; trong đó C_3-C_{10} cycloalkyl, C_6-C_{10} aryl, hoặc heterocyclyl có từ 4 đến 6 cạnh vòng được thay thế tùy ý bằng một hoặc hai nhóm thế được chọn độc lập từ nhóm bao gồm C_1-C_6 alkyl, halo, C_1-C_6 haloalkyl và C_1-C_6 alkoxy;

Bazơ là  ,  hoặc  ; trong đó

R^6 là $-N(H)R^{6A}$; và

mỗi R^{6A}, R^{7A} và R^{7B} độc lập là H hoặc $-CH_2OP(O)(OH)_2$;

Ar là C_6-C_{10} aryl hoặc heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh vòng chứa một, hai hoặc ba dị nguyên tử được chọn từ nhóm bao gồm O, N và S;

n là 0, 1, 2, hoặc 3;

mỗi R^5 độc lập là halo, cyano, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl, C_3-C_6 cycloalkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_3-C_6 cycloalkoxy, $-COOR^{5A}$, $-SO_2R^{5A}$, heterocycloalkyl có từ 4 đến 6 cạnh vòng chứa một, hai hoặc ba dị nguyên tử được chọn từ N, O và S, hoặc heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh vòng chứa một, hai hoặc ba dị nguyên tử được chọn từ N, O và S; trong đó C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl, C_3-C_6 cycloalkyl, C_3-C_6 cycloalkoxy, C_1-C_6 alkoxy, heterocycloalkyl có từ 4 đến 6 cạnh vòng và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh vòng được thay thế tùy ý bằng một hoặc hai nhóm R^{5B}; hoặc

hai nhóm R^5 trên các nguyên tử cacbon liền kề được liên kết để tạo thành C_5-C_6 cycloalkyl;

R^{5A} là C_1-C_6 alkyl;

mỗi R^{5B} độc lập là -OH, $-OR^{5C}$, $-COOR^{5C}$ và $-NHCOOR^{5D}$; trong đó R^{5C} là C_1-C_6 alkyl và R^{5D} là C_1-C_3 alkyl được thay thế tùy ý bằng nhóm phenyl;

mỗi R^8, R^9, R^{10}, R^{11} và R^{12} độc lập là H hoặc C_1-C_3 alkyl;

m là 1, 2, 3, 4 hoặc 5;

với điều kiện là khi R^1 và R^2 đều là H thì:

(i) n là 1, 2 hoặc 3; hoặc

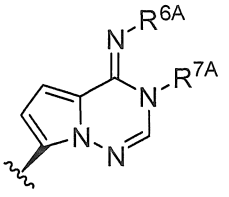
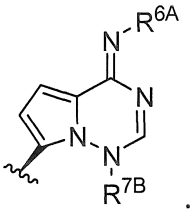
(ii) R^4 là C_1-C_8 alkyl được thế bằng một hoặc hai nhóm được chọn độc lập từ C_1-C_3 alkoxy, C_1-C_3 haloalkyl, C_3-C_{10} cycloalkyl, C_6-C_{10} aryl, hoặc heterocyclyl có từ 4 đến 6 cạnh vòng chứa từ 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn độc lập từ N, O và S;

trong đó C_3-C_{10} cycloalkyl, C_6-C_{10} aryl, hoặc heterocyclyl có từ 4 đến 6 cạnh vòng được thay thế tùy ý bằng một hoặc hai nhóm thế được chọn độc lập từ

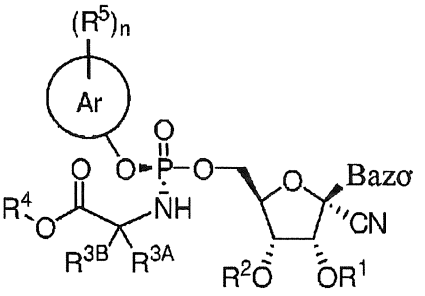
nhóm bao gồm C_1-C_6 alkyl, halo, C_1-C_6 haloalkyl và C_1-C_6 alkoxy; hoặc

(iii) R^4 là (a) $-(CR^8R^9CR^{10}R^{11}O)_mR^{12}$, (b) C_3-C_{10} cycloalkyl đơn vòng được thay thế bằng một hoặc hai nhóm R^{4A}, (c) C_3-C_{10} cycloalkyl hai vòng, (d) heterocyclyl có từ 4 đến 6 cạnh vòng chứa từ 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn độc lập từ N, O và S, hoặc (e) heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh vòng chứa từ 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn lọc độc lập từ N, O và S;

trong đó C_3-C_{10} cycloalkyl hai vòng, heterocyclyl có từ 4 đến 6 cạnh vòng, hoặc heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh vòng được thay thế tùy ý bằng một hoặc hai nhóm R^{4A}; hoặc

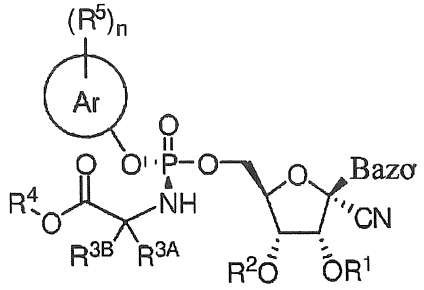
(iv) Bazơ là  hoặc  .

[0024] Theo một số phương án, hợp chất có Công thức I là hợp chất có Công thức Ia:

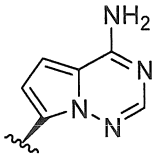
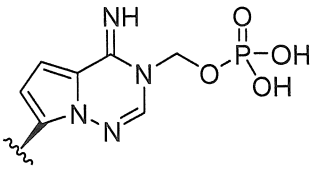
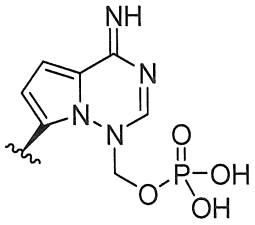
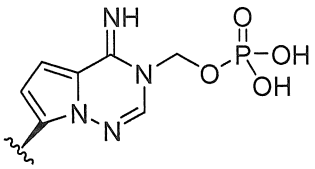
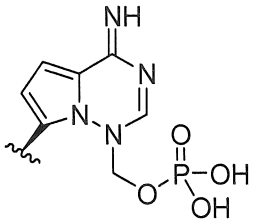


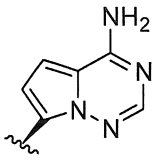
[0025] Công thức Ia.

Theo một số phương án, hợp chất có Công thức I là hợp chất có Công thức Ib:

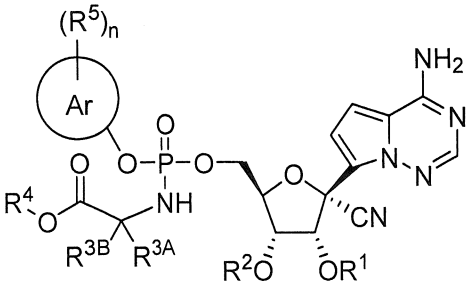


Công thức Ib.

[0026] Theo một số phương án về hợp chất có Công thức I, Ia hoặc Ib, Bazơ là  ,  hoặc  . Theo một số phương án, Bazơ là  . Theo một số phương án, Bazơ là  .

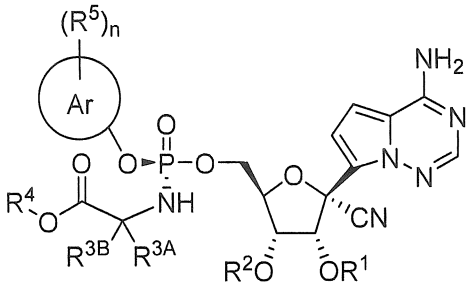
Theo một số phương án, Bazơ là  .

[0027] Theo một số phương án, hợp chất có Công thức I có Công thức II:



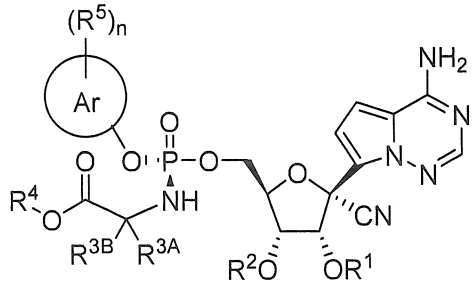
Công thức II.

[0028] Theo một số phương án, hợp chất có Công thức I, Ia hoặc II có Công thức IIa:



Công thức IIa.

[0029] Theo một số phương án, hợp chất có Công thức I, Ib hoặc II có Công thức IIb:



Công thức IIb.

[0030] Theo một số phương án về hợp chất có Công thức I, Ia, Ib, II, IIa hoặc IIb, R^{3A} là C_1-C_6 alkyl được thay thế tùy ý bằng -OH hoặc phenyl. Theo một số phương án, R^{3A} là C_1-C_6 alkyl được thay thế tùy ý bằng -OH. Theo một số phương án của, R^{3A} là C_1-C_6 alkyl được thay thế tùy ý bằng phenyl.

[0031] Theo một số phương án về hợp chất có Công thức I, Ia, Ib, II, IIa hoặc IIb, R^{3A} là C_1-C_3 alkyl được thay thế tùy ý bằng -OH hoặc phenyl. Theo một số phương án, R^{3A} là C_1-C_3 alkyl được thay thế tùy ý bằng -OH. Theo một số phương án của, R^{3A} là C_1-C_3 alkyl được thay thế tùy ý bằng phenyl.

[0032] Theo một số phương án về hợp chất có Công thức I, Ia, Ib, II, IIa hoặc IIb, R^{3A} là H hoặc C_1-C_6 alkyl. Theo một số phương án, R^{3A} là H hoặc C_1-C_3 alkyl. Theo một số phương án, R^{3A} là H. Theo một số phương án, R^{3A} là C_1-C_6 alkyl. Theo một số phương án, R^{3A} là C_1-C_3 alkyl. Theo một số phương án, R^{3A} là metyl.

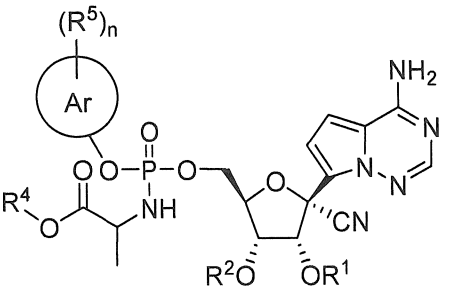
[0033] Theo một số phương án về hợp chất có Công thức I, Ia, Ib, II, IIa hoặc IIb, R^{3B} là H. Theo một số phương án, R^{3B} là C_1-C_3 alkyl. Theo một số phương án, R^{3B} là metyl.

[0034] Theo một số phương án về hợp chất có Công thức I, Ia, Ib, II, IIa hoặc IIb, cả R^{3A} và R^{3B} đều là H. Theo một số phương án, R^{3A} là C_1-C_6 alkyl và R^{3B} là H. Theo một

số phương án, R^{3A} là C_1-C_3 alkyl và R^{3B} là H. Theo một số phương án, R^{3A} là metyl và R^{3B} là H. Theo một số phương án, cả R^{3A} và R^{3B} đều là C_1-C_3 alkyl. Theo một số phương án, cả R^{3A} và R^{3B} đều là metyl.

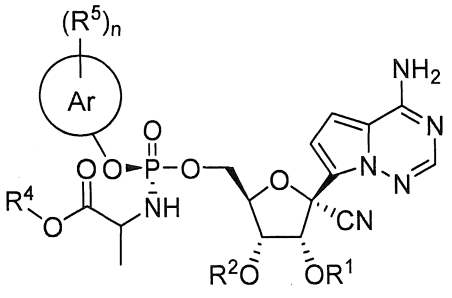
[0035] Theo một số phương án về hợp chất có Công thức I, Ia, Ib, II, IIa hoặc IIb, R^{3A} là C_1-C_6 alkyl được thay thế tùy ý bằng -OH hoặc phenyl, và R^{3B} là H. Theo một số phương án, R^{3A} là C_1-C_3 alkyl được thay thế tùy ý bằng -OH hoặc phenyl, và R^{3B} là H. Theo một số phương án, R^{3A} là metyl được thay thế tùy ý bằng - OH hoặc phenyl và R^{3B} là H.

[0036] Theo một số phương án, hợp chất có Công thức I, Ia, Ib, II, IIa hoặc IIb là hợp chất có Công thức III:



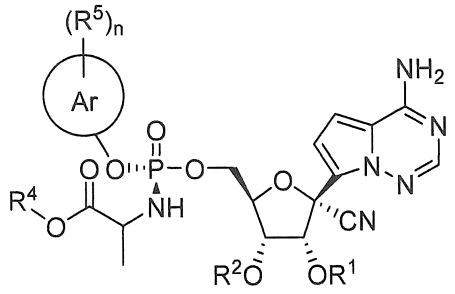
Công thức III.

[0037] Theo một số phương án, hợp chất có Công thức I, Ia, II hoặc IIa là hợp chất có Công thức IIIa:



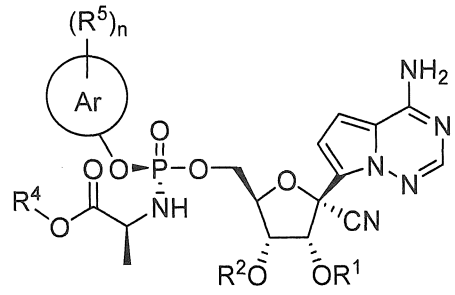
Công thức IIIa.

[0038] Theo một số phương án, hợp chất có Công thức I, Ib, II hoặc IIb có Công thức IIIb:



Công thức IIIb.

[0039] Theo một số phương án, hợp chất có Công thức I, Ia, II, IIa, III, hoặc IIIa có Công thức IIIc:



Công thức IIIc.

[0040] Theo một số phương án về hợp chất có Công thức I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb và IIIc, hoặc muối dược dụng của chúng, một trong số R^1 và R^2 là H và còn lại là –(CO)C_1-C_6 alkyl hoặc –(CO)OC_1-C_6 alkyl. Theo một số phương án, R^1 là H và R^2 là –(CO)C_1-C_6 alkyl hoặc –(CO)OC_1-C_6 alkyl. Theo một số phương án, R^1 là H và R^2 là –(CO)C_1-C_3 alkyl hoặc –(CO)OC_1-C_3 alkyl. Theo một số phương án, R^1 là –(CO)C_1-C_6 alkyl hoặc –(CO)OC_1-C_6 alkyl và R^2 là H. Theo một số phương án, R^1 là –(CO)C_1-C_3 alkyl hoặc –(CO)OC_1-C_3 alkyl và R^2 là H.

[0041] Theo một số phương án về hợp chất có Công thức I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb và IIIc, hoặc muối dược dụng của chúng, một trong số R^1 và R^2 là H và còn lại là –(CO)C_1-C_6 alkyl. Theo một số phương án, R^1 là H và R^2 là –(CO)C_1-C_6 alkyl. Theo một số phương án, R^1 là H và R^2 là –(CO)C_1-C_3 alkyl. Theo một số phương án, R^1 là H và R^2 là –(CO)methyl, –(CO)ethyl, –(Co)n-propyl hoặc –(CO)iso-propyl. Theo một số phương án, R^1 là H và R^2 là –(CO)metyl. Theo một số phương án, R^1 là H và R^2 là –(CO)etyl. Theo một số phương án, R^1 là H và R^2 là –(CO)n-propyl. Theo một số phương án, R^1 là H và R^2 là –(CO)iso-propyl.

[0042] Theo một số phương án về hợp chất có Công thức I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb và IIIc, hoặc muối dược dụng của chúng, R^1 là –(CO)C_1-C_6 alkyl và R^2 là H. Theo một số phương án, R^1 là –(CO)C_1-C_3 alkyl và R^2 là H. Theo một số phương án, R^1 là –(CO)metyl, –(CO)etyl, –(CO)n-propyl, hoặc –(CO)iso-propyl và R^2 là H. Theo một số phương án, R^1 là –(CO)metyl và R^2 là H. Theo một số phương án, R^1 là –(CO)etyl và R^2 là H. Theo một số phương án, R^1 là n-– (CO) propyl và R^2 là H. Theo một số phương án, R^1 là –(CO)iso-propyl và R^2 là H.

[0043] Theo một số phương án về hợp chất có Công thức I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb và IIIc, hoặc muối dược dụng của chúng, R^1 là -$COCH(CH_3)_2$, -$COCH_3$, -$COCH_2CH_3$, -$COCH_2CH(CH_3)_2$ hoặc -$COCH(NH_2)CH(CH_3)_2$.

[0044] Theo một số phương án về hợp chất có Công thức I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb và IIIc, hoặc muối dược dụng của chúng, R^2 là -$COCH(CH_3)_2$, -$COCH_3$, -$COCH_2CH_3$, -$COCH_2CH(CH_3)_2$ hoặc -$COCH(NH_2)CH(CH_3)_2$.

[0045] Theo một số phương án về hợp chất có Công thức I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb và IIIc, hoặc muối dược dụng của chúng, cả R^1 và R^2 được chọn độc lập từ nhóm bao gồm -$COCH(CH_3)_2$, -$COCH_3$, -$COCH_2CH_3$, -$COCH_2CH(CH_3)_2$ hoặc -$COCH(NH_2)CH(CH_3)_2$.

[0046] Theo một số phương án về hợp chất có Công thức I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb và IIIc, hoặc muối dược dụng của chúng, R^1 là –(CO)C_1-C_6 alkyl và R^2 là –(CO)C_1-C_6 alkyl. Theo một số phương án, R^1 là –(CO)C_1-C_3 alkyl và R^2 là –(CO)C_1-C_3 alkyl. Theo một số phương án, R^1 là –(CO)metyl, –(CO)etyl, –(CO)n-propyl hoặc –(CO)iso-propyl và R^2 là –(CO)metyl, –(CO)etyl, –(CO)n-propyl hoặc –(CO)iso-propyl. Theo một số phương án, R^1 là –(CO)metyl và R^2 là –(CO)metyl, –(CO)etyl, –(CO)n-propyl hoặc –(CO)iso-propyl. Theo một số phương án, R^1 là –(CO)etyl và R^2 là –(CO)metyl, –(CO)etyl, –(CO)n-propyl hoặc –(CO)iso-propyl. Theo một số phương án, R^1 là –(CO)n-propyl và R^2 là –(CO)metyl, –(CO)etyl, –(CO)n- propyl hoặc –(CO)iso-propyl. Theo một số phương án, R^1 là –(CO)iso-propyl và R^2 là –(CO)metyl, –(CO)etyl, –(CO)n-propyl hoặc –(CO)iso-propyl.

[0047] Theo một số phương án, R^1 là –(CO)metyl, –(CO)etyl, –(CO)n-propyl hoặc –(CO)iso-propyl và R^2 là –(CO)metyl. Theo một số phương án, R^1 là –(CO)metyl, –(CO)etyl, –(CO)n-propyl hoặc –(CO)iso-propyl và R^2 là –(CO)etyl. Theo một số phương án, R^1 là –(CO)metyl, –(CO)etyl, –(CO)n-propyl hoặc –(CO)iso-propyl và R^2

là –(CO)n-propyl. Theo một số phương án, R^1 là –(CO)metyl, –(CO)etyl, –(CO)n-propyl hoặc –(CO)iso-propyl và R^2 là –(CO)iso-propyl.

[0048] Theo một số phương án, cả R^1 và R^2 đều là –(CO)metyl. Theo một số phương án, cả R^1 và R^2 đều là –(CO)etyl. Theo một số phương án, cả R^1 và R^2 đều là –(CO)n-propyl. Theo một số phương án, cả R^1 và R^2 đều là –(CO)iso-propyl.

[0049] Theo một số phương án về hợp chất có Công thức I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb và IIIc, R^1 và R^2 được kết hợp để tạo thành –C(O)–, –C(O)-C(R^{1A})(R^{1B})-C(O)– hoặc –C(O)–C(O)–, trong đó mỗi R^{1A} và R^{1B} độc lập là H hoặc C_1-C_6 alkyl. Theo một số phương án, R^1 và R^2 được kết hợp để tạo thành –C(O)– hoặc –C(O)-C(R^{1A})(R^{1B})–C(O)- trong đó mỗi R^{1A} và R^{1B} độc lập là H hoặc C_1-C_6 alkyl. Theo một số phương án, R^1 và R^2 được kết hợp để tạo thành –C(O)-C(R^{1A})(R^{1B})-C(O)–, trong đó mỗi R^{1A} và R^{1B} độc lập là H hoặc C_1-C_6 alkyl. Theo một số phương án, R^1 và R^2 được kết hợp để tạo thành –C(O)-C(R^{1A})(R^{1B})-C(O)–, trong đó mỗi R^{1A} và R^{1B} độc lập là H, metyl hoặc etyl. Theo một số phương án, R^1 và R^2 được kết hợp để tạo thành –C(O)-C(R^{1A})(R^{1B})-C(O)–, trong đó R^{1A} là H và R^{1B} là H, metyl hoặc etyl. Theo một số phương án, R^1 và R^2 được kết hợp để tạo thành – C(O)-C(R^{1A})(R^{1B})-C(O)–, trong đó R^{1A} là H và R^{1B} là metyl hoặc etyl.

[0050] Theo một số phương án về hợp chất có Công thức I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb và IIIc, R^1 và R^2 được kết hợp để tạo thành –C(O)–C(O)–.

[0051] Theo một số phương án về hợp chất có Công thức I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb và IIIc, R^1 và R^2 được kết hợp để tạo thành -C(O)-.

[0052] Theo một số phương án về hợp chất có Công thức I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb hoặc IIIc, R^1 và R^2 đều là H; và

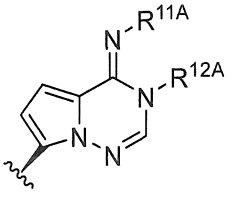
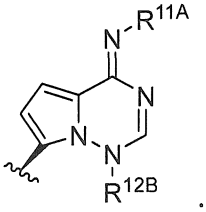
(i) n là 1, 2 hoặc 3; hoặc

(ii) R^4 là C_1-C_8 alkyl được thế bằng một hoặc hai nhóm được chọn độc lập từ C_1-C_3 alkoxy, C_1-C_3 haloalkyl, C_3-C_{10} cycloalkyl, C_6-C_{10} aryl, hoặc heterocyclyl có từ 4 đến 6 cạnh vòng chứa từ 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn độc lập từ N, O và S;

trong đó C_3-C_{10} cycloalkyl, C_6-C_{10} aryl, hoặc heterocyclyl có từ 4 đến 6 cạnh vòng được thay thế tùy ý bằng một hoặc hai nhóm thế được chọn độc lập từ nhóm bao gồm C_1-C_6 alkyl, halo, C_1-C_6 haloalkyl và C_1-C_6 alkoxy; hoặc

(iii) R^4 là (a) $-(CR^8R^9CR^{10}R^{11}O)_mR^{12}$, (b) C_3-C_{10} cycloalkyl đơn vòng được thay thế bằng một hoặc hai nhóm R^{4A}, (c) C_3-C_{10} cycloalkyl hai vòng, (d) heterocyclyl có 4 đến 6 cạnh vòng chứa 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn độc lập từ N, O và S, hoặc (e) heteroaryl có 5 đến 6 cạnh vòng chứa 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn độc lập từ N, O và S;

trong đó C_3-C_{10} cycloalkyl hai vòng, heterocyclyl có từ 4 đến 6 cạnh vòng, hoặc heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh vòng được thay thế tùy ý bằng một hoặc hai nhóm R^{4A}; hoặc

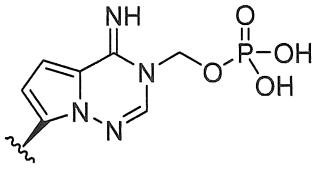
(iv) Bazơ là  hoặc  .

[0053] Theo một số phương án về hợp chất có Công thức I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb hoặc IIIc, R^1 và R^2 đều là H và R^4 là (a) $-(CR^8R^9CR^{10}R^{11}O)_mR^{12}$, (b) C_3-C_{10} cycloalkyl đơn vòng được thay thế bằng một hoặc hai nhóm R^{4A}, (c) C_3-C_{10} cycloalkyl hai vòng, (d) heterocyclyl có 4 đến 6 cạnh vòng chứa 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn độc lập từ N, O và S, hoặc (e) heteroaryl có 5 đến 6 cạnh vòng chứa 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn độc lập từ N, O và S; trong đó C_3-C_{10} cycloalkyl hai vòng, heterocyclyl có 4 đến 6 cạnh vòng, hoặc heteroaryl có 5 đến 6 cạnh vòng được thay thế tùy ý bằng một hoặc hai nhóm R^{4A}.

[0054] Theo một số phương án về hợp chất có Công thức I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb hoặc IIIc, R^1 và R^2 đều là H và R^4 là C_3-C_{10} cycloalkyl đơn vòng được thay thế bằng một hoặc hai nhóm R^{4A}. Theo một số phương án, R^1 và R^2 đều là H và R^4 là C_3-C_{10} cycloalkyl hai vòng được thay thế tùy ý bằng một hoặc hai nhóm R^{4A}. Theo một số phương án, R^1 và R^2 đều là H và R^4 là heterocyclyl có 4 đến 6 cạnh vòng chứa 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn độc lập từ N, O và S, và được thay thế tùy ý bằng một hoặc hai nhóm R^{4A}. Theo một số phương án, R^1 và R^2 đều là H và R^4 là heteroaryl có 5 đến 6 cạnh vòng chứa 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn độc lập từ N, O và S, và được thay thế tùy ý bằng một hoặc hai nhóm R^{4A}.

[0055] Theo một số phương án về hợp chất có Công thức I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb hoặc IIIc, R^1 và R^2 đều là H và R^4 là C_1-C_8 alkyl được thay thế bằng một hoặc hai

nhóm được chọn độc lập từ C_1-C_3 alkoxy, C_1-C_3 haloalkyl, C_3-C_{10} cycloalkyl, C_6-C_{10} aryl, hoặc heterocyclyl có 4 đến 6 cạnh vòng chứa 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn độc lập từ N, O và S; trong đó C_3-C_{10} cycloalkyl, C_6-C_{10} aryl, hoặc heterocyclyl có 4 đến 6 cạnh vòng được thay thế tùy ý bằng một hoặc hai nhóm thế được chọn độc lập từ nhóm bao gồm C_1-C_6 alkyl, halo, C_1-C_6 haloalkyl và C_1-C_6 alkoxy. Theo một số phương án, cả R^1 và R^2 đều là H và R^4 là C_1-C_8 alkyl được thế bằng một hoặc hai nhóm được chọn độc lập từ C_1-C_3 alkoxy, C_1-C_3 haloalkyl, C_3-C_{10} cycloalkyl, C_6-C_{10} aryl, hoặc heterocyclyl có từ 4 đến 6 cạnh vòng chứa từ 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn độc lập từ N, O và S.

[0056] Theo một số phương án về hợp chất có Công thức I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb hoặc IIIc, R^1 và R^2 đều là H. Theo một số phương án, R^1 và R^2 đều là H và n là 1, 2 hoặc 3. Theo một số phương án, R^1 và R^2 đều là H và R^4 là $-(CR^8R^9CR^{10}R^{11}O)_mR^{12}$. Theo một số phương án, R^1 và R^2 đều là H và Bazơ là  .

[0057] Theo một số phương án, đối với các hợp chất có Công thức I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa và IIIc, R^4 là (i) C_1-C_8 alkyl, (ii) $-(CR^8R^9CR^{10}R^{11}O)_mR^{12}$, (iii) C_3-C_{10} cycloalkyl, (iv) heterocyclyl có từ 4 đến 6 cạnh vòng chứa 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn độc lập từ N, O và S, hoặc (v) heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh vòng chứa 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn độc lập từ N, O và S; trong đó C_1-C_8 alkyl, C_3-C_{10} cycloalkyl, heterocyclyl có từ 4 đến 6 cạnh vòng, và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh vòng được thay thế tùy ý bằng một hoặc hai R^{4A}. Theo một số phương án, R^4 là (i) C_1-C_8 alkyl, (ii) $-(CR^8R^9CR^{10}R^{11}O)_mR^{12}$, (iii) C_3-C_{10} cycloalkyl, hoặc (iv) heterocyclyl có 4 đến 6 cạnh vòng chứa 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn độc lập từ N, O và S; trong đó C_1-C_8 alkyl, C_3-C_{10} cycloalkyl, hoặc heterocyclyl có từ 4 đến 6 cạnh vòng được thay thế tùy ý bằng một hoặc hai R^{4A}. Theo một số phương án, R^4 là (i) C_1-C_8 alkyl, (ii) $-(CR^8R^9CR^{10}R^{11}O)_mR^{12}$, hoặc (iii) C_3-C_{10} cycloalkyl; trong đó C_1-C_8 alkyl hoặc C_3-C_{10} cycloalkyl được thay thế tùy ý bằng một hoặc hai R^{4A}.

[0058] Theo một số phương án, đối với các hợp chất có Công thức I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb và IIIc, R^4 là (i) C_1-C_8 alkyl, (ii) $-(CR^8R^9CR^{10}R^{11}O)_mR^{12}$, hoặc (iii) heterocyclyl có 4 đến 6 cạnh vòng chứa 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn độc lập từ N, O và S; trong đó C_1-C_8 alkyl hoặc heterocyclyl có từ 4 đến 6 cạnh vòng được thay thế

tùy ý bằng một hoặc hai R^{4A}. Theo một số phương án, R^4 là (i) C_3-C_{10} cycloalkyl, (ii) –$(CR^8R^9CR^{10}R^{11}O)_mR^{12}$, hoặc (iii) heterocyclyl có 4 đến 6 cạnh vòng chứa 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn độc lập từ N, O và S; trong đó C_3-C_{10} cycloalkyl, hoặc heterocyclyl có từ 4 đến 6 cạnh vòng được thay thế tùy ý bằng một hoặc hai R^{4A}. Theo một số phương án, R^4 là C_1-C_8 alkyl được thay thế tùy ý bằng một hoặc hai R^{4A}. Theo một số phương án, R^4 là C_3-C_{10} cycloalkyl được thay thế tùy ý bằng một hoặc hai R^{4A}. Theo một số phương án, R^4 là heterocyclyl có từ 4 đến 6 cạnh vòng chứa 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn độc lập từ N, O và S, và được thay thế tùy ý bằng một hoặc hai R^{4A}. Theo một số phương án, R^4 là heteroaryl có 5 đến 6 cạnh vòng chứa 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn độc lập từ N, O và S, và được thay thế tùy ý bằng một hoặc hai R^{4A}.

[0059] Theo một số phương án, đối với các hợp chất có Công thức I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb và IIIc, R^4 là (i) C_1-C_8 alkyl, (ii) –$(CR^8R^9CR^{10}R^{11}O)_mR^{12}$, (iii) C_3-C_{10} cycloalkyl, hoặc (iv) heterocyclyl có 4 đến 6 cạnh vòng chứa 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn độc lập từ N, O và S. Theo một số phương án, R^4 là (i) C_1-C_8 alkyl, (ii) –$(CR^8R^9CR^{10}R^{11}O)_mR^{12}$, hoặc (iii) C_3-C_{10} cycloalkyl. Theo một số phương án R^4 là (i) C_1-C_8 alkyl, (ii) –$(CR^8R^9CR^{10}R^{11}O)_mR^{12}$, (iii) heterocyclyl có từ 4 đến 6 cạnh vòng chứa từ 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn độc lập từ N, O và S. Theo một số phương án R^4 là (i) C_3-C_{10} cycloalkyl hoặc (ii) heterocyclyl có từ 4 đến 6 cạnh vòng chứa từ 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn độc lập từ N, O và S. heo một số phương án R^4 là C_1-C_8 alkyl. Theo một số phương án, R^4 là C_3-C_{10} cycloalkyl. Theo một số phương án, R^4 là heterocyclyl có từ 4 đến 6 cạnh vòng chứa 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn độc lập từ N, O và S. Theo một số phương án, R^4 là heteroaryl có 5 đến 6 cạnh vòng chứa 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn độc lập từ N, O và S.

[0060] Theo một số phương án, R^4 là C_1-C_8 alkyl được thay thế tùy ý bằng một R^{4A}. Theo một số phương án, R^4 là C_{1-6} alkyl được thay thế tùy ý bằng một R^{4A}. Theo một số phương án, R^4 là C_1-C_4 alkyl được thay thế tùy ý bằng một R^{4A}. Theo một số phương án, R^4 là metyl, etyl, propyl hoặc butyl được thay thế tùy ý bằng một R^{4A}. Theo một số phương án, R^4 là metyl được thay thế tùy ý bằng một R^{4A}. Theo một số phương án, R^4 là etyl được thay thế tùy ý bằng một R^{4A}. Theo một số phương án, R^4 là propyl được thay thế tùy ý bằng một R^{4A}. Theo một số phương án, R^4 là butyl được thay thế tùy ý bằng một R^{4A}.

[0061] Theo một số phương án, R^4 là C_1-C_8 alkyl. Theo một số phương án, R^4 là C_{1-6} alkyl. Theo một số phương án, R^4 là C_{1-4} alkyl. Theo một số phương án, R^4 là metyl, etyl, propyl hoặc butyl. Theo một số phương án, R^4 là metyl. Theo một số phương án, R^4 là etyl. Theo một số phương án, R^4 là propyl. Theo một số phương án, R^4 là butyl.

[0062] Theo một số phương án, R^4 là C_3-C_{10} cycloalkyl được thay thế tùy ý bằng một R^{4A}. Ví dụ: R^4 là cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl hoặc cyclooctyl được thay thế tùy ý bằng một R^{4A}. Trong một số ví dụ, R^4 là cyclobutyl, cyclohexyl hoặc cyclooctyl được thay thế tùy ý bằng một R^{4A}. Theo một số phương án, R^4 là cyclopropyl được thay thế tùy ý bằng một R^{4A}. Theo một số phương án, R^4 là cyclobutyl được thay thế tùy ý bằng một R^{4A}. Theo một số phương án, R^4 là cyclopentyl được thay thế tùy ý bằng một R^{4A}. Theo một số phương án, R^4 là cyclohexyl được thay thế tùy ý bằng một R^{4A}. Theo một số phương án, R^4 là cycloheptyl được thay thế tùy ý bằng một R^{4A}. Theo một số phương án, R^4 là cyclooctyl được thay thế tùy ý bằng một R^{4A}.

[0063] Theo một số phương án, R^4 là C_3-C_{10} cycloalkyl. Ví dụ: R^4 là cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl hoặc cyclooctyl. Theo một số phương án, R^4 là cyclobutyl, cyclohexyl hoặc cyclooctyl. Theo một số phương án, R^4 là cyclopropyl. Theo một số phương án, R^4 là cyclobutyl. Theo một số phương án, R^4 là cyclopentyl. Theo một số phương án, R^4 là cyclohexyl. Theo một số phương án, R^4 là cycloheptyl. Theo một số phương án, R^4 là cyclooctyl.

[0064] Theo một số phương án, R^4 là heterocyclyl có từ 4 đến 6 cạnh vòng chứa 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn độc lập từ N, O và S, trong đó heterocyclyl có từ 4 đến 6 cạnh vòng được thay thế bằng một R^{4A}. Theo một số phương án, R^4 là heterocyclyl có từ 4 đến 6 cạnh vòng chứa từ 1 đến 2 dị nguyên tử được chọn độc lập từ N, O và S, trong đó heterocyclyl có từ 4 đến 6 cạnh vòng được thay thế tùy ý bằng một R^{4A}. Theo một số phương án, R^4 là heterocyclyl có từ 4 đến 6 cạnh vòng chứa 1 dị nguyên tử được chọn từ N, O và S, trong đó heterocyclyl có từ 4 đến 6 cạnh vòng được thay thế tùy ý bằng một R^{4A}. Theo một số phương án, R^4 là heterocyclyl có từ 4 đến 6 cạnh vòng chứa một nguyên tử O, trong đó heterocyclyl có từ 4 đến 6 cạnh vòng được thay thế tùy ý bằng một R^{4A}. Theo một số phương án, R^4 là oxetanyl, tetrahydrofuryl hoặc tetrahydropyranyl, mỗi chất được thay thế tùy ý bằng một R^{4A}. Theo một số phương án, R^4 là oxetanyl hoặc tetrahydropyranyl, mỗi chất được thay thế tùy ý bằng một R^{4A}. Theo

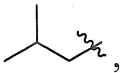
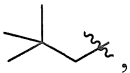
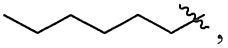
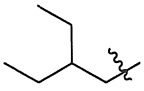
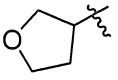
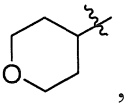
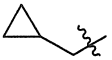
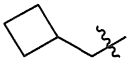
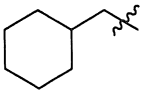
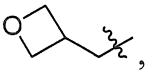
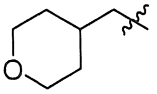
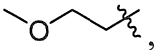
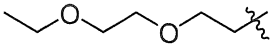
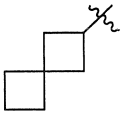
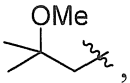
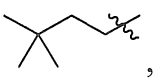
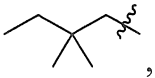
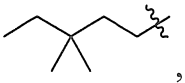
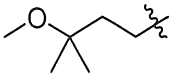
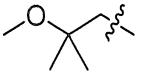
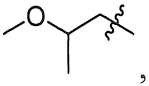
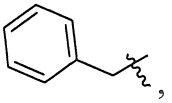
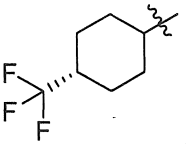
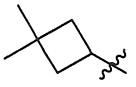
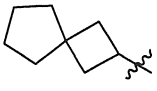
một số phương án, R^4 là oxetanyl được thay thế tùy ý bằng một R^{4A}. Theo một số phương án, R^4 là tetrahydropyranyl được thay thế tùy ý bằng một R^{4A}.

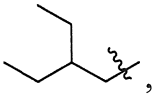
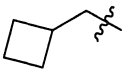
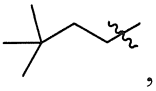
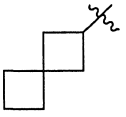
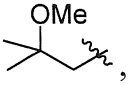
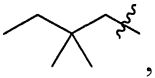
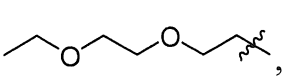
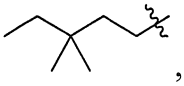
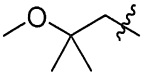
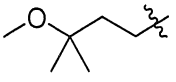
[0065] Theo một số phương án, R^4 là heterocyclyl có từ 4 đến 6 cạnh vòng chứa 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn độc lập từ N, O và S. Theo một số phương án, R^4 là heterocyclyl có từ 4 đến 6 cạnh vòng chứa 1 hoặc 2 dị nguyên tử được chọn độc lập từ N, O và S. Theo một số phương án, R^4 là heterocyclyl có từ 4 đến 6 cạnh vòng chứa 1 dị nguyên tử được chọn từ N, O và S. Theo một số phương án, R^4 là heterocyclyl có từ 4 đến 6 cạnh vòng chứa một nguyên tử O. Theo một số phương án, R^4 là oxetanyl, tetrahydrofuryl hoặc tetrahydropyranyl. Theo một số phương án, R^4 là oxetanyl hoặc tetrahydropyranyl. Theo một số phương án, R^4 là oxetanyl. Theo một số phương án, R^4 là tetrahydropyranyl.

[0066] Theo một số phương án, R^4 là C_1-C_8 alkyl, C_3-C_{10} cycloalkyl, hoặc heterocyclyl có từ 4 đến 6 cạnh vòng chứa một dị nguyên tử được chọn từ N, O và S, trong đó C_1-C_8 alkyl, C_3-C_{10} cycloalkyl, hoặc heterocyclyl có từ 4 đến 6 cạnh vòng được thay thế tùy ý bằng một R^{4A}. Theo một số phương án, R^4 là C_1-C_8 alkyl, C_3-C_{10} cycloalkyl, hoặc heterocyclyl có từ 4 đến 6 cạnh vòng chứa một nguyên tử O, trong đó C_1-C_8 alkyl, C_3-C_{10} cycloalkyl, hoặc heterocyclyl có từ 4 đến 6 cạnh vòng được thay thế tùy ý bằng một R^{4A}. Ví dụ: R^4 là C_{1-6} alkyl, C_3-C_8 cycloalkyl, hoặc heterocyclyl có từ 4 đến 6 cạnh vòng chứa một dị nguyên tử được chọn từ N, O và S, trong đó C_{1-6} alkyl, C_3-C_8 cycloalkyl, hoặc heterocyclyl có từ 4 đến 6 cạnh vòng được thay thế tùy ý bằng một R^{4A}. Theo một số phương án, R^4 là C_{1-4} alkyl, C_3-C_8 cycloalkyl, hoặc heterocyclyl có từ 4 đến 6 cạnh vòng chứa một dị nguyên tử được chọn từ N, O và S, trong đó C_{1-4} alkyl, C_3-C_8 cycloalkyl, hoặc heterocyclyl có từ 4 đến 6 cạnh vòng được thay thế tùy ý bằng một R^{4A}. Theo một số phương án, R^4 là metyl, etyl, propyl, butyl, cyclobutyl, cyclohexyl, cyclooctyl, oxetanyl, tetrahydrofuryl hoặc tetrahydropyranyl, mỗi chất này được thay thế tùy ý bằng một R^{4A}.

[0067] Theo một số phương án, R^4 là C_1-C_8 alkyl, C_3-C_{10} cycloalkyl, hoặc heterocyclyl có từ 4 đến 6 cạnh vòng chứa một dị nguyên tử được chọn từ N, O và S. Ví dụ: R^4 là C_1-C_6 alkyl, C_3-C_8 cycloalkyl, hoặc heterocyclyl có từ 4 đến 6 cạnh vòng chứa một dị nguyên tử được chọn từ N, O và S. Trong một số phương án, R^4 là metyl, etyl, propyl, butyl, pentyl, hexyl, cyclobutyl, cyclohexyl, cyclooctyl, oxetanyl, tetrahydrofuryl hoặc tetrahydropyranyl.

[0068] Theo một số phương án về hợp chất có Công thức I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb và IIIc, R^4 là $-(CR^8R^9CR^{10}R^{11}O)_mR^{12}$, trong đó m là 1, 2, 3, 4 hoặc 5; mỗi R^8, R^9, R^{10}, và R^{11} độc lập là H hoặc metyl; và R^{12} là C_1-C_3 alkyl. Theo một số phương án, m là 1, 2, 3, 4 hoặc 5; mỗi R^8, R^9, R^{10}, và R^{11} là H; và R^{12} là C_1-C_3 alkyl.

[0069] Theo một số phương án về hợp chất có Công thức I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb hoặc IIIc, R^4 là methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , cyclobutyl, cyclohexyl, cyclooctyl,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  và  .

[0070] Theo một số phương án về hợp chất có Công thức I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb và IIIc, R^4 là methyl, ethyl,  ,  , oxetanyl, tetrahydropyranyl, cyclobutyl, cyclohexyl, cyclooctyl,  ,  , C_1 alkyl được thay thế bằng tetrahydropyranyl,  ,  ,  ,  ,  ,  hoặc  .

[0071] Theo một số phương án về hợp chất có Công thức I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb và IIIc, R^1 là $-(CO)C_1$-C_3 alkyl, R^2 là $-(CO)C_1$-C_3 alkyl và R^4 là C_1-C_8 alkyl, $-(CR^8R^9CR^{10}R^{11}O)_mR^{12}$, C_3-C_{10} cycloalkyl, hoặc heterocyclyl có từ 4 đến 6 cạnh vòng chứa một dị nguyên tử được chọn từ N, O và S, trong đó C_1-C_8 alkyl, C_3-C_{10} cycloalkyl, hoặc heterocyclyl có từ 4 đến 6 cạnh vòng được thay thế tùy ý bằng một R^{4A}. Ví dụ: R^1 là $-(CO)C_1$-C_3 alkyl, R^2 là $-(CO)C_1$-C_3 alkyl, và R^4 là C_1-C_6 alkyl, –

$(CR^8R^9CR^{10}R^{11}O)_mR^{12}$, C_3-C_{10} cycloalkyl, hoặc heterocyclyl có từ 4 đến 6 cạnh vòng chứa một nguyên tử O, trong đó C_1-C_6 alkyl, C_3-C_{10} cycloalkyl, hoặc heterocyclyl có từ 4 đến 6 cạnh vòng được thay thế tùy ý bằng một R^{4A}. Theo một số phương án, R^1 là –(CO)metyl, –(CO)etyl, –(CO)n-propyl hoặc –(CO)i-propyl, R^2 là –(CO)metyl, –(CO)etyl, –(CO)n-propyl hoặc –(CO)i-propyl, và R^4 là metyl, etyl, propyl, butyl, cyclobutyl, cyclohexyl, cyclooctyl, oxetanyl, tetrahydrofuryl hoặc tetrahydropyranyl, mỗi chất được thay thế tùy ý bằng một R^{4A}.

[0072] Theo một số phương án về hợp chất có Công thức I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb và IIIc được mô tả trong tài liệu này, R^{4A} là C_1-C_3 alkyl, C_1-C_3 alkoxy, C_1-C_3 haloalkyl, C_3-C_{10} cycloalkyl, C_6-C_{10} aryl, hoặc heterocyclyl có từ 4 đến 6 cạnh vòng chứa 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn độc lập từ N, O và S; trong đó C_3-C_{10} cycloalkyl, C_6-C_{10} aryl, hoặc heterocyclyl có 4 đến 6 cạnh vòng được thay thế tùy ý bằng một hoặc hai nhóm thế được chọn độc lập từ nhóm bao gồm C_1-C_6 alkyl, halo, C_1-C_6 haloalkyl và C_1-C_6 alkoxy. Theo một số phương án, R^{4A} là C_1-C_3 alkyl, C_1-C_3 alkoxy, C_1-C_3 haloalkyl, C_3-C_{10} cycloalkyl, C_6-C_{10} aryl, hoặc heterocyclyl có 4 đến 6 cạnh vòng chứa 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn độc lập từ N, O và S. Theo một số phương án, R^{4A} là C_1-C_3 alkyl, C_1-C_3 alkoxy, C_1-C_3 haloalkyl, C_3-C_{10} cycloalkyl, C_6-C_{10} aryl, hoặc heterocyclyl có từ 4 đến 6 cạnh vòng chứa 1 hoặc 2 dị nguyên tử được chọn độc lập từ N, O và S. Theo một số phương án, R^{4A} là C_1-C_3 alkyl, C_1-C_3 alkoxy, C_1-C_3 haloalkyl, C_3-C_{10} cycloalkyl, C_6-C_{10} aryl, hoặc heterocyclyl có từ 4 đến 6 cạnh vòng chứa một dị nguyên tử được chọn từ N, O và S. Theo một số phương án, R^{4A} là C_1-C_3 alkyl, C_1-C_3 alkoxy, C_1-C_3 haloalkyl, C_3-C_{10} cycloalkyl, hoặc heterocyclyl có từ 4 đến 6 cạnh vòng chứa một dị nguyên tử được chọn từ N, O và S. Ví dụ: R^{4A} là metyl, etyl, propyl, halo metyl, metoxy, halo etyl, halo propyl, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopropyl, cyclohexyl, oxetanyl, tetrahydrofuryl hoặc tetrahydropyranyl. Theo một số phương án, R^{4A} là metyl, etyl, propyl, metoxy, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopropyl, cyclohexyl, oxetanyl, tetrahydrofuryl hoặc tetrahydropyranyl. Theo một số phương án, R^{4A} là metyl, etyl, metoxy, cyclobutyl, cyclohexyl, oxetanyl hoặc tetrahydropyranyl. Theo một số phương án, R^{4A} là metoxy, cyclobutyl, cyclohexyl, oxetanyl hoặc tetrahydropyranyl.

[0073] Theo một số phương án về hợp chất có Công thức I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb và IIIc được mô tả trong tài liệu này, n là 0, 1, 2 hoặc 3. Ví dụ: n là 0, 1 hoặc 2, hoặc

n là 0 hoặc 1. Theo một số phương án, n là 0. Theo một số phương án, n là 1. Theo một số phương án, n là 2. Theo một số phương án, n là 3.

[0074] Theo một số phương án về hợp chất có Công thức I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb và IIIc được mô tả trong tài liệu này, mỗi R^5 độc lập là halo, cyano, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl, C_3-C_6 cycloalkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_3-C_6 cycloalkoxy, -$COOR^{5A}$, -SO_2R^{5A}, heterocyclyl có từ 4 đến 6 cạnh vòng chứa một, hai hoặc ba dị nguyên tử được chọn từ N, O, và S, hoặc heteroaryl có 5 đến 6 cạnh vòng chứa một, hai hoặc ba dị nguyên tử được chọn từ N, O và S; trong đó C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl, C_3-C_6 cycloalkyl, C_3-C_6 cycloalkoxy, C_1-C_6 alkoxy, heterocycloalkyl có từ 4 đến 6 cạnh vòng và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh vòng được thay thế tùy ý bằng một hoặc hai nhóm R^{5B}; hoặc hai nhóm R^5 trên các nguyên tử cacbon liền kề được liên kết để tạo thành C_5-C_6 cycloalkyl.

[0075] Theo một số phương án về hợp chất có Công thức I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb và IIIc được mô tả trong tài liệu này, mỗi R^5 độc lập là halo, cyano, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl, C_3-C_6 cycloalkyl, C_3-C_6 cycloalkoxy, C_1-C_6 alkoxy, -$COOR^{5A}$ hoặc -SO_2R^{5A}; trong đó C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl, C_3-C_6 cycloalkyl, C_3-C_6 cycloalkoxy và C_1-C_6 alkoxy được thay thế tùy ý bằng một hoặc hai nhóm R^{5B}.

[0076] Theo một số phương án về hợp chất có Công thức I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb và I IIc được mô tả trong tài liệu này, R^5 độc lập là halo, cyano, C_1-C_6 alkyl, C_3-C_6 cycloalkyl, C_1-C_6 alkoxy hoặc -SO_2R^{5A}; trong đó C_1-C_6 alkyl, C_3-C_6 cycloalkyl và C_1-C_6 alkoxy được thay thế tùy ý bằng một hoặc hai nhóm R^{5B}; hoặc hai nhóm R^5 trên các nguyên tử cacbon liền kề được liên kết để tạo thành C_5-C_6 cycloalkyl. Theo một số phương án, mỗi R^5 độc lập là halo, cyano, C_1-C_6 alkyl, C_3-C_6 cycloalkyl, C_1-C_6 alkoxy hoặc -SO_2R^{5A}; trong đó C_1-C_6 alkyl được thay thế tùy ý bằng một hoặc hai nhóm R^{5B}. Theo một số phương án, mỗi R^{5A} độc lập C_1-C_6 alkyl và mỗi R^{5B} độc lập là - $COOR^{5C}$ và -$NHCOOR^{5D}$; trong đó R^{5C} là C_1-C_6 alkyl và R^{5D} là C_1-C_3 alkyl được thay thế tùy ý bằng nhóm phenyl.

[0077] Theo một số phương án, hai nhóm R^5 trên các nguyên tử cacbon liền kề được liên kết để tạo thành C_5-C_6 cycloalkyl. Theo một số phương án, mỗi R^5 độc lập là halo, cyano, C_1-C_6 alkyl hoặc C_3-C_6 cycloalkyl. Theo một số phương án, mỗi R^5 độc lập là H, C_1-C_6 alkyl hoặc C_3-C_6 cycloalkyl. Theo một số phương án, mỗi R^5 độc lập là metyl, tert butyl hoặc cyclopropyl.

[0078] Theo một số phương án, n là 1, 2 hoặc 3, và mỗi R^5 độc lập là C_1-C_6 alkyl hoặc C_3-C_6 cycloalkyl. Theo một số phương án, n là 1 hoặc 2, và mỗi R^5 độc lập là C_1-C_6 alkyl hoặc C_3-C_6 cycloalkyl. Theo một số phương án, n là 1, 2 hoặc 3, và mỗi R^5 độc lập là metyl, tert butyl hoặc cyclopropyl.

[0079] Theo một số phương án về hợp chất có Công thức I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb và IIIc được mô tả trong tài liệu này, R^5 là C_1-C_4 alkyl. Theo một số phương án, theo một số phương án, R^5 là metyl, etyl, propyl hoặc butyl. Theo một số phương án, R^5 là metyl hoặc tert-butyl.

[0080] Theo một số phương án về hợp chất có Công thức I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb hoặc IIIc, 

là heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh vòng chứa một, hai hoặc ba dị nguyên tử được chọn từ nhóm bao gồm O, N và S.

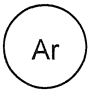
[0081] Theo một số phương án về hợp chất có Công thức I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb hoặc IIIc, 

là C_6-C_{10} aryl; n là 0, 1, 2, hoặc 3; và mỗi R^5 độc lập là halo, cyano, C_1-C_6 alkyl, C_3-C_6 cycloalkyl, C_1-C_6 alkoxy hoặc $-SO_2R^{5A}$; hoặc hai nhóm R^5 trên các nguyên tử cacbon liền kề được liên kết để tạo thành C_5-C_6 cycloalkyl.

[0082] Theo một số phương án về hợp chất có Công thức I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb hoặc IIIc, 

là C_6-C_{10} aryl; n là 0, 1 hoặc 2; và mỗi R^5 độc lập là halo, cyano, C_1-C_6 alkyl, C_3-C_6 cycloalkyl, C_1-C_6 alkoxy hoặc $-SO_2R^{5A}$; hoặc hai nhóm R^5 trên các nguyên tử cacbon liền kề được liên kết để tạo thành C_5-C_6 cycloalkyl. Theo một số phương án, 

là C_6-C_{10} aryl, n là 0, 1, 2 hoặc 3, và mỗi R^5 độc lập là C_1-C_6 alkyl hoặc C_3-C_6 cycloalkyl; hoặc hai nhóm R^5 trên các nguyên tử cacbon liền kề được liên kết để tạo thành C_5-C_6 cycloalkyl. Theo một số phương án, 

là C_6-C_{10} aryl, n là 0, 1 hoặc 2, và mỗi R^5 độc lập là C_1-C_6 alkyl hoặc C_3-C_6 cycloalkyl; hoặc trong đó hai nhóm R^5 trên các nguyên tử cacbon liền kề được liên kết để tạo thành C_5-C_6 cycloalkyl. Theo một số phương án, 

là phenyl hoặc naptyl; n là 0, 1, 2 hoặc 3, và mỗi R^5 độc lập là C_1-C_6 alkyl hoặc C_3-C_6 cycloalkyl; hoặc hai nhóm R^5 trên các nguyên tử cacbon

liền kề được liên kết để tạo thành C_5-C_6 cycloalkyl. Theo một số phương án, 

là phenyl hoặc naptyl; n là 0, 1 hoặc 2, và mỗi R^5 độc lập là C_1-C_6 alkyl hoặc C_3-C_6 cycloalkyl; hoặc hai nhóm R^5 trên các nguyên tử cacbon liền kề được liên kết để tạo thành C_5-C_6 cycloalkyl. Theo một số phương án, 

là một phenyl, n là 0, 1, 2 hoặc 3, và mỗi R^5 độc lập là C_1-C_6 alkyl hoặc C_3-C_6 cycloalkyl; hoặc hai nhóm R^5 trên các nguyên tử cacbon liền kề được liên kết để tạo thành C_5-C_6 cycloalkyl. Theo một số phương án, 

là phenyl, n là 0, 1 hoặc 2, và mỗi R^5 độc lập là C_1-C_6 alkyl hoặc C_3-C_6 cycloalkyl; hoặc hai nhóm R^5 trên các nguyên tử cacbon liền kề được liên kết để tạo thành C_5-C_6 cycloalkyl. Theo một số phương án, 

là naptyl, n là 0, 1, 2 hoặc 3, và mỗi R^5 độc lập là C_1-C_6 alkyl hoặc C_3-C_6 cycloalkyl; hoặc hai nhóm R^5 trên các nguyên tử cacbon liền kề được liên kết để tạo thành C_5-C_6 cycloalkyl. Theo một số phương án, 

là naptyl; n là 0, 1 hoặc 2; và mỗi R^5 độc lập là C_1-C_6 alkyl hoặc C_3-C_6 cycloalkyl; hoặc hai nhóm R^5 trên các nguyên tử cacbon liền kề được liên kết để tạo thành C_5-C_6 cycloalkyl.

[0083] Theo một số phương án, 

là phenyl hoặc naptyl; n là 0, 1, 2, hoặc 3; và mỗi R^5 độc lập là C_1-C_6 alkyl hoặc C_3-C_6 cycloalkyl. Theo một số phương án, 

là phenyl hoặc naptyl; n là 0, 1 hoặc 2; và mỗi R^5 độc lập là C_1-C_6 alkyl hoặc C_3-C_6 cycloalkyl. Theo một số phương án, 

là phenyl; n là 0, 1, 2, hoặc 3; và mỗi R^5 độc lập là C_1-C_6 alkyl hoặc C_3-C_6 cycloalkyl. Theo một số phương án, 

là phenyl; n là 0, 1 hoặc 2; và mỗi R^5 độc lập là C_1-C_6 alkyl hoặc C_3-C_6 cycloalkyl. Theo một số phương án, 

là naptyl; n là 0, 1, 2, hoặc 3; và mỗi R^5 độc lập là C_1-C_6 alkyl hoặc

C_3-C_6 cycloalkyl. Theo một số phương án, 

là naptyl; n là 0, 1 hoặc 2; và mỗi R^5 độc lập là C_1-C_6 alkyl hoặc C_3-C_6 cycloalkyl. Theo một số phương án, 

là một phenyl và n là 0. Theo một số phương án, Ar là naptyl và n là 0.

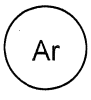
[0084] Theo một số phương án về hợp chất có Công thức I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb hoặc IIIc, 

là C_6-C_{10} aryl được thay thế tùy ý bằng một hoặc hai nhóm R^5; trong đó mỗi R^5 độc lập là halo, cyano, C_1-C_6 alkyl, C_3-C_6 cycloalkyl, C_1-C_6 alkoxy hoặc $-SO_2R^{5A}$; hoặc hai nhóm R^5 trên các nguyên tử cacbon liền kề được liên kết để tạo thành C_5-C_6 cycloalkyl. Theo một số phương án, 

là C_6-C_{10} aryl được thay thế tùy ý bằng một hoặc hai nhóm R^5; trong đó mỗi R^5 độc lập là C_1-C_6 alkyl hoặc C_3-C_6 cycloalkyl; hoặc hai nhóm R^5 trên các nguyên tử cacbon liền kề được liên kết để tạo thành C_5-C_6 cycloalky. Theo một số phương án, 

là C_6-C_{10} aryl được thay thế tùy ý bằng một hoặc hai nhóm R^5; trong đó mỗi R^5 độc lập là C_1-C_6 alkyl hoặc C_3-C_6 cycloalkyl. Theo một số phương án, 

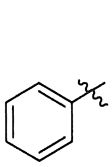
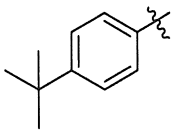
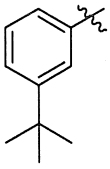
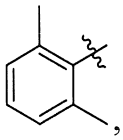
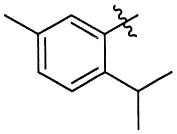
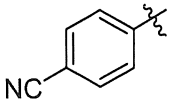
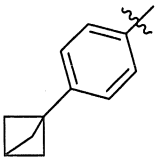
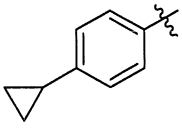
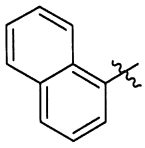
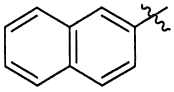
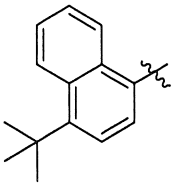
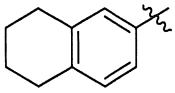
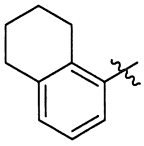
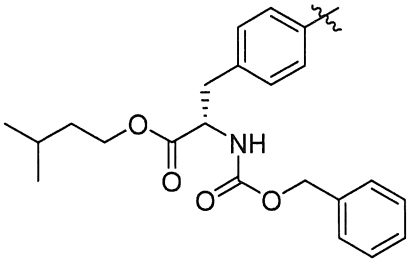
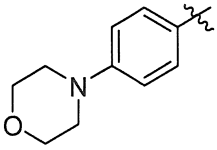
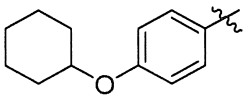
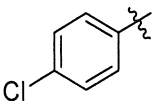
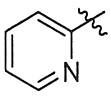
là phenyl hoặc naptyl; trong đó phenyl hoặc naphtyl được thay thế tùy ý bằng một hoặc hai nhóm R^5; trong đó mỗi R^5 độc lập là C_1-C_6 alkyl hoặc C_3-C_6 cycloalkyl; hoặc hai nhóm R^5 trên các nguyên tử cacbon liền kề được liên kết để tạo thành C_5-C_6 cycloalkyl. Theo một số phương án, 

là phenyl hoặc naptyl; trong đó phenyl hoặc naphtyl được thay thế tùy ý bằng một hoặc hai nhóm R^5; trong đó mỗi R^5 độc lập là C_1-C_6 alkyl hoặc C_3-C_6 cycloalkyl. Theo một số phương án, 

là phenyl được thay thế tùy ý bằng một hoặc hai nhóm R^5; trong đó mỗi R^5 độc lập là C_1-C_6 alkyl hoặc C_3-C_6 cycloalkyl; hoặc hai nhóm R^5 trên các nguyên tử cacbon liền kề được liên kết để tạo thành C_5-C_6 cycloalkyl. Theo một số phương án,


là phenyl được thay thế tùy ý bằng một hoặc hai nhóm R^5; trong đó mỗi R^5 độc lập là C_1-C_6 alkyl hoặc C_3-C_6 cycloalkyl. Theo một số phương án,  là phenyl.

[0085] Theo một số phương án về hợp chất có Công thức I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb hoặc IIIc,  là naptyl được thay thế tùy ý bằng một hoặc hai nhóm R^5; trong đó mỗi R^5 độc lập là C_1-C_6 alkyl hoặc C_3-C_6 cycloalkyl; hoặc hai nhóm R^5 trên các nguyên tử cacbon liền kề được liên kết để tạo thành C_5-C_6 cycloalkyl. Theo một số phương án,  là naptyl được thay thế tùy ý bằng một hoặc hai nhóm R^5; trong đó mỗi R^5 độc lập là C_1-C_6 alkyl hoặc C_3-C_6 cycloalkyl. Theo một số phương án,  là 1-naptyl hoặc 2-naptyl.

[0086] Theo một số phương án về hợp chất có Công thức I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb hoặc IIIc,  được chọn từ nhóm bao gồm:  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  và  .

[0087] Theo một số phương án về hợp chất có Công thức I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb hoặc IIIc:

R^1 là –(CO)C_1-C_3 alkyl;

R^2 là –(CO)C_1-C_3 alkyl;

R^4 là C_1-C_8 alkyl, –$(CR^8R^9CR^{10}R^{11}O)_mR^{12}$, C_3-C_{10} cycloalkyl, hoặc heterocyclyl có từ 4 đến 6 cạnh vòng chứa một dị nguyên tử được chọn từ N, O và S, trong đó C_1-C_8 alkyl, C_3-C_{10} cycloalkyl, hoặc heterocyclyl có từ 4 đến 6 cạnh vòng được thay thế tùy ý bằng một hoặc hai R^{4A};

mỗi R^8, R^9, R^{10}, R^{11} và R^{12} độc lập là H hoặc C_1-C_3 alkyl;

R^{4A} là C_1-C_3 alkyl, C_1-C_3 alkoxy, C_1-C_3 haloalkyl, C_3-C_{10} cycloalkyl, hoặc heterocyclyl có từ 4 đến 6 cạnh vòng chứa một dị nguyên tử được chọn từ N, O và S;

là naptyl hoặc phenyl;

n là 0, 1 hoặc 2; và

R^5 là C_1-C_6 alkyl hoặc C_3-C_6 cycloalkyl.

[0088] Theo một số phương án về hợp chất có Công thức I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb hoặc IIIc:

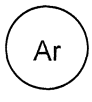
R^1 là –(CO)C_1-C_3 alkyl;

R^2 là –(CO)C_1-C_3 alkyl;

R^4 là C_1-C_8 alkyl, –$(CR^8R^9CR^{10}R^{11}O)_mR^{12}$, C_3-C_{10} cycloalkyl, hoặc heterocyclyl có từ 4 đến 6 cạnh vòng chứa một nguyên tử O, trong đó C_1-C_8 alkyl, C_3-C_{10} cycloalkyl, hoặc heterocyclyl có từ 4 đến 6 cạnh vòng được thay thế tùy ý bằng một hoặc hai R^{4A};

mỗi R^8, R^9, R^{10}, R^{11} và R^{12} độc lập là H hoặc C_1-C_3 alkyl;

R^{4A} là methyl, ethyl, propyl, halo methoxy, halo ethyl, halo propyl, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopropyl, cyclohexyl, oxetanyl, tetrahydrofuryl hoặc tetrahydropyranyl;



là naptyl hoặc phenyl;

n là 0, 1 hoặc 2; và

R^5 là C_1-C_6 alkyl hoặc C_3-C_6 cycloalkyl.

[0089] Theo một số phương án về hợp chất có Công thức I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb hoặc IIIc:

R^1 là –(CO)C_1-C_3 alkyl;

R^2 là –(CO)C_1-C_3 alkyl;

R^4 là C_1-C_8 alkyl, C_3-C_{10} cycloalkyl, hoặc heterocyclyl có từ 4 đến 6 cạnh vòng chứa một nguyên tử O, trong đó C_1-C_8 alkyl, C_3-C_{10} cycloalkyl, hoặc heterocyclyl có từ 4 đến 6 cạnh vòng được thay thế tùy ý bằng một hoặc hai R^{4A};

R^{4A} là methyl, methoxy, ethyl, propyl, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopropyl, cyclohexyl, oxetanyl, tetrahydrofuryl hoặc tetrahydropyranyl;

là naptyl hoặc phenyl;

n là 0 hoặc 1; và

R^5 là C_1-C_6 alkyl hoặc C_3-C_6 cycloalkyl.

[0090] Theo một số phương án về hợp chất có Công thức I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb hoặc IIIc:

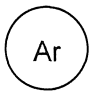
R^1 là –(CO)C_1-C_3 alkyl;

R^2 là –(CO)C_1-C_3 alkyl;

R^4 là C_1-C_8 alkyl, $-(CR^8R^9CR^{10}R^{11}O)_mR^{12}$, C_3-C_{10} cycloalkyl, hoặc heterocyclyl có từ 4 đến 6 cạnh vòng chứa một nguyên tử O, trong đó C_1-C_8 alkyl, C_3-C_{10} cycloalkyl, hoặc heterocyclyl có từ 4 đến 6 cạnh vòng được thay thế tùy ý bằng một hoặc hai R^{4A};

mỗi R^8, R^9, R^{10}, và R^{11} và R^{12} độc lập là H hoặc metyl;

R^{4A} là methyl, methoxy, ethyl, cyclobutyl, cyclohexyl, oxetanyl hoặc tetrahydropyranyl;



là naptyl hoặc phenyl;

n là 0, 1 hoặc 2; và

R^5 là C_1-C_6 alkyl hoặc cyclopropyl.

[0091] Theo một số phương án về hợp chất có Công thức I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb hoặc IIIc:

R^1 là –(CO)C_1-C_3 alkyl;

R^2 là –(CO)C_1-C_3 alkyl;

R^4 là C_1-C_8 alkyl, $-(CR^8R^9CR^{10}R^{11}O)_mR^{12}$, C_3-C_{10} cycloalkyl, hoặc heterocyclyl có từ 4 đến 6 cạnh vòng chứa một nguyên tử O, trong đó C_1-C_8 alkyl, C_3-C_{10} cycloalkyl, hoặc heterocyclyl có từ 4 đến 6 cạnh vòng được thay thế tùy ý bằng một hoặc hai R^{4A};

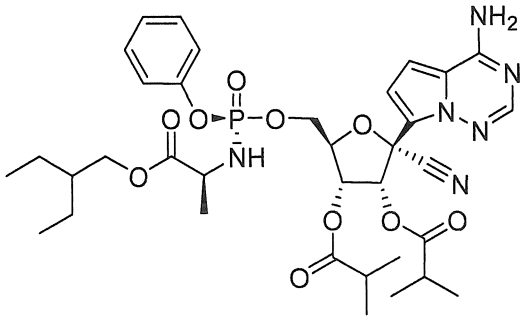
mỗi R^8, R^9, R^{10}, và R^{11} và R^{12} độc lập là H hoặc metyl;

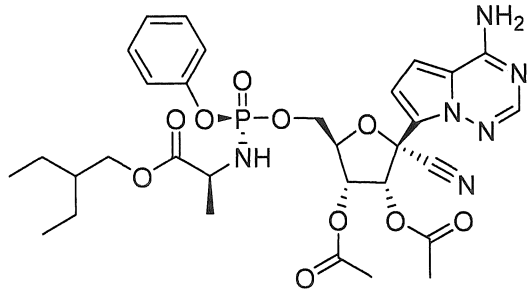
R^{4A} là cyclobutyl, cyclohexyl, methoxy, oxetanyl hoặc tetrahydropyranyl;

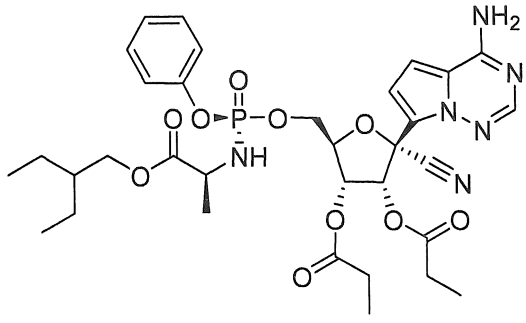
n là 0, 1 hoặc 2; và

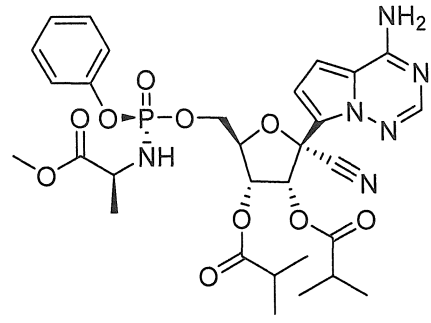
R^5 là C_1-C_6 alkyl hoặc cyclopropyl.

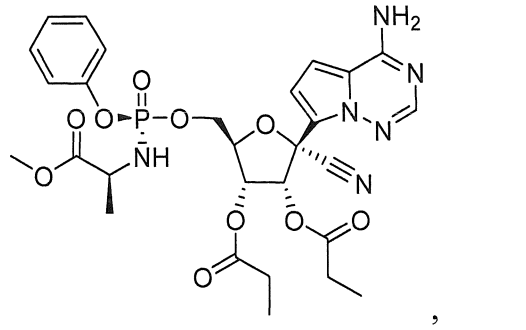
[0092] Theo một số phương án, hợp chất có Công thức I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb hoặc IIIc, được chọn từ nhóm bao gồm:

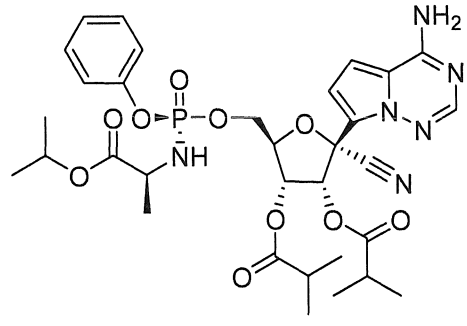

,

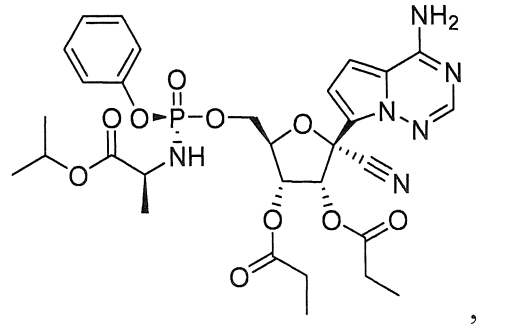

,

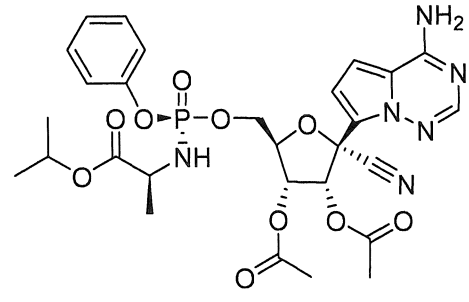

,

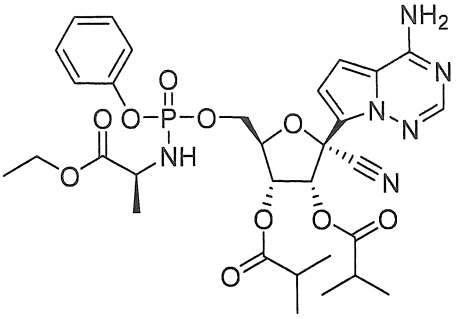

,


,

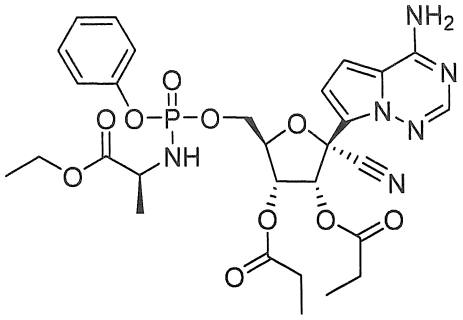

,


,

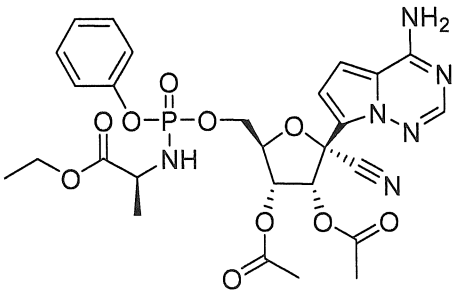

,



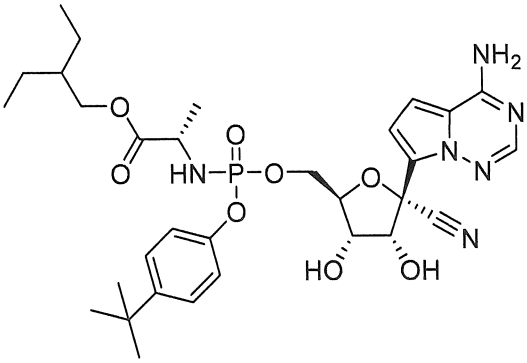
,



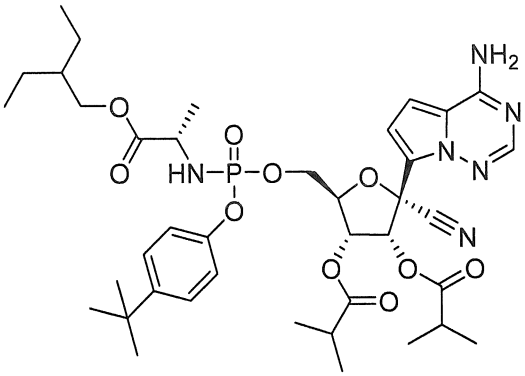
,



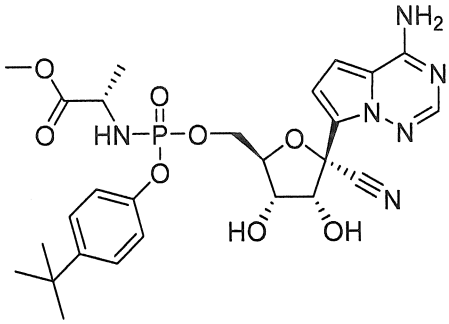
,



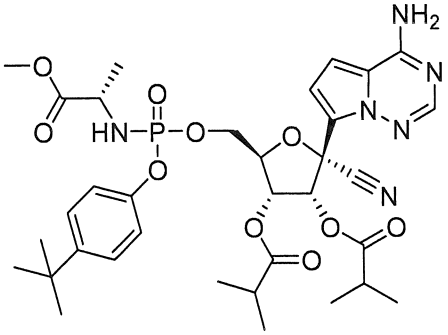
,



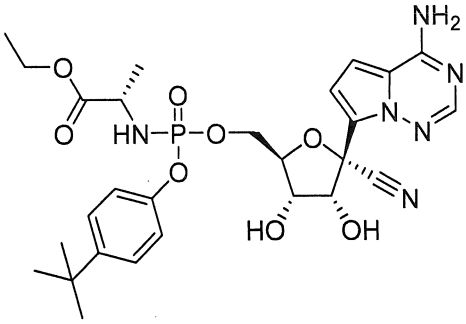
,



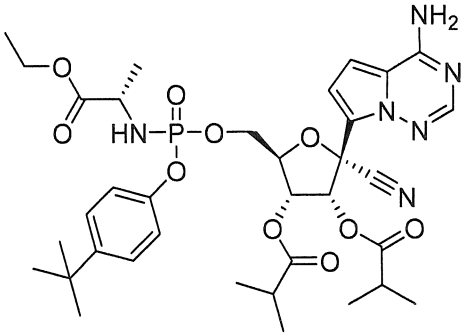
,



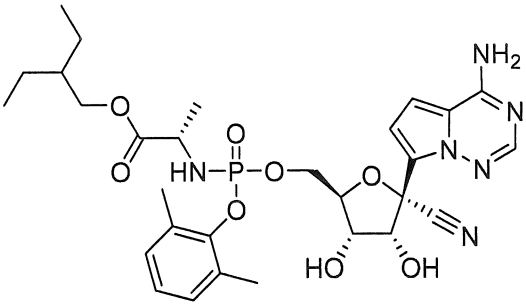
,



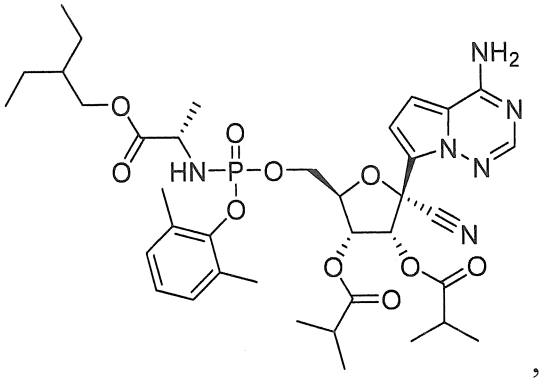
,



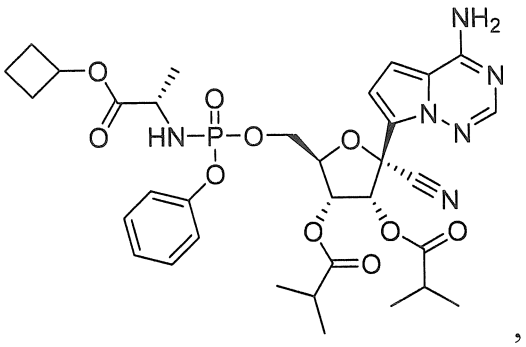
,



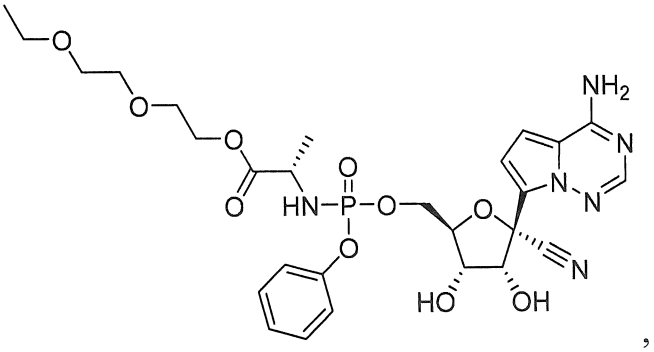
,



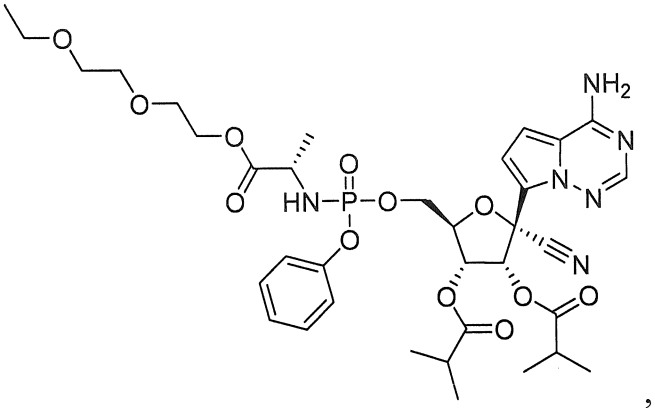
,



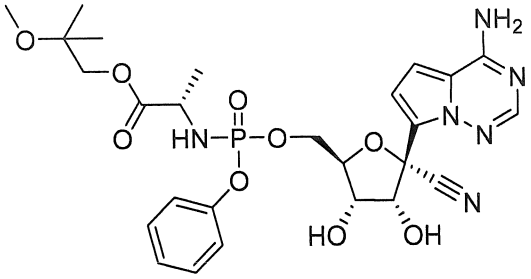
,



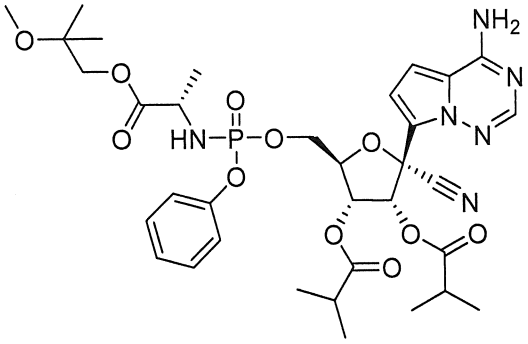
,



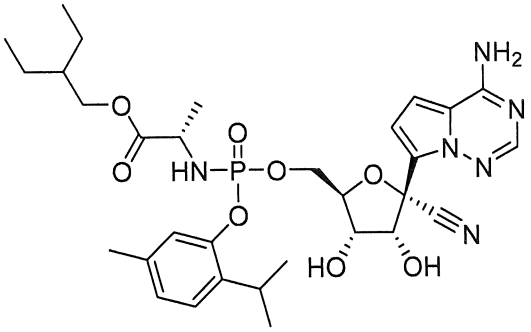
,



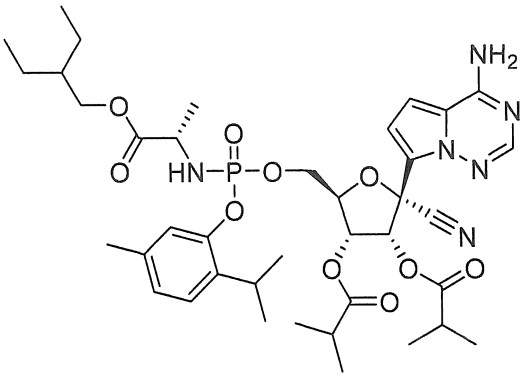
,



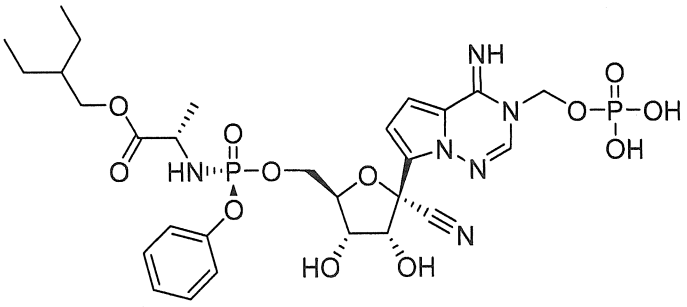
,



,

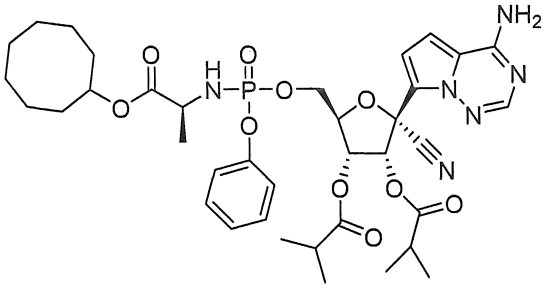


và

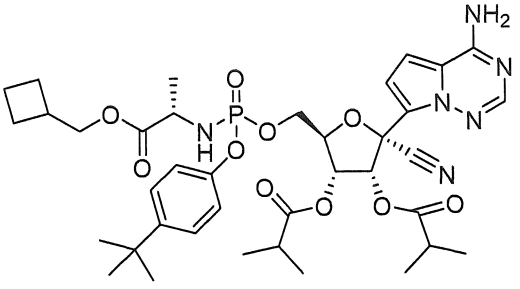


.

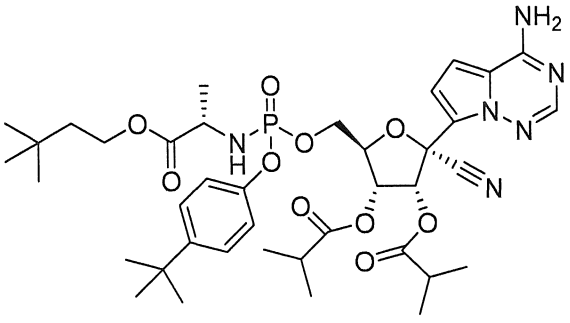
[0093] Theo một số phương án, hợp chất có Công thức I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIB hoặc IIIc, được chọn từ nhóm bao gồm:



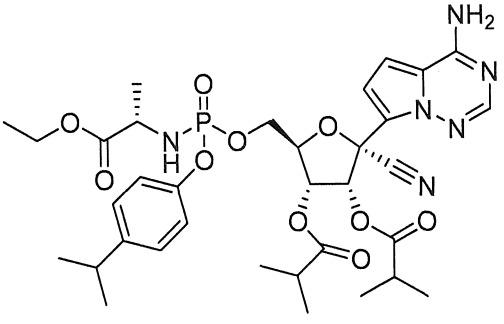
,



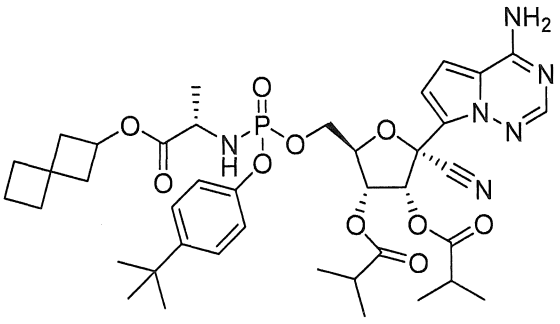
,



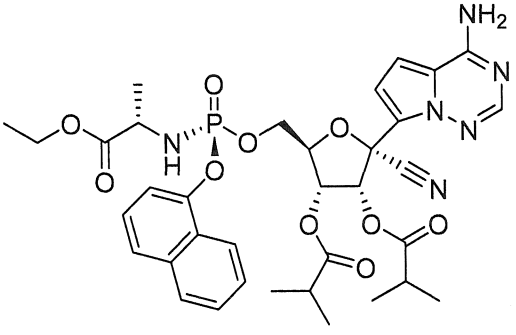
,



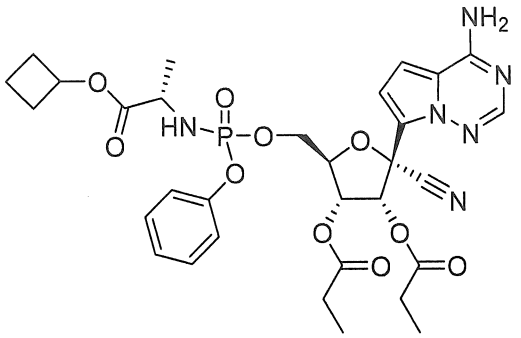
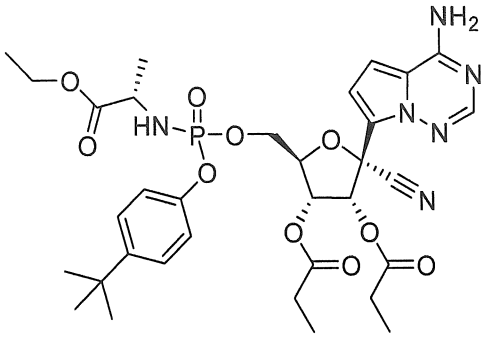
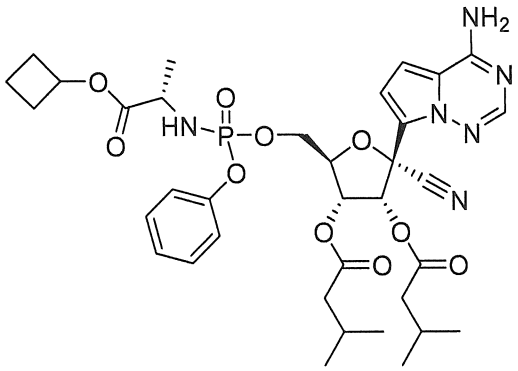
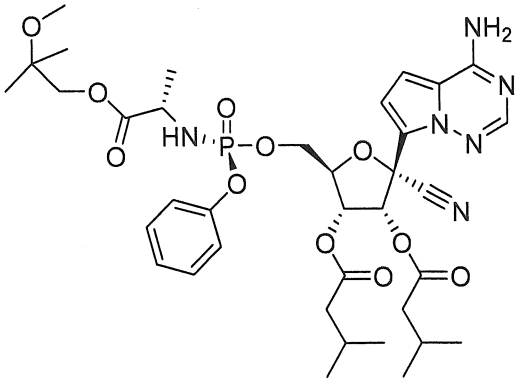
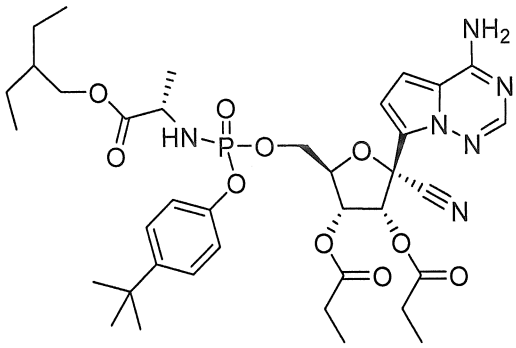
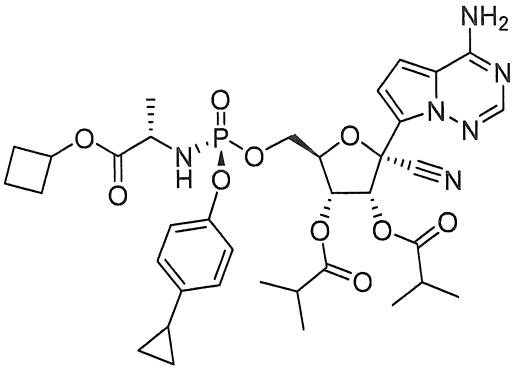
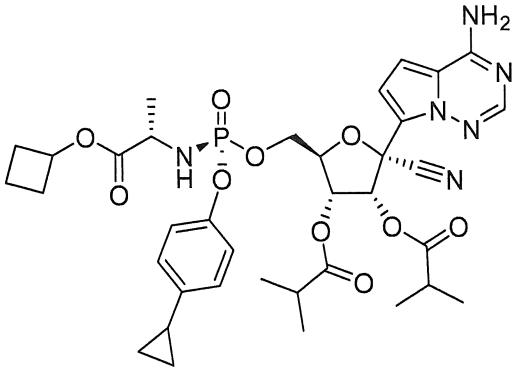
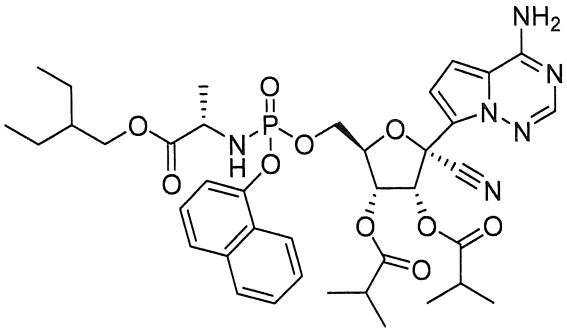
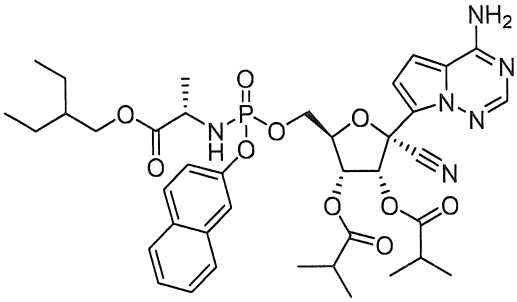
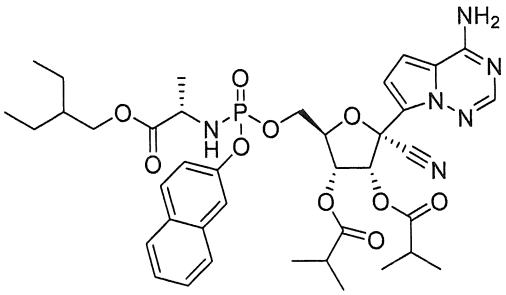
,

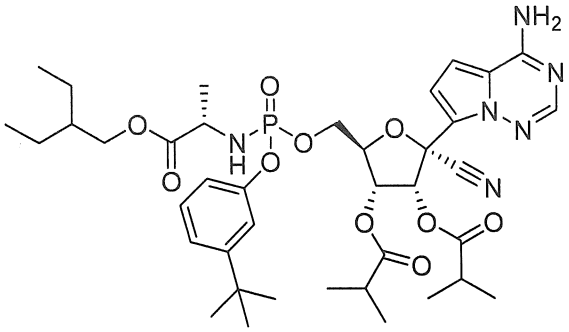


,

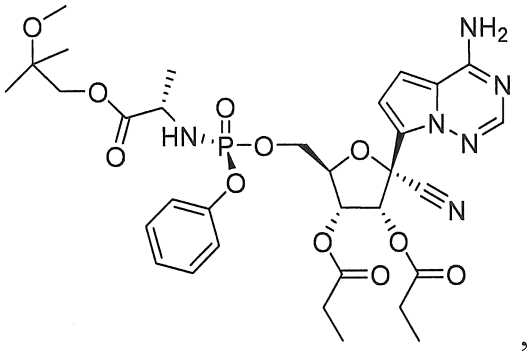


,

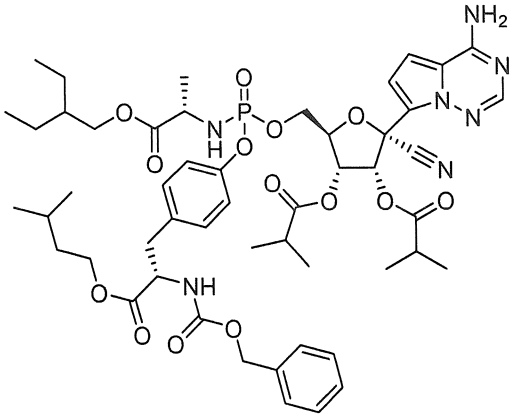

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,



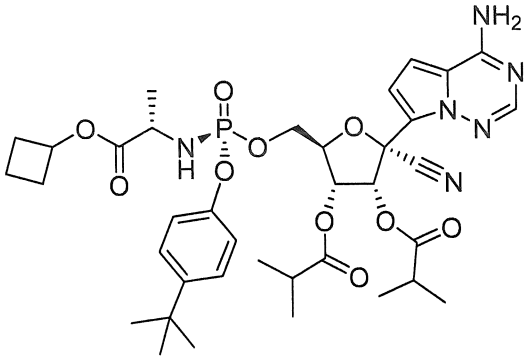
,



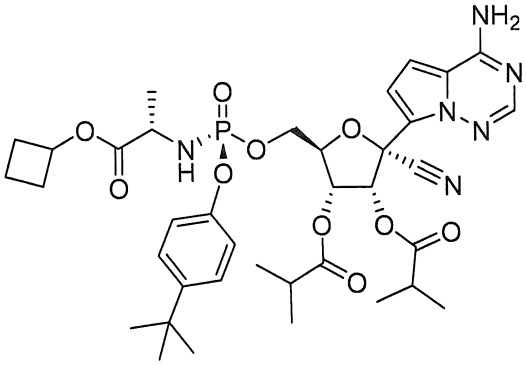
,



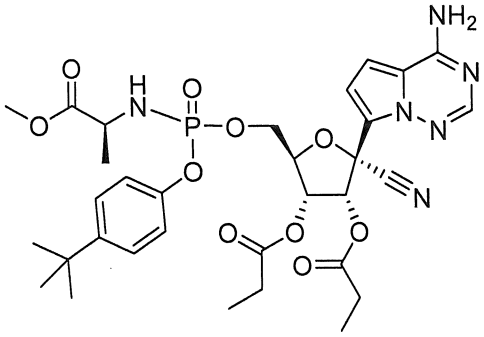
,



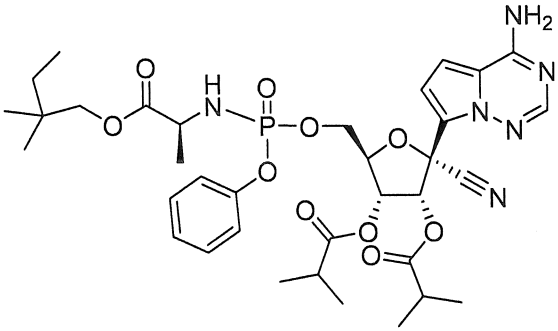
,



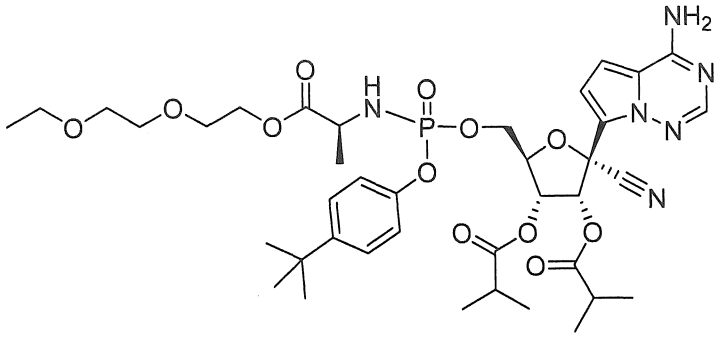
,



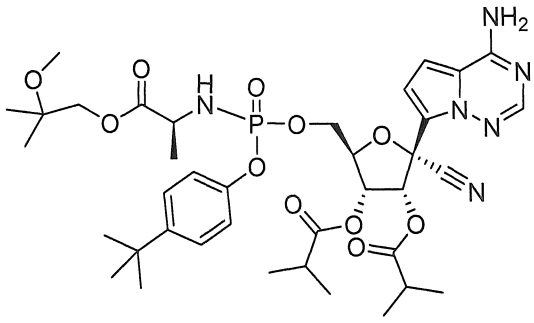
,



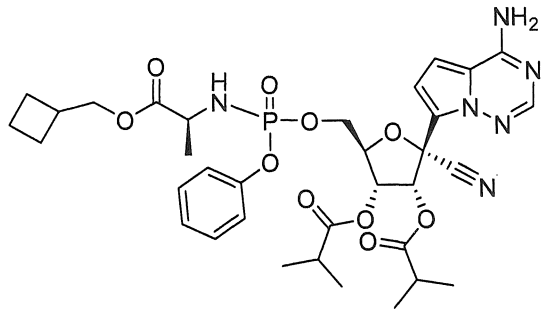
,



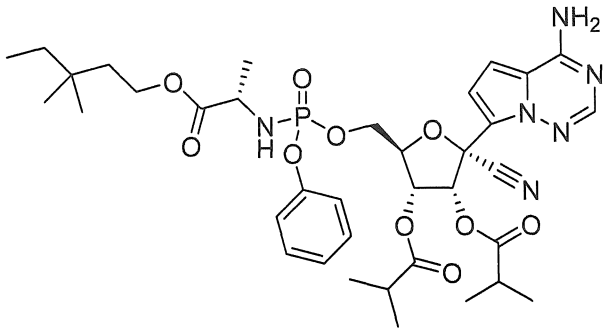
,



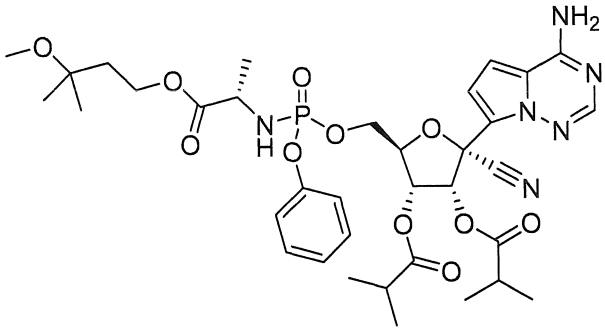
,



,

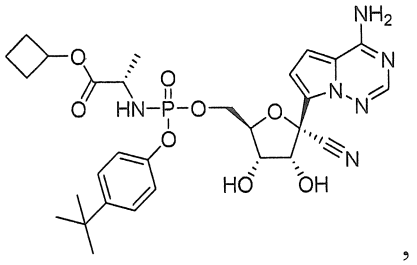


, và

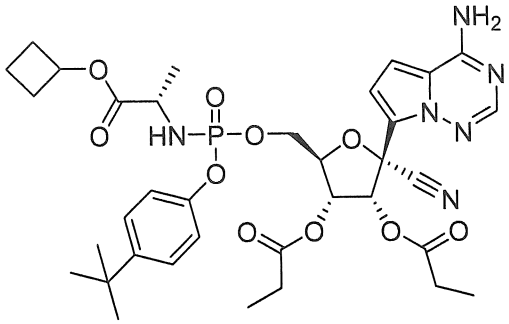


.

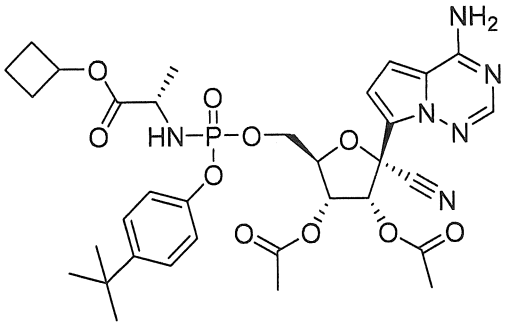
[0094] Theo một số phương án, hợp chất có Công thức I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb hoặc IIIc, được chọn từ nhóm bao gồm:



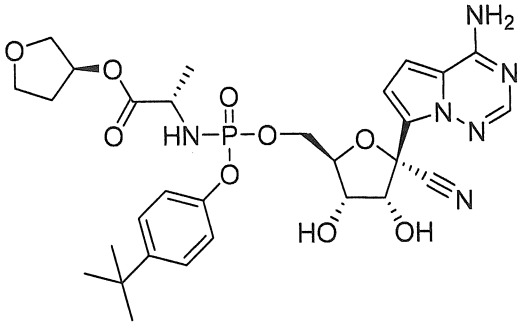
,



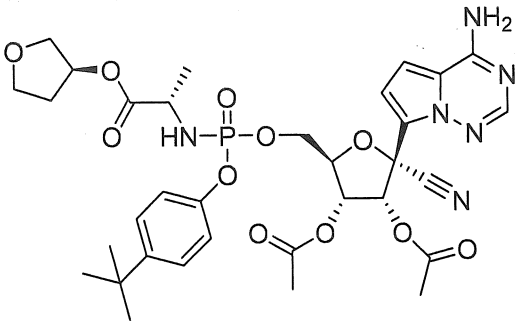
,



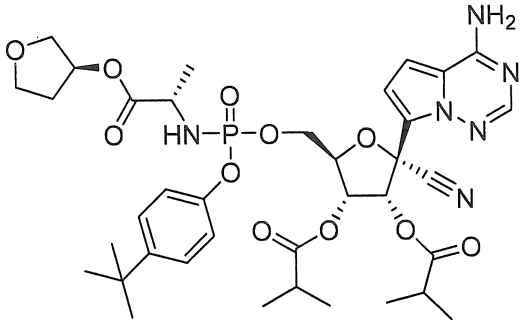
,



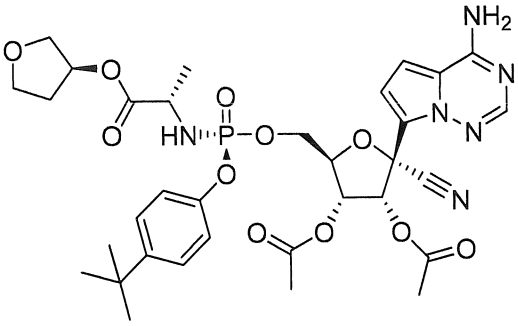
,



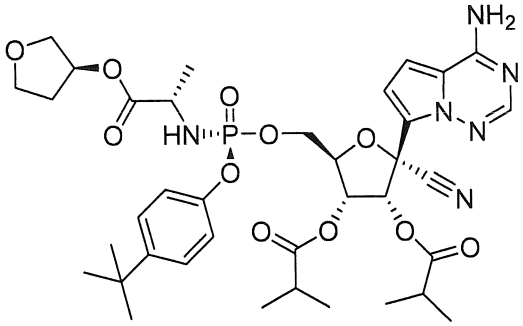
,



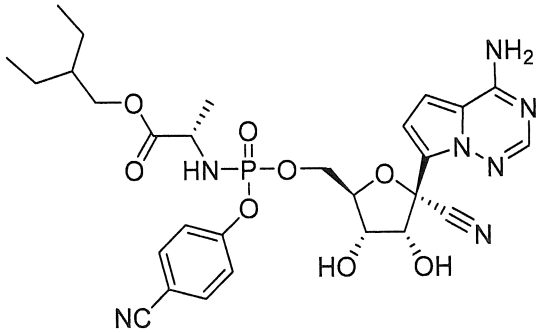
,



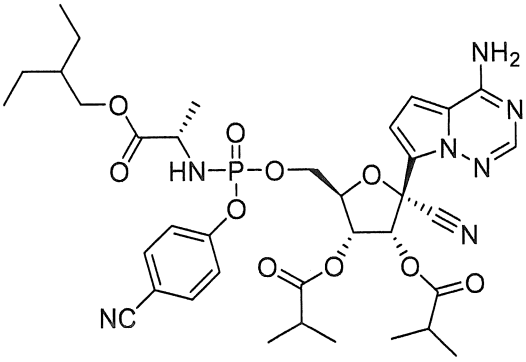
,



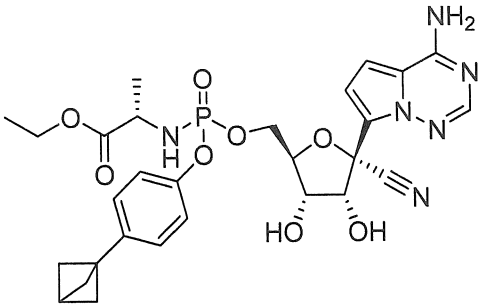
,



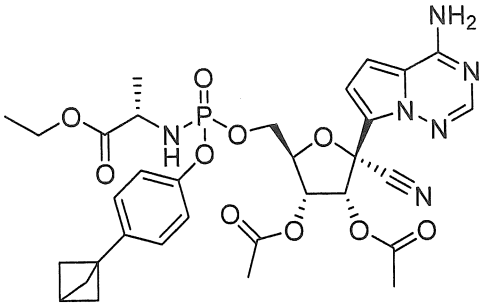
,



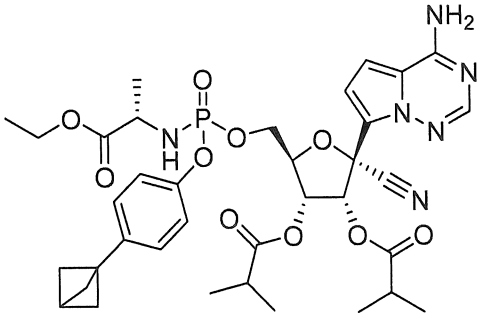
,



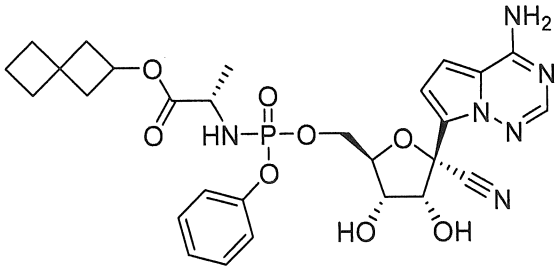
,



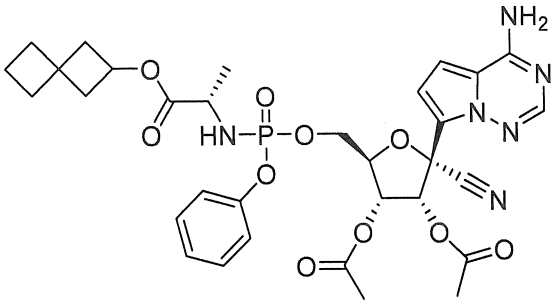
,



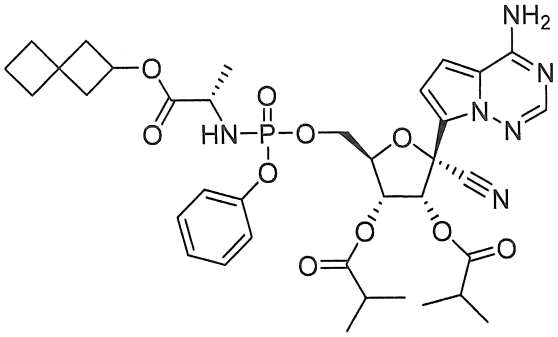
,



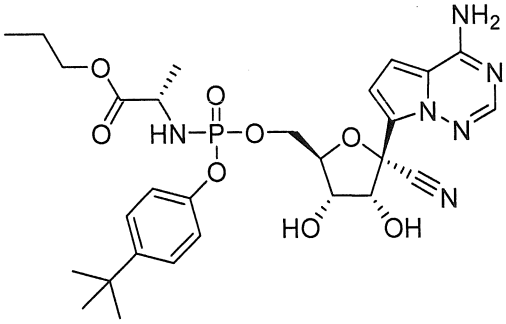
,



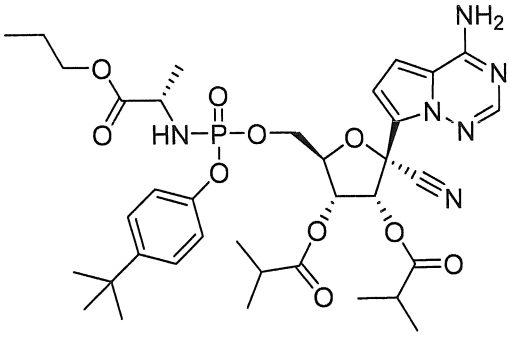
,



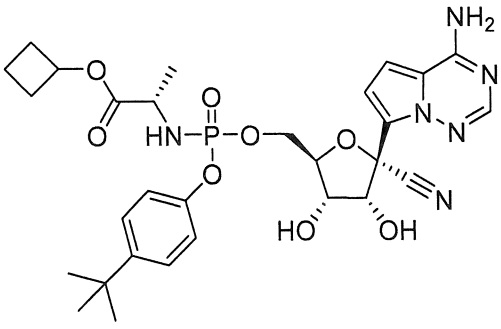
,



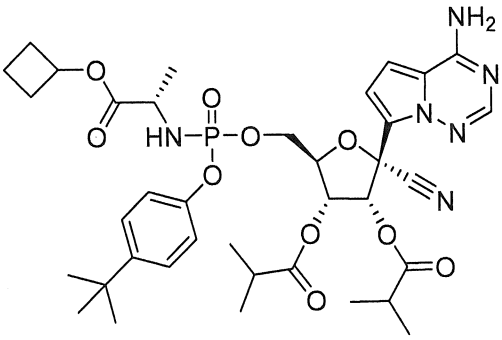
,



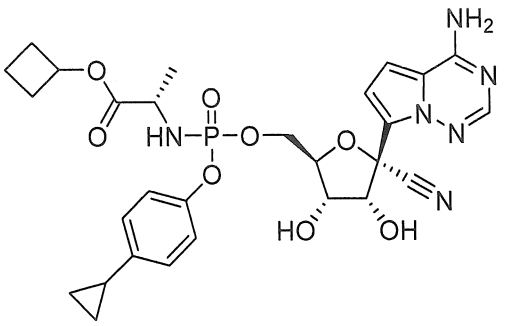
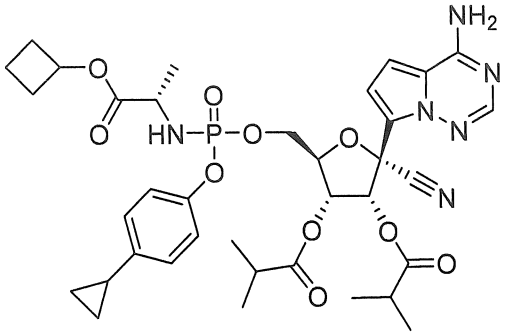
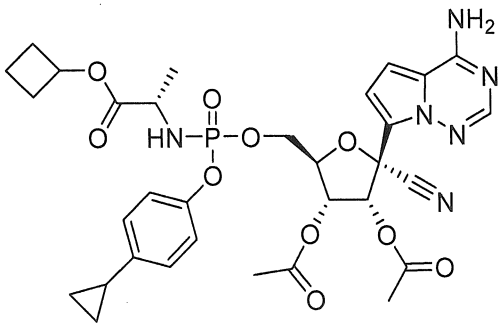
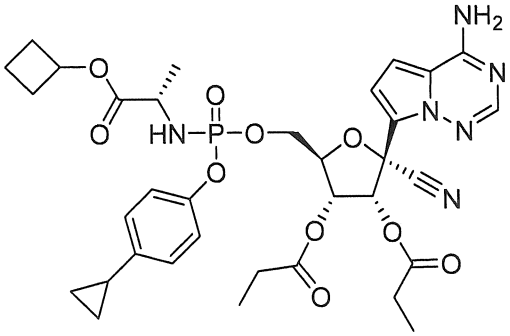
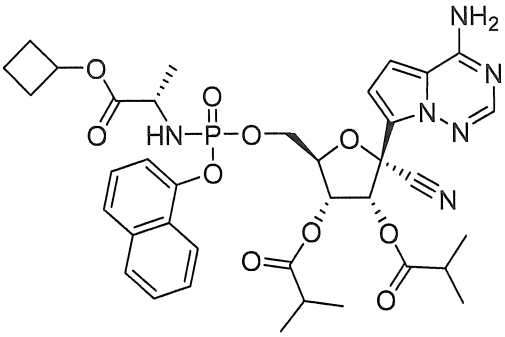
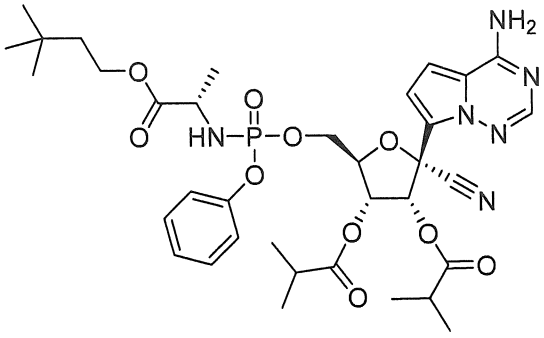
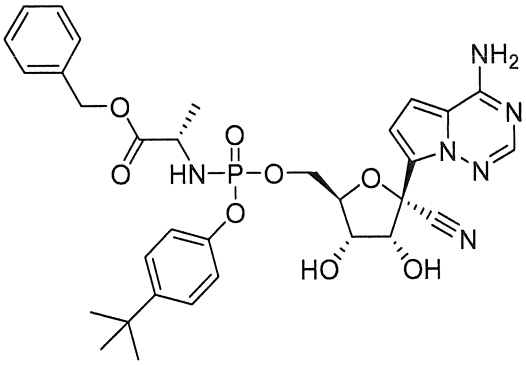
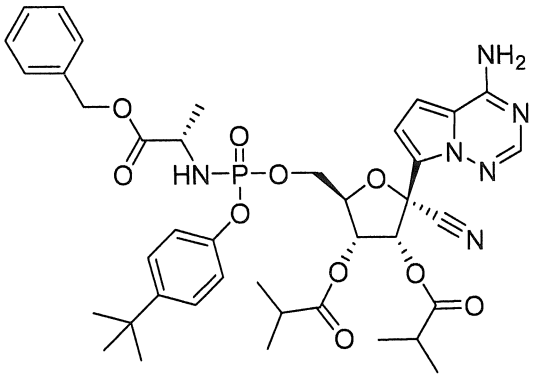
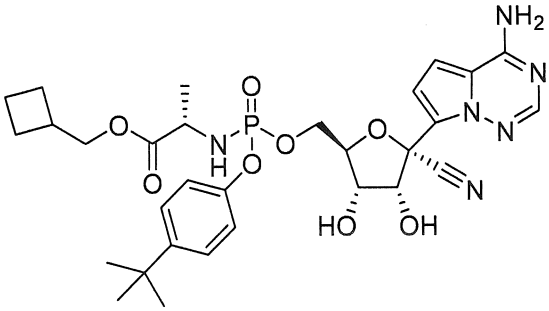
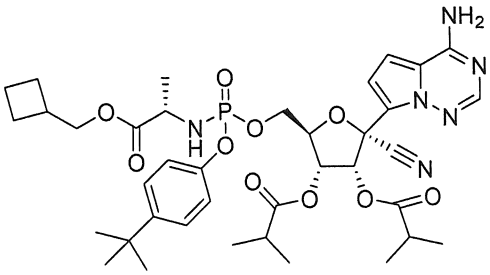
,

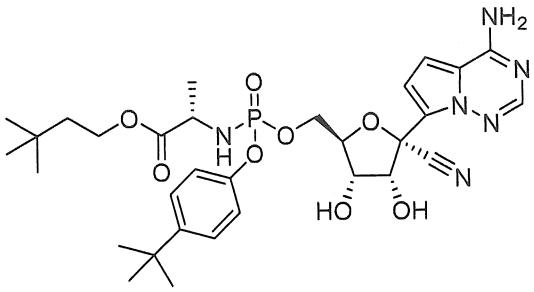
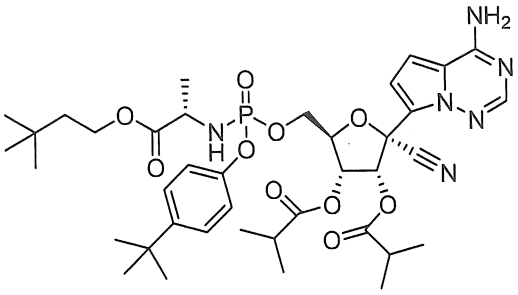
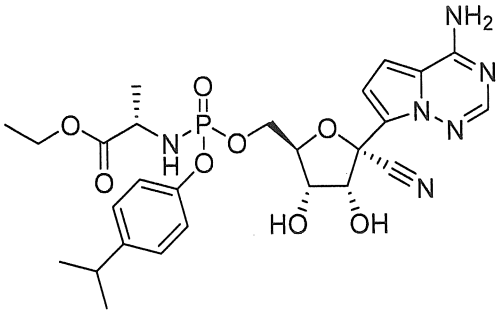
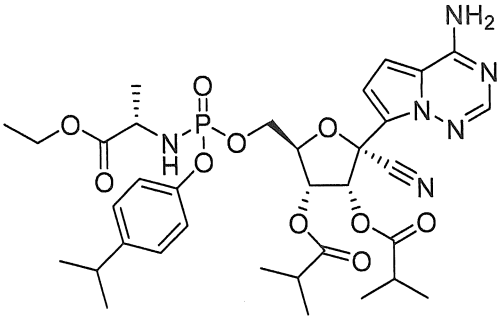
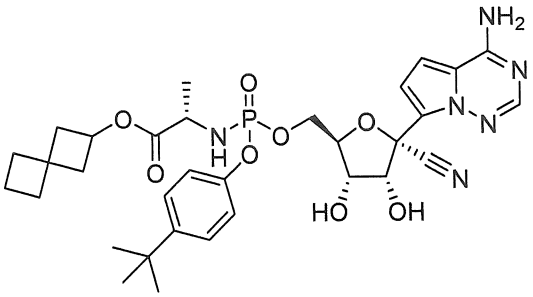
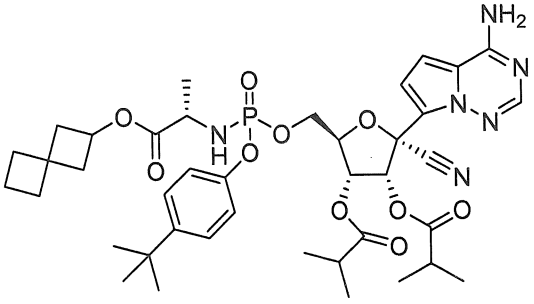
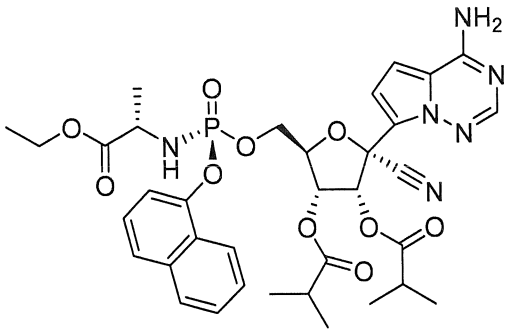
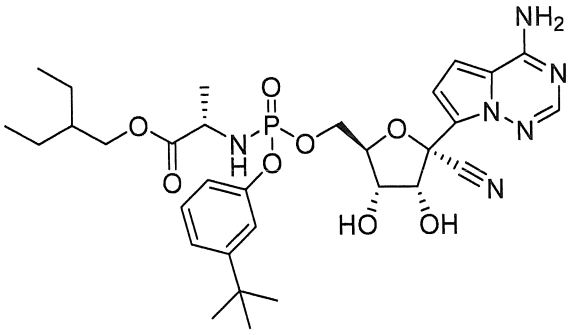


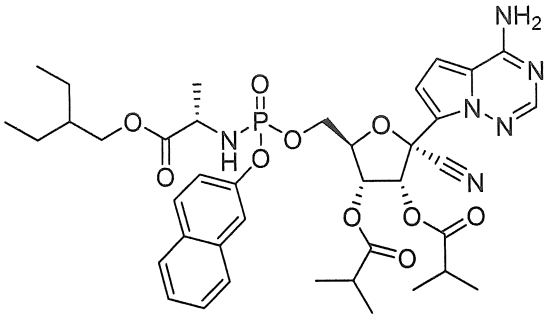
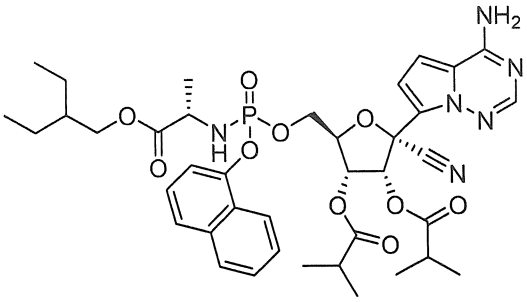
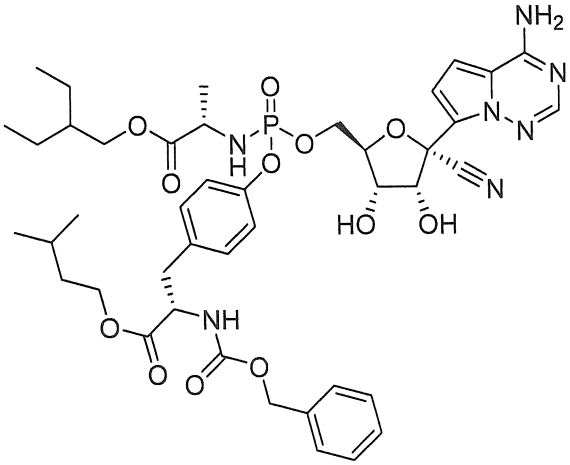
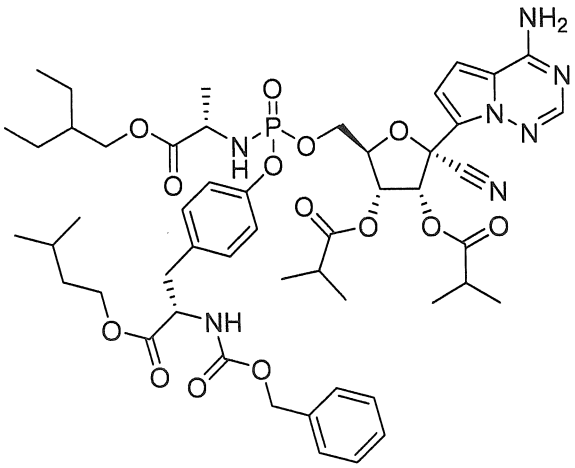
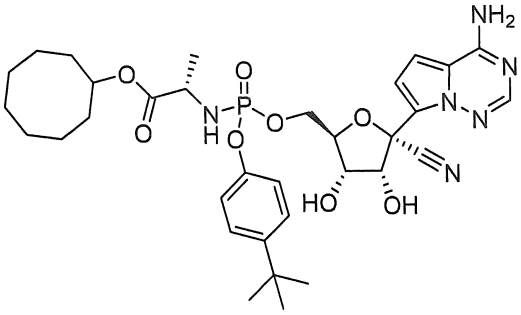
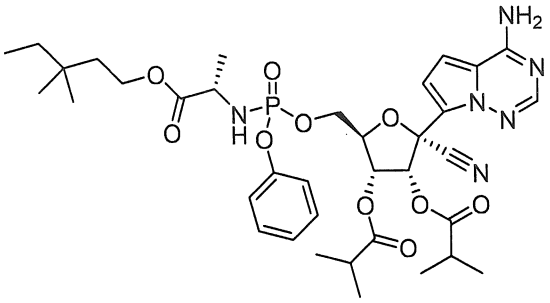
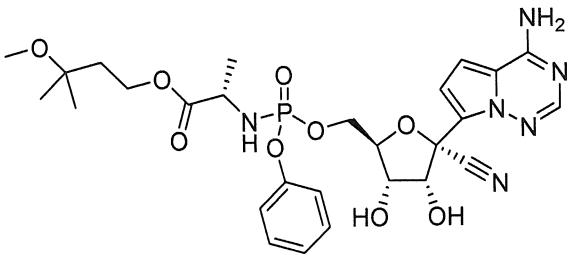
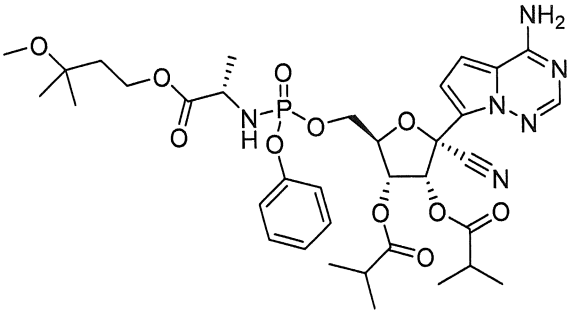
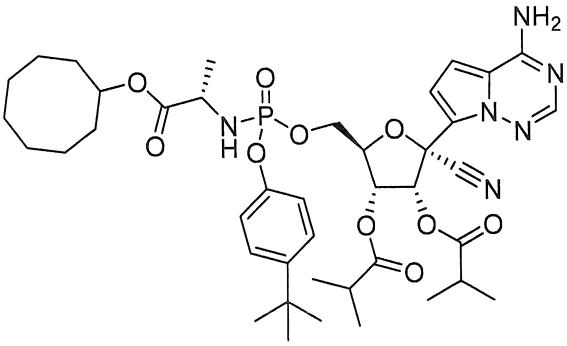
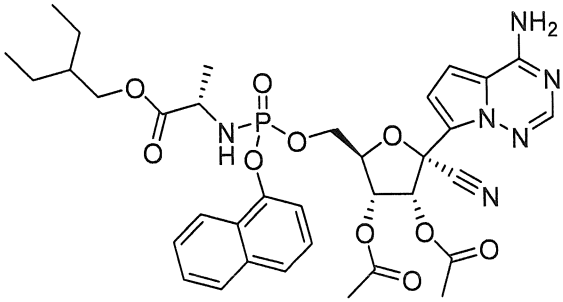
,

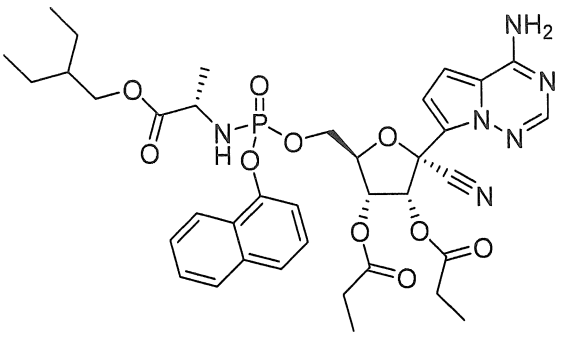


,

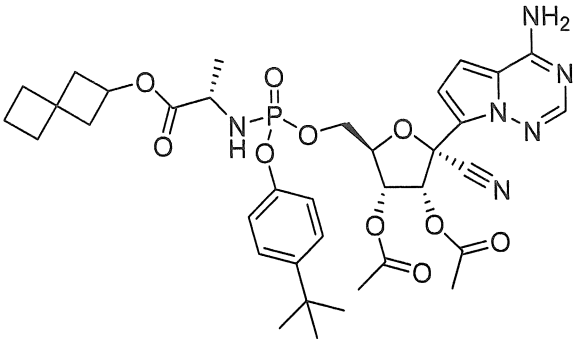

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

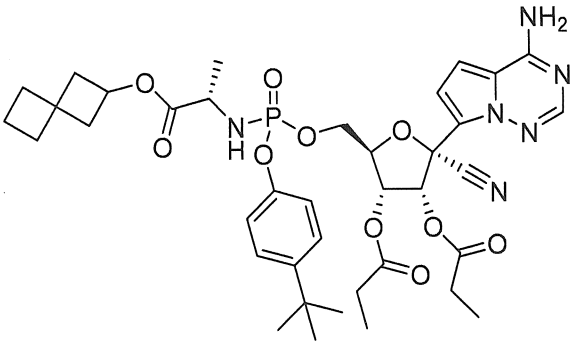

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,



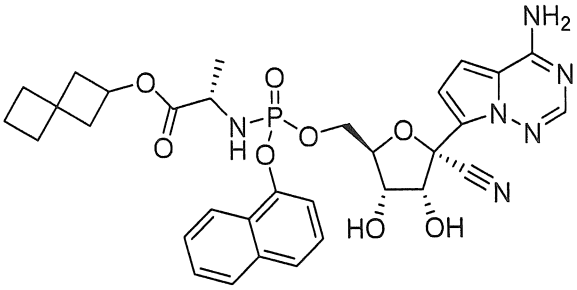
,



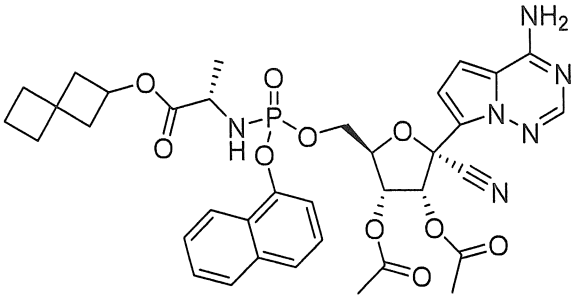
,

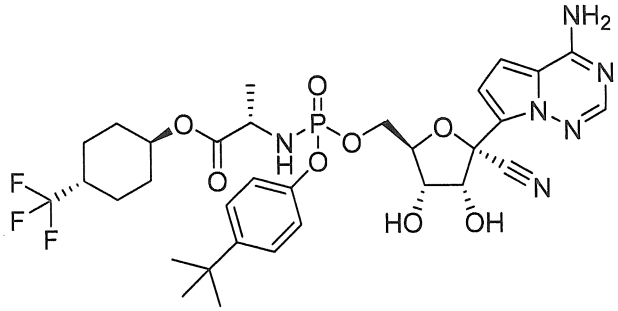


,

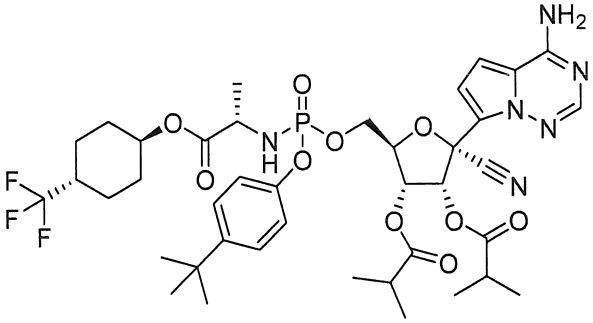


,

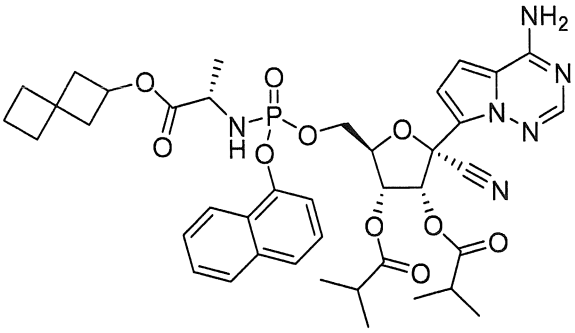




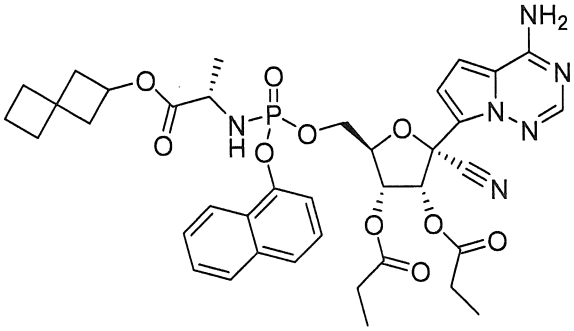
,



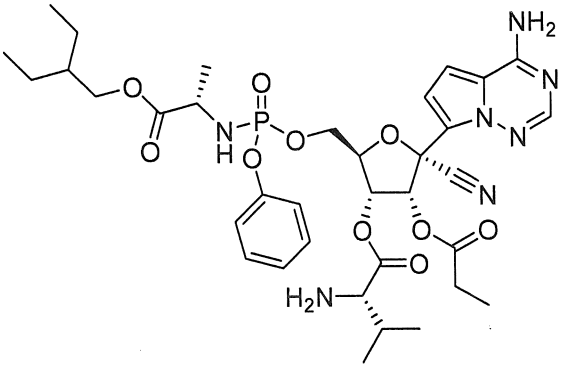
,



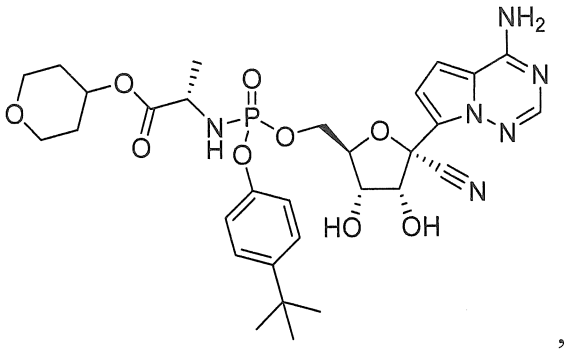
,



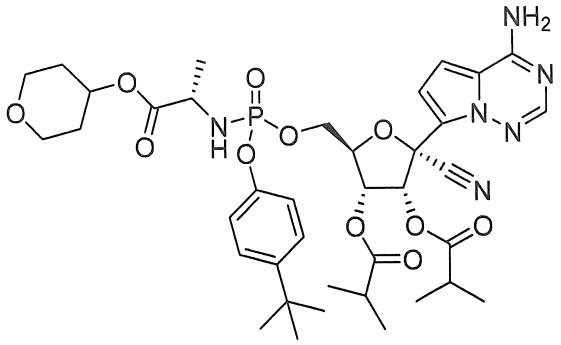
,



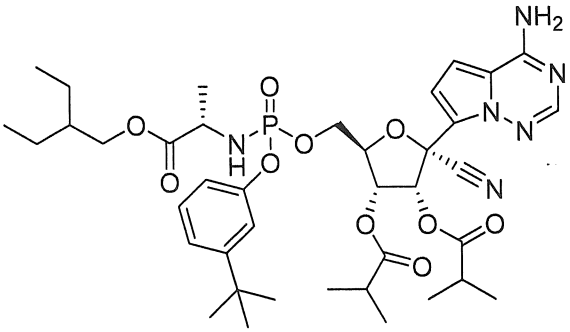
,



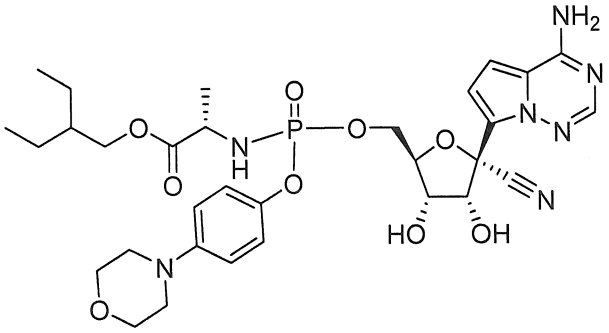
,



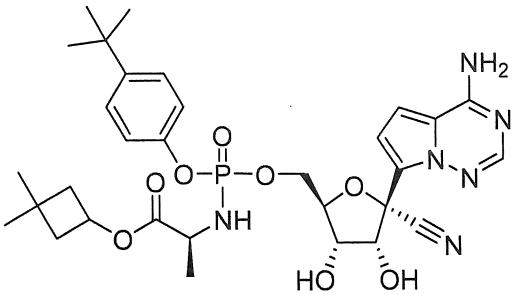
,



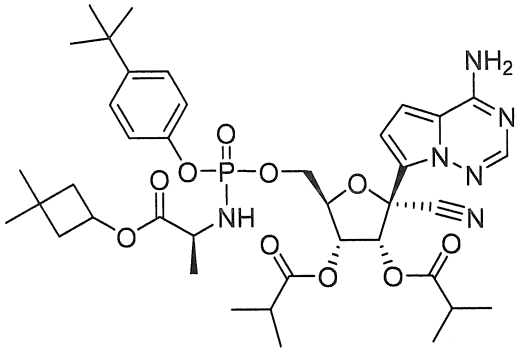
,



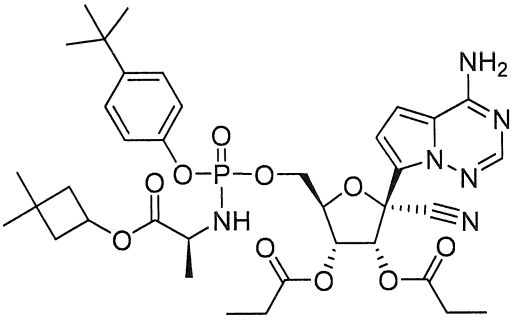
,



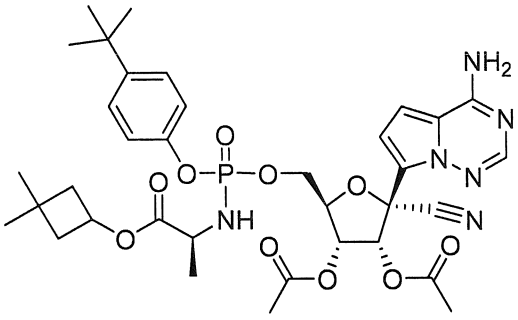
,



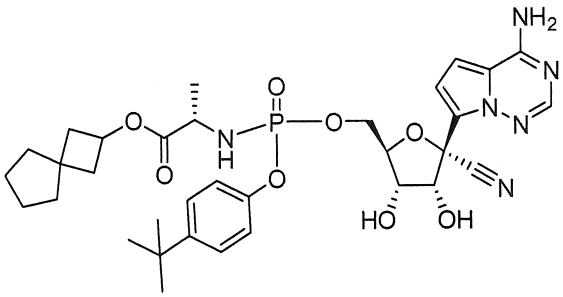
,



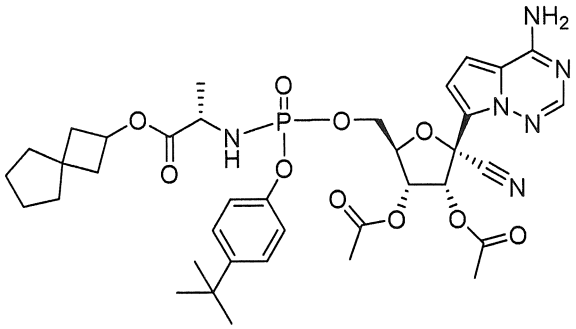
,



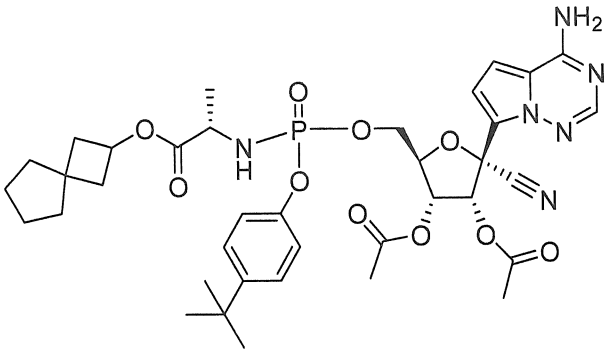
,



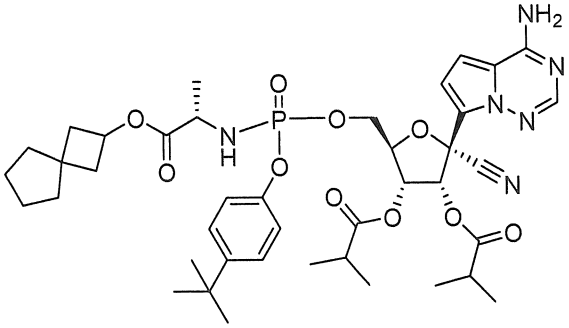
,



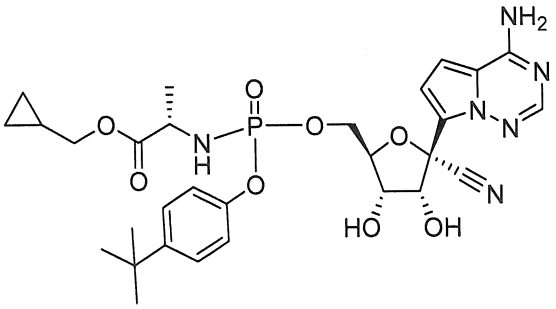
,



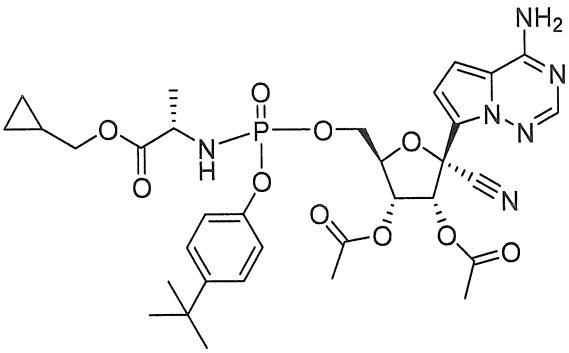
,



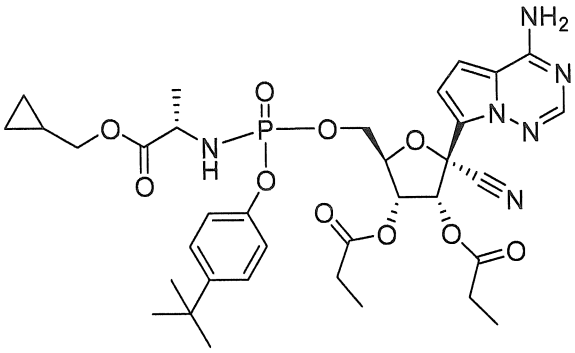
,



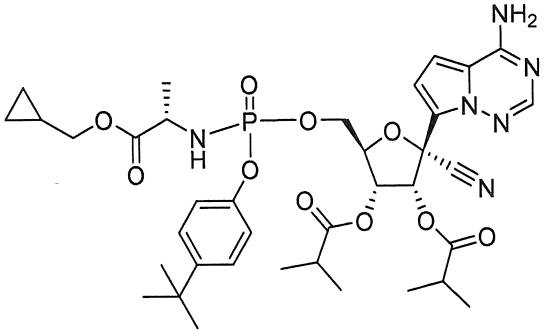
,



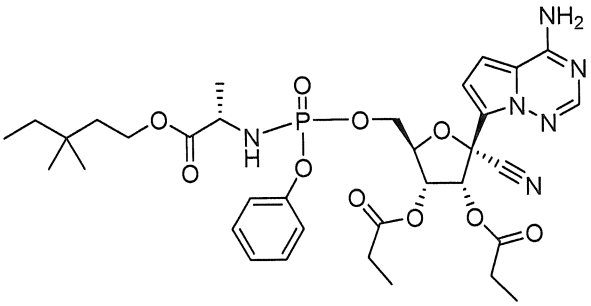
,



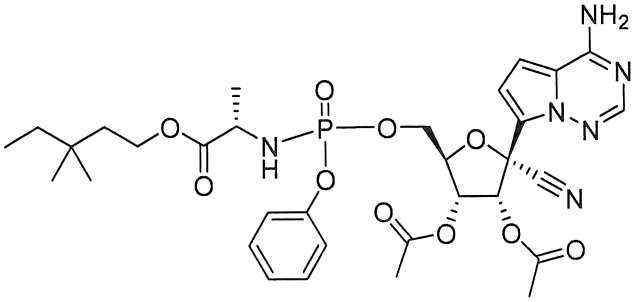
,



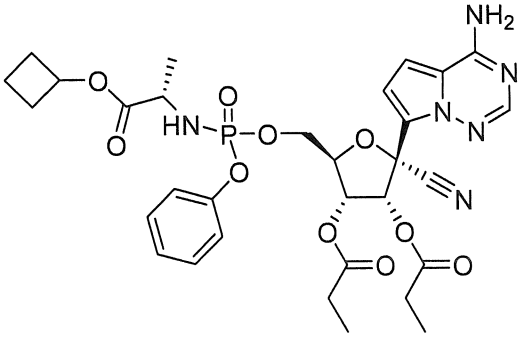
,



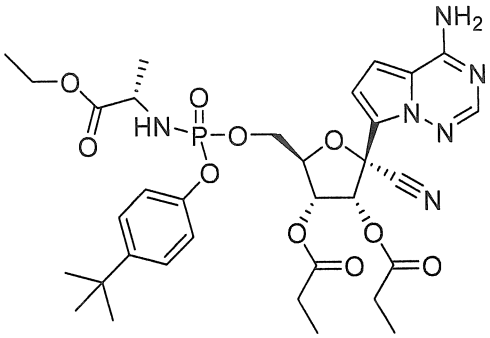
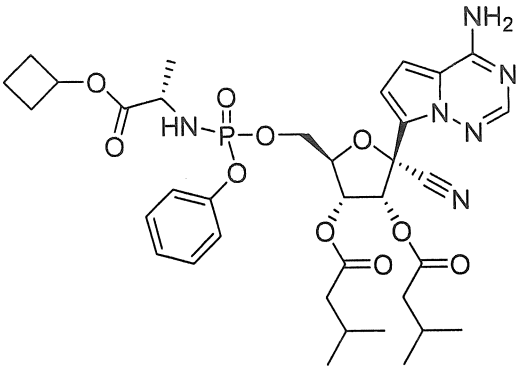
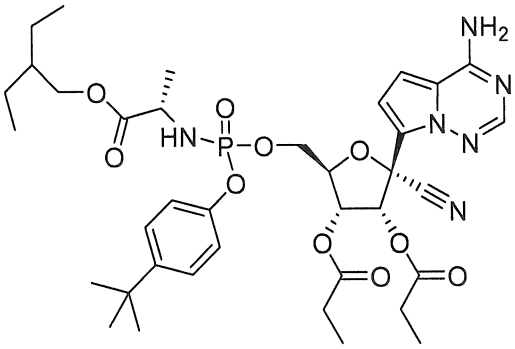
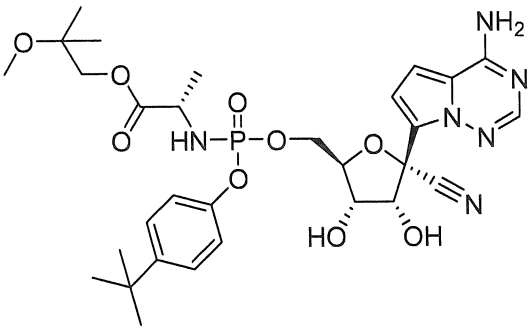
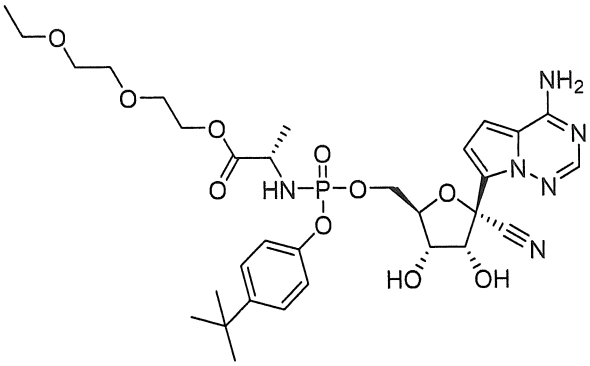
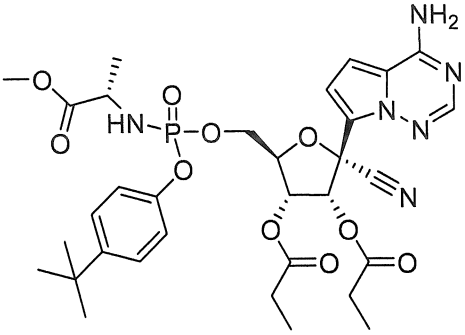
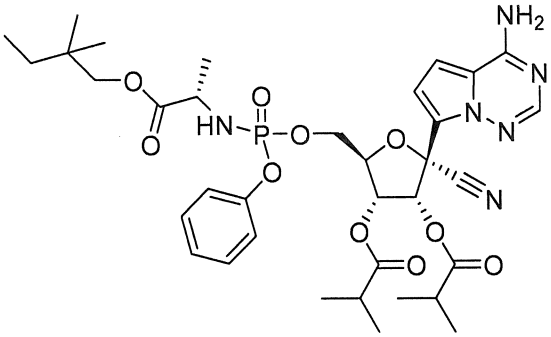
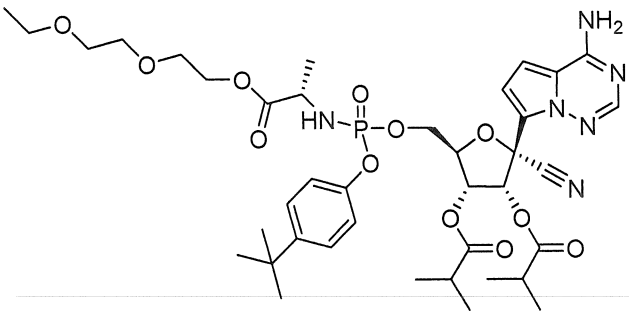
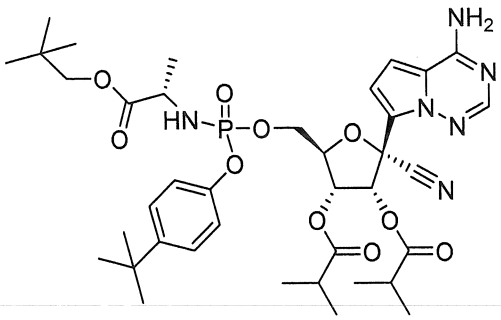
,

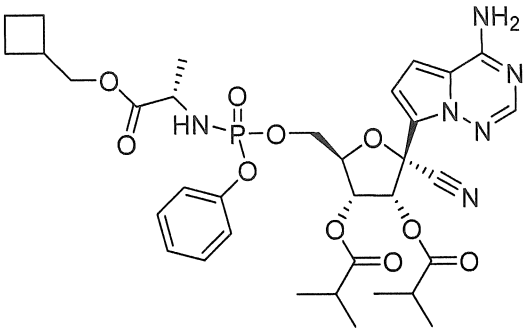
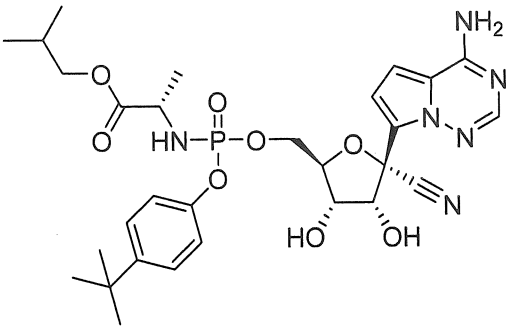
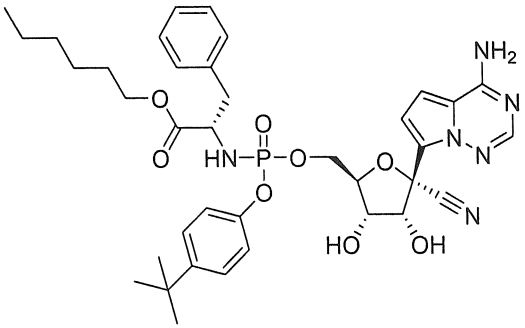
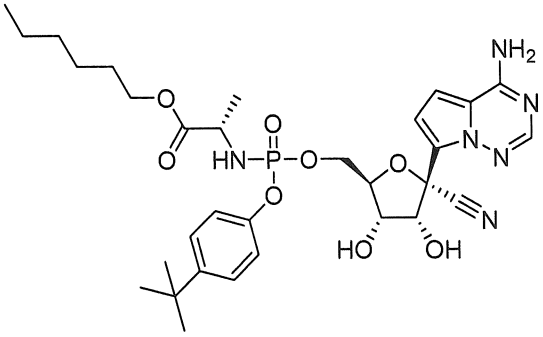
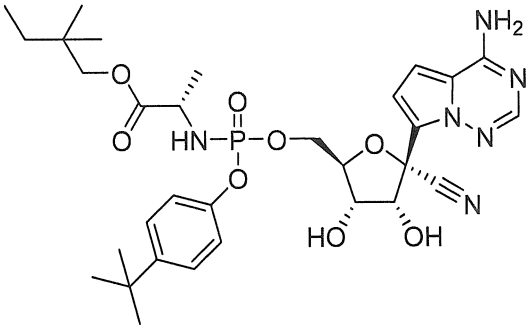
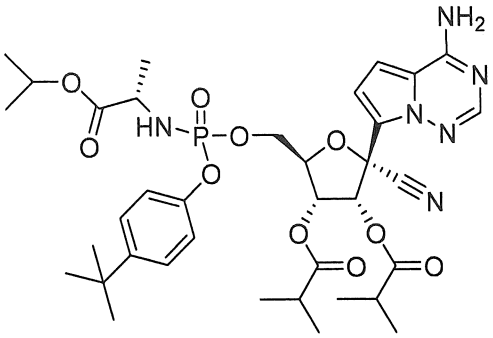
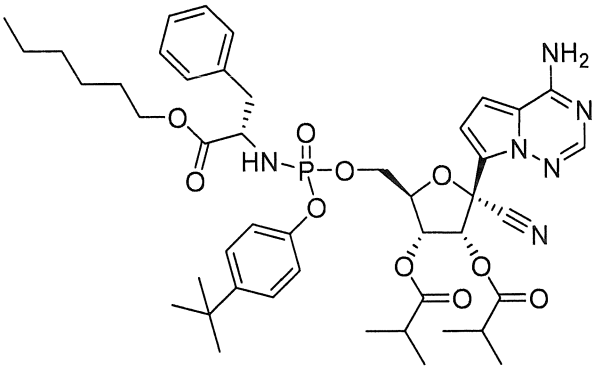
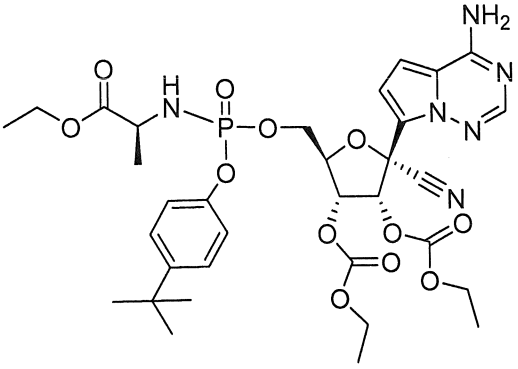
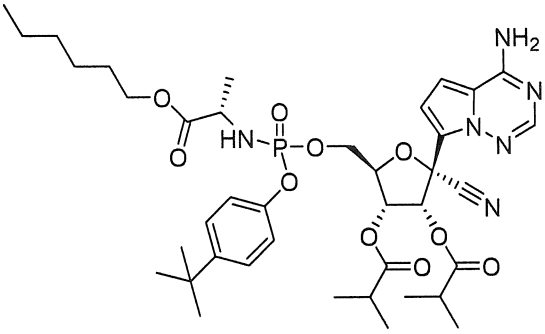
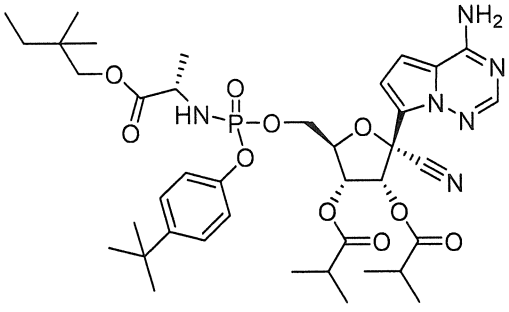


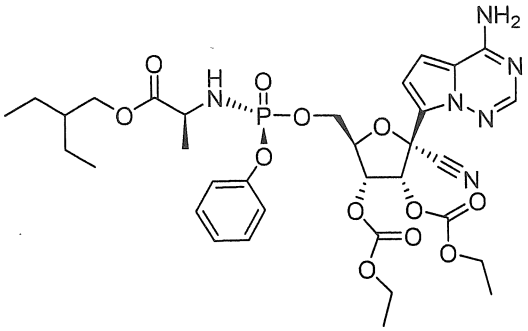
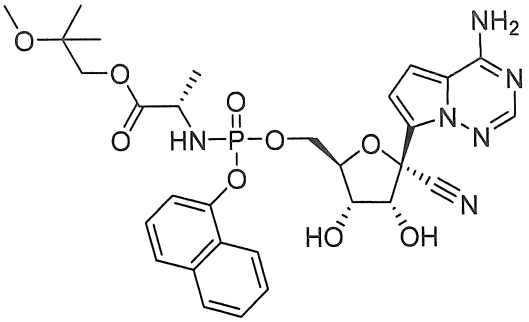
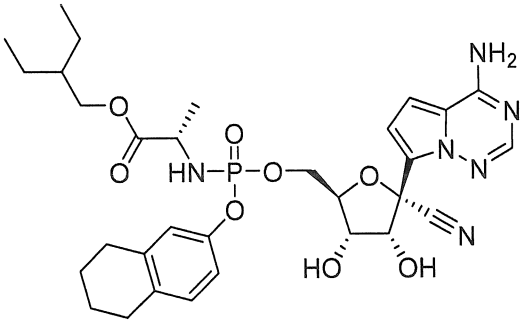
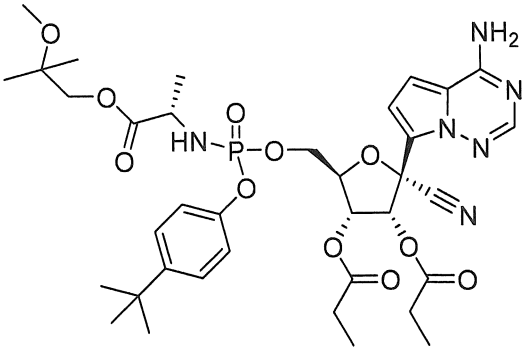
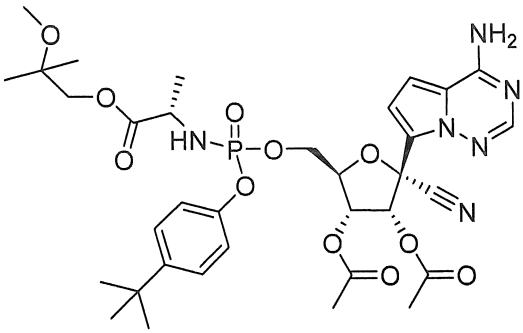
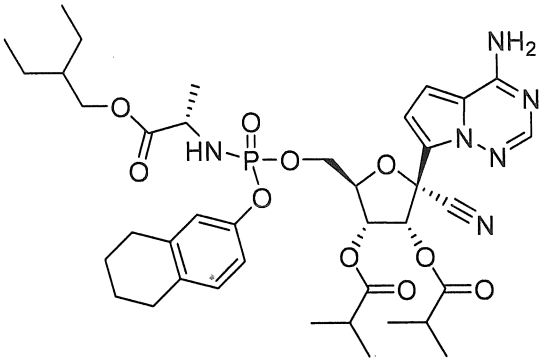
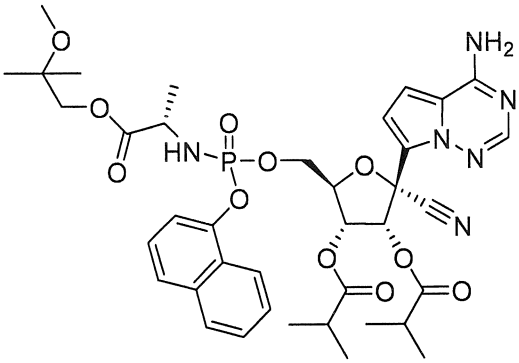
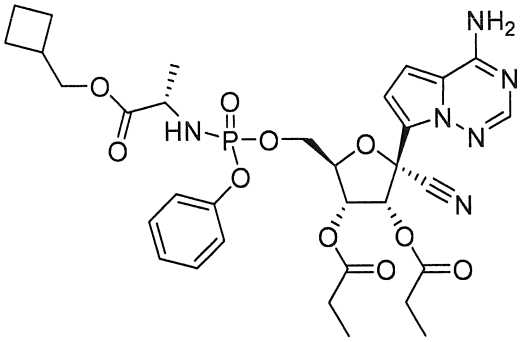
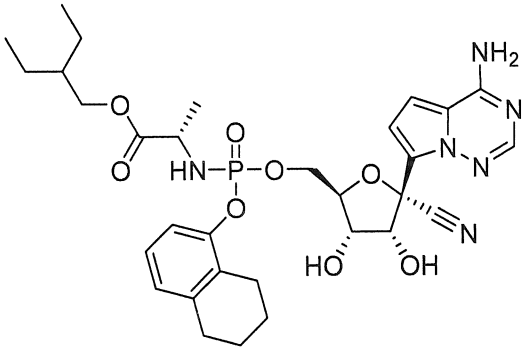
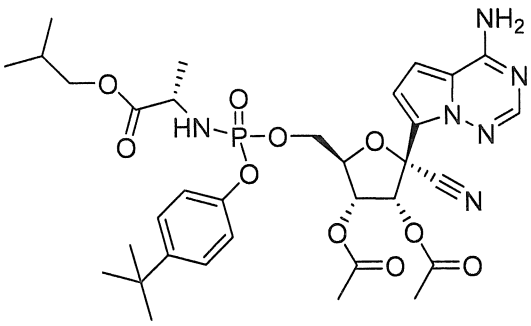
,

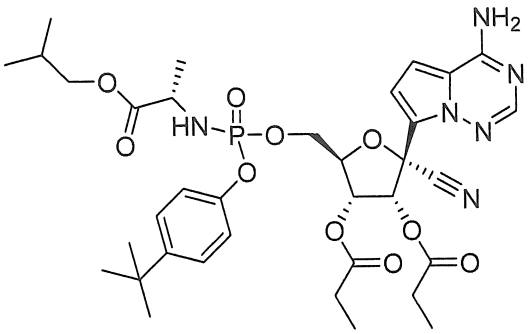
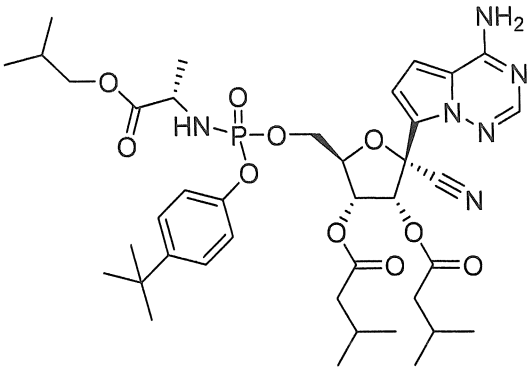
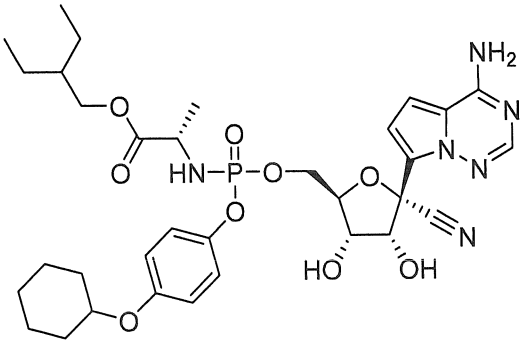
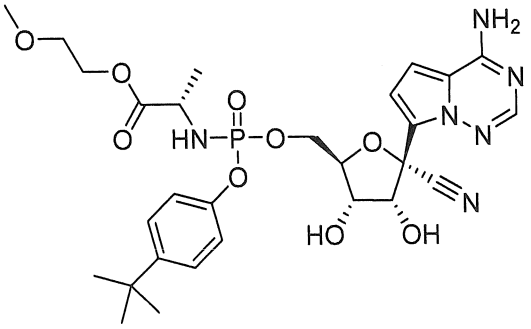
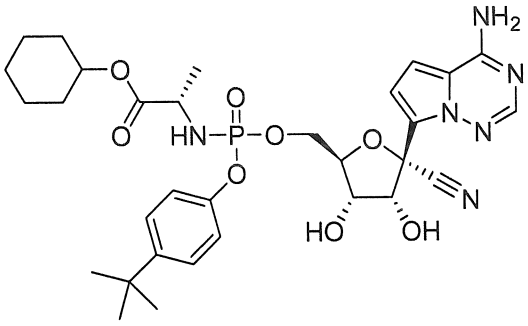
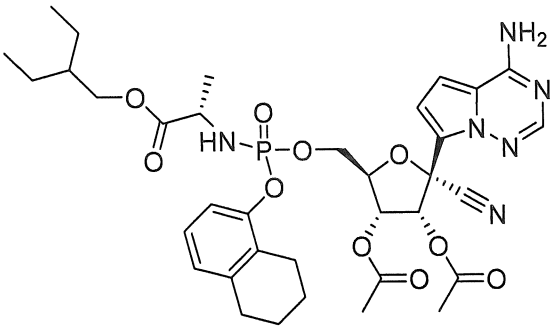
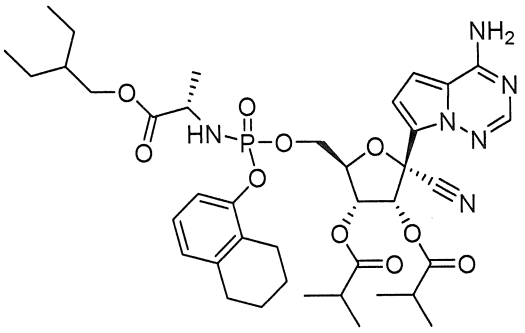
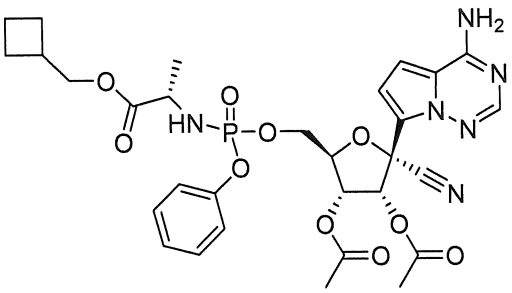
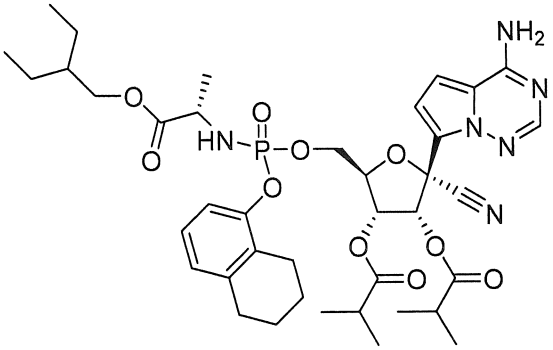
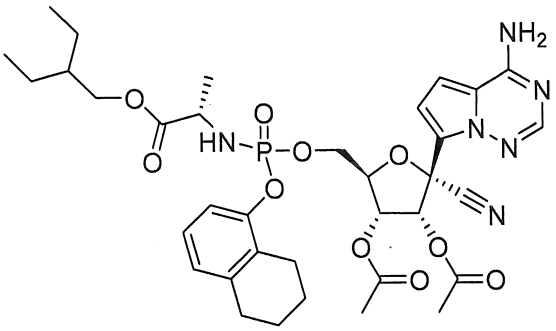


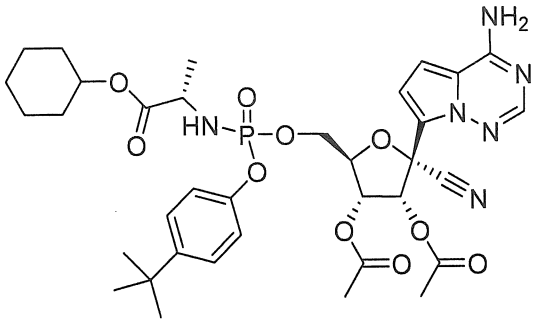
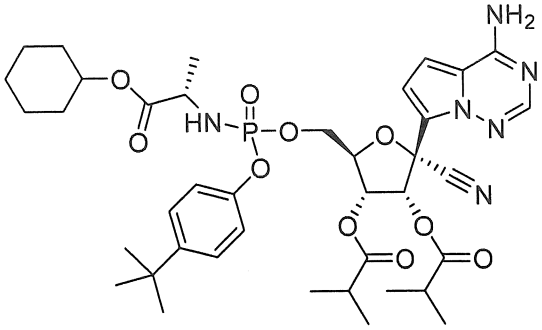
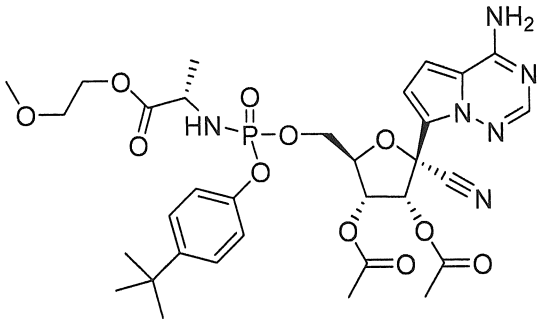
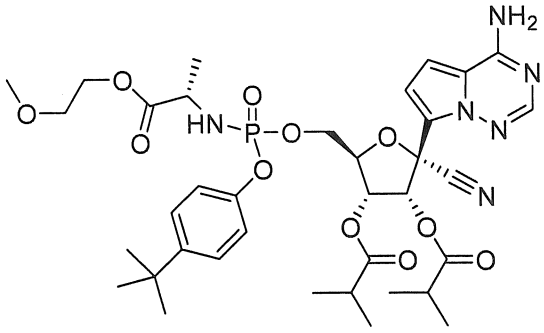
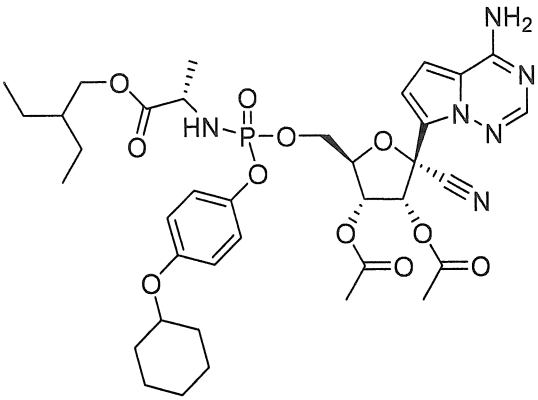
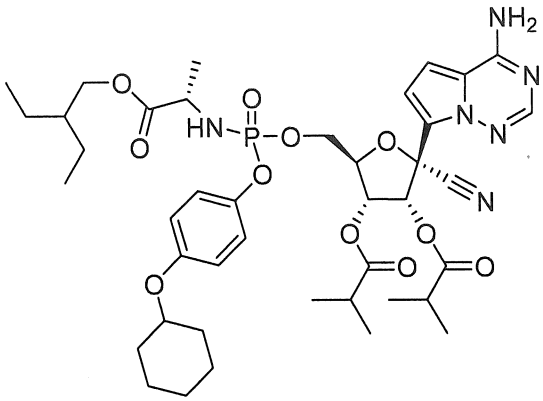
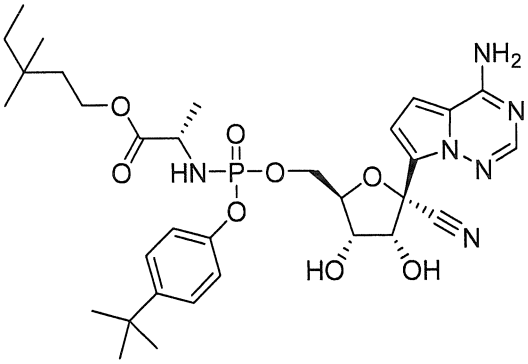
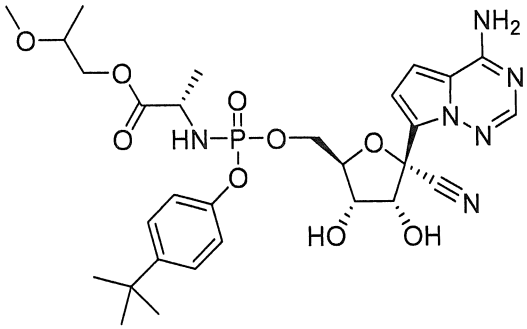
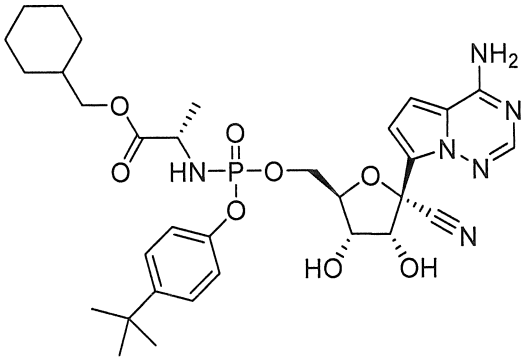
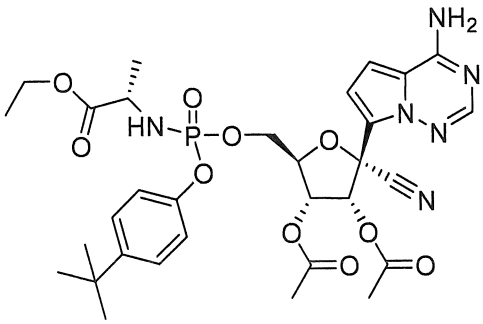
,

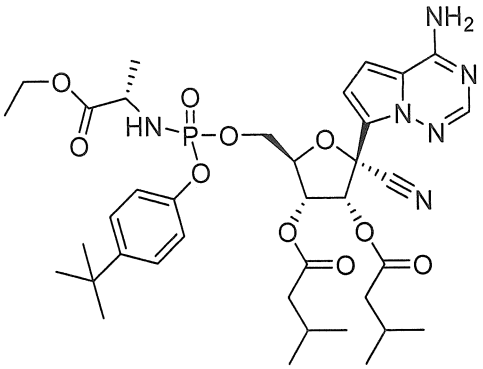

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

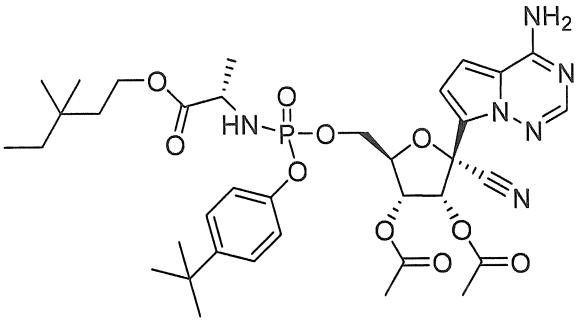

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

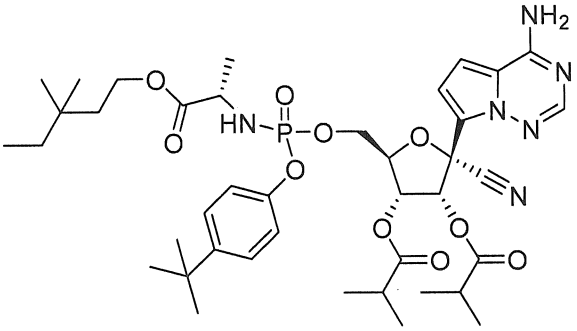

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,



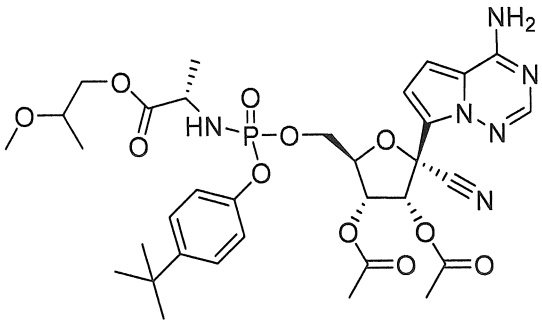
,



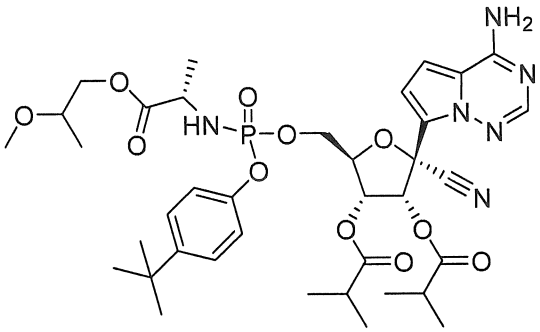
,



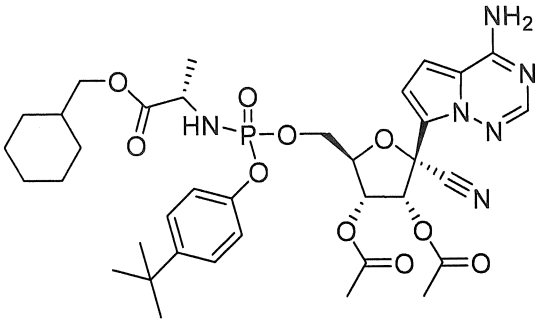
,



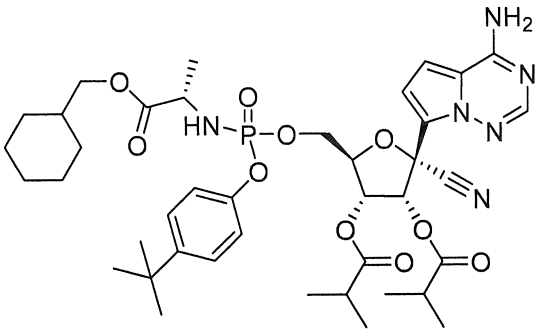
,



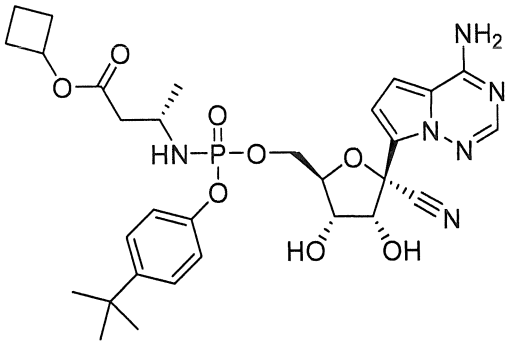
,



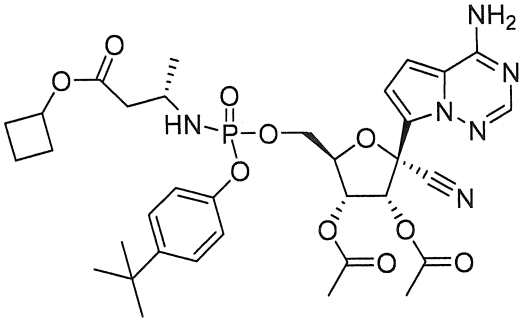
,



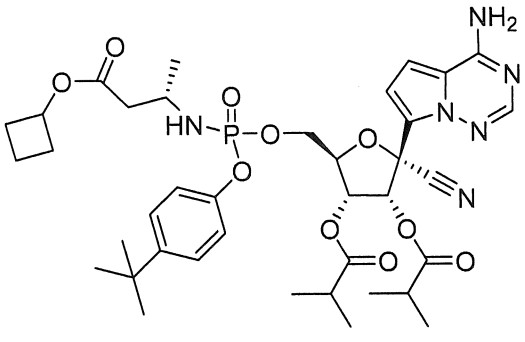
,



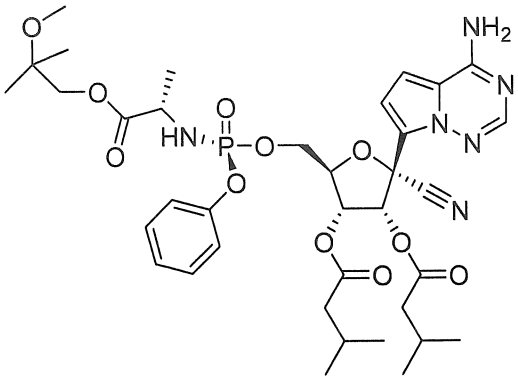
,



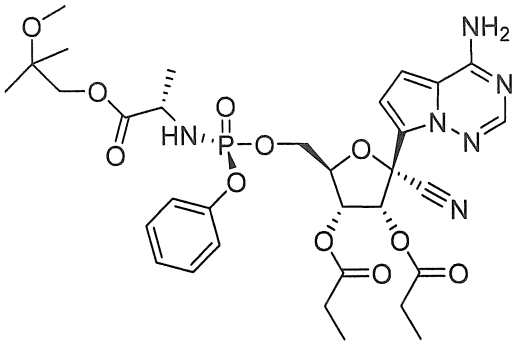
,



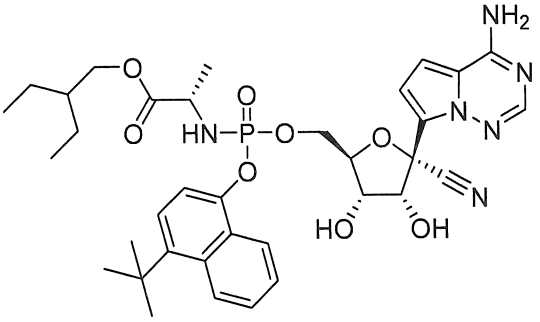
,



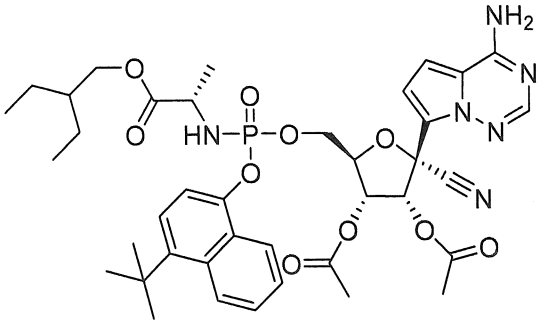
,



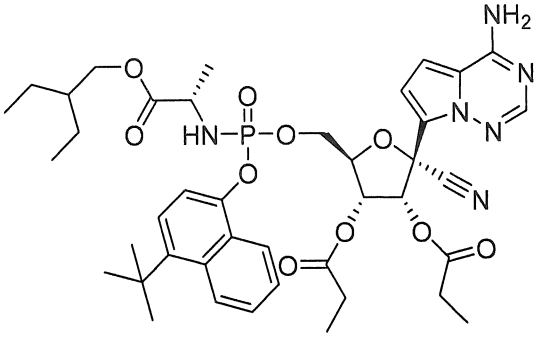
,



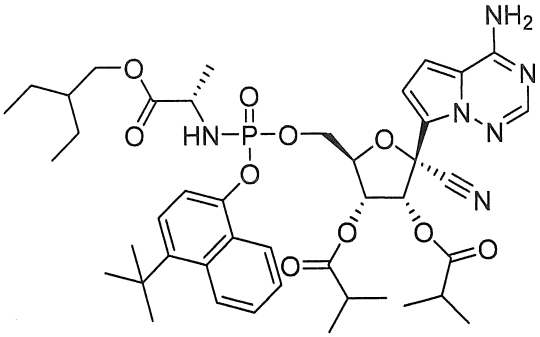
,



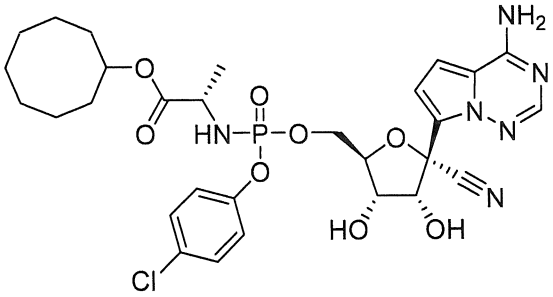
,



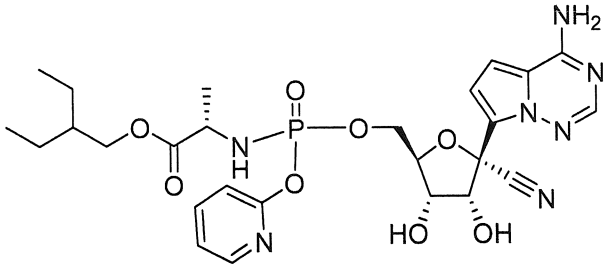
,



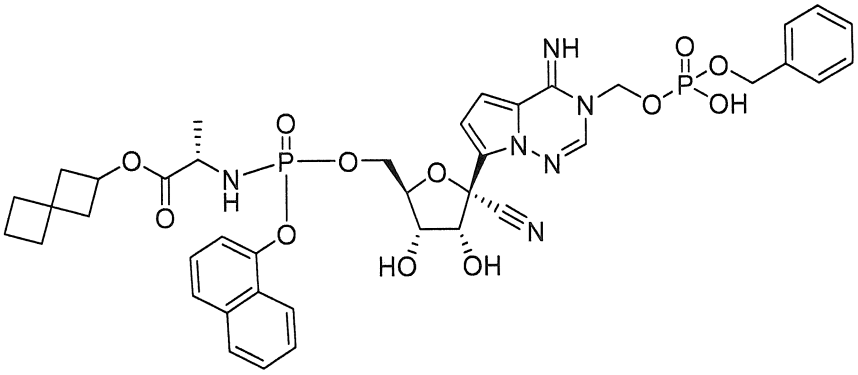
,



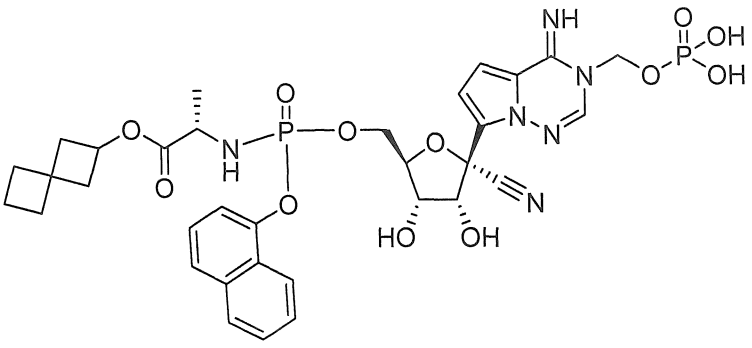
,



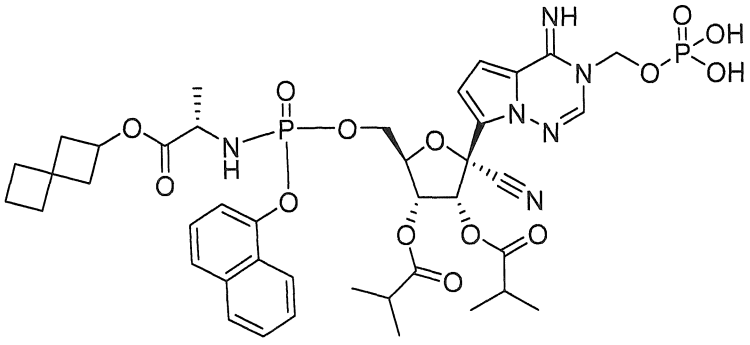
,



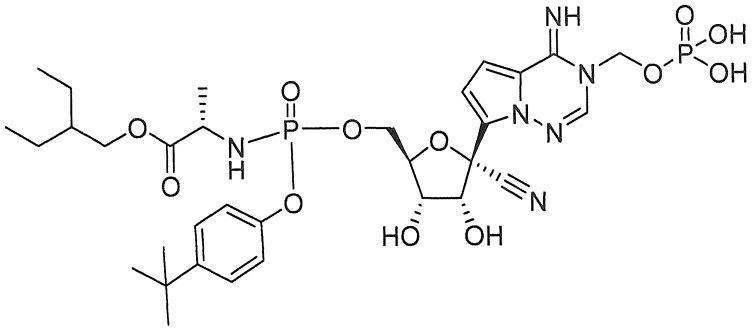
,



,

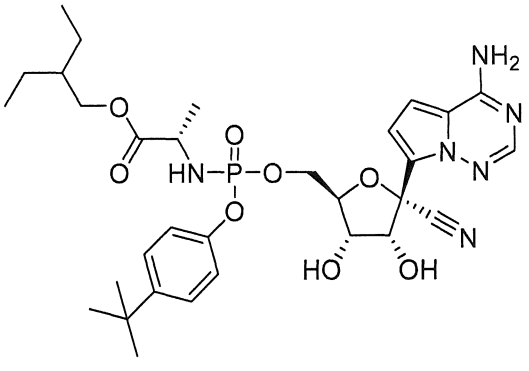


, và

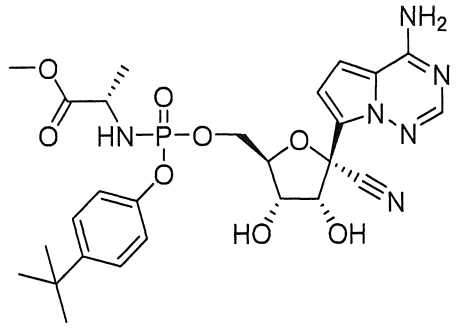


, hoặc muối dược dụng của chúng.

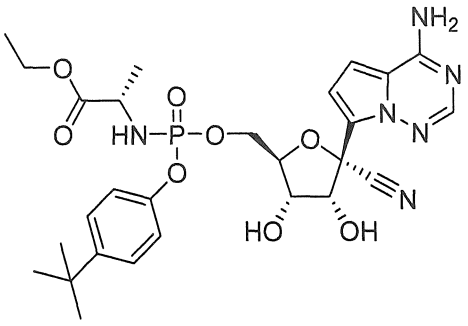
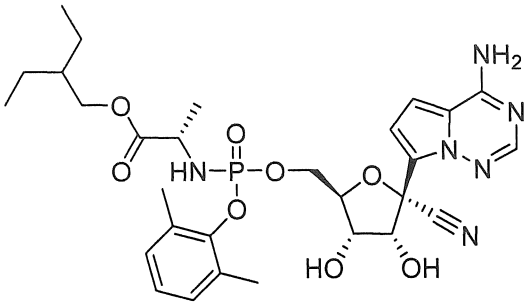
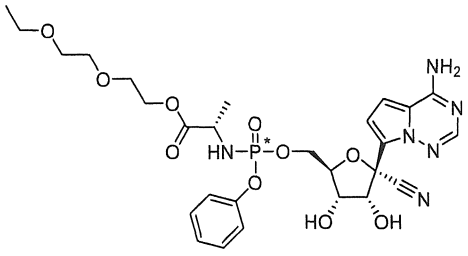
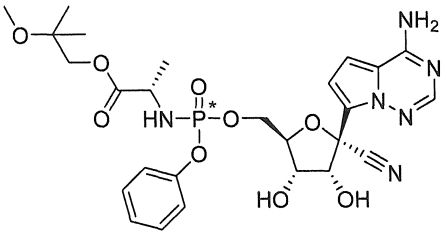
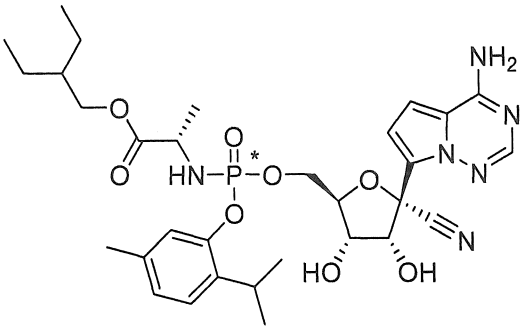
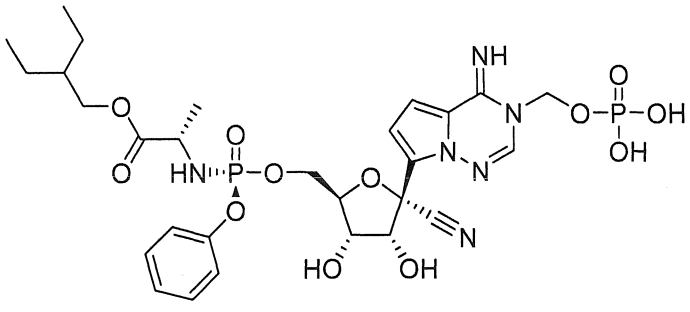
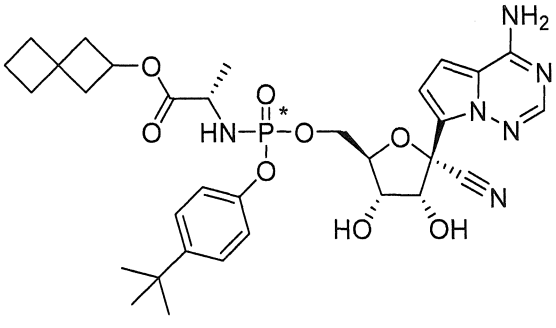
[0095] Theo một số phương án, hợp chất có Công thức I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb hoặc IIIc, được chọn từ nhóm bao gồm:



,



,


,

,

,

,

,

, và

.

[0096] Mọi tham chiếu đến các hợp chất theo sáng chế được mô tả trong tài liệu này cũng bao gồm tham chiếu đến muối dược dụng của chúng. Ví dụ về muối dược dụng của các hợp chất theo sáng chế bao gồm các muối có nguồn gốc từ bazơ phù hợp, chẳng hạn như kim loại kiềm hoặc kiềm thổ (ví dụ: Na^+, Li^+, K^+, Ca^{+2} và Mg^{+2}), amoni và NR^{4+}

(trong đó R được định nghĩa trong tài liệu này). Các muối dược dụng của nguyên tử nitơ hoặc nhóm amin bao gồm (a) muối bổ sung axit được tạo thành với axit vô cơ, ví dụ: axit clohydric, axit hydrobromic, axit sulfuric, axit sulfamic, axit photphoric, axit nitric và các loại tương tự; (b) các muối được tạo thành từ các axit hữu cơ, ví dụ: axit axetic, axit oxalic, axit tartaric, axit succinic, axit maleic, axit fumaric, axit gluconic, axit xitric, axit malic, axit ascorbic, axit benzoic, axit isethionic, axit lactobionic, axit tannic, axit palmitic, axit alginic, axit polyglutamic, axit naphthalenesulfonic, axit methanesulfonic, axit p-toluenesulfonic, axit benzensulfonic, axit naphthalenedisulfonic, axit polygalacturonic, axit malonic, axit sulfosalicylic, axit glycolic, 2-hydroxy-3-naphthoate, pamoate, axit salicylic, axit stearic, axit phthalic, axit mandelic, axit lactic, axit ethanesulfonic, lysine, arginine, axit glutamic, glycine, serine, threonine, alanine, isoleucine, leucine và các loại tương tự; và (c) các muối được hình thành từ các anion nguyên tố, ví dụ: clo, brom và iot. Muối dược dụng của hợp chất thuộc nhóm hyđroxy bao gồm anion của hợp chất này kết hợp với cation phù hợp như Na^+ và NR_4^+.

[0097] Các hợp chất được đề xuất trong tài liệu này (ví dụ: các hợp chất có Công thức I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb hoặc IIIc) và các muối dược dụng của chúng có thể tồn tại dưới dạng đa hình hoặc giả đa hình khác nhau. Như được sử dụng trong tài liệu này, tính đa hình tinh thể có nghĩa là khả năng tồn tại của hợp chất tinh thể trong các cấu trúc tinh thể khác nhau. Tính đa hình của tinh thể có thể là do sự khác biệt về cách đóng gói tinh thể (tính đa hình đóng gói) hoặc sự khác biệt về cách đóng gói giữa các cấu tử khác nhau của cùng một phân tử (tính đa hình cấu tạo). Như được sử dụng trong tài liệu này, tính giả đa hình tinh thể có nghĩa là khả năng của hyđrat hoặc solvate của một hợp chất tồn tại trong các cấu trúc tinh thể khác nhau. Các dạng giả đa hình trong sáng chế này có thể tồn tại do sự khác biệt về cách đóng gói tinh thể (tính giả đa hình đóng gói) hoặc do sự khác biệt về cách đóng gói giữa các cấu tử khác nhau của cùng một phân tử (tính giả đa hình cấu tạo). Sáng chế này bao gồm tất cả các dạng đa hình và dạng giả đa hình của các hợp chất có Công thức I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb hoặc IIIc, và các muối dược dụng của chúng.

[0098] Các hợp chất được đề xuất trong tài liệu này (ví dụ: các hợp chất có Công thức I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb hoặc IIIc) và các muối dược dụng của chúng cũng có thể tồn tại dưới dạng chất rắn vô định hình. Như được sử dụng trong tài liệu này, chất rắn vô định hình là chất rắn trong đó không có trật tự xa của vị trí các nguyên tử trong

chất rắn. Định nghĩa này cũng được áp dụng khi kích thước tinh thể bằng hai nanomet trở xuống. Các chất phụ gia, bao gồm cả dung môi, có thể được sử dụng để tạo ra các dạng vô định hình theo sáng chế này. Sáng chế này bao gồm tất cả các dạng vô định hình của các hợp chất có Công thức I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb hoặc IIIc, và các muối dược dụng của chúng.

[0099] Để sử dụng trong điều trị bệnh, muối của các thành phần hoạt chất của các hợp chất trong sáng chế này sẽ là dược dụng, tức là chúng là các muối thu được từ axit hoặc bazơ dược dụng. Tuy nhiên, các muối của axit hoặc bazơ không phải là dược dụng cũng có thể hữu ích, ví dụ như trong điều chế hoặc tinh chế hợp chất dược dụng. Tất cả các muối, dù là thu được hay không thu được từ axit hoặc bazơ dược dụng, đều nằm trong phạm vi của sáng chế này.

[00100] Cuối cùng, cần hiểu rằng các chế phẩm trong tài liệu này bao gồm các hợp chất theo sáng chế ở dạng không được ion hóa, cũng như dạng ion lưỡng tính, và kết hợp với lượng nước theo hệ số tỷ lượng như ở dạng hydrat.

[00101] Cần lưu ý rằng tất cả các chất đồng phân đối quang, chất đồng phân không đối quang và hỗn hợp raxemic, chất hỗ biến, đa hình, giả đa hình của các hợp chất thuộc phạm vi Công thức I và các muối dược dụng của chúng được chấp nhận theo sáng chế này. Tất cả các hỗn hợp chất đồng phân đối quang và chất đồng phân không đối quang này đều nằm trong phạm vi của sáng chế.

[00102] Các hợp chất theo sáng chế, được lấy làm ví dụ theo Công thức I có thể có các tâm không đối xứng, ví dụ như các nguyên tử cacbon hoặc phốt pho không đối xứng. Do đó, các hợp chất theo sáng chế bao gồm hỗn hợp raxemic của tất cả các chất đồng phân lập thể, bao gồm đồng phân đối quang, đồng phân không đối quang và đồng phân cấu hình riêng. Ngoài ra, các hợp chất theo sáng chế bao gồm các đồng phân quang học được làm giàu hoặc phân giải ở bất kỳ hoặc tất cả các nguyên tử bất đối xứng, không đối xứng. Nói cách khác, các tâm không đối xứng rõ ràng từ bản mô tả được cung cấp dưới dạng các đồng phân không đối xứng hoặc hỗn hợp raxemic. Cả hỗn hợp raxemic và đồng phân không đối quang, cũng như các đồng phân quang học riêng lẻ được phân lập hoặc tổng hợp, về cơ bản không chứa các đối tác đồng phân đối quang hoặc đồng phân không đối quang của chúng, đều nằm trong phạm vi của sáng chế. Các hỗn hợp raxemic được tách thành các đồng phân riêng lẻ, về cơ bản là tinh khiết về mặt quang học của chúng thông qua các kỹ thuật phù hợp, chẳng hạn như tách muối đồng phân

không đối quang được tạo thành với các chất bổ trợ có hoạt tính quang học, ví dụ: axit hoặc bazơ sau đó là chuyển đổi trở lại các chất có hoạt tính quang học. Trong hầu hết các trường hợp, đồng phân quang học mong muốn được tổng hợp bằng các phản ứng đặc hiệu lập thể, bắt đầu bằng đồng phân lập thể phù hợp của nguyên liệu ban đầu theo mong muốn.

[00103] Các định nghĩa và quy ước hóa học lập thể được sử dụng trong tài liệu này thường tuân theo S. P. Parker, Ed., Từ điển Thuật ngữ Hóa học McGraw-Hill (1984) Công ty sách McGraw-Hill, New York; và Eliel, E. và Wilen, S., Hóa học lập thể của Hợp chất Hữu cơ (1994) John Wiley & Sons, Inc., New York. Nhiều hợp chất hữu cơ tồn tại ở dạng hoạt tính quang học, tức là chúng có khả năng quay mặt phẳng có ánh sáng phân cực phẳng. Khi mô tả một hợp chất có hoạt tính quang học, các tiền tố D và L hoặc R và S được sử dụng để biểu thị cấu hình tuyệt đối của phân tử về (các) tâm không đối của nó. Các tiền tố d và l, D và L, hoặc (+) và (-) được sử dụng để chỉ dấu của chuyển động quay của ánh sáng phân cực phẳng bởi hợp chất, với S, (-), hoặc 1 có nghĩa là hợp chất này có tính quay trái trong khi hợp chất có tiền tố R, (+) hoặc d có tính quay phải. Đối với một cấu trúc hóa học nhất định, các đồng phân lập thể này giống hệt nhau ngoại trừ chúng là ảnh gương của nhau. Đồng phân lập thể cụ thể cũng có thể được gọi là đồng phân đối quang, và hỗn hợp của các đồng phân đó thường được gọi là hỗn hợp đồng phân đối quang. Hỗn hợp chất đồng phân đối quang 50:50 được gọi là hỗn hợp raxemic hoặc raxemat, có thể xảy ra khi không có sự chọn lọc lập thể hoặc tính đặc hiệu lập thể trong một phản ứng hoặc quá trình hóa học. Thuật ngữ "hỗn hợp racemic" và "raxemat" dùng để chỉ hỗn hợp đẳng mol của hai loài đồng phân đối quang, không có hoạt tính quang học.

[00104] Các hợp chất theo sáng chế cũng có thể tồn tại dưới dạng đồng phân hỗ biến trong một số trường hợp nhất định. Mặc dù chỉ có thể mô tả một cấu trúc cộng hưởng được di dời, nhưng tất cả các dạng đó đều được xem xét trong phạm vi của sáng chế. Ví dụ: các chất hỗ biến ene-amine có thể tồn tại đối với các hệ thống purine, pyrimidine, imidazole, guanidine, amidine và tetrazole và tất cả các dạng hỗ biến có thể có của chúng đều nằm trong phạm vi của sáng chế.

[00105] Công thức hoặc cấu trúc bất kỳ được đề xuất trong tài liệu này, bao gồm hợp chất có Công thức I, cũng được dự kiến biểu thị các dạng không được gắn nhãn cũng như các dạng được gắn nhãn đồng vị của hợp chất. Các hợp chất được đánh dấu đồng

vị có cấu trúc được mô tả theo công thức được đề xuất trong tài liệu này ngoại trừ một hoặc nhiều nguyên tử được thay thế bằng một nguyên tử có khối lượng nguyên tử hoặc số khối đã chọn. Ví dụ về những chất đồng vị có thể được kết hợp vào các hợp chất theo sáng chế bao gồm chất đồng vị của hyđro, cacbon, nitơ, oxy, phospho, flo và clo, chẳng hạn như, nhưng không giới hạn ở ^{2}H (đơteri, D), ^{3}H (triti), ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}F, ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{36}Cl và ^{125}I. Các hợp chất được đánh dấu đồng vị khác nhau theo sáng chế, ví dụ như các hợp chất mà các đồng vị phóng xạ như ^{3}H, ^{13}C và ^{14}C được kết hợp. Các hợp chất được đánh dấu đồng vị này có thể hữu ích trong các nghiên cứu chuyển hóa, nghiên cứu động học phản ứng, kỹ thuật phát hiện hoặc kỹ thuật hình ảnh, như là chụp cắt lớp phát xạ positron (PET) hoặc chụp cắt lớp vi tính phát xạ đơn photon (SPECT) bao gồm các xét nghiệm phân bố mô thuốc hoặc chất nền hoặc trong điều trị bằng phương pháp phóng xạ cho bệnh nhân.

[00106] Sáng chế cũng bao gồm các hợp chất có Công thức I trong đó từ 1 đến n hyđro được gắn với nguyên tử cacbon được thay thế bằng đơteri, trong đó n là số hyđro trong phân tử. Các hợp chất này thể hiện khả năng kháng chuyển hóa tăng lên, do đó rất hữu ích để tăng thời gian chu kỳ nửa phân rã của hợp chất bất kỳ có Công thức I khi được sử dụng cho động vật có vú, cụ thể là người. Ví dụ: xem Foster, "Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism" ("Tác dụng của đồng vị Đơteri trong các nghiên cứu về chuyển hóa thuốc"), Trends Pharmacol. Sci. 5(12):524-527 (1984). Theo quan điểm của sáng chế này, các hợp chất này được tổng hợp bằng các phương tiện được biết đến rộng rãi trong lĩnh vực kỹ thuật này, ví dụ bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu, trong đó một hoặc nhiều hyđro được thay thế bằng đơteri.

[00107] Các hợp chất điều trị được thay thế hoặc gắn nhãn đơteri theo sáng chế có thể có các đặc tính DMPK (chuyển hóa thuốc và dược động học) được cải thiện, liên quan đến phân bố, chuyển hóa và bài tiết (ADME). Việc thay thế bằng các đồng vị nặng hơn như đơteri có thể mang lại những lợi ích điều trị nhất định do sự ổn định chuyển hóa lớn hơn, ví dụ như tăng thời gian chu kỳ nửa phân rã trong cơ thể sống, giảm yêu cầu về liều lượng và/hoặc cải thiện chỉ số điều trị. Hợp chất được dán nhãn ^{18}F có thể hữu ích cho các nghiên cứu PET hoặc SPECT. Các hợp chất được gắn nhãn đồng vị theo sáng chế và tiền chất của chúng nói chung có thể được điều chế bằng cách thực hiện các quy trình được đề xuất trong các chương trình hoặc trong các ví dụ và chế phẩm được mô tả bên dưới đây bằng cách thay thế thuốc thử được gắn nhãn đồng vị sẵn có cho thuốc thử

không được gắn nhãn đồng vị. Điều này được hiểu rằng đơteri trong ngữ cảnh này được xem là một nhóm thế trong hợp chất có công thức I.

[00108] Nồng độ của đồng vị nặng hơn như thế này, cụ thể là đơteri, có thể được xác định bằng hệ số làm giàu đồng vị. Trong các hợp chất theo sáng chế, nguyên tử bất kỳ không được chỉ định cụ thể dưới dạng một đồng vị cụ thể được dùng để đại diện cho đồng vị bền bất kỳ của nguyên tử đó. Trừ khi có quy định khác, khi một vị trí được chỉ định cụ thể là "H" hoặc "hyđro", vị trí đó được hiểu là có hyđro ở thành phần giàu đồng vị tự nhiên của nó. Do đó, trong các hợp chất theo sáng chế, mọi nguyên tử bất kỳ được chỉ định cụ thể là đơteri (D) được dùng để đại diện cho đơteri.

[00109] Bất cứ khi nào một hợp chất được mô tả trong tài liệu này được thay thế bằng nhiều hơn một trong cùng một nhóm được chỉ định, ví dụ: "R" hoặc "R", thì sẽ được hiểu rằng các nhóm có thể giống nhau hoặc khác nhau, tức là mỗi nhóm được chọn độc lập.

[00110] Các đường hình sóng, ∿∿∿, cho biết vị trí gắn liên kết cộng hóa trị vào các cấu trúc con, nhóm, gốc hoặc nguyên tử liền kề.

IV. CHẾ PHẨM DƯỢC

[00111] Các hợp chất được đề xuất trong tài liệu này (ví dụ: các hợp chất có Công thức I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb hoặc IIIc) có thể được tạo thành với chất mang và tá dược thông thường. Ví dụ: viên nén sẽ chứa tá dược, chất làm dẻo, chất độn, chất kết dính và các chất tương tự khác. Các chế phẩm dạng nước có thể được điều chế ở dạng vô trùng, và thông thường khi được dự định sử dụng không theo đường uống sẽ là đẳng trương. Tất cả các chế phẩm dược có thể chứa tá dược tùy chọn, chẳng hạn như những tá dược được trình bày trong "Handbook of Pharmaceutical Excipients (Sổ tay về tá dược dược phẩm)" (1986). Tá dược bao gồm axit ascorbic và các chất chống oxy hóa khác, các chất tạo chelat như EDTA, carbohydrat như dextran, hydroxyalkylxelulozơ, hydroxyalkylmetylxlulozơ, axit stearic và các chất tương tự khác. Độ pH của chế phẩm dược nằm trong khoảng từ 3 đến 11, nhưng nằm trong khoảng từ 7 đến 10. Theo một số phương án, độ pH của chế phẩm dược nằm trong khoảng từ 2 đến 5, nhưng thường nằm trong khoảng từ 3 đến 4.

[00112] Mặc dù các hợp chất theo sáng chế ("các thành phần hoạt chất") có thể được sử dụng một mình, nhưng tốt hơn là được bào chế chúng dưới dạng chế phẩm dược. Các chế phẩm, cả dùng cho thú y và dùng cho con người, theo sáng chế bao gồm ít nhất một

thành phần hoạt chất, như được định nghĩa ở trên, cùng với một hoặc nhiều chất mang dược dụng và các thành phần điều trị khác tùy chọn, đặc biệt là các thành phần điều trị bổ sung như được thảo luận trong bản mô tả này. (Các) chất mang phải là "dược dụng" theo nghĩa là tương thích với các thành phần khác của chế phẩm và vô hại về mặt sinh lý đối với người nhận chúng.

[00113] Chế phẩm bao gồm các dạng bào chế phù hợp với các con đường sử dụng nói trên. Các chế phẩm có thể được bào chế phù hợp dưới dạng bào chế đơn vị và có thể được bào chế theo phương pháp phù hợp bất kỳ đã được biết đến trong lĩnh vực dược phẩm. Các kỹ thuật và dạng bào chế thường được tìm thấy trong Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Easton, PA). Các phương pháp như vậy bao gồm bước cho thành phần hoạt chất kết hợp với chất mang tạo thành một hoặc nhiều thành phần phụ. Nói chung, các chế phẩm có thể được bào chế bằng cách cho thành phần hoạt chất liên kết cách đồng nhất và chặt chẽ với chất mang lỏng hoặc chất mang rắn đã nghiền mịn hoặc cả hai, và sau đó, nếu muốn, tạo hình sản phẩm.

[00114] Chế phẩm dược theo sáng chế này thích hợp sử dụng theo đường uống và có thể được bào chế thành các liều đơn vị riêng biệt như viên nang, viên con nhộng hoặc viên nén, mỗi liều đơn vị này chứa lượng thành phần hoạt chất định trước; ở dạng bột hoặc dạng hạt; ở dạng dung dịch hoặc hỗn dịch trong nước hoặc không chứa nước; hoặc ở dạng nhũ tương lỏng dầu trong nước hoặc nhũ tương lỏng trong dầu. Thành phần hoạt chất cũng có thể được sử dụng ở dạng viên to tròn (bolus), dạng dịch mật hoặc dạng kem.

[00115] Viên nén được tạo thành bằng cách nén hoặc đổ khuôn, tùy ý với một hoặc nhiều thành phần phụ gia. Viên nén ép có thể được bào chế bằng cách nén thành phần hoạt chất ở dạng chảy tự do như dạng bột hoặc dạng hạt, được trộn tùy ý với chất kết dính, chất bôi trơn, chất pha loãng trơ, chất bảo quản, chất hoạt động bề mặt hoặc chất phân tán trong máy thích hợp. Viên nén đúc có thể được tạo thành bằng cách đổ khuôn hỗn hợp của thành phần hoạt chất dạng bột được làm ẩm bằng chất pha loãng lỏng trơ trong máy thích hợp. Các viên nén có thể được phủ hoặc tạo vân tùy ý và tùy ý được bào chế để cung cấp sự giải phóng chậm hoặc có kiểm soát của thành phần hoạt tính từ viên nén.

[00116] Đối với các bệnh nhiễm trùng mắt hoặc các mô bên ngoài khác, ví dụ: miệng và da, tốt hơn là các chế phẩm nên sử dụng dưới dạng thuốc mỡ bôi tại chỗ hoặc kem

có chứa (các) thành phần hoạt chất với lượng, ví dụ: nằm trong khoảng từ 0,075% đến 20% theo khối lượng (bao gồm (các) thành phần hoạt chất nằm trong khoảng từ 0,1% đến 20% với mức tăng là 0,1% theo khối lượng, chẳng hạn như 0,6% theo khối lượng, 0,7% theo khối lượng, v.v.), tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,2% đến 15% theo khối lượng và tốt nhất là 0,5% đến 10% theo khối lượng. Khi được bào chế dưới dạng thuốc mỡ, các thành phần hoạt chất có thể được sử dụng với parafin hoặc nền thuốc mỡ hòa tan trong nước. Ngoài ra, các thành phần hoạt chất có thể được bào chế dưới dạng kem với nền kem là dầu trong nước.

[00117] Nếu muốn, pha nước của kem nền có thể bao gồm, ví dụ: ít nhất là 30% theo khối lượng của alcohol polyhydric, tức là alcohol có hai hoặc nhiều nhóm hydroxyl như propylen glycol, butan 1,3-diol, mannitol, sorbitol, glyxerol và polyetylen glycol (kể cả PEG 400) và hỗn hợp của chúng. Tốt hơn là, các chế phẩm dùng tại chỗ có thể bao gồm hợp chất giúp tăng cường sự hấp thụ hoặc thâm nhập của thành phần hoạt chất qua da hoặc các vùng bị ảnh hưởng khác. Ví dụ về các chất tăng cường thâm nhập qua da như vậy bao gồm dimetyl sulphoxit và các chất tương tự có liên quan.

[00118] Pha dầu của nhũ tương theo sáng chế này có thể được tạo thành từ các thành phần đã biết theo phương thức đã được biết đến. Mặc dù pha này có thể chỉ bao gồm chất nhũ tương hóa (còn được gọi là chất nhũ hóa), nhưng tốt hơn là nó bao gồm hỗn hợp của ít nhất một chất nhũ hóa với chất béo hoặc dầu hoặc với cả chất béo và dầu. Chất nhũ tương hóa ưa nước được kết hợp cùng với chất nhũ tương hóa ưa béo đóng vai trò như là chất ổn định. Tốt hơn là bao gồm cả dầu và chất béo. Cùng với nhau, (các) chất nhũ tương hóa có hoặc không có (các) chất ổn định tạo thành sáp nhũ tương hóa, và sáp cùng với dầu và chất béo tạo thành là chất nền thuốc mỡ nhũ hóa, tạo thành pha phân tán dầu của chế phẩm dạng kem.

[00119] Chất nhũ hóa và chất ổn định nhũ tương thích hợp để sử dụng trong chế phẩm theo sáng chế này bao gồm Tween® 60, Span® 80, cetostearyl alcohol, benzyl alcohol, myristyl alcohol, glyceryl mono-stearat và natri lauryl sulfat. Các chất nhũ hóa và chất ổn định nhũ tương khác thích hợp để sử dụng trong chế phẩm theo sáng chế bao gồm Tween® 80.

[00120] Việc lựa chọn dầu hoặc chất béo thích hợp cho chế phẩm dựa trên việc đạt được các đặc tính thẩm mỹ mong muốn. Kem nên là một sản phẩm không nhờn, không nhuộm màu và có thể rửa được với độ đặc phù hợp để tránh rò rỉ từ típ chứa hoặc hộp

đựng khác. Có thể sử dụng các alkyl este đơn hoặc hai gốc chức bazơ mạch thẳng hoặc mạch nhánh, như di-isoadipat, isoxetyl stearat, propylen glycol dieste của axit béo dừa, isopropyl myristat, dexyl oleat, isopropyl palmitat, butyl stearat, 2-etylhexyl palmitat hoặc hỗn hợp của este mạch nhánh được gọi là Crodamol CAP, ba hợp chấp cuối là các este được ưu tiên. Chúng có thể được sử dụng đơn lẻ hoặc kết hợp tùy thuộc vào các tính chất yêu cầu. Ngoài ra, các lipit có điểm nóng chảy cao như parafin mềm màu trắng và/hoặc parafin lỏng hoặc các loại dầu khoáng khác cũng được sử dụng.

[00121] Chế phẩm dược theo sáng chế này bao gồm một hợp chất theo sáng chế cùng với một hoặc nhiều chất mang hoặc tá dược dược dụng và các tác nhân điều trị tùy ý khác. Chế phẩm dược chứa thành phần hoạt chất có thể ở bất kỳ dạng nào phù hợp với phương pháp sử dụng dự kiến. Khi được sử dụng để uống, ví dụ, viên nén, viên ngậm dẹt, viên ngậm hình thoi, hỗn dịch nước hoặc dầu, bột hoặc hạt có thể phân tán, nhũ tương, viên nang cứng hoặc mềm, xi-rô hoặc thuốc uống có cồn. Các chế phẩm dùng để uống có thể được bào chế theo phương pháp bất kỳ đã được biết đến trong lĩnh vực kỹ thuật của sáng chế để sản xuất dược phẩm và các dược phẩm đó có thể chứa một hoặc nhiều chất bổ sung bao gồm chất làm ngọt, chất tạo hương vị, chất tạo màu và chất bảo quản, để tạo cảm giác ngon miệng. Viên nén có chứa thành phần hoạt chất trong hỗn hợp với tá dược dược dụng không độc phù hợp để sản xuất viên nén được chấp nhận. Những tá dược này có thể là, ví dụ, chất pha loãng trơ, như là canxi hoặc natri carbonat, lactozơ, canxi hoặc natri phosphat; các chất tạo hạt và phân rã, chẳng hạn như tinh bột ngô, hoặc axit alginic; chất liên kết, chẳng hạn như tinh bột, gelatin hoặc acacia; và các chất bôi trơn, chẳng hạn như magie stearat, axit stearic hoặc đá tan. Viên nén có thể không được phủ hoặc có thể được phủ bởi các kỹ thuật đã biết bao gồm kỹ thuật vi bao để làm chậm quá trình phân rã và hấp phụ trong đường tiêu hóa và do đó cung cấp tác dụng liên tục trong thời gian dài hơn. Ví dụ, có thể sử dụng vật liệu làm chậm thời gian phân rã như glyxeryl monostearat hoặc glyxeryl distearat hoặc với sáp.

[00122] Các chế phẩm dược dùng để uống cũng có thể được bào chế dưới dạng viên nang gelatin cứng trong đó thành phần hoạt chất được trộn với chất pha loãng rắn trơ, ví dụ canxi phosphat hoặc cao lanh, hoặc dưới dạng viên nang gelatin mềm trong đó thành phần hoạt chất được trộn với nước hoặc môi trường dầu, chẳng hạn như dầu đậu phộng, dầu parafin lỏng hoặc dầu ô liu.

[00123] Hỗn dịch trong nước theo sáng chế chứa các vật liệu hoạt chất trong hỗn hợp với các tá dược thích hợp để sản xuất dạng hỗn dịch trong nước. Những tá dược như vậy bao gồm chất tạo huyền phù, chẳng hạn như natri carboxymetylxelulozơ, metylxelulozơ, hydroxypropyl metylxenlulozơ, natri alginat, polyvinylpyrolidon, gôm tragacan và gôm acacia, và các chất phân tán hoặc làm ướt như phosphatit có nguồn gốc tự nhiên (ví dụ, lecithin), sản phẩm ngưng tụ của ankylen oxit với axit béo (ví dụ, polyoxyetylen stearat), sản phẩm ngưng tụ của etylen oxit với alcohol béo mạch dài (ví dụ, heptadecaetylenoxyxetanol), sản phẩm ngưng tụ của etylen oxit với một phần este có nguồn gốc từ axit béo và hexitol anhydrit (ví dụ, polyoxyetylen sorbitan monooleat). Hỗn dịch trong nước cũng có thể chứa một hoặc nhiều chất bảo quản như etyl hoặc n-propyl p-hydroxy-benzoat, một hoặc nhiều chất tạo màu, một hoặc nhiều chất tạo vị và một hoặc nhiều chất làm ngọt, chẳng hạn như sucrozơ hoặc saccarin. Các ví dụ không giới hạn khác về các chất tạo hỗn dịch bao gồm Cyclodextrin và Captisol (Sulfobutyl ether beta-cyclodextrin; SEB-beta-CD).

[00124] Hỗn dịch trong dầu có thể được bào chế bằng cách tạo huyền phù thành phần hoạt chất trong dầu thực vật, chẳng hạn như dầu lạc, dầu ô liu, dầu mè hoặc dầu dừa, hoặc trong dầu khoáng như parafin lỏng. Hỗn dịch uống có thể chứa chất làm đặc, chẳng hạn như sáp ong, parafin cứng hoặc xetyl alcohol. Các chất làm ngọt, chẳng hạn như các chất như đã đề cập ở trên, và các chất tạo vị có thể được bổ sung vào để tạo ra chế phẩm uống ngon miệng. Các chế phẩm này có thể được bảo quản bằng cách bổ sung chất chống oxy hóa như axit ascorbic.

[00125] Bột và hạt phân tán theo sangc chế thích hợp để bào chế hỗn dịch trong nước bằng cách bổ sung nước tạo ra thành phần hoạt chất trong hỗn hợp với chất phân tán hoặc chất làm ướt, chất tạo hỗn dịch và một hoặc nhiều chất bảo quản. Các chất phân tán hoặc làm ướt thích hợp và chất tạo hỗn dịch được lấy làm ví dụ là các chất như đã được bộc lộ ở trên. Các tá dược bổ sung, ví dụ chất làm ngọt, hương liệu và chất tạo màu, cũng có thể có mặt.

[00126] Chế phẩm dược theo sáng chế cũng có thể ở dạng nhũ tương dầu trong nước. Pha dầu có thể là dầu thực vật, chẳng hạn như dầu ô liu hoặc dầu lạc, dầu khoáng, chẳng hạn như parafin lỏng, hoặc hỗn hợp của chúng. Các tác nhân tạo nhũ tương thích hợp bao gồm các gôm có trong tự nhiên, chẳng hạn như gôm acacia và gôm tragacan, các phosphatit có trong tự nhiên, chẳng hạn như lecithin đậu nành, các este hoặc các este

một phần có nguồn gốc từ axit béo và anhydrit hexitol, chẳng hạn như sorbitan monooleat, và các sản phẩm ngưng tụ của este một phần này với etylen oxit, chẳng hạn như polyoxyetylen sorbitan monooleat. Nhũ tương cũng có thể chứa các chất làm ngọt và tạo vị. Xi-rô và thuốc uống có cồn có thể được bào chế với các chất làm ngọt, chẳng hạn như glyxerol, sorbitol hoặc sucrozơ. Các chế phẩm dược này cũng có thể chứa chất khử mùi, chất bảo quản, hương liệu hoặc chất tạo màu.

[00127] Chế phẩm dược theo sáng chế có thể ở dạng chế phẩm tiêm vô trùng, chẳng hạn như hỗn dịch nước hoặc dầu tiêm vô trùng. Hỗn dịch này có thể được bào chế theo kỹ thuật đã biết bằng cách sử dụng các chất phân tán hoặc làm ướt thích hợp và các chất tạo huyền phù đã được đề cập ở trên. Chế phẩm tiêm vô trùng cũng có thể là dung dịch hoặc hỗn dịch tiêm vô trùng trong dung môi pha loãng hoặc dung môi không độc có thể chấp nhận được qua đường tiêm, chẳng hạn như dung dịch trong 1,3-butan-diol hoặc được bào chế dưới dạng bột đông khô. Trong số các chất dẫn và dung môi dược dụng có thể được sử dụng là nước, dung dịch Ringer và dung dịch natri clorua đẳng trương. Ngoài ra, dầu không bay hơi vô trùng thông thường có thể được sử dụng như là dung môi hoặc môi trường hỗn dịch. Vì mục đích này, bất kỳ loại dầu không bay hơi dịu ngọt nào cũng có thể được sử dụng bao gồm mono- hoặc diglyxerit tổng hợp. Ngoài ra, các axit béo như axit oleic cũng có thể được sử dụng để điều chế thuốc tiêm. Trong số các chất dẫn và dung môi dược dụng có thể được sử dụng là nước, dung dịch Ringer, dung dịch natri clorua đẳng trương và dung dịch natri clorua ưu trương.

[00128] Lượng thành phần hoạt chất có thể được kết hợp với chất mang để tạo thành dạng liều đơn sẽ khác nhau tùy thuộc vào vật chủ được điều trị và cách sử dụng cụ thể. Ví dụ, chế phẩm giải phóng theo thời gian dùng để uống cho người có thể chứa khoảng từ 1 đến 1000 mg hoạt chất được kết hợp với lượng chất mang thích hợp và hữu ích, có thể thay đổi nằm trong khoảng từ 5% đến 95% trong tổng thành phần chế phẩm (khối lượng : khối lượng). Chế phẩm dược có thể được bào chế để cung cấp các lượng dễ đo lường để sử dụng. Ví dụ, dung dịch dạng nước dùng để truyền tĩnh mạch có thể chứa từ 3 đến 500 µg thành phần hoạt chất trên mỗi mililit dung dịch để có thể truyền thể tích thích hợp với tốc độ khoảng 30 mL/giờ.

[00129] Các chế phẩm dược thích hợp để dùng tại chỗ cho mắt cũng bao gồm thuốc nhỏ mắt trong đó thành phần hoạt chất được hòa tan hoặc tạo huyền phù trong chất mang thích hợp, đặc biệt là dung môi nước cho thành phần hoạt chất. Tốt hơn là, nồng độ

thành phần hoạt chất có trong các chế phẩm này nằm trong khoảng từ 0,5% đến 20%, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,5% đến 10%, cụ thể là khoảng 1,5% theo khối lượng.

[00130] Các chế phẩm thích hợp để sử dụng tại chỗ trong miệng bao gồm viên ngậm có chứa thành phần hoạt chất ở dạng có hương vị, thường là sucrozơ và acacia hoặc tragacan; kẹo ngậm bao gồm thành phần hoạt chất ở dạng trơ chẳng hạn như gelatin và glyxerin, hoặc sucrozơ và acacia; và nước súc miệng chứa thành phần hoạt chất trong chất mang lỏng thích hợp.

[00131] Các chế phẩm để sử dụng ở trực tràng có thể được bào chế dưới dạng thuốc đạn với thành phần thích hợp bao gồm, ví dụ, bơ ca cao hoặc salixylat.

[00132] Theo một số phương án, hợp chất được đề xuất trong bản mô tả này được sử dụng bằng cách hít. Theo một số phương án, các chế phẩm thích hợp để dùng trong phổi hoặc qua đường mũi có kích thước hạt, ví dụ: nằm trong khoảng từ 0,1 đến 500 micromet, chẳng hạn như 0,5 micromet, khoảng 1 micromet, khoảng 30 micromet, hoặc khoảng 35 micromet, v.v., được sử dụng bằng cách hít nhanh qua đường mũi hoặc hít qua miệng để đến túi phế nang. Chế phẩm phù hợp bao gồm dung dịch nước hoặc dung dịch dầu của thành phần hoạt chất. Các chế phẩm dược thích hợp để sử dụng ở dạng bình xịt hoặc bột khô có thể được bào chế theo các phương pháp thông thường và có thể được phân phối cùng với các chất điều trị khác. Theo một số phương án, hợp chất được sử dụng trong tài liệu này được bào chế và định liều ở dạng bột khô. Theo một số phương án, hợp chất được sử dụng trong tài liệu này được bào chế và định liều ở dạng chế phẩm được sol khí hóa. Theo một số phương án, hợp chất được sử dụng trong tài liệu này được bào chế để phân phối bằng mặt nạ. Theo một số phương án, hợp chất được sử dụng trong tài liệu này được bào chế để phân phối bằng mặt nạ kiểu lều.

[00133] Các chế phẩm thích hợp để dùng theo đường âm đạo có thể được bào chế dưới dạng petxe, nút gác, kem bôi, gel, bột nhão, bọt hoặc dạng xịt có chứa, ngoài thành phần hoạt chất, như chất mang đã được biết đến trong lĩnh vực kỹ thuật của sáng chế là thích hợp.

[00134] Các chế phẩm phù hợp để sử dụng ngoài đường tiêu hóa bao gồm dung dịch tiêm vô trùng chứa nước và không chứa nước có thể chứa chất chống oxy hóa, chất đệm, chất chống khuẩn và chất hòa tan làm cho chế phẩm dược này trở nên đẳng trương với máu của người nhận dự kiến; và hỗn dịch vô trùng chứa nước và không chứa nước có thể bao gồm chất tạo huyền phù và chất làm đặc.

[00135] Các chế phẩm được bào chế chứa trong các vật chứa liều đơn vị hoặc nhiều liều, ví dụ ống và lọ kín, và có thể được bảo quản trong điều kiện đông khô (đông lạnh) chỉ cần bổ sung chất mang lỏng vô trùng, ví dụ như nước để tiêm, ngay trước khi sử dụng. Dung dịch và hỗn dịch tiêm dùng ngay được bào chế từ bột, hạt và viên nén vô trùng của thành phần thuốc được mô tả ở trên. Chế phẩm liều đơn vị ưu tiên là dạng bào chế có chứa một liều hàng ngày hoặc một đơn vị liều phụ hàng ngày, như đã được mô tả ở trên, hoặc một phần thích hợp của chúng, của thành phần hoạt chất.

[00136] Cần phải hiểu rằng ngoài các thành phần hoạt chất được đề cập cụ thể ở trên, các chế phẩm dược theo sáng chế có thể bao gồm các thành phần khác mà thường được sử dụng trong lĩnh vực kỹ thuật của sáng chế liên quan đến loại chế phẩm được đề cập, ví dụ những chất phù hợp để uống có thể bao gồm các chất tạo hương vị.

[00137] Sáng chế còn đề xuất các chế phẩm thú y bao gồm ít nhất một thành phần hoạt chất như đã được xác định ở trên cùng với chất mang thú y.

[00138] Chất mang thú y là chất hữu ích cho mục đích sử dụng của chế phẩm và có thể là chất dạng rắn, lỏng hoặc khí mà là trơ hoặc có thể chấp nhận về mặt dược lý trong lĩnh vực thú y và tương thích với thành phần hoạt chất. Các chế phẩm thú y này có thể được sử dụng theo đường uống, đường tiêm hoặc con đường mong muốn bất kỳ khác.

[00139] Các hợp chất theo sáng chế được sử dụng để bào chế các chế phẩm dược giải phóng có kiểm soát chứa một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế ("chế phẩm giải phóng có kiểm soát") trong đó việc giải phóng hoạt chất được kiểm soát và điều chỉnh để cho phép dùng liều ít tần suất hơn hoặc để cải thiện dược động học hoặc độc tính của thành phần hoạt chất nhất định.

V. BỘ KIT

[00140] Cũng được đề xuất là bộ kit bao gồm hợp chất được đề xuất trong tài liệu này (ví dụ: hợp chất có Công thức I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb hoặc IIIc), muối dược dụng, đồng phân lập thể, hỗn hợp của đồng phân lập thể hoặc chất hỗ biến của chúng. Theo một số phương án, bộ kit được mô tả trong tài liệu này có thể bao gồm nhãn và/hoặc hướng dẫn sử dụng hợp chất trong điều trị bệnh hoặc tình trạng ở đối tượng (ví dụ: con người) cần được điều trị. Theo một số phương án, bệnh hoặc tình trạng là bệnh nhiễm vi rút.

[00141] Theo một số phương án, bộ kit cũng có thể bao gồm một hoặc nhiều thuốc điều trị bổ sung và/hoặc hướng dẫn sử dụng thuốc điều trị bổ sung kết hợp với hợp chất có

Công thức I để điều trị bệnh hoặc tình trạng ở đối tượng (ví dụ: con người) cần được điều trị.

[00142] Theo một số phương án, bộ kit được đề xuất trong tài liệu này bao gồm các đơn vị liều riêng lẻ của hợp chất như được mô tả trong tài liệu này, hoặc muối dược dụng, raxemat, đồng phân đối quang, đồng phân không đối quang, chất hỗ biến, đa hình, giả đa hình, dạng vô định hình, hydrate hoặc solvate của chúng. Ví dụ về các đơn vị liều lượng riêng lẻ có thể bao gồm thuốc viên, viên nén, viên nang, ống tiêm được nạp sẵn hoặc cartridge ống tiêm, túi IV, ống hít, máy phun khí sol, v.v., mỗi đơn vị bao gồm một lượng có hiệu quả điều trị của hợp chất được đề cập, hoặc muối dược dụng, raxemat, đồng phân đối quang, đồng phân không đối quang, chất hỗ biến, đa hình, giả đa hình, dạng vô định hình, hydrate hoặc solvate của chúng. Theo một số phương án, bộ kit có thể chứa một đơn vị liều đơn và ở các bộ kit khác cũng có đơn vị đa liều, chẳng hạn như số lượng đơn vị liều cần thiết cho một phác đồ hoặc khoảng thời gian cụ thể.

[00143] Sáng chế cũng đề xuất các sản phẩm sản xuất bao gồm hợp chất có Công thức I, hoặc muối dược dụng, đồng phân lập thể, hỗn hợp của đồng phân lập thể hoặc chất hỗ biến của chúng; và dụng cụ chứa. Theo một số phương án, dụng cụ chứa sản phẩm sản xuất là lọ, bình, ống, ống tiêm được nạp sẵn, gói vỉ, hộp thiếc, lon, chai, hộp, túi tiêm tĩnh mạch, ống hít hoặc máy phun khí sol.

VI. CÁCH SỬ DỤNG

[00144] Một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế được sử dụng theo bất kỳ đường nào thích hợp với tình trạng cần điều trị. Các đường dùng thuốc thích hợp bao gồm đường uống, qua trực tràng, qua hít, qua phổi, tại chỗ (bao gồm cả niêm mạc và dưới lưỡi), đường âm đạo và đường tiêm (bao gồm tiêm dưới da, tiêm bắp, tiêm tĩnh mạch, trong da, trong khoang và ngoài màng cứng), và các đường dùng thuốc tương tự khác. Theo một số phương án, hợp chất được đề xuất trong bản mô tả này được sử dụng bằng cách hít hoặc tiêm tĩnh mạch. Cần phải hiểu rằng đường dùng thuốc ưu tiên có thể thay đổi, chẳng hạn như tùy thuộc vào tình trạng bệnh của người nhận.

[00145] Trong các phương pháp theo sáng chế để điều trị nhiễm vi rút, các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng bất kỳ lúc nào cho những người có thể tiếp xúc với vi rút hoặc đang bị nhiễm vi rút. Theo một số phương án, các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng dự phòng cho những người tiếp xúc với người bị nhiễm vi rút hoặc có nguy cơ tiếp xúc với người bị nhiễm vi rút, ví dụ như nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc

sức khỏe. Theo một số phương án, việc sử dụng các hợp chất theo sáng chế có thể dành cho những người đang xét nghiệm dương tính với việc nhiễm vi rút nhưng chưa biểu hiện các triệu chứng nhiễm vi rút. Theo một số phương án, việc sử dụng các hợp chất theo sáng chế có thể dành cho những người khi bắt đầu xuất hiện các triệu chứng nhiễm vi rút.

[00146] Theo một số phương án, phương pháp được đề xuất trong tài liệu này bao gồm bước cho đối tượng sử dụng hợp chất có Công thức I, hoặc muối dược dụng của nó, dựa vào trường hợp.

[00147] Như được sử dụng trong tài liệu này, thuật ngữ "dựa trên trường hợp" hoặc "sử dụng dựa trên trường hợp" dùng để chỉ cách sử dụng hợp chất có Công thức I, hoặc muối dược dụng của nó, (1) trước khi xảy ra trường hợp (ví dụ: 2 giờ, 1 ngày, 2 ngày, 5 ngày, hoặc 7 ngày trở lên trước khi xảy ra trường hợp) có thể khiến cá nhân tiếp xúc với vi rút (hoặc sẽ làm tăng nguy cơ nhiễm vi rút của cá nhân theo cách khác); và/hoặc (2) trong khi xảy ra trường hợp (hoặc nhiều hơn một trường hợp tái phát) khiến cá nhân đó tiếp xúc với vi rút (hoặc sẽ làm tăng nguy cơ nhiễm vi rút của cá nhân theo cách khác); và/hoặc (3) sau khi xảy ra trường hợp (hoặc sau trường hợp cuối cùng trong một chuỗi trường hợp tái phát) khiến cá nhân đó tiếp xúc với vi rút (hoặc sẽ làm tăng nguy cơ nhiễm vi rút của cá nhân theo cách khác). Theo một số phương án, việc sử dụng dựa trên trường hợp được thực hiện trước khi đối tượng tiếp xúc với vi rút. Theo một số phương án, việc sử dụng dựa trên trường hợp được thực hiện sau khi đối tượng tiếp xúc với vi rút. Theo một số phương án, việc sử dụng dựa trên trường hợp được thực hiện trước khi đối tượng tiếp xúc với vi rút và sau khi đối tượng tiếp xúc với vi rút.

[00148] Theo một số phương án, các phương pháp đề xuất trong tài liệu này liên quan đến việc sử dụng trước và/hoặc sau khi xảy ra biến cố có thể khiến cá nhân tiếp xúc với vi rút hoặc sẽ làm tăng nguy cơ nhiễm vi rút của cá nhân theo cách khác, ví dụ: dưới dạng biện pháp dự phòng trước khi tiếp xúc (PrEP) và/hoặc biện pháp dự phòng sau khi tiếp xúc (PEP). Theo một số phương án, các phương pháp được đề xuất trong tài liệu này bao gồm phương pháp dự phòng trước khi tiếp xúc (PrEP). Theo một số phương án, các phương pháp được đề xuất trong tài liệu này bao gồm phương pháp dự phòng sau khi tiếp xúc (PEP).

[00149] Theo một số phương án, hợp chất có Công thức I, hoặc muối dược dụng của nó, được sử dụng trước khi đối tượng tiếp xúc với vi rút.

[00150] Theo một số phương án, hợp chất có Công thức I, hoặc muối dược dụng của nó, được sử dụng trước và sau khi đối tượng tiếp xúc với vi rút.

[00151] Theo một số phương án, hợp chất có Công thức I, hoặc muối dược dụng của nó, được sử dụng sau khi đối tượng tiếp xúc với vi rút.

[00152] Ví dụ về phác đồ dùng thuốc dựa trên biến cố bao gồm bước sử dụng hợp chất có Công thức I, hoặc muối dược dụng của nó, trong vòng 24 đến 2 giờ trước khi nhiễm vi rút, sau đó là sử dụng hợp chất có Công thức I, hoặc muối dược dụng, cứ 24 giờ một lần trong thời gian tiếp xúc, sau đó là sử dụng thêm hợp chất có Công thức I, hoặc muối dược dụng của nó, sau lần tiếp xúc cuối cùng, và sử dụng lần cuối cùng hợp chất có Công thức I, hoặc muối dược dụng của nó, 24 giờ sau đó.

[00153] Một ví dụ khác về phác đồ dùng thuốc dựa trên biến cố bao gồm bước sử dụng hợp chất có Công thức I, hoặc muối dược dụng của nó, trong vòng 24 giờ trước khi tiếp xúc với vi rút, sau đó là sử dụng hàng ngày trong thời gian tiếp xúc, sau đó là sử dụng lần cuối cùng khoảng 24 giờ sau đó sau lần tiếp xúc cuối cùng (có thể là liều tăng lên, chẳng hạn như liều gấp đôi).

[00154] Liều có hiệu quả của thành phần hoạt chất phụ thuộc ít nhất vào bản chất của tình trạng bệnh đang được điều trị, độc tính, liệu hợp chất đang được sử dụng dự phòng hoặc chống lại nhiễm vi rút đang hoạt động hay không, phương pháp phân phối và công thức bào chế dược phẩm, và sẽ được xác định bởi bác sĩ lâm sàng bằng cách sử dụng các nghiên cứu tăng liều thông thường. Liều lượng có thể được dự kiến là nằm trong khoảng từ 0,0001 đến 100 mg/kg khối lượng cơ thể mỗi ngày; tốt hơn là, nằm trong khoảng từ 0,01 đến 10 mg/kg khối lượng cơ thể mỗi ngày; tốt hơn nữa là, nằm trong khoảng từ 0,01 đến 5 mg/kg khối lượng cơ thể mỗi ngày; tốt nhất là, nằm trong khoảng từ 0,05 đến 0,5 mg/kg khối lượng cơ thể mỗi ngày. Ví dụ, liều ứng cử viên hàng ngày cho một người trưởng thành khoảng 70 kg khối lượng cơ thể sẽ nằm trong khoảng từ 1 mg đến 1000 mg, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 5 mg đến 500 mg, và có thể ở dạng một hoặc nhiều liều.

[00155] Dự kiến bất kỳ khoảng thời gian thích hợp nào để sử dụng các hợp chất theo sáng chế. Ví dụ: sử dụng có thể kéo dài từ 1 ngày đến 100 ngày, bao gồm 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50, 60, 70, 80 hoặc 90 ngày. Sử dụng cũng có thể kéo dài từ 1 tuần đến 15 tuần, bao gồm 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 hoặc 14 tuần. Thời gian sử dụng dài hơn cũng được dự tính.

[00156] Theo một số phương án, hợp chất được đề xuất trong tài liệu này được sử dụng một lần một ngày. Theo một số phương án, hợp chất được đề xuất trong tài liệu này được sử dụng hai ngày một lần. Theo một số phương án, hợp chất được đề xuất trong tài liệu này được sử dụng một lần một tuần. Theo một số phương án, hợp chất được đề xuất trong tài liệu này được sử dụng hai lần một tuần.

[00157] Theo một số phương án, một hoặc nhiều hợp chất đề xuất trong tài liệu này được sử dụng một lần một ngày. Liều một lần một ngày có thể được sử dụng trong thời gian bao lâu tùy theo yêu cầu, ví dụ trong thời gian lên đến 5 ngày, lên đến 7 ngày, lên đến 10 ngày, lên đến 15 ngày, lên đến 20 ngày, lên đến 25 ngày, lên đến một tháng hoặc lâu hơn. Theo một số phương án, liều một lần một ngày được sử dụng trong thời gian lên đến 20 ngày, lên đến 15 ngày, lên đến 14 ngày, lên đến 13 ngày, lên đến 12 ngày, lên đến 10 ngày, lên đến 8 ngày, lên đến 6 ngày, lên đến 4 ngày, lên đến 3 ngày, lên đến 2 ngày hoặc trong một ngày.

[00158] Theo một số phương án, một hoặc nhiều hợp chất được đề xuất trong tài liệu này được định liều một lần một ngày, trong khoảng 6 đến 12 ngày, ví dụ trong khoảng 8-10 ngày. Theo một số phương án, một hoặc nhiều hợp chất được sử dụng một lần một ngày trong khoảng 9 ngày. Theo một số phương án, một hoặc nhiều hợp chất được sử dụng một lần một ngày trong khoảng 10 ngày. Theo một số phương án, khoảng 50-150 mg một hoặc nhiều hợp chất được đề xuất trong tài liệu này được sử dụng một lần một ngày trong khoảng 5 đến 12 ngày, ví dụ trong khoảng 10 ngày. Theo một số phương án, khoảng 100 mg một hoặc nhiều hợp chất được đề xuất trong tài liệu này được sử dụng một lần một ngày trong khoảng 5 đến 12 ngày, ví dụ: trong khoảng 10 ngày.

VII. PHƯƠNG PHÁP SỬ DỤNG

[00159] Sáng chế cũng đề xuất phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa việc nhiễm vi rút ở đối tượng (ví dụ: con người) cần được điều trị, phương pháp này bao gồm bước cho đối tượng sử dụng hợp chất được mô tả trong tài liệu này.

[00160] Theo một số phương án, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị việc nhiễm vi rút ở đối tượng (ví dụ: con người) cần được điều trị, phương pháp này bao gồm bước cho đối tượng cần được điều trị sử dụng hợp chất được mô tả trong tài liệu này.

[00161] Theo một số phương án, sáng chế đề xuất các phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa việc nhiễm vi rút ở đối tượng (ví dụ: con người) cần được điều trị, phương pháp

này bao gồm cho đối tượng sử dụng hợp chất theo sáng chế được đề xuất trong tài liệu này và ít nhất một loại thuốc điều trị hoạt tính bổ sung.

[00162] Theo một số phương án, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị việc nhiễm vi rút ở đối tượng (ví dụ: con người) cần được điều trị, phương pháp này bao gồm bước cho đối tượng sử dụng hợp chất được đề xuất trong tài liệu này và ít nhất một loại thuốc điều trị hoạt tính bổ sung.

[00163] Theo một phương án, sáng chế đề xuất các phương pháp ức chế polymerase của vi rút trong tế bào, các phương pháp này bao gồm bước cho tế bào bị nhiễm vi rút tiếp xúc với hợp chất được đề xuất trong tài liệu này, nhờ đó polymerase của vi rút bị ức chế.

[00164] Theo một phương án, sáng chế đề xuất các phương pháp ức chế polymerase của vi rút trong tế bào, các phương pháp này bao gồm bước cho tế bào bị nhiễm vi rút tiếp xúc với hợp chất được đề xuất trong tài liệu này, và ít nhất một loại thuốc điều trị hoạt tính bổ sung, nhờ đó polymerase của vi rút bị ức chế.

[00165] Sáng chế cũng đề xuất là cách sử dụng các hợp chất được đề xuất trong tài liệu này trong điều trị hoặc phòng ngừa bệnh nhiễm vi rút ở đối tượng cần được điều trị. Ví dụ: với điều kiện là cách sử dụng các hợp chất được đề xuất trong tài liệu này trong điều trị việc nhiễm vi rút ở đối tượng cần được điều trị.

[00166] Theo một số phương án, việc nhiễm vi rút là nhiễm vi rút paramyxoviridae. Do đó, theo một số phương án, sáng chế đề xuất các phương pháp điều trị nhiễm paramyxoviridae ở đối tượng (ví dụ: con người) cần được điều trị, phương pháp này bao gồm bước cho đối tượng sử dụng hợp chất theo sáng chế. Vi rút paramyxoviridae bao gồm, nhưng không giới hạn ở, vi rút Nipah, vi rút Hendra, vi rút sởi, quai bị và vi rút parainfluenze.

[00167] Theo một số phương án, việcnhiễm vi rút là nhiễm vi rút pneumoviridae. Do đó, theo một số phương án, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị việc nhiễm vi rút pneumoviridae ở người cần được điều trị, phương pháp này bao gồm bước cho người sử dụng hợp chất được đề xuất trong tài liệu này. Các vi rút pneumoviridae bao gồm, nhưng không giới hạn ở, vi rút hợp bào hô hấp và metapneumovius ở người. Theo một số phương án, việc nhiễm vi rút pneumoviridae là nhiễm vi rút hợp bào hô hấp. Theo một số phương án, nhiễm vi rút pneumoviridae là nhiễm metapneumovirus ở người.

[00168] Theo một số phương án, sáng chế đề xuất hợp chất được đề xuất trong tài liệu này, để sử dụng trong điều trị nhiễm vi rút pneumoviridae ở người cần được điều trị. Theo một số phương án, việc nhiễm vi rút pneumoviridae là nhiễm vi rút hợp bào hô hấp. Theo một số phương án, việc nhiễm vi rút pneumoviridae là nhiễm *metapneumovirus* ở người.

[00169] Theo một số phương án, sáng chế đề xuất các phương pháp điều trị nhiễm RSV ở người cần được điều trị, phương pháp này bao gồm bước cho người sử dụng hợp chất được đề xuất trong tài liệu này. Theo một số phương án, người đang bị nhiễm vi rút hợp bào hô hấp mãn tính. Theo một số phương án, người bị nhiễm RSV cấp tính.

[00170] Theo một số phương án, phương pháp ức chế quá trình sao chép RSV được đề xuất, trong đó phương pháp này bao gồm cho người cần điều trị sử dụng hợp chất được đề xuất trong tài liệu này, trong đó sử dụng bằng cách hít.

[00171] Theo một số phương án, sáng chế đề xuất phương pháp giảm tải lượng vi rút liên quan đến việc nhiễm RSV, trong đó phương pháp này bao gồm cho người bị nhiễm RSV sử dụng hợp chất được đề xuất trong tài liệu này.

[00172] Theo một số phương án, việc nhiễm vi rút là nhiễm vi rút picornaviridae. Do đó, theo một số phương án, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị nhiễm vi rút picornaviridae ở người cần được điều trị, phương pháp này bao gồm bước cho người sử dụng hợp chất theo sáng chế này. Vi rút Picornaviridae là eneterovi rút gây ra một nhóm bệnh lây nhiễm không đồng nhất bao gồm herpangina, viêm màng não vô trùng, hội chứng giống như cảm lạnh thông thường (nhiễm rhinovi rút ở người), hội chứng giống như bệnh bại liệt không tê liệt, chứng đau ngực do dịch bệnh (bệnh cấp tính, sốt, truyền nhiễm thường xảy ra trong dịch bệnh), hội chứng tay-chân-miệng, viêm tụy ở trẻ em và người lớn và viêm cơ tim nghiêm trọng. Theo một số phương án, việc nhiễm vi rút Picornaviridae là nhiễm rhinovirus ở người.

[00173] Theo một số phương án, sáng chế đề xuất hợp chất, để sử dụng trong điều trị nhiễm vi rút picornaviridae ở người cần được điều trị. Theo một số phương án, việc nhiễm vi rút picornaviridae là nhiễm rhinovirus ở người.

[00174] Theo một số phương án, việc nhiễm vi rút là nhiễm vi rút flaviviridae. Do đó, theo một số phương án, sáng chế đề xuất phương pháp điều trịnhiễm vi rút flaviviridae ở người cần được điều trị, phương pháp này bao gồm bước cho người sử dụng hợp chất được mô tả trong tài liệu này. Vi rút flaviviridae đại diện bao gồm, nhưng không giới

hạn ở, vi rút dengue, vi rút sốt vàng, vi rút West Nile, vi rút Zika, vi rút viêm não Nhật Bản và vi rút viêm gan C (HCV). Theo một số phương án, việc nhiễm vi rút flaviviridae là nhiễm vi rút dengue. Theo một số phương án, việc nhiễm vi rút flaviviridae là nhiễm vi rút sốt vàng. Theo một số phương án, việc nhiễm vi rút flaviviridae là nhiễm vi rút West Nile. Theo một số phương án, việcnhiễm vi rút flaviviridae là nhiễm vi rút Zika. Theo một số phương án, việcnhiễm vi rút flaviviridae là nhiễm vi rút viêm não Nhật Bản. Theo một số phương án, việc nhiễm vi rút flaviviridae là nhiễm vi rút viêm gan C.

[00175] Theo một số phương án, sáng chế đề xuất việc sử dụng hợp chất được đề xuất trong tài liệu này để điều trị việc nhiễm vi rút flaviviridae ở người cần được điều trị. Theo một số phương án, việc nhiễm vi rút flaviviridae là nhiễm vi rút dengue. Theo một số phương án, việcnhiễm vi rút flaviviridae là nhiễm vi rút sốt vàng. Theo một số phương án, việc nhiễm vi rút flaviviridae là nhiễm vi rút West Nile. Theo một số phương án, việc nhiễm vi rút flaviviridae là nhiễm vi rút Zika. Theo một số phương án, việc nhiễm vi rút flaviviridae là nhiễm vi rút viêm gan C.

[00176] Theo một số phương án, việcnhiễm vi rút là nhiễm vi rút filoviridae. Do đó, theo một số phương án, sáng chế này đề xuất phương pháp điều trị nhiễm vi rút filoviridae ở người cần được điều trị, phương pháp này bao gồm bước cho người sử dụng hợp chất được đề xuất trong tài liệu này. Các vi rút filoviridae đại diện bao gồm, nhưng không giới hạn ở, ebola (các biến thể Zaire, Bundibugio, Sudan, Tai forest, hoặc Reston) và marburg. Theo một số phương án, việc nhiễm vi rút filoviridae là nhiễm vi rút ebola. Theo một số phương án, việcnhiễm vi rút filoviridae là nhiễm vi rút marburg.

[00177] Theo một số phương án, sáng chế đề xuất hợp chất, để sử dụng trong điều trị nhiễm vi rút filoviridae ở người cần được điều trị. Theo một số phương án, việc nhiễm vi rút filoviridae là nhiễm vi rút ebola. Theo một số phương án, việc nhiễm vi rút filoviridae là nhiễm vi rút marburg.

[00178] Theo một số phương án, nhiễm vi rút là nhiễm vi rút corona. Do đó, theo một số phương án, sáng chế này đề xuất phương pháp điều trị nhiễm vi rút corona ở người cần được điều trị, trong đó phương pháp này bao gồm bước cho người sử dụng hợp chất được đề xuất trong tài liệu này. Theo một số phương án, việcnhiễm vi rút corona là nhiễm Hội chứng hô hấp cấp tính nặng (SARS), nhiễm Hội chứng hô hấp Trung Đông (MERS), nhiễm SARS-CoV-2, nhiễm vi rút corona khác ở người (229E, NL63, OC43, HKU1 hoặc WIV1), nhiễm vi rút corona lây từ động vật sang người (PEDV hoặc HKU

CoV phân lập như HKU3, HKU5 hoặc HKU9). Theo một số phương án, việc nhiễm vi rút là nhiễm Hội chứng hô hấp cấp tính nặng (SARS). Theo một số phương án,việc nhiễm vi rút là nhiễm Hội chứng hô hấp Trung Đông (MERS). Theo một số phương án, việc nhiễm vi rút là nhiễm SARS-CoV-2.

[00179] Theo một số phương án, sáng chế đề xuất hợp chất, để sử dụng trong điều trị nhiễm vi rút corona ở người cần được điều trị. Theo một số phương án, việc nhiễm vi rút corona là nhiễm Hội chứng hô hấp cấp tính nặng (SARS), nhiễm Hội chứng hô hấp Trung Đông (MERS), nhiễm SARS-CoV-2, nhiễm vi rút corona khác ở người (229E, NL63, OC43, HKU1 hoặc WIV1), nhiễm vi rút corona lây từ động vật sang người (PEDV hoặc HKU CoV phân lập như HKU3, HKU5 hoặc HKU9). Theo một số phương án, việcnhiễm vi rút là nhiễm Hội chứng hô hấp cấp tính nặng (SARS). Theo một số phương án, việcnhiễm vi rút là nhiễm Hội chứng hô hấp Trung Đông (MERS). Theo một số phương án, việc nhiễm vi rút là nhiễm SARS-CoV-2 (COVID19).

[00180] Theo một số phương án, việc nhiễm vi rút là nhiễm vi rút arenaviridae. Do đó, theo một số phương án, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị nhiễm vi rút arenaviridae ở người cần được điều trị, phương pháp này bao gồm bước cho người sử dụng hợp chất được đề xuất trong tài liệu này. Theo một số phương án, việc nhiễm vi rút arenaviridae là nhiễm Lassa hoặc nhiễm Junin.

[00181] Theo một số phương án, sáng chế đề xuất hợp chất, để sử dụng trong điều trị nhiễm vi rút arenaviridae ở người cần được điều trị. Theo một số phương án, việc nhiễm vi rút arenaviridae là nhiễm Lassa hoặc nhiễm Junin.

[00182] Theo một số phương án, việcnhiễm vi rút là nhiễm vi rút orthomyxovirus, ví dụ: nhiễm vi rút cúm. Theo một số phương án, việc nhiễm vi rút là nhiễm vi rút cúm A, vi rút cúm B hoặc vi rút cúm C.

[00183] Theo mô tả đầy đủ hơn trong tài liệu này, các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng cùng với một hoặc nhiều thuốc điều trị bổ sung cho cá nhân (*ví dụ*: con người) bị nhiễm vi rút. (Các) thuốc điều trị bổ sung có thể được sử dụng cho đối tượng bị nhiễm vi rút cùng lúc với hợp chất theo sáng chế hoặc trước hoặc sau khi sử dụng hợp chất theo sáng chế.

VIII. LIỆU PHÁP KẾT HỢP

[00184] Các hợp chất được mô tả trong tài liệu này cũng có thể được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều thuốc điều trị bổ sung. Do đó, sáng chế này cũng đề xuất các phương

pháp điều trị nhiễm vi rút ở đối tượng cần được điều trị, trong đó các phương pháp này bao gồm bước cho đối tượng sử dụng hợp chất được đề xuất trong tài liệu này và một lượng có hiệu quả điều trị của một hoặc nhiều thuốc điều trị bổ sung.

[00185] Theo một số phương án, thuốc điều trị bổ sung là thuốc kháng vi rút. Có thể sử dụng mọi thuốc kháng vi rút phù hợp theo các phương pháp được mô tả trong tài liệu này. Theo một số phương án, thuốc kháng vi rút được chọn từ nhóm bao gồm chất tương tự 2'-deoxyuridine được 5 thế, chất tương tự nucleoside, chất tương tự pyrophosphate, chất ức chế phiên mã ngược nucleoside, chất ức chế phiên mã ngược không phải nucleoside, chất ức chế protease, chất ức chế integrase, chất ức chế xâm nhập, chất tương tự guanosine không vòng, chất tương tự nucleoside phosphonate không vòng, chất ức chế HCV NS5A/NS5B, chất ức chế vi rút cúm, interferon, chất kích thích miễn dịch, oligonucleotide, chất ức chế chống phân bào và tổ hợp của chúng.

[00186] Theo một số phương án, thuốc điều trị bổ sung là chất tương tự 2'-deoxyuridin được 5 thế. Ví dụ: theo một số phương án, thuốc điều trị bổ sung được chọn từ nhóm bao gồm idoxuridine, trifluridine, brivudine [BVDU], và tổ hợp của chúng.

[00187] Theo một số phương án, thuốc điều trị bổ sung là chất tương tự nucleoside. Ví dụ: theo một số phương án, thuốc điều trị bổ sung được chọn từ nhóm bao gồm vidarabine, entecavir (ETV), telbivudine, lamivudine, adefovir dipivoxil, tenofovir disoproxil fumarate (TDF) và tổ hợp của chúng. Theo một số phương án, thuốc điều trị bổ sung là favipiravir, ribavirin, galidesivir, β-D-N4-hydroxycytidine hoặc tổ hợp của chúng.

[00188] Theo một số phương án, thuốc điều trị bổ sung là chất tương tự pyrophosphate. Ví dụ: theo một số phương án, thuốc điều trị bổ sung là foscarnet hay axit photphonoaxetic. Theo một số phương án, thuốc điều trị bổ sung là foscarnet.

[00189] Theo một số phương án, thuốc điều trị bổ sung là chất ức chế phiên mã ngược nucleoside. Theo một số phương án, thuốc kháng vi rút là zidovudine, didanosine, zalcitabine, stavudine, lamivudine, abacavir, emtricitabine, và tổ hợp của chúng.

[00190] Theo một số phương án, thuốc điều trị bổ sung là chất ức chế phiên mã ngược không phải nucleoside. Theo một số phương án, thuốc kháng vi rút được chọn từ nhóm bao gồm nevirapine, delavirdine, efavirenz, etravirine, rilpivirine, và tổ hợp của chúng.

[00191] Theo một số phương án, thuốc điều trị bổ sung là chất ức chế protease. Theo một số phương án, chất ức chế protease là chất ức chế protease HIV. Ví dụ: theo một số

phương án, thuốc kháng vi rút được chọn từ nhóm bao gồm saquinavir, ritonavir, indinavir, nelfinavir, amprenavir, lopinavir, atazanavir, fosamprenavir, darunavir, tipranavir, cobicistat, và tổ hợp của chúng. Theo một số phương án, thuốc kháng vi rút được chọn từ nhóm bao gồm saquinavir, ritonavir, indinavir, nelfinavir, amprenavir, lopinavir, atazanavir, fosamprenavir, darunavir, tipranavir, và tổ hợp của chúng. Theo một số phương án, chất ức chế protease là chất ức chế protease HCV NS3/4A. Ví dụ: theo một số phương án, thuốc điều trị bổ sung được chọn từ nhóm bao gồm voxilaprevir, asunaprevir, boceprevir, paritaprevir, simeprevir, telaprevir, vaniprevir, grazoprevir, ribavirin, danoprevir, faldaprevir, vedroprevir, sovaprevir, deldeprevir, narlaprevir và tổ hợp của chúng. Theo một số phương án, thuốc điều trị bổ sung được chọn từ nhóm bao gồm voxilaprevir, asunaprevir, boceprevir, paritaprevir, simeprevir, telaprevir, vaniprevir, grazoprevir, và tổ hợp của chúng.

[00192] Theo một số phương án, thuốc điều trị bổ sung là chất ức chế integrase. Ví dụ: theo một số phương án, thuốc điều trị bổ sung được chọn từ nhóm bao gồm raltegravir, dolutegravir, elvitegravir, abacavir, lamivudine, và tổ hợp của chúng. Theo một số phương án, thuốc điều trị bổ sung được chọn từ nhóm bao gồm bictegravir, raltegravir, dolutegravir, cabotegravir, elvitegravir, và tổ hợp của chúng. Theo một số phương án, thuốc điều trị bổ sung được chọn từ nhóm bao gồm bictegravir, dolutegravir và cabotegravir, và tổ hợp của chúng. Theo một số phương án, thuốc điều trị bổ sung là bictegravir.

[00193] Theo một số phương án, thuốc điều trị bổ sung là chất ức chế xâm nhập. Ví dụ: theo một số phương án, thuốc điều trị bổ sung được chọn từ nhóm bao gồm docosanol, enfuvirtide, maraviroc, ibalizumab, fostemsavir, leronlimab, ibalizumab, fostemsavir, leronlimab, palivizumab, globulin miễn dịch vi rút hợp bào hô hấp, tiêm tĩnh mạch [RSV-IGIV], globulin miễn dịch varicella-zoster [VariZIG], globulin miễn dịch varicella-zoster [VZIG]), và tổ hợp của chúng.

[00194] Theo một số phương án, thuốc điều trị bổ sung là chất tương tự guanosine không vòng. Ví dụ: theo một số phương án, thuốc điều trị bổ sung được chọn từ nhóm bao gồm acyclovir, ganciclovir, valacyclovir (còn được gọi là valaciclovir), valganciclovir, penciclovir, famciclovir, và tổ hợp của chúng.

[00195] Theo một số phương án, thuốc điều trị bổ sung là chất tương tự nucleoside phosphonate không vòng. Ví dụ: theo một số phương án, thuốc điều trị bổ sung được

chọn từ nhóm bao gồm cidofovir, adefovir, adefovir dipivoxil, tenofovir, TDF, emtricitabine, efavirenz, rilpivirine, elvitegravir, và tổ hợp của chúng. Theo một số phương án, thuốc điều trị bổ sung được chọn từ nhóm bao gồm cidofovir, adefovir, adefovir dipivoxil, tenofovir, TDF, và tổ hợp của chúng. Theo một số phương án, thuốc điều trị bổ sung được chọn từ nhóm bao gồm cidofovir, adefovir dipivoxil, TDF, và tổ hợp của chúng.

[00196] Theo một số phương án, thuốc điều trị bổ sung là chất ức chế HCV NS5A/NS5B. Theo một số phương án, thuốc điều trị bổ sung là chất ức chế protease NS3/4A. Theo một số phương án, thuốc điều trị bổ sung là chất ức chế protein NS5A. Theo một số phương án, thuốc điều trị bổ sung là chất ức chế polymerase NS5B thuộc loại nucleoside/nucleotide. Theo một số phương án, thuốc điều trị bổ sung là chất ức chế polymerase NS5B thuộc loại không phải nucleoside. Theo một số phương án, thuốc điều trị HCV được chọn từ nhóm bao gồm daclatasvir, ledipasvir, velpatasvir, ombitasvir, elbasvir, sofosbuvir, dasabuvir, ribavirin, asunaprevir, simeprevir, paritaprevir, ritonavir, elbasvir, grazoprevir, và tổ hợp của chúng. Theo một số phương án, thuốc điều trị bổ sung được chọn từ nhóm bao gồm daclatasvir, ledipasvir, velpatasvir, ombitasvir, elbasvir, sofosbuvir, dasabuvir, và tổ hợp của chúng.

[00197] Theo một số phương án, thuốc điều trị bổ sung là chất ức chế vi rút cúm. Theo một số phương án, thuốc điều trị bổ sung là chất ức chế ma trận 2. Ví dụ: theo một số phương án, thuốc điều trị bổ sung được chọn từ nhóm bao gồm amantadine, rimantadine, và tổ hợp của chúng. Theo một số phương án, thuốc điều trị bổ sung là chất ức chế neuraminidase. Ví dụ: theo một số phương án, thuốc điều trị bổ sung được chọn từ nhóm bao gồm zanamivir, oseltamivir, peramivir, laninamivir octanoate, và tổ hợp của chúng. Theo một số phương án, thuốc điều trị bổ sung là chất ức chế polymerase. Ví dụ: theo một số phương án, thuốc điều trị bổ sung được chọn từ nhóm bao gồm ribavirin, favipiravir, và tổ hợp của chúng. Theo một số phương án, thuốc điều trị bổ sung được chọn từ nhóm bao gồm amantadine, rimantadine, arbidol (umifenovir), baloxavir marboxil, oseltamivir, peramivir, ingavirin, laninamivir octanoate, zanamivir, favipiravir, ribavirin, và tổ hợp của chúng. Theo một số phương án, thuốc điều trị bổ sung được chọn từ nhóm bao gồm amantadine, rimantadine, zanamivir, oseltamivir, peramivir, laninamivir octanoate, ribavirin, favipiravir, và tổ hợp của chúng.

[00198] Theo một số phương án, thuốc điều trị bổ sung là interferon. Theo một số phương án, thuốc điều trị bổ sung được chọn từ nhóm bao gồm interferon alfacon 1, interferon alfa 1b, interferon alfa 2a, interferon alfa 2b, interferon alfacon 1 pegyl hóa, interferon alfa 1b pegyl hóa, interferon alfa 2a pegyl hóa (PegIFNα-2a) và PegIFNα-2b. Phương án e, thuốc điều trị bổ sung được chọn từ nhóm bao gồm interferon alfacon 1, interferon alfa 1b, interferon alfa 2a, interferon alfa 2b, interferon alfa 2a pegyl hóa (PegIFNα-2a) và PegIFNα-2b. Theo một số phương án, thuốc điều trị bổ sung được chọn từ nhóm bao gồm interferon alfacon 1, interferon alfa 2a pegyl hóa (PegIFNα-2a), PegIFNα-2b, và ribavirin. Theo một số phương án, thuốc điều trị bổ sung là interferon alfa-2a pegyl hóa, interferon alfa-2b pegyl hóa, hoặc tổ hợp của chúng.

[00199] Theo một số phương án, thuốc điều trị bổ sung bao gồm thuốc kích thích miễn dịch. Theo một số phương án, thuốc điều trị bổ sung là oligonucleotide. Theo một số phương án, thuốc điều trị bổ sung là chất ức chế chống phân bào. Ví dụ: theo một số phương án, thuốc điều trị bổ sung được chọn từ nhóm bao gồm omivirsen, podofilox, imiquimod, sinecatechins, và tổ hợp của chúng.

[00200] Theo một số phương án, thuốc điều trị bổ sung được chọn từ nhóm bao gồm esifovir, nitazoxanide, REGN2222, doravirine, sofosbuvir, velpatasvir, daclatasvir, asunaprevir, beclabuvir, FV100 và letermovir, và tổ hợp của chúng.

[00201] Theo một số phương án, thuốc điều trị bổ sung là thuốc điều trị RSV. Ví dụ: theo một số phương án, thuốc kháng vi rút là ribavirin, ALS-8112 hoặc presatovir. Ví dụ: theo một số phương án, thuốc kháng vi rút là ALS-8112 hoặc presatovir.

[00202] Theo một số phương án, thuốc điều trị bổ sung là thuốc điều trị vi rút picorna. Theo một số phương án, thuốc điều trị bổ sung được chọn từ nhóm bao gồm hydantoin, guanidine hydroclorua, L-buthionine sulfoximine, Py-11, và tổ hợp của chúng. Theo một số phương án, thuốc điều trị bổ sung là chất ức chế polymerase của vi rút picorna. Theo một số phương án, thuốc điều trị bổ sung là rupintrivir.

[00203] Theo một số phương án, thuốc điều trị bổ sung là thuốc điều trị bệnh sốt rét. Theo một số phương án, thuốc điều trị bổ sung là chloroquine.

[00204] Theo một số phương án, thuốc điều trị bổ sung được chọn từ nhóm bao gồm hydroxychloroquine, chloroquine, artemether, lumefantrine, atovaquone, proguanil, tafenoquine, pyronaridine, artesunate, artenimol, piperaquine, artesunate, amodiaquine, pyronaridine, artesunate, halofantrine, quinine sulfate, mefloquine, solithromycin,

pyrimethamine, MMV-390048, ferroquine, artefenomel mesylate, ganaplacide, DSM-265, cipargamin, artemisone, và tổ hợp của chúng.

[00205] Theo một số phương án, thuốc điều trị bổ sung là thuốc điều trị vi rút corona. Theo một số phương án, thuốc điều trị bổ sung được chọn từ nhóm bao gồm IFX-1, FM-201, CYNK-001, DPP4-Fc, ranpirnase, nafamostat, LB-2, AM-1, kháng viroporins và tổ hợp của chúng.

[00206] Theo một số phương án, thuốc điều trị bổ sung là thuốc điều trị vi rút ebola. Ví dụ: theo một số phương án, thuốc điều trị bổ sung được chọn từ nhóm bao gồm ribavirin, palivizumab, motavizumab, RSV-IGIV (RespiGam®), MEDI-557, A-60444, MDT-637, BMS-433771, amiodarone, dronedarone, verapamil, huyết tương giai đoạn hồi phục Ebola (ECP), TKM-100201, BCX4430 ((2S,3S,4R,5R)-2-(4-amino-5H-pyrolo[3,2-d]pyrimiđin-7-yl)-5-(hyđroxymetyl)pyroliđin-3,4-điol), favipiravir (cũng được biết đến là T-705 hoặc Avigan), T-705 monophosphat, T-705 điphosphat, T-705 triphosphat, FGI-106 (1-N,7-N-bis[3-(đimetylamino)propyl]-3,9-đimetylquinolino[8,7-h]quinolon-1,7-điamin), JK-05, TKM-Ebola, ZMapp, rNAPc2, VRC-EBOADC076-00-VP, OS-2966, MVA-BN filo, brincidofovir, vắc xin ebola dựa trên vectơ vi rút adeno Vaxart 5, Ad26-ZEBOV, vắc xin FiloVax, GOVX-E301, GOVX-E302, chất ức chế vi rút ebola xâm nhập (chất ức chế NPC1), rVSV-EBOV, và tổ hợp của chúng. Theo một số phương án, thuốc điều trị bổ sung là ZMapp, mAB114, REGEN-EB3, và tổ hợp của chúng.

[00207] Theo một số phương án, thuốc điều trị bổ sung là thuốc điều trị HCV. Theo một số phương án, thuốc điều trị bổ sung là chất ức chế polymerase HCV. Ví dụ: theo một số phương án, thuốc điều trị bổ sung được chọn từ nhóm bao gồm sofosbuvir, GS-6620, PSI-938, ribavirin, tegobuvir, radalbuvir, MK-0608, và tổ hợp của chúng. Theo một số phương án, thuốc điều trị bổ sung là chất ức chế protease HCV. Ví dụ: theo một số phương án, thuốc điều trị bổ sung được chọn từ nhóm bao gồm như GS-9256, vedroprevir, voxilaprevir, và tổ hợp của chúng.

[00208] Theo một số phương án, thuốc điều trị bổ sung là chất ức chế NS5A. Ví dụ: theo một số phương án, thuốc điều trị bổ sung được chọn từ nhóm bao gồm ledipasvir, velpatasvir, và tổ hợp của chúng.

[00209] Theo một số phương án, thuốc điều trị bổ sung là thuốc kháng HBV. Ví dụ: theo một số phương án, thuốc điều trị bổ sung là tenofovir disoproxil fumarate và

emtricitabine, hoặc tổ hợp của chúng. Ví dụ về các loại thuốc kháng HBV bổ sung bao gồm nhưng không giới hạn ở alpha-hydroxytropolon, amdoxovir, antroquinonol, beta-hydroxycytosin nucleosit, ARB-199, CCC-0975, ccc-R08, elvucitabin, ezetimib, cyclosporin A, gentiopicrin (gentiopicrosit), HH-003, hepalatit, JNJ-56136379, nitazoxanit, birinapant, NJK14047, NOV-205 (molixan, BAM-205), oligotit, mivotilat, feron, GST-HG-131, levamisol, Ka Shu Ning, alloferon, WS-007, Y-101 (Ti Fen Tai), rSIFN-co, PEG-IIFNm, KW-3, BP-Inter-014, axit oleanolic, HepB-nRNA, cTP-5 (rTP-5), HSK-II-2, HEISCO-106-1, HEISCO-106, Hepbarna, IBPB-006IA, Hepuyinfen, DasKloster 0014-01, ISA-204, Jiangantai (Ganxikang), MIV-210, OB-AI-004, PF-06, picrosit, DasKloster-0039, hepulantai, IMB-2613, TCM-800B, glutathion được khử, RO-6864018, RG-7834, QL-007sofosbuvir, ledipasvir, UB-551, và ZH-2N, và các hợp chất được đề xuất trong US20150210682, (Roche), US 2016/0122344 (Roche), WO2015173164, WO2016023877, US2015252057A (Roche), WO16128335A1 (Roche), WO16120186A1 (Roche), US2016237090A (Roche), WO16107833A1 (Roche), WO16107832A1 (Roche), US2016176899A (Roche), WO16102438A1 (Roche), WO16012470A1 (Roche), US2016220586A (Roche), và US2015031687A (Roche). Theo một số phương án, thuốc điều trị bổ sung là chất ức chế polymerase HBV. Ví dụ về các chất ức chế polymeraza DNA của HBV bao gồm, nhưng không giới hạn ở, adefovir (EMTRIVA®), emtricitabine (EMTRIVA®), tenofovir disoproxil fumarate (VIREAD®), tenofovir alafenamit, tenofovir, tenofovir disoproxil, tenofovir alafenamit fumarate, tenofovir alafenamit hemifumarate, tenofovir dipivoxil, tenofovir dipivoxil fumarate, tenofovir octađexyloxyetyl este, CMX-157, tenofovir exalidex, besifovir, entecavir (BARACLUDE®), entecavir maleate, telbivudine (TYZEKA®), filocilovir, pradefovir, clevudine, ribavirin, lamivudine (EPIVIR-HBV®), phosphazit, famciclovir, fusolin, metacavir, SNC-019754, FMCA, AGX-1009, AR-II-04-26, HIP-1302, tenofovir disoproxil aspartat, tenofovir disoproxil orotate, và HS-10234. Theo một số phương án, thuốc điều trị bổ sung là chất ức chế capsid HBV.

[00210] Theo một số phương án, thuốc điều trị bổ sung là thuốc điều trị HIV. Theo một số phương án, thuốc điều trị bổ sung được chọn từ nhóm bao gồm chất ức chế protease HIV, chất ức chế integrase HIV, chất ức chế xâm nhập, chất ức chế phiên mã ngược nucleoside của HIV, chất ức chế phiên mã ngược không phải nucleoside của HIV, chất tương tự nucleoside phosphonate không vòng, và tổ hợp của chúng.

[00211] Theo một số phương án, thuốc điều trị bổ sung được chọn từ nhóm bao gồm chất ức chế protease HIV, chất ức chế phiên mã ngược không phải nucleoside hoặc không phải nucleotide của HIV, chất ức chế phiên mã ngược nucleoside hoặc nucleotide của HIV, chất ức chế integrase HIV, chất ức chế HIV integrase không có vị trí xúc tác (hoặc thể dị hợp), chất ức chế xâm nhập HIV, chất ức chế sự trưởng thành của HIV, chất điều hòa miễn dịch, chất điều trị miễn dịch, liên hợp thuốc kháng thể, chất chỉnh sửa gen, trình chỉnh sửa gen (chẳng hạn như CRISPR/Cas9, nuclease ngón tay kẽm, nuclease hướng về, nuclease tổng hợp, TALEN), và các liệu pháp tế bào (chẳng hạn như liệu pháp tế bào T thụ thể kháng nguyên dạng khảm, CAR-T, và liệu pháp thụ thể tế bào T được kiến tạo, TCR-T, liệu pháp tế bào T tự thân).

[00212] Theo một số phương án, thuốc điều trị bổ sung được chọn từ nhóm bao gồm các loại thuốc kết hợp sử dụng cho HIV, các loại thuốc khác để điều trị HIV, chất ức chế HIV protease, chất ức chế enzym phiên mã ngược HIV, chất ức chế HIV integrase, chất ức chế HIV integrase không có vị trí xúc tác (hoặc thể dị hợp), chất ức chế xâm nhập (dung hợp) HIV, chất ức chế sự trưởng thành của HIV, tác nhân đảo ngược độ trễ, chất ức chế protein vỏ, liệu pháp dựa trên miễn dịch, chất ức chế PI3K, kháng thể HIV, và các kháng thể đặc hiệu kép, và các protein trị liệu "giống kháng thể", và tổ hợp của chúng.

[00213] Theo một số phương án, thuốc điều trị bổ sung là thuốc kết hợp sử dụng cho HIV. Ví dụ về các loại thuốc kết hợp sử dụng cho HIV bao gồm nhưng không giới hạn ở ATRIPLA® (efavirenz, tenofovir disoproxil fumarate, và emtricitabine); BIKTARVY® (bictegravir, emtricitabine, và tenofovir alafenamide); COMPLERA® (EVIPLERA®; rilpivirine, tenofovir disoproxil fumarate và emtricitabine); STRIBILD® (elvitegravir, cobicistat, tenofovir disoproxil fumarate và emtricitabine); TRUVADA® (tenofovir disoproxil fumarate và emtricitabine; TDF+FTC); DESCOVY® (tenofovir alafenamit và emtricitabin); ODEFSEY® (tenofovir alafenamide, emtricitabine và rilpivirine); GENVOYA® (tenofovir alafenamit, emtricitabin, cobicistat và elvitegravir); SYMTUZA® (darunavir, tenofovir alafenamide hemifumarate, emtricitabine,
và cobicistat); SYMFI™ (efavirenz, lamivudine và tenofovir disoproxil fumarate); CIMDU™ (lamivudine và tenofovir disoproxil fumarate); tenofovir và lamivudine; tenofovir alafenamide và emtricitabine; tenofovir

alafenamide hemifumarate và emtricitabine; tenofovir alafenamide hemifumarate, emtricitabine, và rilpivirine; tenofovir alafenamide hemifumarate, emtricitabine, cobicistat, và elvitegravir; COMBIVIR® (zidovudine và lamivudine; AZT+3TC); EPZICOM® (LIVEXA®; abacavir sulfate và lamivudine; ABC+3TC); KALETRA® (ALUVIA®; lopinavir và ritonavir); TRIUMEQ® (dolutegravir, abacavir, và lamivudine); TRIZIVIR® (abacavir sulfate, zidovudine và lamivudine; ABC+AZT+3TC); atazanavir và cobicistat; atazanavir sulfate và cobicistat; atazanavir sulfate và ritonavir; darunavir và cobicistat; dolutegravir và rilpivirine; dolutegravir và rilpivirine hyđroclorua; dolutegravir, abacavir sulfate và lamivudine; lamivudine, nevirapine và zidovudine; raltegravir và lamivudine; doravirine, lamivudine và tenofovir disoproxil fumarate; doravirine, lamivudine và tenofovir disoproxil; dapivirine + levonorgestrel, dolutegravir + lamivudine, dolutegravir + emtricitabine + tenofovir alafenamide, elsulfavirine + emtricitabine + tenofovir disoproxil, lamivudine + abacavir + zidovudine, lamivudine + abacavir, lamivudine + tenofovir disoproxil fumarate, lamivudine + zidovudine + nevirapine, lopinavir + ritonavir, lopinavir + ritonavir + abacavir + lamivudine, lopinavir + ritonavir + zidovudine + lamivudine, tenofovir + lamivudine và tenofovir disoproxil fumarate + emtricitabine + rilpivirine hyđroclorua, lopinavir, ritonavir, zidovudine và lamivudine.

[00214] Theo một số phương án, thuốc điều trị bổ sung là chất ức chế protease HIV. Ví dụ: theo một số phương án, thuốc điều trị bổ sung được chọn từ nhóm bao gồm saquinavir, ritonavir, indinavir, nelfinavir, amprenavir, lopinavir, atazanavir, fosamprenavir, darunavir, tipranavir, cobicistat, ASC-09, AEBL-2, MK-8718, GS-9500, GS-1156, và tổ hợp của chúng. Ví dụ: theo một số phương án, thuốc điều trị bổ sung được chọn từ nhóm bao gồm saquinavir, ritonavir, indinavir, nelfinavir, amprenavir, lopinavir, atazanavir, fosamprenavir, darunavir, tipranavir, cobicistat. Theo một số phương án, thuốc điều trị bổ sung được chọn từ nhóm bao gồm amprenavir, atazanavir, brecanavir, darunavir, fosamprenavir, fosamprenavir canxi, indinavir, indinavir sulfate, lopinavir, nelfinavir, nelfinavir mesylate, ritonavir, saquinavir, saquinavir mesylate, tipranavir, DG-17, TMB-657 (PPL-100), T-169, BL-008, MK-8122, TMB-607, TMC-310911, và tổ hợp của chúng.

[00215] Theo một số phương án, thuốc điều trị bổ sung là chất ức chế integrase HIV. Ví dụ: theo một số phương án, thuốc điều trị bổ sung được chọn từ nhóm bao gồm raltegravir, elvitegravir, dolutegravir, abacavir, lamivudine, bictegravir và tổ hợp của chúng. Theo một số phương án, thuốc điều trị bổ sung là bictegravir. Theo một số phương án, thuốc điều trị bổ sung được chọn từ nhóm bao gồm bictegravir, elvitegravir, curcumin, các dẫn xuất của curcumin, axit chicoric, các dẫn xuất của axit chicoric, axit 3,5-đicaffeoylquinic, các dẫn xuất của axit 3,5-đicaffeoylquinic, axit aurintricacboxylic, các dẫn xuất của axit aurintricacboxylic, phenetyl este của axit caffeic, các dẫn xuất của phenetyl este của axit caffeic, tyrphostin, các dẫn xuất của tyrphostin, quercetin, các dẫn xuất của quercetin, raltegravir, dolutegravir, JTK-351, bictegravir, AVX-15567, BMS-986197, cabotegravir (dạng tiêm có tác dụng kéo dài), dẫn xuất diketo quinolin-4-1, chất ức chế integrase-LEDGF, ledgin, M-522, M-532, NSC-310217, NSC-371056, NSC-48240, NSC-642710, NSC-699171, NSC-699172, NSC-699173, NSC-699174, axit stilbenedisulfonic, T-169, VM-3500, cabotegravir, và tổ hợp của chúng.

[00216] Theo một số phương án, thuốc điều trị bổ sung là chất ức chế xâm nhập HIV. Ví dụ: theo một số phương án, thuốc điều trị bổ sung được chọn từ nhóm bao gồm enfuvirtide, maraviroc, và tổ hợp của chúng. Các ví dụ khác về chất ức chế xâm nhập HIV bao gồm, nhưng không hạn chế ở, cenicriviroc, chất ức chế CCR5, chất ức chế gp41, chất ức chế sự gắn CD4, DS-003 (BMS-599793), chất ức chế gp120, và chất ức chế CXCR4. Các ví dụ về chất ức chế CCR5 bao gồm aplaviroc, vicriviroc, maraviroc, cenicriviroc, leronlimab (PRO-140), adaptavir (RAP-101), nifeviroc (TD-0232), kháng thể đặc hiệu kép kháng GP120/CD4 hoặc CCR5, B-07, MB-66, polypeptit C25P, TD-0680, và vMIP (Haimipu). Các ví dụ về chất ức chế CXCR4 bao gồm plerixafor, ALT-1188, N15 peptit, và vMIP (Haimipu).

[00217] Theo một số phương án, thuốc điều trị bổ sung là chất ức chế phiên mã ngược nucleoside HIV. Theo một số phương án, thuốc điều trị bổ sung là chất ức chế phiên mã ngược không phải nucleoside HIV. Theo một số phương án, thuốc điều trị bổ sung là chất tương tự nucleoside phosphonate không vòng. Theo một số phương án, thuốc điều trị bổ sung là chất ức chế capsid HIV.

[00218] Theo một số phương án, một hoặc nhiều thuốc điều trị bổ sung là chất ức chế phiên mã ngược nucleoside hoặc nucleotide của HIV. Ví dụ: thuốc điều trị bổ sung được chọn từ nhóm bao gồm adefovir, adefovir dipivoxil, azvudin, emtricitabin, tenofovir,

tenofovir alafenamit, tenofovir alafenamit fumarat, tenofovir alafenamit hemifumarat, tenofovir đisoproxil, tenofovir đisoproxil fumarat, tenofofvir đisoproxil hemifumarat, VIDEX® và VIDEX EC® (didanosin, ddl), abacavir, abacavir sunfat, alovudin, apricitabin, censavudin, didanosin, elvucitabin, festinavir, fosalvudin tidoxil, CMX-157, dapivirin, doravirin, etravirin, OCR-5753, tenofovir đisoproxil orotat, fozivudin tidoxil, islatravir, lamivudin, phosphazid, stavudin, zalcitabin, zidovudin, rovafovir etalafenamit (GS-9131), GS-9148, MK-8504, MK-8591, MK-858, VM-2500, KP-1461, và tổ hợp của chúng.

[00219] Trong một số phương án, thuốc điều trị bổ sung là chất ức chế phiên mã ngược không phải nucleoside hoặc không phải nucleotide của HIV. Ví dụ: chất bổ sung được chọn từ nhóm bao gồm dapivirine, delavirdine, delavirdine mesylate, doravirine, efavirenz, etravirine, lentinan, MK-8583, nevirapine, rilpivirine, TMC-278LA, ACC-007, AIC-292, KM-023, PC-1005, elsulfavirine rilp (VM-1500), và tổ hợp của chúng.

[00220] Theo một số phương án, thuốc điều trị bổ sung được chọn từ ATRIPLA® (efavirenz, tenofovir disoproxil fumarate, và emtricitabine); COMPLERA® (EVIPLERA®; rilpivirine, tenofovir disoproxil fumarate và emtricitabine); STRIBILD® (elvitegravir, cobicistat, tenofovir disoproxil fumarate và emtricitabine); TRUVADA® (tenofovir disoproxil fumarate và emtricitabine; TDF +FTC); DESCOVY® (tenofovir alafenamit và emtricitabin); ODEFSEY® (tenofovir alafenamide, emtricitabine và rilpivirine); GENVOYA® (tenofovir alafenamit, emtricitabin, cobicistat và elvitegravir); adefovir; adefovir dipivoxil; cobicistat; emtricitabin; tenofovir; tenofovir đisoproxil; tenofovir đisoproxil fumarat; tenofovir alafenamit; tenofovir alafenamide hemifumarate; TRIUMEQ® (dolutegravir, abacavir, và lamivudine); dolutegravir, abacavir sulfate và lamivudine; raltegravir; raltegravir và lamivudine; maraviroc; enfuvirtit; ALUVIA® (KALETRA®; lopinavir và ritonavir); COMBIVIR® (zidovudine và lamivudine; AZT+3TC); EPZICOM® (LIVEXA®; abacavir sulfate và lamivudine; ABC+3TC); TRIZIVIR® (abacavir sulfate, zidovudine và lamivudine; ABC+AZT+3TC); rilpivirine; rilpivirine hyđroclorua; atazanavir sulfate và cobicistat; atazanavir và cobicistat; darunavir và cobicistat; atazanavir; atazanavir sunfat; dolutegravir; elvitegravir; ritonavir; atazanavir sulfate và ritonavir; đarunavir;

lamivudin; prolastin; fosamprenavir; canxi osamprenavir efavirenz; etravirin; nelfinavir; nelfinavir mesylat; interferon; didanosine; stavudin; indinavir; indinavir sunfat; tenofovir và lamivudine; zidovudin; nevirapin; saquinavir; saquinavir mesylat; aldesleukin; zalcitabin; tipranavir; amprenavir; delavirdin; delavirdin mesylat; Radha-108 (receptol); lamivudine và tenofovir disoproxil fumarate; efavirenz, lamivudine và tenofovir disoproxil fumarate; phosphazid; lamivudine, nevirapine và zidovudine; abacavir; và abacavir sulfate.

[00221] Theo một số phương án, thuốc điều trị bổ sung được chọn từ nhóm bao gồm colistin, valrubicin, icatibant, bepotastine, epirubicin, epoprosetnol, vapreotide, aprepitant, caspofungin, perphenazine, atazanavir, efavirenz, ritonavir, acyclovir, ganciclovir, penciclovir, prulifloxacin, bictegravir, nelfinavir, tegobuvi, nelfinavir, praziquantel, pitavastatin, perampanel, eszopiclone và zopiclone.

[00222] Theo một số phương án, thuốc điều trị bổ cung là chất ức chế tyrosine kinase Bruton (BTK, AGMX1, AT, ATK, BPK, IGHD3, IMD1, PSCTK1, XLA; ID gen NCBI: 695). Ví dụ: theo một số phương án, thuốc điều trị bổ sung được chọn từ nhóm bao gồm (S)-6-amino-9-(1-(but-2-ynoyl)pyrolidin-3-yl)-7-(4-phenoxyphenyl)-7H-purin-8(9H)-on, acalabrutinib (ACP-196), BGB-3111, CB988, HM71224, ibrutinib (Imbruvica), M-2951 (evobrutinib), M7583, tirabrutinib (ONO-4059), PRN-1008, spebrutinib (CC-292), TAK-020, vecabrutinib, ARQ-531, SHR-1459, DTRMWXHS-12, TAS-5315, AZD6738, calquence, danvatirsen, và tổ hợp của chúng. Theo một số phương án, thuốc điều trị bổ sung được chọn từ nhóm bao gồm tirabrutinib, ibrutinib, acalabrutinib, và tổ hợp của chúng. Theo một số phương án, thuốc điều trị bổ sung được chọn từ nhóm bao gồm tirabrutinib, ibrutinib, và tổ hợp của chúng. Theo một số phương án, thuốc điều trị bổ sung là tyrphostin A9 (A9).

[00223] Theo một số phương án, thuốc điều trị bổ sung là chất ức chế KRAS. Ví dụ: theo một số phương án, thuốc điều trị bổ sung được chọn từ nhóm bao gồm AMG-510, COTI-219, MRTX-1257, ARS-3248, ARS-853, WDB-178, BI-3406, BI-1701963, ARS-1620 (G12C), SML-8-73- 1 (G12C), hợp chất 3144 (G12D), Kobe0065/2602 (Ras GTP), RT11, MRTX-849 (G12C) và K-Ras (G12D)-peptit ức chế chọn lọc, bao gồm KRpep-2 (Ac-RRCPLYISYDPVCRR-NH2), KRpep-2d (Ac-RRRRCPLYISYDPVCRRRR-NH2), và tổ hợp của chúng.

[00224] Theo một số phương án, thuốc điều trị bổ sung là chất ức chế proteasome. Ví dụ: theo một số phương án, thuốc điều trị bổ sung được chọn từ nhóm bao gồm ixazomib, carfilzomib, marizomib, bortezomib và tổ hợp của chúng. theo một số phương án, thuốc điều trị bổ sung là carfilzomib.

[00225] Theo một số phương án, thuốc điều trị bổ sung là vắc xin. Ví dụ: theo một số phương án, thuốc điều trị bổ sung là vắc xin DNA, vắc xin ARN, vắc xin sống làm suy yếu độc lực, vắc xin điều trị, vắc xin dự phòng, vắc xin chứa protein, hoặc tổ hợp của chúng. Theo một số phương án, thuốc điều trị bổ sung là mRNA-1273. Theo một số phương án, thuốc điều trị bổ sung là INO-4800 hoặc INO-4700. Theo một số phương án, thuốc điều trị bổ sung là vắc xin RSV sống làm suy yếu độc lực MEDI-559, kháng thể đơn dòng của người REGN2222 chống lại RSV, palivizumab, globulin miễn dịch vi rút hợp bào hô hấp, tiêm tĩnh mạch [RSV-IGIV], và tổ hợp của chúng. Theo một số phương án, thuốc điều trị bổ sung là vắc xin HBV, ví dụ như pediarix, engerix-B và recombivax HB. Theo một số phương án, thuốc điều trị bổ sung là vắc xin VZV, ví dụ như zostavax và varivax. Theo một số phương án, thuốc điều trị bổ sung là vắc xin HPV, ví dụ như cervarix, gardasil 9, và gardasil. Theo một số phương án, thuốc điều trị bổ sung là vắc xin vi rút cúm. Ví dụ: (i) vắc xin đơn hóa trị trị bệnh cúm A (ví dụ vắc xin đơn hóa trị trị vi rút cúm A [H5N1] và vắc xin đơn hóa trị trị vi rút cúm A [H1N1] 2009), (ii) vắc xin đơn hóa trị trị vi rút cúm A và B (ví dụ: Afluria, Agriflu, Fluad, Fluarix, Flublok, Flucelvax, FluLaval, Fluvirin và Fluzone), và (iii) vắc xin hóa trị bốn trị vi rút cúm A và B (FluMist, Fluarix, Fluzone và FluLaval). Theo một số phương án, thuốc điều trị bổ sung là vắc xin adenovirus ở người (ví dụ: vắc xin Adenovirus Loại 4 và Loại 7, sống, đường uống). Theo một số phương án, thuốc điều trị bổ sung là vắc xin vi rút rota (ví dụ: Rotarix đối với loại huyết thanh vi rút rota G1, G3, G4, hoặc G9 và RotaTeq đối với loại huyết thanh vi rút rota G1, G2, G3 hoặc G4). Theo một số phương án, thuốc điều trị bổ sung là vắc xin vi rút viêm gan A (ví dụ: Havrix và Vaqta). Theo một số phương án, thuốc điều trị bổ sung là vắc xin vi rút polio (ví dụ: Kinrix, Quadracel và Ipol). Theo một số phương án, thuốc điều trị bổ sung là vắc xin vi rút sốt vàng (ví dụ: YF-Vax). Theo một số phương án, thuốc điều trị bổ sung là vắc xin vi rút viêm não Nhật Bản (ví dụ: Ixiaro và JE-Vax). Theo một số phương án, thuốc điều trị bổ sung là vắc xin sởi (ví dụ: MMR II và ProQuad). Theo một số phương án, thuốc điều trị bổ sung là vắc xin quai bị (ví dụ: MMR II và ProQuad). Theo một số phương án, thuốc điều trị bổ sung

là vắc xin rubella (ví dụ: MMR II và ProQuad). Theo một số phương án, thuốc điều trị bổ sung là vắc xin varicella (ví dụ: ProQuad). Theo một số phương án, thuốc điều trị bổ sung là vắc xin bệnh dại (ví dụ: Imovax và RabAvert). Theo một số phương án, thuốc điều trị bổ sung là vắc xin vi rút variola (bệnh đậu mùa) (ACAM2000). Theo một số phương án, thuốc điều trị bổ sung là vắc xin vi rút viêm gan E (HEV) (ví dụ: HEV239). Theo một số phương án, thuốc điều trị bổ sung là vắc xin 2019-nCov.

[00226] Theo một số phương án, thuốc điều trị bổ sung là kháng thể, ví dụ: kháng thể đơn dòng. Ví dụ: thuốc điều trị bổ sung là kháng thể chống lại 2019-nCov được chọn từ nhóm bao gồm kháng thể Regeneron, Kháng thể Wuxi, Kháng thể Công nghệ Sinh học Vir, kháng thể nhắm mục tiêu protein gai SARS-CoV-2, kháng thể có thể trung hòa SARS -CoV-2 (kháng thể trung hòa SARS-CoV-2), và tổ hợp của chúng. Theo một số phương án, thuốc điều trị bổ sung là kháng thể kháng SARS CoV CR-3022. Theo một số phương án, thuốc điều trị bổ sung là kháng thể aPD-1.

[00227] Theo một số phương án, thuốc điều trị bổ sung là tiêm protein có nguồn gốc từ gen cytokine tái tổ hợp.

[00228] Theo một số phương án, thuốc điều trị bổ sung là chất ức chế polymerase. Theo một số phương án, thuốc điều trị bổ sung là chất ức chế polymerase DNA. Ví dụ: theo một số phương án, thuốc điều trị bổ sung là cidofovir. Theo một số phương án, thuốc điều trị bổ sung là chất ức chế polymerase RNA. Ví dụ: theo một số phương án, thuốc điều trị bổ sung được chọn từ nhóm bao gồm ribavirin, favipiravir, lamivudine, pimodivir và tổ hợp của chúng.

[00229] Theo một số phương án, thuốc điều trị bổ sung được chọn từ nhóm bao gồm lopinavir, ritonavir, interferon-alpha-2b, ritonavir, arbidol, hydroxychloroquine, darunavir và cobicistat, abidol hyđroclorua, oseltamivir, litonavir, emtricitabine, tenofovir alafenamide fumarate, baloxavir marboxil, ruxolitinib, và tổ hợp của chúng.

[00230] Theo một số phương án, thuốc điều trị bổ sung được chọn từ nhóm bao gồm chất tương tự aristeromycin 6' được flo hóa, chất tương tự acyclovir fleximer, disulfiram, chất tương tự thiopurine, ASC09F, GC376, GC813, dẫn xuất phenylisoserine, chất tương tự chất ức chế neuroiminidase, dẫn xuất pyrithiobac, bananin và dẫn xuất 5-hydroxychromone, SSYA10-001, griffithsin, HR2P-M1, HR2P-M2, P21S10, Dihydrotanshinone E-64-C và E-64-D, OC43-HR2P, MERS-5HB, 229E-HR1P, 229E-HR2P, resveratrol, dẫn xuất 1-thia-4-azaspiro[4.5] decan-3-one,

gemcitabine hydroclorua, loperamide, interferon tái tổ hợp, cyclosporin A, alisporivir, imatinib mesylate, dasatinib, selumetinib, trametinib, rapamycin, saracatinib, chlorpromazine, triflupromazine, fluphenazine, thiethylperazine, promethazine, chất ức chế cyclophilin, K11777, camostat, k22, dẫn xuất teicoplanin, dẫn xuất amin benzen dị vòng N30, axit mycophenolic, silvestrol, và tổ hợp của chúng.

[00231] Theo một số phương án, thuốc điều trị bổ sung là kháng thể. Theo một số phương án, thuốc điều trị bổ sung là kháng thể liên kết với vi rút corona, ví dụ: kháng thể liên kết với SARS hoặc MERS. Theo một số phương án, thuốc điều trị bổ sung là kháng thể vi rút 2019-nCoV.

[00232] Các chế phẩm của sáng chế cũng được sử dụng kết hợp với các thành phần hoạt tính khác. Để điều trị nhiễm vi rút 2019-nCoV, tốt hơn là thuốc điều trị hoạt tính khác có hoạt tính kháng nhiễm vi rút corona, ví dụ: nhiễm vi rút 2019-nCoV. Các hợp chất và chế phẩm theo sáng chế này cũng nhằm mục đích sử dụng cho việc chăm sóc chung cho bệnh nhân bị nhiễm vi rút 2019-nCoV, bao gồm dịch truyền (bao gồm dung dịch muối dextrozơ và Ringer's lactat) và chất dinh dưỡng, kháng sinh (bao gồm kháng sinh metronidazol và cephalosporin, như là ceftriaxon và cefuroxim) và/hoặc dự phòng kháng nấm, thuốc hạ sốt và giảm đau, thuốc chống nôn (như là metoclopramit) và/hoặc thuốc chống tiêu chảy, chất bổ sung vitamin và khoáng chất (bao gồm cả Vitamin K và kẽm sulfat), chất kháng viêm (như là ibuprofen hoặc steroid), corticosteroid như methylprednisolone, thuốc điều hòa miễn dịch (*ví dụ*: interferon), các chất kháng vi-rút phân tử nhỏ hoặc sinh học khác nhắm mục tiêu 2019-nCoV (chẳng hạn như nhưng không giới hạn ở lopinavir/ritonavir, EIDD-1931, favipiravir, ribavirine, kháng thể trung hòa, v.v.), vắc xin, thuốc giảm đau, và thuốc điều trị các bệnh thông thường khác ở bệnh nhân, các tác nhân chống sốt rét (bao gồm artemether và liệu pháp kết hợp artesunate-lumefantrin), bệnh thương hàn (bao gồm kháng sinh quinolon, như là ciprofloxacin, kháng sinh macrolid, như là azithromycin, kháng sinh cephalosporin, như là ceftriaxon, hoặc aminopenicillin, như là ampicillin), hoặc shigellosis. Theo một số phương án, thuốc điều trị bổ sung là dihydroartemisinin/piperaquine.

[00233] Theo một số phương án, thuốc điều trị bổ sung là chất điều hòa miễn dịch. Các ví dụ về liệu pháp dựa trên miễn dịch bao gồm chất điều hòa thụ thể giống toll như tlr1, tlr2, tlr3, tlr4, tlr5, tlr6, tlr7, tlr8, tlr9, tlr10, tlr11, tlr12, và tlr13; chất điều hòa protein chết tế bào theo lập trình 1 (Pd-1); chất điều hòa phối tử chết theo lập trình 1 (Pd-L1);

chất điều hòa IL-15; DermaVir; interleukin-7; plaquenil (hydroxycloroquin); proleukin (aldesleukin, IL-2); interferon alfa; interferon alfa-2b; interferon alfa-n3; interferon alfa được peg hóa; interferon gamma; hydroxyure; mycophenolat mofetil (MPA) và dẫn xuất este của nó mycophenolat mofetil (MMF); ribavirin; polyme polyetylenimin (PEI); gepon; IL-12; WF-10; VGV-1; MOR-22; BMS-936559; CYT-107, interleukin-15/protein dung hợp Fc, AM-0015, ALT-803, NIZ-985, NKTR-255, NKTR-262, NKTR-214, normferon, peginterferon alfa-2a, peginterferon alfa-2b, interleukin-15 tái tổ hợp, Xmab-24306, RPI-MN, chất điều hòa STING, chất điều hòa RIG-I, chất điều hòa NOD2, SB-9200, và IR-103. Theo một số phương án, thuốc điều trị bổ sung là fingolimod, leflunomide, hoặc tổ hợp của chúng. Theo một số phương án, thuốc điều trị bổ sung là thalidomide.

[00234] Theo một số phương án, thuốc điều trị bổ sung là chất ức chế IL-6, ví dụ như tocilizumab, sarilumab, hoặc tổ hợp của chúng.

[00235] Theo một số phương án, thuốc điều trị bổ sung là chất ức chế kháng TNF. Ví dụ: thuốc điều trị bổ sung là adalimumab, etanercept, golimumab, infliximab, hoặc tổ hợp của chúng.

[00236] Theo một số phương án, thuốc điều trị bổ sung là chất ức chế JAK, ví dụ: thuốc điều trị bổ sung là baricitinib, filgotinib, olumiant, hoặc tổ hợp của chúng.

[00237] Theo một số phương án, thuốc điều trị bổ sung là chất ức chế viêm, ví dụ như pirfenidone.

[00238] Theo một số phương án, thuốc điều trị bổ sung là kháng sinh cho bệnh viêm phổi do vi khuẩn thứ phát. Ví dụ: thuốc điều trị bổ sung là kháng sinh macrolide (ví dụ: azithromycin, clarithromycin và *mycoplasma pneumoniae*), fluoroquinolone (ví dụ: ciprofloxacin và levofloxacin), tetracycline (ví dụ: doxycycline và tetracycline), hoặc tổ hợp của chúng.

[00239] Theo một số phương án, hợp chất đề xuất trong tài liệu này được sử dụng kết hợp với tiêu chuẩn chăm sóc bệnh viêm phổi (*xem* ví dụ: Hướng dẫn về bệnh viêm phổi cộng đồng ở trẻ em, CID 2011:53 (ngày 1 tháng 10)). Điều trị viêm phổi thường bao gồm việc chữa khỏi bệnh lây nhiễm và phòng ngừa các biến chứng. Điều trị đặc hiệu sẽ phụ thuộc vào một số yếu tố, bao gồm loại và mức độ nghiêm trọng của bệnh viêm phổi, tuổi tác và sức khỏe chung của cá nhân. Các phương án tùy chọn bao gồm: (i) kháng sinh, (ii) thuốc ho và (iii) thuốc hạ sốt/giảm đau (ví dụ như aspirin, ibuprofen (Advil,

Motrin IB, và các loại khác) và acetaminophen (Tylenol, và các loại khác)). Theo một số phương án, thuốc điều trị bổ sung là thuốc chống ho bromhexine.

[00240] Theo một số phương án, hợp chất đề xuất trong tài liệu này được sử dụng kết hợp với globulin miễn dịch từ bệnh nhân COVID-19 đã được chữa khỏi. Theo một số phương án, hợp chất đề xuất trong tài liệu này được sử dụng kết hợp với truyền huyết tương. Theo một số phương án, hợp chất đề xuất trong tài liệu này được sử dụng kết hợp với tế bào gốc.

[00241] Theo một số phương án, thuốc điều trị bổ sung là chất chủ vận TLR. Các ví dụ về chất chủ vận TLR bao gồm nhưng không giới hạn ở vesatolimod (GS-9620), GS-986, IR-103, lefitolimod, tilsotolimod, rintatolimod, DSP-0509, AL-034, G-100, cobitolimod, AST-008, motolimod, GSK-1795091, GSK-2245035, VTX-1463, GS-9688, LHC-165, BDB-001, RG-7854, telratolimod.RO-7020531.

[00242] Theo một số phương án, thuốc điều trị bổ sung được chọn từ nhóm bao gồm bortezomid, flurazepam, ponatinib, sorafenib, paramethasone, clocortolone, flucloxacillin, sertindole, clevidipine, atorvastatin, cinolazepam, clofazimine, fosaprepitant, và tổ hợp của chúng.

[00243] Theo một số phương án, thuốc điều trị bổ sung là carrimycin, suramin, triazavirin, dipyridamole, bevacizumab, meplazumab, GD31 (rhizobium), chất ức chế viêm NLRP hoặc α-ketoamine. Theo một số phương án, thuốc điều trị bổ sung là enzym chuyển đổi angiotensin tái tổ hợp ở người 2 (rhACE2). Theo một số phương án, thuốc điều trị bổ sung là protein gây viêm đại thực bào của vi rút (vMIP).

[00244] Theo một số phương án, thuốc điều trị bổ sung liệu pháp kháng viroporin. Ví dụ: thuốc điều trị bổ sung là BIT-314 hoặc BIT-225. Theo một số phương án, thuốc điều trị bổ sung là chất ức chế protein E của vi rút corona. Ví dụ: thuốc điều trị bổ sung là BIT-009. Các ví dụ khác về các thuốc điều trị bổ sung bao gồm những chất được mô tả trong WO-2004112687, WO-2006135978, WO-2018145148 và WO-2009018609.

[00245] Cũng có thể kết hợp bất kỳ hợp chất nào theo sáng chế với một hoặc nhiều thuốc điều trị hoạt tính bổ sung ở dạng bào chế đơn vị để sử dụng đồng thời hoặc theo trình tự cho bệnh nhân. Liệu pháp kết hợp có thể được sử dụng làm phác đồ đồng thời hoặc theo trình tự. Khi được sử dụng tuần tự, sự kết hợp có thể được sử dụng trong hai hoặc nhiều lần sử dụng.

[00246] Việc sử dụng đồng thời hợp chất theo sáng chế với một hoặc nhiều thuốc điều trị hoạt tính khác thường dùng để chỉ việc sử dụng đồng thời hoặc theo trình tự hợp chất theo sáng chế và một hoặc nhiều thuốc điều trị hoạt tính khác, sao cho lượng có hiệu quả điều trị của hợp chất theo sáng chế và một hoặc nhiều thuốc điều trị hoạt tính khác đều có mặt trong cơ thể của bệnh nhân.

[00247] "Đồng sử dụng" bao gồm việc sử dụng liều đơn vị của hợp chất theo sáng chế trước hoặc sau khi sử dụng liều đơn vị của một hoặc nhiều thuốc điều trị hoạt tính khác, ví dụ: sử dụng hợp chất theo sáng chế trong vòng vài giây, vài phút hoặc vài giờ khi sử dụng một hoặc nhiều thuốc điều trị hoạt tính khác. Ví dụ: theo một số phương án, liều đơn vị của hợp chất theo sáng chế được sử dụng trước tiên, sau đó sử dụng liều đơn vị của một hoặc nhiều thuốc điều trị hoạt tính khác trong vòng vài giây hoặc vài phút. Ngoài ra, liều đơn vị của một hoặc nhiều thuốc điều trị khác có thể được sử dụng trước tiên, sau đó sử dụng liều đơn vị của hợp chất theo sáng chế trong vòng vài giây hoặc vài phút. Trong một số trường hợp, có thể mong muốn sử dụng một liều đơn vị của hợp chất theo sáng chế trước tiên, sau đó, sau khoảng thời gian vài giờ (ví dụ: 1-12 giờ), sử dụng một liều đơn vị của một hoặc nhiều thuốc điều trị hoạt tính khác. Trong các trường hợp khác, có thể mong muốn sử dụng một liều đơn vị của một hoặc nhiều thuốc điều trị hoạt tính khác trước tiên, sau đó, sau một khoảng thời gian vài giờ (ví dụ: 1-12 giờ), sử dụng một liều đơn vị của hợp chất theo sáng chế.

[00248] Liệu pháp kết hợp có thể cung cấp "hợp lực" và "có tính hợp lực", tức là tác dụng đạt được khi các thành phần hoạt tính được sử dụng cùng với nhau lớn hơn tổng tác dụng do sử dụng các hợp chất riêng biệt. Tác dụng hợp lực có thể đạt được khi các thành phần hoạt tính: (1) được đồng bào chế và sử dụng hoặc phân phối đồng thời trong một chế phẩm kết hợp; (2) phân phối xen kẽ hoặc song song dưới dạng các chế phẩm riêng biệt; hoặc (3) bằng một số phác đồ khác. Khi được phân phối trong liệu pháp xen kẽ, tác dụng hợp lực có thể đạt được khi các hợp chất được sử dụng hoặc phân phối theo trình tự, ví dụ như trong viên nén, viên thuốc hoặc viên nang riêng biệt, hoặc bằng các lần tiêm khác nhau trong ống tiêm riêng biệt. Nói chung, trong liệu pháp xen kẽ, liều lượng hiệu quả của mỗi thành phần hoạt chất được sử dụng theo trình tự, tức là theo thứ tự, trong khi trong liệu pháp kết hợp, liều lượng hiệu quả của hai hoặc nhiều thành phần hoạt tính được sử dụng cùng nhau. Tác dụng hợp lực kháng vi rút biểu thị tác dụng

kháng vi rút lớn hơn tác dụng cộng gộp thuần túy được dự đoán của các hợp chất riêng lẻ trong kết hợp.

1. Liệu pháp kết hợp để điều trị *Pneumoviridae*

[00249] Các hợp chất được đề xuất trong tài liêu này cũng được sử dụng kết hợp với các thuốc điều trị hoạt tính khác. Để điều trị nhiễm virut *Pneumoviridae*, tốt hơn là, chất điều trị tích cực khác có hoạt tính chống lại bệnh nhiễm virut *Pneumoviridae*, đặc biệt là nhiễm virut hợp bào hô hấp và/hoặc nhiễm metapneumovirut. Ví dụ không giới hạn về các chất điều trị tích cực khác này có hoạt tính chống lại RSV là ribavirin, palivizumab, motavizumab, RSV-IGIV (RespiGam®), MEDI-557, A-60444 (còn được gọi là RSV604), MDT-637, BMS-433771, ALN-RSV0, ALX-0171 và hỗn hợp của chúng. Các ví dụ không giới hạn khác về các chất điều trị tích cực khác có hoạt tính chống lây nhiễm virut hợp bào hô hấp bao gồm các chất ức chế protein F của virut hợp bào hô hấp, chẳng hạn như AK-0529; RV-521, ALX-0171, JNJ-53718678, BTA-585, và presatovir; chất ức chế RNA polymeraza, như là lumicitabin và ALS-8112; kháng thể kháng protein G của RSV, như là mAb kháng protein G; chất ức chế sao chép của virut, như là nitazoxanid.

[00250] Theo một số phương án, chất điều trị tích cực khác có thể là vacxin để điều trị hoặc phòng ngừa RSV, bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở MVA-BN RSV, RSV-F, MEDI-8897, JNJ-64400141, DPX-RSV, SynGEM, GSK -3389245A, GSK-300389-1A, vacxin RSV-MEDI deltaM2-2, VRC-RSVRGP084-00VP, Ad35-RSV-FA2, Ad26-RSV-FA2 và vacxin tiểu đơn vị glycoprotein dung hợp RSV.

[00251] Các ví dụ không giới hạn về các chất điều trị tích cực khác có hoạt tính chống lại bệnh nhiễm metapneumovirut bao gồm các chất điều hòa sialidaza như DAS-181; chất ức chế RNA polymeraza, như là ALS-8112; và các kháng thể để điều trị bệnh nhiễm Metapneumovirut, như là EV-046113.

[00252] Theo một số phương án, chất điều trị tích cực khác có thể là vacxin để điều trị hoặc phòng ngừa lây nhiễm metapneumovirut, bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở, vacxin mARN-1653 và rHMPV-Pa.

2. Liệu pháp kết hợp để điều trị *Picornaviridae*

[00253] Các hợp chất được đề xuất trong tài liêu này cũng được sử dụng kết hợp với các thuốc điều trị hoạt tính khác. Để điều trị bệnh nhiễm virut *Picornaviridae*, tốt hơn là, chất điều trị tích cực khác có hoạt tính chống lại bệnh nhiễm virut *Picornaviridae*,

đặc biệt là nhiễm virut Enterovirut. Ví dụ không giới hạn về các chất điều trị tích cực khác này là các chất ức chế liên kết capsid như pleconaril, BTA-798 (vapendavir) và các hợp chất khác được bộc lộ bởi Wu, và cộng sự (US 7,078,403) và Watson (US 7,166,604); protein sialidaza dung hợp như là DAS-181; chất ức chế protein capsid VP1 như là VVX-003 và AZN-001; chất ức chế proteaza của virut như CW-33; chất ức chế phosphatidylinositol 4 kinaza beta như GSK-480 và GSK-533; kháng thể kháng EV71.

[00254] Theo một số phương án, chất điều trị tích cực khác có thể là vacxin để điều trị hoặc phòng ngừa lây nhiễm virut *Picornaviridae*, bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở, vacxin EV71, TAK-021, và vacxin dựa tên EV-D68 adenovectơ.

3. Liệu pháp kết hợp sử dụng điều trị viêm đường hô hấp

[00255] Nhiều bệnh lây nhiễm của vi rút Pneumoviridae và Picornaviridae là bệnh viêm đường hô hấp. Do đó, các thuốc điều trị hoạt tính bổ sung được sử dụng để điều trị các triệu chứng hô hấp và di chứng do lây nhiễm có thể được sử dụng kết hợp với các hợp chất như được đề xuất trong bản mô tả này. Các chất điều trị bổ sung tốt hơn là được sử dụng bằng đường uống hoặc bằng cách hít trực tiếp. Ví dụ: các thuốc điều trị bổ sung được ưu tiên khác kết hợp với các hợp chất được đề xuất trong bản mô tả này để điều trị viêm đường hô hấp do vi rút bao gồm, nhưng không giới hạn ở, thuốc giãn phế quản và corticosteroid.

Glucocorticoid

[00256] Glucocorticoid, được giới thiệu lần đầu tiên như một liệu pháp điều trị bệnh hen suyễn vào năm 1950 (Carryer, Journal of Allergy, 21, 282-287, 1950), vẫn là liệu pháp mạnh nhất và hiệu quả nhất quán đối với bệnh này, mặc dù cơ chế hoạt động của chúng vẫn chưa được khám phá đầy đủ. (Morris, J. Allergy Clin. Immunol., 75 (1 Pt) 1-13, 1985). Thật không may, các liệu pháp glucocorticoid theo đường uống có liên quan đến các tác dụng phụ không mong muốn nghiêm trọng như béo phì, tăng huyết áp, tăng nhãn áp, không dung nạp glucozơ, gia tăng hình thành đục thủy tinh thể, mất khoáng xương và ảnh hưởng tâm lý, tất cả đều làm hạn chế việc sử dụng chúng làm tác nhân điều trị lâu dài (Goodman và Gilman, 10th edition, 2001). Giải pháp cho các tác dụng phụ toàn thân là cung cấp thuốc steroid trực tiếp đến vị trí viêm nhiễm. Corticosteroid dạng hít (ICS) đã được phát triển để làm giảm thiểu tác dụng phụ nghiêm trọng của steroid theo đường uống. Các ví dụ không giới hạn về corticosteroid có thể được sử dụng kết hợp với các hợp chất được đề xuất trong bản mô tả này là dexamethason,

dexamethason natri phosphat, flometholon, flometholon axetat, loteprednol, loteprednol etabonat, hydrocortison, prednisolon, fludrocortison, triamcinolon, triamcinolon axetonid, betamethason, beclomethason diproprionat, metylprednisolon, fluocinolon, fluocinolon axetonid, flunisolid, flocortin-21-butylat, flumethason, flumetason pivalat, budesonid, halobetasol propionat, mometason furoat, fluticason, AZD-7594, ciclesonid; hoặc muối dược dụng của chúng.

Chất kháng viêm

[00257] Các chất kháng viêm khác hoạt động thông qua các cơ chế kháng viêm theo từng đợt cũng hữu ích như các tác nhân điều trị bổ sung kết hợp với các hợp chất được đề xuất trong bản mô tả này để điều trị viêm đường hô hấp do virut. Áp dụng "chất điều hòa truyền tín hiệu kháng viêm" (được đề cập trong bản mô tả này là AISTM), như chất ức chế phosphodiestease (ví dụ: PDE-4, PDE-5, hoặc PDE-7 đặc hiệu), chất ức chế yếu tố phiên mã (ví dụ: ngăn chặn NFκB thông qua ức chế IKK), hoặc chất ức chế kinase (ví dụ: ngăn chặn P38 MAP, JNK, PI3K, EGFR hoặc Syk) là một cách tiếp cận hợp lý để kìm hãm viêm do các phân tử nhỏ này hướng đích đến một số lượng hạn chế các con đường nội bào phổ biến - những con đường truyền tín hiệu này là điểm quan trọng cho biện pháp can thiệp điều trị kháng viêm (xem đánh giá bởi P.J. Barnes, 2006). Các tác nhân trị liệu bổ sung không giới hạn này bao gồm: axit 5-(2,4-diflo-phenoxy)-1-isobutyl-1H-indazol-6-carboxylic (2-dimetylamino-etyl)-amit (chất ức chế P38 Map kinazaARRY-797); 3-xyclopropylmetoxy-N-(3,5-diclo-pyridin-4-yl)-4-diflormetoxy-benzamit (chất ức chế PDE-4 Roflumilast); 4-[2-(3-xyclopentyloxy-4-metoxyphenyl)-2-phenyl-etyl]-pyridin (chất ức chế PDE-4 CDP-840); N-(3,5-dichlo-4-pyridinyl)-4-(diflometoxy)-8-[(metylsulfonyl)amino]-1-dibenzofurancarboxamit (chất ức chế PDE-4 Oglemilast); N-(3,5-diclo-pyridin-4-yl)-2-[1-(4-flobenzyl)-5-hydroxy-1H-indol-3-yl]-2-oxo-axetamit (chất ức chế PDE-4 AWD 12-281); axit 8-metoxy-2-triflometyl-quinolin-5-carboxylic (3,5-diclo-1-oxy-pyridin-4-yl)-amit (chất ức chế PDE-4 Sch 351591); 4-[5-(4-flophenyl)-2-(4-metansulfinyl-phenyl)-1H-imidazol-4-yl]-pyridin (chất ức chế P38 SB-203850); 4-[4-(4-flo-phenyl)-1-(3-phenyl-propyl)-5-pyridin-4-yl-1H-imidazol-2-yl]-but-3-yn-1-ol (chất ức chế P38 RWJ-67657); tiền dược chất axit 4-xyano-4-(3-xyclopentyloxy-4-metoxy-phenyl)-xyclohexancarboxylic 2-dietylamino-etyl (2-dietyl-etyl este của Cilomilast, chất ức chế PDE-4); (3-clo-4-flophenyl)-[7-metoxy-6-(3-morpholin-4-yl-propoxy)-quinazolin-4-yl]-amin (Gefitinib, chất ức chế

EGFR); và 4-(4-mtyl-piperazin-1-ylmetyl)-N-[4-metyl-3-(4-pyridin-3-yl-pyrimidin-2-ylamino)-phenyl]-benzamit (Imatinib, chất ức chế EGFR).

Thuốc giãn phế quản chất chủ vận thụ thể adrenalin β2

[00258] Các dạng kết hợp bao gồm thuốc giãn phế quản chất chủ vận thụ thể adrenalin β2 dạng hít như formoterol, albuterol hoặc salmeterol với các hợp chất được đề xuất trong bản mô tả này cũng là các dạng kết hợp thích hợp, nhưng không hạn chế, có hiệu quả trong điều trị các bệnh nhiễm virut đường hô hấp.

[00259] Các dạng kết hợp bao gồm thuốc giãn phế quản chất chủ vận thụ thể adrenalin β2 dạng hít như formoterol hoặc salmeterol với ICS cũng được sử dụng để điều trị cả co thắt phế quản và viêm (Symbicort ® và Advair®, tương ứng). Các dạng kết hợp bao gồm các sự kết hợp ICS và chất chủ vận thụ thể adrenalin β2 cùng với các hợp chất được đề xuất trong bản mô tả này cũng là các dạng kết hợp thích hợp, nhưng không giới hạn, có hiệu quả trong việc điều trị bệnh nhiễm virut đường hô hấp.

[00260] Các ví dụ khác về các chất chủ vận thụ thể adrenalin beta 2 là bedoradrin, vilanterol, indacaterol, olodaterol, tulobuterol, formoterol, abediterol, salbutamol, arformoterol, levalbuterol, fenoterol, và TD-5471.

Chất kháng hoạt động axetylcholin

[00261] Để điều trị hoặc phòng ngừa co thắt phế quản phổi, chất kháng hoạt động axetylcholin có khả năng được sử dụng và do đó, có hiệu quả như là tác nhân điều trị bổ sung kết hợp với các hợp chất được đề xuất trong bản mô tả này để điều trị viêm đường hô hấp do virut. Chất kháng hoạt động axetylcholin này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các chất đối kháng của thụ thể muscarin (đặc biệt là phân nhóm M3) đã cho thấy hiệu quả điều trị ở người để kiểm soát điều tiết axetylcholin trong COPD (Witek, 1999); axit 1-{4-hydroxy-1-[3,3,3-tris-(4-flo-phenyl)-propionyl]-pyrolidin-2-carbonyl}-pyrolidin-2-carboxylic (1-metyl-piperidin-4-ylmetyl)-amit; 3-[3-(2-dietylamino-axetoxy)-2-phenyl-propionyloxy]-8-isopropyl-8-metyl-8-azonia-bixyclo[3.2.1]octan (Ipratropium-N,N-dietylglyxinat); axit 1-xyclohexyl-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-carboxylic 1-aza-bixyclo[2.2.2]oct-3-yl este (Solifenacin); axit 2-hydroxymetyl-4-metansulfinyl-2-phenyl-butyric 1-aza-bixyclo[2.2.2]oct-3-yl este (Revatropat); 2-{1-[2-(2,3-dihydro-benzofuran-5-yl)-etyl]-pyrolidin-3-yl}-2,2-diphenyl-axetamit (Darifenacin); 4-azepan-1-yl-2,2-diphenyl-butyramit (Buzepid); 7-[3-(2-dietylamino-axetoxy)-2-phenyl-propionyloxy]-9-etyl-9-metyl-3-oxa-9-azonia-

trixyclo[3.3.1.02,4]nonan (Oxitropi-N,N-dietylglyxinat); 7-[2-(2-dietylamino-axetoxy)-2,2-di-thiophen-2-yl-axetoxy]-9,9-dimetyl-3-oxa-9-azonia-trixyclo[3.3.1.02,4]nonane (Tiotropi-N,N-dietylglyxinat); axit dimetylamino-axetic 2-(3-diisopropylamino-1-phenyl-propyl)-4-metyl-phenyl este (Tolterodin-N,N-dimetylglyxinat); 3-[4,4-Bis-(4-flo-phenyl)-2-oxo-imidazolidin-1-yl]-1-metyl-1-(2-oxo-2-pyridin-2-yl-etyl)-pyrolidin; 1-[1-(3-flo-benzyl)-piperidin-4-yl]-4,4-bis-(4-flo-phenyl)-imidazolidin-2-on; 1-xyclooctyl-3-(3-metoxy-1-aza-bixyclo[2.2.2]oct-3-yl)-1-phenyl-prop-2-yn-1-ol; 3-[2-(2-dietylamino-axetoxy)-2,2-di-thiophen-2-yl-axetoxy]-1-(3-phenoxy-propyl)-1-azonia-bixyclo[2.2.2]octan (Aclidini-N,N-dietylglyzinat); hoặc axit (2-dietylamino-axetoxy)-di-thiophen-2-yl-axetic 1-metyl-1-(2-phenoxy-etyl)-piperidin-4-yl este; revefenacin, glycopyroni bromua, umeclidini bromua, tiotropi bromua, aclidini bromua, benxycloquidi bromua.

Chất nhầy

[00262] Các hợp chất được đề xuất trong bản mô tả này cũng có thể được kết hợp với các chất nhầy để điều trị cả lây nhiễm và triệu chứng viêm đường hô hấp. Một ví dụ không giới hạn của một chất nhầy là ambroxol. Tương tự như vậy, các hợp chất có thể được kết hợp với các chất long đờm để điều trị cả bệnh lây nhiễm và các triệu chứng của viêm đường hô hấp. Ví dụ không giới hạn về chất long đờm là guaifenesin.

[00263] Dung dịch muối ưu trương được son khí hóa được sử dụng để cải thiện sự thông đường thở nhỏ ngay lập tức và lâu dài ở bệnh nhân mắc bệnh phổi (Kuzik, *J. Pediatrics* 2007, 266). Do đó, các hợp chất được đề xuất trong bản mô tả này cũng có thể được kết hợp với dung dịch muối ưu trương được sol khí hóa đặc biệt là khi bị nhiễm vi rút với biến chứng viêm tiểu phế quản. Sự kết hợp các hợp chất được đề xuất trong tài liệu này với dung dịch muối ưu trương cũng có thể bao gồm tác nhân bổ sung bất kỳ được thảo luận ở trên. Theo một phương án, sử dụng dung dịch muối ưu trương được son khí hóa khoảng 3%.

4. Liệu pháp kết hợp để điều trị nhiễm vi rút Flaviviridae

[00264] Các hợp chất và các chế phẩm được đề xuất trong bản mô tả này cũng được sử dụng kết hợp với các chất điều trị tích cực khác. Để điều trị nhiễm vi rút *Flaviviridae*, tốt hơn là thuốc điều trị hoạt tính khác có hoạt tính kháng nhiễm vi rút *Flaviviridae*.

[00265] Để điều trị bệnh nhiễm vi rút dengue, các ví dụ không giới hạn của các thuốc điều trị hoạt tính khác là các chất điều hòa yếu tố tế bào chủ, như là GBV-006; fenretinit

ABX-220, BRM-211; chất ức chế alpha-glucosidaza 1, như là celgosivir; chất đối kháng yếu tố kích hoạt tiểu cầu (PAFR), như là modipafant; chất điều hòa cadherin-5/yếu tố Ia, như là FX-06; chất ức chế NS4B, như là JNJ-8359; chất điều hòa ghép nối ARN của virut, như là ABX-202; chất ức chế polymeraza NS5; chất ức chế proteaza NS3; và chất điều hòa TLR.

[00266] Trong một số phương án, chất điều trị tích cực khác có thể là vacxin để điều trị hoặc phòng ngừa sốt dengue, bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở, TetraVax-DV, Dengvaxia ®, DPIV-001, TAK-003, vacxin sốt dengue đã làm suy yếu độc lực, vacxin sốt dengue hóa trị bốn, vacxin ADN hóa trị bốn, rDEN2delta30-7169; và DENV-1 PIV.

5. Liệu pháp kết hợp để điều trị nhiễm *vi rút Filoviridae*

[00267] Các hợp chất được đề xuất trong tài liêu này cũng được sử dụng kết hợp với các thuốc điều trị hoạt tính khác. Để điều trị bệnh nhiễm virut *Filoviridae*, tốt hơn là, chất điều trị tích cực khác có hoạt tính chống lại bệnh nhiễm virut *Filoviridae*, cụ thể là nhiễm virut Marburg, virut Ebola và virut Cueva. Ví dụ không giới hạn về những chất điều trị tích cực khác này là: ribavirin, palivizumab, motavizumab, RSV-IGIV (RespiGam®), MEDI-557, A-60444, MDT-637, BMS-433771, amiodaron, dronedaron, verapamil, huyết tương giai đoạn hồi phục Ebola (ECP), TKM-100201, BCX4430 ((2S, 3S, 4R, 5R)-2-(4-amino-5H-pyrolo [3,2-d] pyrimidin-7-yl)-5-(hydroxymetyl) pyrolidin-3,4-diol), TKM-Ebola, T-705 monophosphat, T-705 diphosphat, T-705 triphosphat, FGI-106 (1-N, 7-N-bis [3- (dimetylamino) propyl]-3,9-dimetylquinolino[8,7-h]quinolon-1,7-diamin), rNAPc2, OS-2966, brincidofovir, remdesivir; chất ức chế RNA polymeraza như là galidesivir, favipiravir (còn được gọi là T-705 hoặc Avigan), JK-05; chất điều hòa yếu tố tế bào chủ, như là GMV-006; chất điều hòa cadherin-5/yếu tố Ia, như là FX-06; và các kháng thể để điều trị Ebola, như là REGN-3470-3471-3479 và ZMapp.

[00268] Các chất điều trị tích cực không giới hạn khác có hoạt tính chống lại Ebola bao gồm chất ức chế alpha-glucosidaza 1, chất ức chế cathepsin B, chất đối kháng CD29, chất ức chế nonintegrin bắt giữa ICAM-3 có đuôi gai 1, chất đối kháng thụ thể estrogen, chất điều hòa kháng nguyên HLA lớp II của chất đối kháng yếu tố VII, chất điều hòa yếu tố tế bào chủ, phối tử Interferon alpha, chất ức chế glucosidaza alpha AB trung tính, chất ức chế protein niemann-Pick C1, chất ức chế nucleoprotein, chất ức chế đồng yếu tố polymeraza VP35, chất ức chế serin proteaza, chất ức chế yếu tố mô, chất chủ vận

TLR-3, chất ức chế glycoprotein vỏ virut, và chất ức chế sự xâm nhập của virut Ebola (chất ức chế NPC1).

[00269] Theo một số phương án, chất điều trị tích cực khác có thể là vacxin để điều trị hoặc phòng ngừa Ebola, bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở VRC-EBOADC076-00-VP, vacxin Ebola dựa trên adenovirut, rVSV-EBOV, rVSVN4CT1-EBOVGP, phác đồ MVA-BN Filo + Ad26-ZEBOV, INO-4212, VRC-EBODNA023-00-VP, VRC-EBOADC069-00-VP, vacxin GamEvac-combi, vectơ SRC VB, vacxin HPIV3/EboGP, MVA-EBOZ, vacxin glycoprotein tái tổ hợp Ebola, vacxin Ebola dựa trên vectơ 5 adenovirut Vaxart, vacxin FiloVax, GOVX-E301, và GOVX-E302.

[00270] Các hợp chất được đề xuất trong bản mô tả này cũng có thể được sử dụng kết hợp với các phosphoramidat morpholino oligome (PMO), là các chất tương tự oligonucleotit đối nghĩa tổng hợp được thiết kế để can thiệp vào các quá trình dịch mã bằng cách tạo thành các song phân cặp bazơ với trình tự ARN đặc hiệu. Ví dụ về PMO bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở AVI-7287, AVI-7288, AVI-7537, AVI-7539, AVI-6002 và AVI-6003.

[00271] Các hợp chất được đề xuất trong bản mô tả này cũng nhằm mục đích sử dụng cho việc chăm sóc chung cho bệnh nhân bị nhiễm vi rút *Filoviridae*, bao gồm dịch truyền (bao gồm dung dịch muối dextrozơ và Ringer's lactat) và chất dinh dưỡng, kháng sinh (bao gồm kháng sinh metronidazol và cephalosporin, như là ceftriaxon và cefuroxim) và/hoặc dự phòng kháng nấm, thuốc hạ sốt và giảm đau, thuốc chống nôn (như là metoclopramit) và/hoặc thuốc chống tiêu chảy, chất bổ sung vitamin và khoáng chất (bao gồm cả Vitamin K và kẽm sulfat), chất kháng viêm (như là ibuprofen), thuốc giảm đau, và thuốc điều trị các bệnh thông thường khác ở bệnh nhân, các tác nhân chống sốt rét (bao gồm artemether và liệu pháp kết hợp artesunate-lumefantrin), bệnh thương hàn (bao gồm kháng sinh quinolon, như là ciprofloxacin, kháng sinh macrolid, như là azithromycin, kháng sinh cephalosporin, như là ceftriaxon, hoặc aminopenicillin, như là ampicillin), hoặc shigellosis.

IX. ĐIỀU CHẾ HỢP CHẤT

[00272] Theo một số phương án, sáng chế đề xuất các quy trình và chất trung gian hữu ích để điều chế các hợp chất được đề xuất trong tài liệu này hoặc các muối dược dụng của chúng.

[00273] Các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này có thể được tinh chế bằng phương tiện bất kỳ đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này, kể cả phương tiện sắc ký, chẳng hạn như sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC), sắc ký lớp mỏng điều chế, sắc ký cột nhanh và sắc ký trao đổi ion. Có thể sử dụng pha tĩnh thích hợp bất kỳ, bao gồm cả pha thông thường và pha đảo ngược cũng như nhựa ion. Tốt nhất là các hợp chất đề xuất được tinh chế thông qua sắc ký trên gel silica và/hoặc alumin.

[00274] Trong bất kỳ quá trình điều chế các hợp chất được đề xuất trong tài liệu này, có thể cần thiết và/hoặc cần phải bảo vệ các nhóm nhạy cảm hoặc dễ phản ứng trên phân tử bất kỳ có liên quan. Điều này có thể đạt được nhờ các nhóm bảo vệ thông thường như được mô tả trong các ấn bản chuẩn, như là T. W. Greene và P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis," 4th ed., Wiley, New York 2006. Các nhóm bảo vệ có thể được loại bỏ ở giai đoạn tiếp theo thuận tiện bằng cách sử dụng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này.

[00275] Các thực thể hóa học ví dụ hữu ích trong các phương pháp của các phương án bây giờ sẽ được mô tả với tham chiếu đến các sơ đồ tổng hợp minh họa cho việc điều chế tổng quát của chúng trong bản mô tả này và các ví dụ cụ thể sau đó. Người có trình độ trong ngành sẽ hiểu được rằng, để thu được các hợp chất khác nhau theo sáng chế, các nguyên liệu ban đầu có thể được lựa chọn một cách thích hợp để các nhóm thế mong muốn cuối cùng sẽ được đưa qua sơ đồ phản ứng có hoặc không có lớp bảo vệ thích hợp để thu được sản phẩm mong muốn. Ngoài ra, ở vị trí của nhóm thế mong muốn cuối cùng, có thể cần thiết hoặc cần phải sử dụng nhóm thích hợp có thể được đưa qua sơ đồ phản ứng và được thay thế thích hợp bằng nhóm thế mong muốn. Hơn nữa, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ hiểu được rằng các phép biến đổi được thể hiện trong các sơ đồ bên dưới có thể được thực hiện theo thứ tự bất kỳ tương thích với chức năng của các nhóm chức cụ thể.

[00276] Các phương pháp theo sáng chế thường đề xuất chất đồng phân đối quang hoặc chất đồng phân không đối quang cụ thể như sản phẩm mong muốn, mặc dù tính hóa lập thể của chất đồng phân đối quang hoặc chất đồng phân không đối quang không được xác định trong mọi trường hợp. Khi không xác định được tính hóa lập thể của tâm lập thể cụ thể trong chất đồng phân đối quang hoặc đồng phân không đối quang, thì hợp chất được rút ra mà không cho thấy bất kỳ tính hóa lập thể nào tại tâm lập thể cụ thể đó mặc dù về cơ bản hợp chất có thể là tinh khiết về mặt đối quang hoặc không đối quang.

[00277] Sự tổng hợp đại diện của các hợp chất theo sáng chế được mô tả trong các sơ đồ bên dưới và các ví dụ cụ thể sau đây.

Sơ đồ tổng hợp tổng quát

[00278] Sơ đồ phản ứng chung I, II và III được đề xuất dưới dạng các phương án khác của sáng chế và minh họa các phương pháp chung được sử dụng để điều chế những hợp chất nhất định theo sáng chế và có thể được sử dụng để điều chế các hợp chất bổ sung theo sáng chế. Mỗi biến thể (ví dụ: R^1, R^2, R^{3A}, R^{3B}, R^4 và R^5) của công thức (i) - (xiv) được định nghĩa trong tài liệu này.

[00279] Các hợp chất theo sáng chế này có thể được điều chế bằng cách sử dụng các phương pháp được đề xuất trong tài liệu này và sự cải biến thông thường của chúng, điều này sẽ được thể hiện rõ ràng đối với người có trình độ trong ngành dựa trên sáng chế và các phương pháp đã được biết đến rộng rãi trong lĩnh vực kỹ thuật này. Các phương pháp tổng hợp thông thường và được biết đến rộng rãi có thể được sử dụng ngoài những hướng dẫn trong tài liệu này. Quá trình tổng hợp các hợp chất điển hình được mô tả trong tài liệu này có thể được thực hiện như được mô tả trong các ví dụ sau. Nếu có, thuốc thử có thể được mua thương mại, *ví dụ*, từ Sigma Aldrich hoặc các nhà cung cấp hóa chất khác. Nói chung, các hợp chất được mô tả trong tài liệu này thường ổn định và có thể tách ra ở nhiệt độ và áp suất phòng. Các hợp chất được điều chế trong tài liệu này có thể được tinh chế bằng các phương pháp đã biết đối với người có trình độ bình thường trong lĩnh vực này đã biết, kể cả các phương pháp được mô tả trong tài liệu này. Người có trình độ trong ngành sẽ đánh giá cao khi axit (ví dụ như TFA) có mặt trong dung môi tinh chế, thì sản phẩm cuối cùng có thể được phân lập dưới dạng muối (ví dụ như muối TFA).

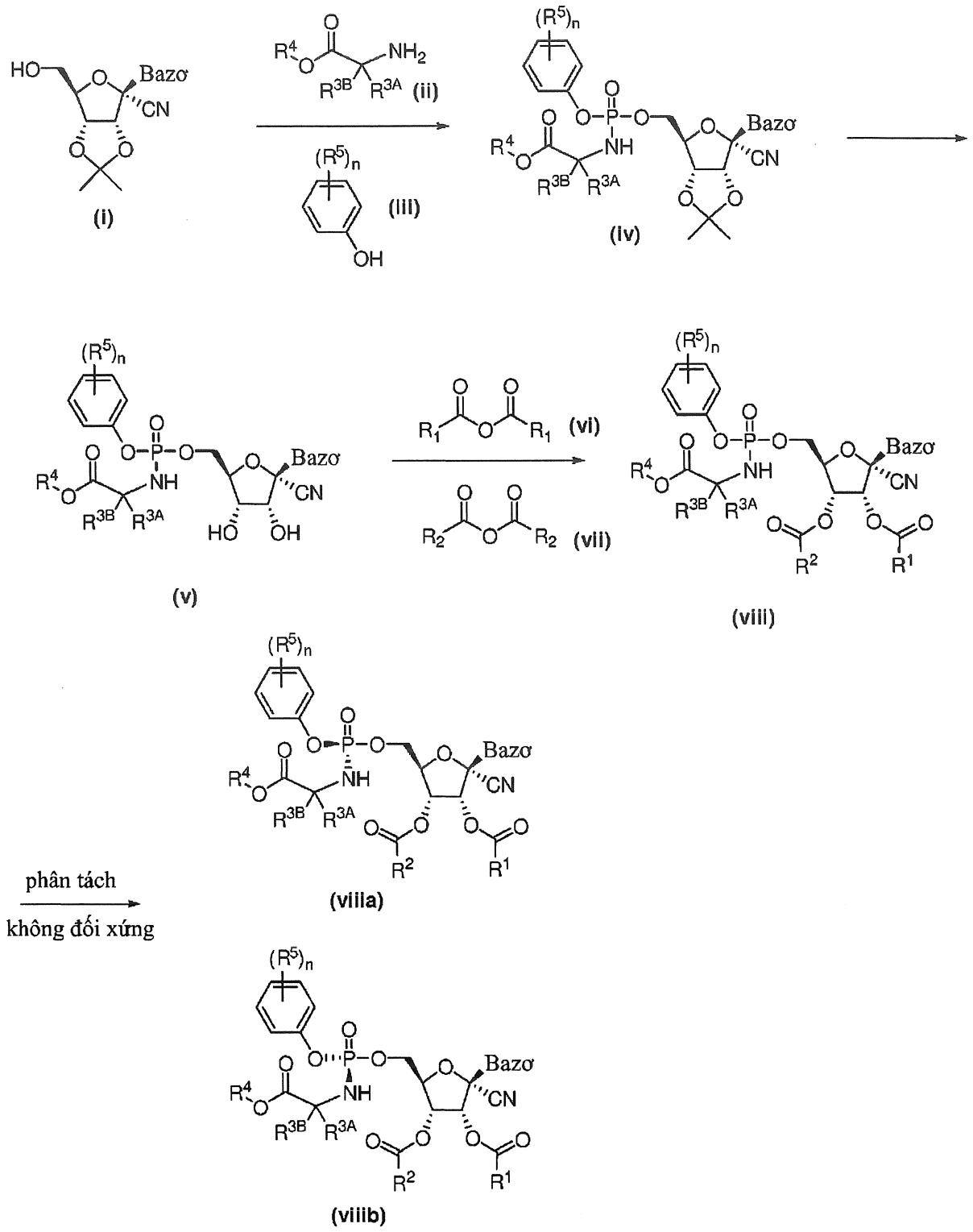
[00280] Các phương án điển hình của hợp chất được đề xuất trong tài liệu này có thể được tổng hợp bằng cách sử dụng sơ đồ phản ứng chung được mô tả bên dưới. Rõ ràng là đối với người có trình độ trong ngành dựa trên trong mô tả trong tài liệu này, các sơ đồ chung có thể được thay đổi bằng cách thay thế các nguyên liệu ban đầu bằng các nguyên liệu khác có cấu trúc tương tự để tạo ra các sản phẩm khác nhau tương ứng. Mô tả tổng hợp theo sau để đề xuất nhiều ví dụ về cách các nguyên liệu ban đầu có thể khác nhau để cung cấp các sản phẩm tương ứng. Đối với một sản phẩm mong muốn mà các nhóm thế được xác định, các nguyên liệu ban đầu cần thiết nói chung có thể được xác định bằng cách kiểm tra. Nguyên liệu ban đầu thường được lấy từ các nguồn thương mại

hoặc được tổng hợp bằng các phương pháp đã được công bố. Để tổng hợp các hợp chất theo các phương án được đề xuất trong sáng chế, việc kiểm tra cấu trúc của hợp chất được tổng hợp sẽ cung cấp thông tin nhận dạng của từng nhóm thế. Sự nhận dạng của sản phẩm cuối cùng nói chung sẽ thể hiện rõ sự nhận dạng của các nguyên liệu ban đầu cần thiết bằng quá trình kiểm tra đơn giản, với các ví dụ trình bày trong tài liệu này.

[00281] Thuật ngữ "dung môi", "dung môi hữu cơ trơ" hoặc "dung môi trơ" chỉ dung môi trơ trong điều kiện phản ứng được mô tả cùng với nó (bao gồm, ví dụ: benzen, toluen, acetonitrile, tetrahyđrofuran ("THF"), đimetylformamit ("DMF"), cloroform, metylen clorua (hoặc điclometan), đietyl ete, metanol, và các chất tương tự). Trừ khi có quy định ngược lại, dung môi được sử dụng trong các phản ứng theo sáng chế là dung môi hữu cơ trơ và phản ứng được thực hiện trong môi trường khí trơ, tốt nhất là nitơ hoặc argon.

Sơ đồ phản ứng I:

[00282] Ví dụ về các hợp chất có Công thức I, Công thức Ia và Công thức Ib có thể được điều chế bằng các phương pháp tương tự như Sơ đồ phản ứng I được trình bày dưới đây.



[00283] Phenol **(iii)** và phốt pho (V) oxyclorua được trộn khi có mặt bazơ (ví dụ: N, N-diisopropylethylamine) trong dung môi thích hợp (ví dụ: dichloromethane) ở nhiệt độ thích hợp (ví dụ: ở -78°C đến nhiệt độ phòng). Sau khi phản ứng, este axit amin tự nhiên hoặc không tự nhiên **(ii)** được thêm vào cùng với bazơ thích hợp ở nhiệt độ thích hợp (ví dụ: ở -78°C). Sau phản ứng, pentafluorophenol và một bazơ thích hợp được thêm

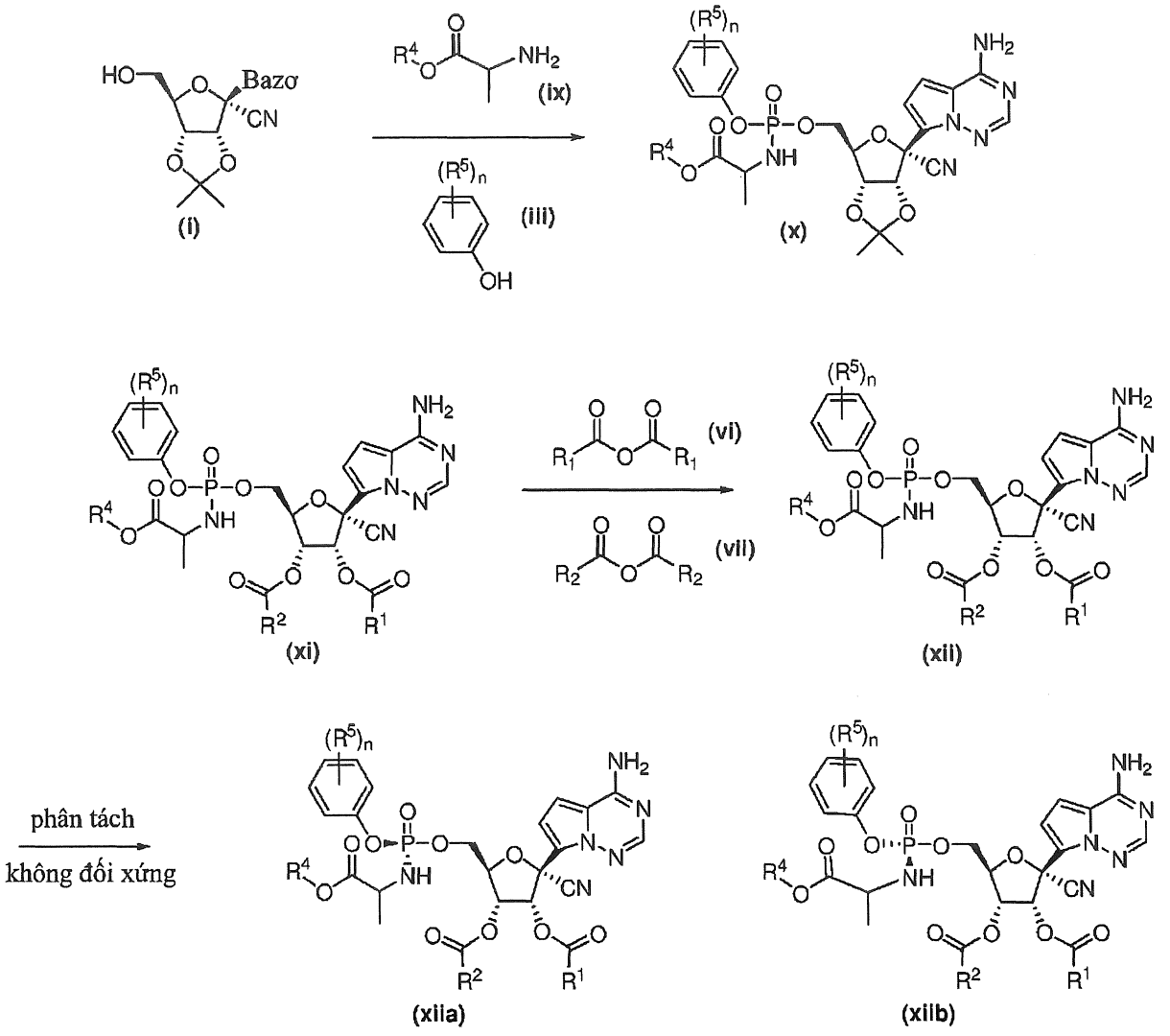
vào để tạo ra thuốc thử phosphoramidate. Ngoài ra, este axit amin tự nhiên hoặc không tự nhiên **(ii)** được phản ứng với phenyl dichlorophosphate khi có mặt bazơ thích hợp (ví dụ: triethylamine) ở nhiệt độ thích hợp (ví dụ -78°C đến nhiệt độ phòng). Sau khi phản ứng, pentfluorophenol cùng với một bazơ thích hợp được thêm vào để tạo thành thuốc thử phosphoramidate. Thuốc thử phosphoramidate có thể được tinh chế bằng bất kỳ phương pháp thích hợp nào, ví dụ như sắc ký (ví dụ: HPLC).

[00284] Nucleoside **(i)** được chuyển đổi thành **(iv)** bằng cách thêm thuốc thử phosphoramidate như mô tả ở trên vào **(i)** trong dung môi thích hợp (ví dụ: acetonitrile), sau đó thêm magie clorua và một bazơ (ví dụ: N,N-disisopropylamine). Phản ứng này được thực hiện ở bất kỳ nhiệt độ thích hợp nào (ví dụ ở 0°C đến nhiệt độ phòng). Chất trung gian **(iv)** sau đó được xử lý bằng axit, ví dụ như (HCl) để tạo nucleoside phosphoramidate **(v)**. Việc tách các đồng phân ở photpho có thể được thực hiện bằng phương pháp HPLC, HPLC không đối xứng hoặc các phương pháp thích hợp khác.

Chất trung gian **(v)** trong dung môi thích hợp (ví dụ: tetrahydrofuran), được xử lý bằng anhyđrit (ví dụ: anhyđrit isobutyric, anhyđrit axetic hoặc anhyđrit propionic và chất tương tự), khi có mặt bazơ thích hợp (ví dụ: 4-dimethylaminopyridine), để tạo thành hợp chất **(viii)**. Các phương pháp phù hợp, ví dụ như sắc ký không đối xứng, hoặc các phương pháp sắc ký khác, ví dụ như HPLC, sau đó có thể được sử dụng để phân lập các hợp chất **(viiia)** và **(viiib)**.

Sơ đồ phản ứng II:

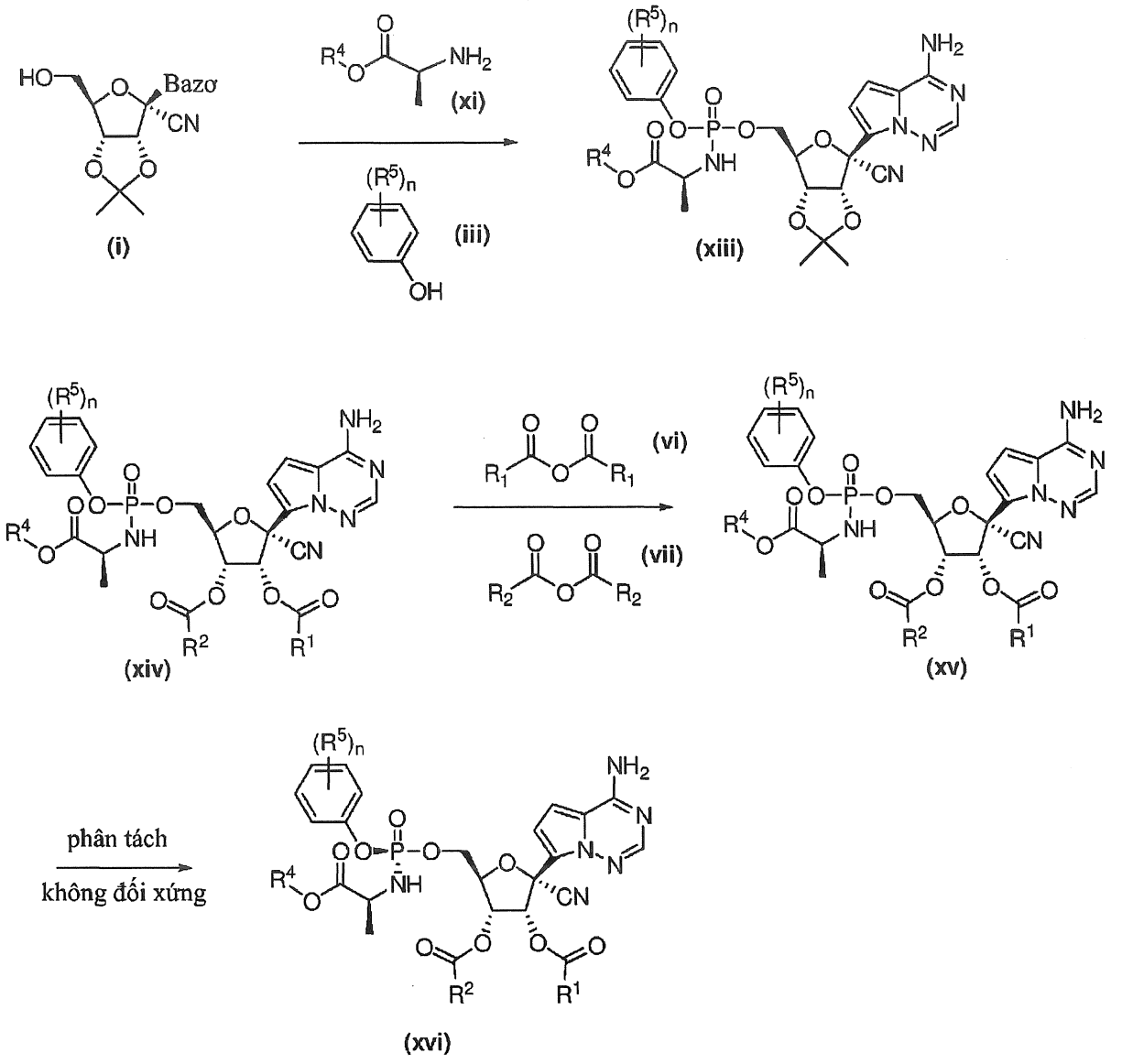
[00285] Ví dụ về các hợp chất có Công thức III, Công thức IIIa và Công thức IIIb có thể được điều chế bằng các phương pháp tương tự như Sơ đồ phản ứng II được trình bày dưới đây.



[00286] Sơ đồ phản ứng II tuân theo cùng một phương pháp chung theo mô tả dành cho Sơ đồ phản ứng 1, ngoại trừ este axit amin là este axit amin alanin *D* hoặc *L* hoặc hỗn hợp este axit amin alanin *D* hoặc *L*.

Sơ đồ phản ứng III:

[00287] Ví dụ về các hợp chất có Công thức IIIc có thể được điều chế bằng các phương pháp tương tự như Sơ đồ phản ứng III được trình bày dưới đây.



[00288] Sơ đồ tuân theo cùng một phương pháp chung theo mô tả dành cho Sơ đồ phản ứng I, ngoại trừ este axit amin là este axit amin alanin *L*.

X. VÍ DỤ

[00289] Các thực thể hóa học theo sáng chế lấy làm ví dụ được nêu trong các ví dụ cụ thể dưới đây. Người có kỹ năng trong ngành sẽ hiểu được rằng, để thu được các hợp chất khác nhau theo sáng chế, các nguyên liệu ban đầu có thể được lựa chọn một cách thích hợp để các nhóm thế mong muốn cuối cùng sẽ được đưa qua sơ đồ phản ứng có hoặc không có lớp bảo vệ thích hợp để thu được sản phẩm mong muốn. Ngoài ra, ở vị trí của nhóm thế mong muốn cuối cùng, có thể cần thiết hoặc cần phải sử dụng nhóm thích hợp có thể được đưa qua sơ đồ phản ứng và được thay thế thích hợp bằng nhóm thế mong muốn. Hơn nữa, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ

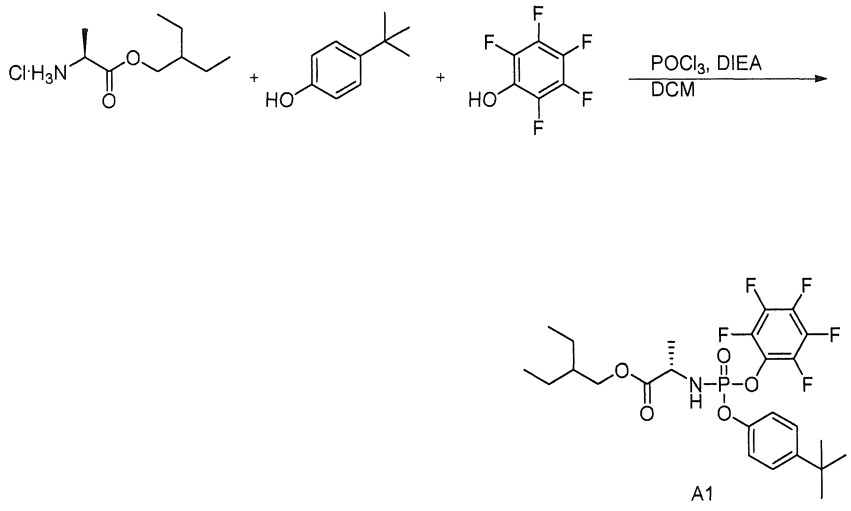
hiểu được rằng các phép biến đổi được thể hiện trong các sơ đồ bên dưới có thể được thực hiện theo thứ tự bất kỳ tương thích với chức năng của các nhóm chức cụ thể.

[00290] Các ví dụ được đưa ra trong tài liệu này mô tả quá trình tổng hợp các hợp chất được bộc lộ trong tài liệu này cũng như các chất trung gian được sử dụng để điều chế các hợp chất này. Cần phải hiểu rằng các bước riêng lẻ được mô tả ở đây có thể được kết hợp với nhau. Cũng cần phải hiểu rằng các lô hợp chất riêng biệt có thể được kết hợp và sau đó được thực hiện trong bước tổng hợp tiếp theo.

[00291] Trong phần mô tả sau đây về các ví dụ, các phương án cụ thể được mô tả. Các phương án này được mô tả đủ chi tiết để cho phép người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này thực hiện các phương án nhất định của sáng chế. Các phương án khác có thể được sử dụng và hợp lý và các thay đổi khác có thể được thực hiện mà không vượt ra khỏi phạm vi của sáng chế. Do đó, phần mô tả sau đây không nhằm giới hạn phạm vi của sáng chế.

<u>Chất trung gian:</u>

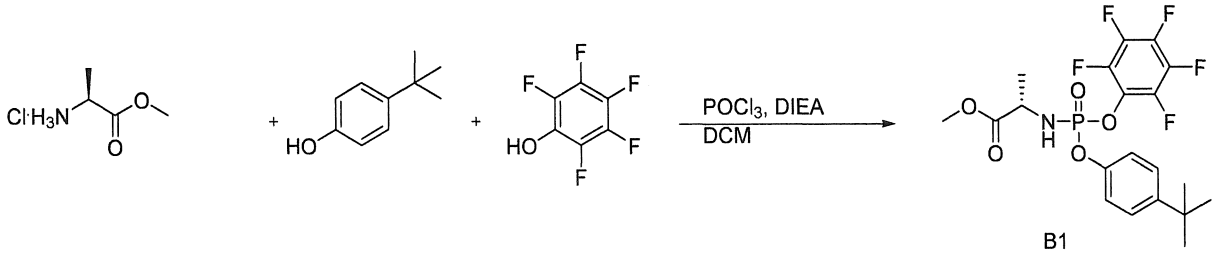
Chất trung gian A1: 2-Ethylbutyl (2*S*)-2-[[(4-tert-butylphenoxy)-(2,3,4,5,6-pentafluorophenoxy)phosphoryl]amino]propanoate



[00292] Dung dịch phốt pho (V) oxyclorua (5,00 g, 32,6 mmol) trong điclometan (80 mL) trong môi trường argon được thêm 4-*tert*-butylphenol (4,90 g, 32,6 mmol) ở -78°C. *N,N*-diisopropylethylamine (5,68 mL, 32,6 mmol) được thêm vào trong 5 phút. Sau 15 phút, phản ứng được để nóng đến 0°C. Sau 15 phút, phản ứng được làm nguội đến -78°C. 2-Ethylbutyl (2*S*)-2-aminopropanoate hydroclorua (6,84 g, 32,6 mmol) được

thêm vào. *N,N*-diisopropylethylamine (11,4 mL, 65,2 mmol) được thêm vào trong 5 phút. Sau 30 phút, 2,3,4,5,6-pentafluorophenol (6,0 g, 32,6 mmol) được thêm vào. *N,N*-diisopropylethylamine (5,68 mL, 32,6 mmol) được thêm vào trong 5 phút. Sau 15 phút, phản ứng được để nóng đến nhiệt độ phòng. Sau 30 phút, phản ứng được axit hóa bằng axit axetic (5 mL). Phản ứng được rửa bằng nước (50 mL). Các chất hữu cơ được làm khô bằng natri sulfate, lọc và cô đặc. Sản phẩm được tinh chế bằng sắc ký trên gel silica (ethyl acetate 0-20% trong hexane) để thu được chất trung gian A1. LCMS: MS *m/z* = 551,8 [M+1], t_R = 1,39 phút; Hệ thống LC: Agilent 1260 Infinity II HPLC; Hệ thống MS: G6124B Single Quad; Cột: Kinetix 2,6 u C18 100A, 50 mm x 2,1 mm; Dung môi: axetonitril với axit axetic 0,1%, nước với axit axetic 0,1%; Gradien: 0-1,00 phút acetonitrile 10% -100%, 1,00-1,35 phút acetonitrile 100%, 1,35-1,36 phút acetonitrile 100-10% ở 2 µL/phút. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (hỗn hợp đồng phần không đối quang 1:1) 7,44 – 7,39 (m, 2H), 7,22 – 7,11 (m, 2H), 6,96 – 6,81 (m, 1H), 4,09 – 3,91 (m, 3H), 1,54 – 1,40 (m, 1H), 1,36 – 1,22 (m, 16H), 0,90 – 0,77 (m, 6H). ^{31}P NMR (162 MHz, DMSO-d_6) δ 0,82 – 0,49 (m). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -153,93 – -154,64 (m, 2F), -160,57 – -161,18 (m, 1F), -163,37 – -163,90 (m, 2F).

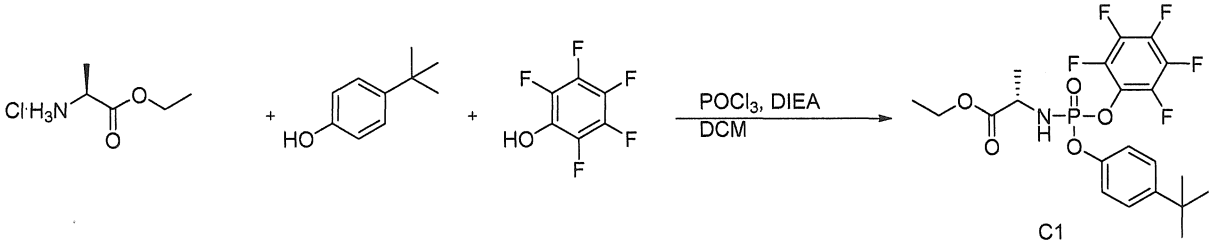
Chất trung gian B1. Methyl (2*S*)-2-[[(4-*tert*-butylphenoxy)-(2,3,4,5,6-pentafluorophenoxy)phosphoryl]amino]propanoate



[00293] Chất trung gian B1 được tạo ra theo cách tương tự như chất trung gian A1, ngoại trừ methyl (2*S*)-2-aminopropanoate hydroclorua được sử dụng thay cho 2-ethylbutyl (2*S*)-2-aminopropanoate hydroclorua. LCMS: MS *m/z* = 481,8 và 481,8 [M+1], t_R = 1,23 và 1,29 phút; Hệ thống LC: Agilent 1260 Infinity II HPLC; Hệ thống MS: G6124B Single Quad; Cột: Kinetix 2,6 u C18 100A, 50 mm x 2,1 mm; Dung môi: axetonitril với axit axetic 0,1%, nước với axit axetic 0,1%; Gradien: 0-1,00 phút acetonitrile 10% -100%, 1,00-1,35 phút acetonitrile 100%, 1,35-1,36 phút acetonitrile 100-10% ở 2 µL/phút. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (hỗn hợp đồng phân không đối

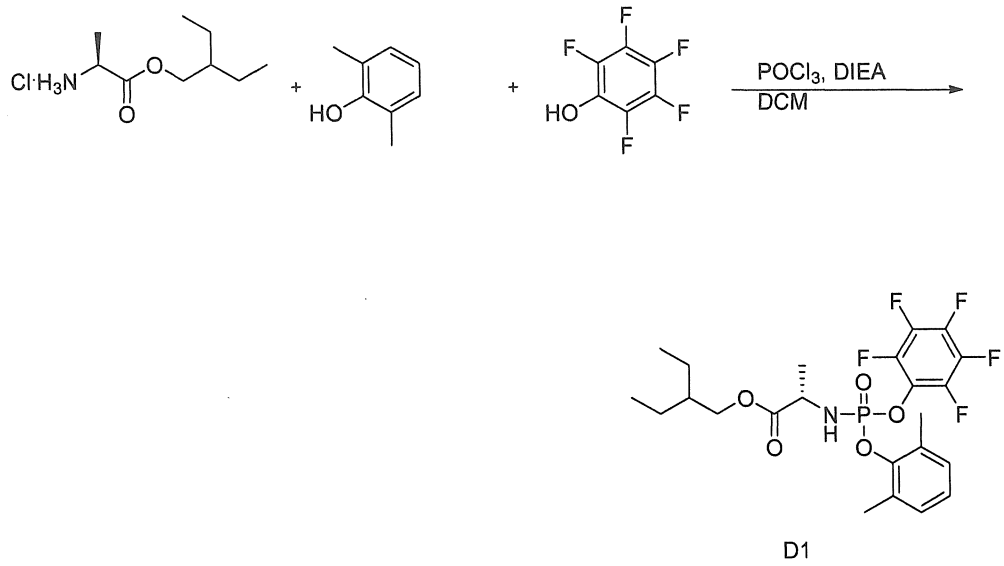
quang 1:1) 7,45 – 7,40 (m, 2H), 7,23 – 7,11 (m, 2H), 6,96 – 6,84 (m, 1H), 4,08 – 3,94 (m, 1H), 3,61 – 3,58 (m, 3H)1,34 – 1,23 (m, 12H). ^{31}P NMR (162 MHz, DMSO-d_6) δ 5,67 – -3,80 (m). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -154,04 – -154,40 (m, 2F), -160,57 – -160,99 (m, 1F), -163,41 – -163,87 (m, 2F).

Chất trung gian C1. Ethyl (2*S*)-2-[[(4-*tert*-butylphenoxy)-(2,3,4,5,6-pentafluorophenoxy)phosphoryl]amino]propanoate



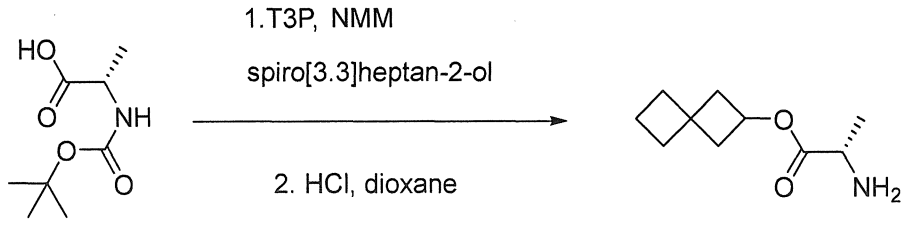
[00294] Chất trung gian C1 được tạo ra theo cách tương tự như chất trung gian A1, ngoại trừ ethyl (2*S*)-2-aminopropanoate hyđroclorua được sử dụng thay cho 2-ethylbutyl (2*S*)-2-aminopropanoate hyđroclorua. LCMS: MS *m/z* = 495,8 và 495,8 [M+1], t_R = 1,23 và 1,20 phút; Hệ thống LC: Agilent 1260 Infinity II HPLC; Hệ thống MS: G6124B Single Quad; Cột: Kinetix 2,6 u C18 100A, 50 mm x 2,1 mm; Dung môi: axetonitril với axit axetic 0,1%, nước với axit axetic 0,1%; Gradien: 0-1,00 phút acetonitrile 10% - 100%, 1,00-1,35 phút acetonitrile 100%, 1,35-1,36 phút acetonitrile 100-10% ở 2 µL/phút. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (hỗn hợp đồng phân không đối quang 1:1) 7,47 – 7,38 (m, 2H), 7,21 – 7,11 (m, 2H), 6,93 – 6,81 (m, 1H), 4,10 – 4,02 (m, 2H), 4,00 – 3,90 (m, 1H), 1,32 – 1,24 (m, 12H), 1,19 – 1,11 (m, 3H). ^{31}P NMR (162 MHz, DMSO-d_6) δ 0,98 – 0,49 (m). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -153,96 – -154,41 (m, 2F), -160,63 – -160,98 (m, 1F), -163,35 – -163,82 (m, 2F).

Chất trung gian D1. 2-Ethylbutyl (2*S*)-2-[[(2,6-dimethylphenoxy)-(2,3,4,5,6-pentafluorophenoxy)phosphoryl]amino]propanoate



[00295] Chất trung gian D1 được tạo ra theo cách tương tự như chất trung gian A1, ngoại trừ 2,6-dimetyl phenol được sử dụng thay cho 4-*tert*--butyl phenol (hiệu suất 43%). LCMS: MS *m/z* = 523,8 [M+1], t_R = 1,29 phút; Hệ thống LC: Agilent 1260 Infinity II HPLC; Hệ thống MS: G6124B Single Quad; Cột: Kinetix 2,6 u C18 100A, 50 mm x 2,1 mm; Dung môi: axetonitril với axit axetic 0,1%, nước với axit axetic 0,1%; Gradien: 0-1,00 phút acetonitrile 10% -100%, 1,00-1,35 phút acetonitrile 100%, 1,35-1,36 phút acetonitrile 100-10% ở 2 µL/phút. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ (hỗn hợp đồng phân không đối quang 1:1) 6,97 – 6,89 (m, 2H), 6,86 – 6,76 (m, 1H), 4,15 – 4,07 (m, 1H), 4,05 – 3,91 (m, 2H), 1,55 – 1,44 (m, 1H), 1,38 – 1,20 (m, 7H), 0,91 – 0,80 (m, 6H). ^{31}P NMR (162 MHz, DMSO-*d*6) δ -4,16 – -4,87 (m). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-*d*6) δ -163,11 – -163,56 (m, 2F), -166,91 – -167,32 (m, 2F), -175,35 – -176,22 (m, 1F).

<u>Chất trung gian E1. Spiro[3.3]heptan-2-yl L-alaninate</u> hyđroclorua

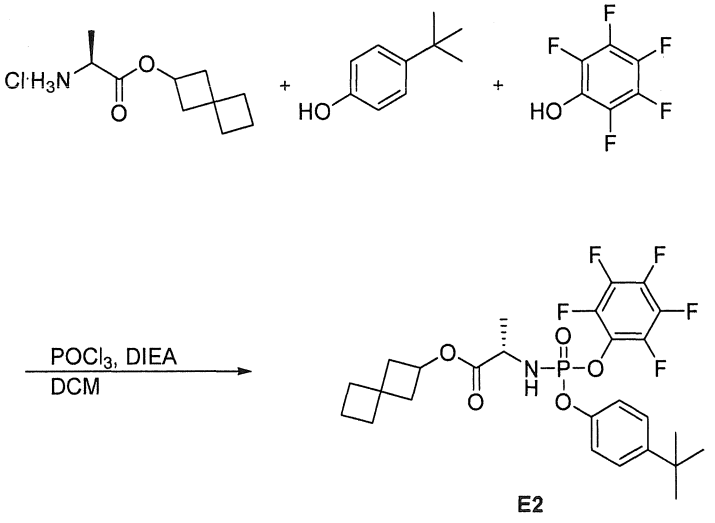


[00296] Dung dịch khuấy (*tert*-butoxycarbonyl)-*L*-alanine (2,5 g, 13,2 mmol) và spiro[3.3]heptan-2-ol (1,48 g, 13,2 mmol) trong điclometan khô (35 mL) được thêm *N*-

methylmorpholine (2,9 mL, 26,4 mmol), 4-(dimethylamino)pyridine (0,016 g, 0,13 mmol) và axit tri-propylphosphonic anhydrit mạch vòng (T3P, 10,3 g, 16,1 mmol, 50% trong ethyl acetate) ở 0°C trong môi trường argon. Hỗn hợp phản ứng sau đó được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rửa bằng nước (50 mL), rửa hai lần bằng dung dịch axit xitric 10% (2 x 40 mL), rửa hai lần bằng dung dịch natri bicarbonat bão hòa chứa nước (2 x 40 mL) và một lần bằng nước muối (50 mL), sấy khô qua natri sulfate, lọc qua lớp gel silica dày 3 cm, được rửa bằng điclometan bổ sung. Chất hữu cơ kết hợp được cô đặc trong môi trường áp suất giảm, đồng chưng cất bằng điclometan và sấy khô trong chân không cao qua đêm thu được hợp chất mong muốn theo đề mục. Phần cặn đã được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

[00297] Sau đó, phần cặn được hòa tan trong 10 mL HCl 4M trong 1,4-dioxan và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ, cô đặc dưới áp suất giảm và đồng chưng cất bằng toluen thu được sản phẩm được sấy khô trong chân không cao trong 1 giờ. Phần cặn đã được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. LCMS: MS *m/z* = 184,1 [M+1]

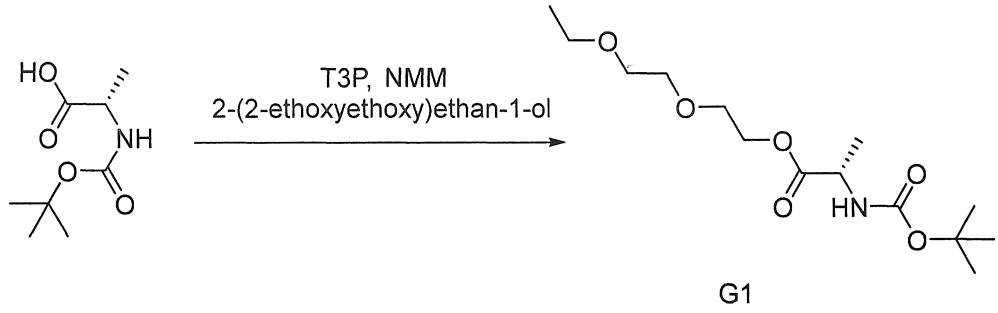
<u>Chất trung gian E2. Spiro[3.3]heptan-2-yl (2S)-2-[[(4-tert-butylphenoxy)-(2,3,4,5,6-pentafluorophenoxy)phosphoryl]amino]propanoate</u>



[00298] Dung dịch phốt pho (V) oxyclorua (0,33 g, 2,16 mmol) trong điclometan (8 mL) trong môi trường argon được thêm 4-*tert*-butylphenol (0,325 g, 2,16 mmol) ở -78°C. *N,N*-diisopropylethylamine (0,38 mL, 2,16 mmol) trong 5 phút. Sau 15 phút, phản ứng được để nóng đến 0°C. Sau 15 phút, phản ứng được làm nguội đến -78°C.

Spiro[3.3]heptan-2-yl (2S)-2-aminopropanoate hydroclorua (0,475 g, 2,16 mmol) được thêm vào. *N,N*-diisopropylethylamine (0,75 mL, 4,32 mmol) được thêm vào trong 5 phút. Sau 30 phút, 2,3,4,5,6-pentafluorophenol (0,40 g, 2,16 mmol) được thêm vào. *N,N*-diisopropylethylamine (0,38 mL, 2,16 mmol) được thêm vào trong 5 phút. Sau 15 phút, phản ứng được để nóng đến nhiệt độ phòng. Sau 30 phút, phản ứng được axit hóa bằng axit axetic (3 mL). Phản ứng được rửa bằng nước (50 mL). Các chất hữu cơ được làm khô bằng natri sulfate, lọc và cô đặc. Sản phẩm được tinh chế bằng sắc ký trên gel silica (ethyl acetate 0-20% trong hexane) để thu được spiro[3.3]heptan-2-yl (2S)-2-[[(4-tert-butylphenoxy)-(2,3,4,5,6-pentafluorophenoxy)phosphoryl]amino]propanoate. LCMS: MS *m/z* = 562,5 [M+1]; Hệ thống LC: Agilent 1260 Infinity II HPLC; Hệ thống MS: G6124B Single Quad; Cột: Kinetix 2,6 u C18 100A, 50 mm x 2,1 mm; Dung môi: acetonitrile với axit axetic 0,1%, nước với axit axetic 0,1%.

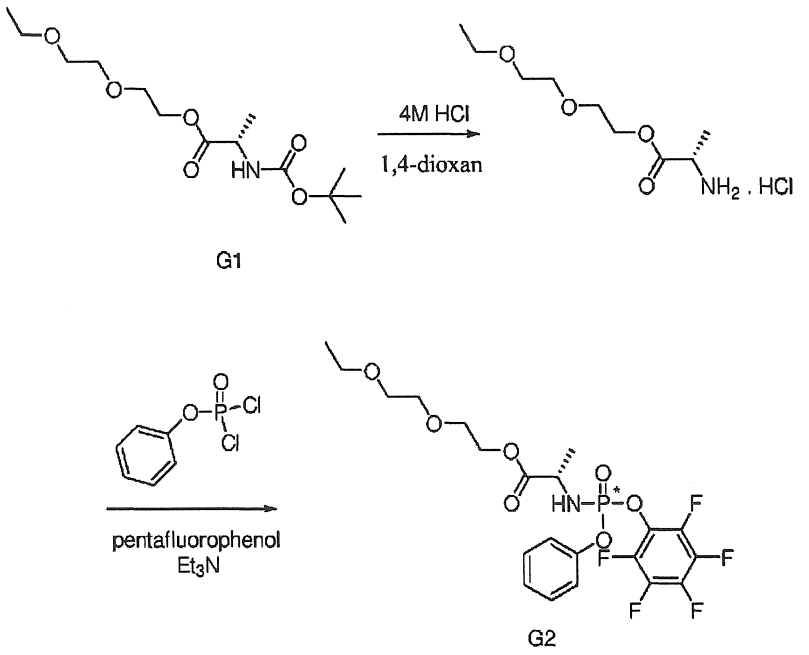
<u>Chất trung gian G1. 2-(2-Ethoxyethoxy)ethyl (*tert*-butoxycarbonyl)-*L*-alaninate</u>



[00299] Dung dịch được khuấy (*tert*-butoxycarbonyl)-*L*-alanine (12,41 g, 66 mmol) và 2-(2-ethoxyethoxy)ethan-1-ol (8,00 g, 60 mmol) trong điclometan khô (100 mL) được thêm *N*-methylmorpholine (19,67 mL, 179 mmol), 4-(dimethylamino)pyridine (0,15 g, 1,2 mmol) và axit tri-propylphosphonic anhydrit mạch vòng (T3P, 42,6 mL, 72 mmol, 50% trong etyl axetat) ở 0°C trong môi trường argon. Hỗn hợp phản ứng sau đó được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rửa bằng nước (50 mL), rửa hai lần bằng dung dịch axit xitric 10% (2 x 40 mL), rửa hai lần bằng dung dịch natri bicarbonat bão hòa chứa nước (2 x 40 mL) và một lần bằng nước muối (50 mL), sấy khô qua natri sulfate, lọc qua lớp gel silica dày 3 cm, được rửa bằng điclometan bổ sung. Chất hữu cơ kết hợp được cô đặc dưới áp suất giảm, đồng chưng cất bằng điclometan và sấy khô trong chân không cao qua đêm thu được hợp chất mong muốn theo đề mục. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,27 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 4,23 – 4,14 (m, 1H), 4,14 –

4,06 (m, 1H), 4,05 – 3,94 (m, 1H), 3,64 – 3,56 (m, 2H), 3,55 – 3,49 (m, 2H), 3,49 – 3,39 (m, 4H), 1,38 (s, 9H), 1,23 (d, J = 7,4 Hz, 3H), 1,09 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

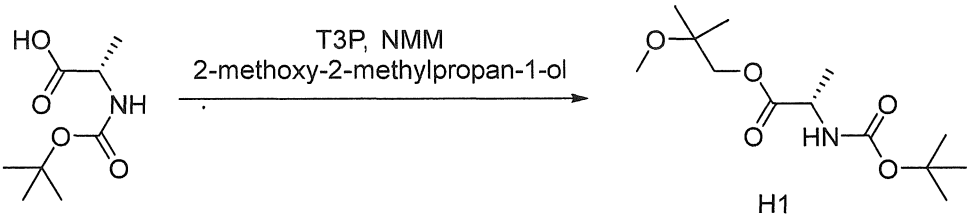
Chất trung gian G2. 2-(2-Ethoxyethoxy)ethyl ((perfluorophenoxy)(phenoxy)phosphoryl)-*L*-alaninate



[00300] Chất trung gian G1 (18,3 g, 59,93 mmol) được hòa tan trong 50 mL HCl 4M trong 1,4-dioxan và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ, cô đặc dưới áp suất giảm và đồng chưng cất bằng toluen thu được chất rắn được sấy khô trong chân không cao trong 1 giờ. Các chất rắn được tạo hỗn dịch trong điclometan (100 mL) và phenyl dichlorophosphate (9,81 mL, 65,92 mmol) và triethylamine (18,28 mL, 131,84 mmol) được bổ sung lần lượt ở –78°C và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến 0°C và pentaflophenol (11,03 g, 59,93 mmol) và trietylamin (10,80 mL, 78,05 mmol) được bổ sung lần lượt và hỗn hợp thu được sau đó được để ấm về nhiệt độ phòng. Sau 3 giờ, hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến 0°C và chất rắn được lọc ra, dịch lọc được rửa bằng dung dịch amoniac clorua bão hòa trong nước (100 mL), nước (100 mL) và nước muối (50 mL). Các chất hữu cơ được sấy khô qua natri sulfat và lọc qua lớp gel silica dày 3 cm, rửa bằng hỗn hợp etyl axetat và diclometan tỉ lệ 1:1 (100 mL). Các chất hữu cơ kết hợp được cô đặc dưới áp suất thấp để tạo ra sản phẩm thô. Chất rắn được hòa tan trong lượng tối thiểu diisopropyl ete đang sôi và hỗn hợp được khuấy mạnh ở nhiệt độ phòng qua đêm.

Sản phẩm được lọc ra và rửa bằng diisopropyl ete lạnh (2 x 20 mL) và hexane (3 x 40 mL) để thu được hợp chất mong muốn theo đề mục. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,47 – 7,36 (m, 2H), 7,30 – 7,20 (m, 3H), 6,92 (dd, J = 14,2, 9,9 Hz, 1H), 4,21 – 4,08 (m, 2H), 4,07 – 3,92 (m, 1H), 3,62 – 3,56 (m, 2H), 3,53 – 3,47 (m, 2H), 3,45 – 3,36 (m, 4H), 1,29 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,07 (t, J = 7,0 Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -154,24 (d, J = 21,5 Hz, 2F), -160,86 (t, J = 23,1 Hz, 1F), -163,68 (t, J = 21,7 Hz, 2F). ^{31}P NMR (162 MHz, DMSO-d_6) δ 0,40. LCMS: MS m/z = 528,06 [M+1], t_R = 1,64 phút; Hệ thống LC: Thermo Accela 1250 UHPLC. Hệ thống MS: Thermo LCQ Fleet; Cột: Kinetex 2,6 μ XB-C18 100A, 50 x 4,6 mm; Dung môi: axetonitril với axit axetic 0,1%, nước với axit axetic 0,1%; Gradien: 0 phút-0,2 phút acetonitrile 2%, 0,2 phút-1,5 phút acetonitrile 2-100%, 1,5 phút-2,2 phút acetonitrile 100%, 2,2 phút-2,4 phút acetonitrile 100%-2%, 2,4 phút-2,5 phút acetonitrile 2% ở 2 μL/phút.

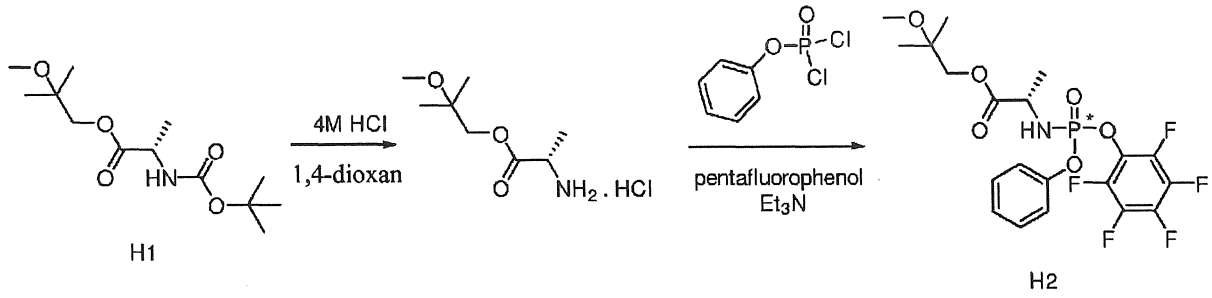
Chất trung gian H1. 2-Methoxy-2-methylpropyl (*tert*-butoxycarbonyl)-*L*-alaninate



[00301] Dung dịch được khuấy (*tert*-butoxycarbonyl)-*L*-alanine (4,00 g, 21 mmol) và 2-methoxy-2-methylpropan-1-ol (2,00 g, 19 mmol) trong điclometan khô (50 mL) được thêm *N*-methylmorpholine (6,33 mL, 58 mmol), 4-(dimethylamino)pyridine (0,05 g, 0,4 mmol) và axit tri-propylphosphonic anhydrit mạch vòng (T3P, 13,72 mL, 23 mmol, 50% trong ethyl acetate) ở 0°C trong môi trường argon. Hỗn hợp phản ứng sau đó được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rửa bằng nước (30 mL), rửa hai lần bằng dung dịch axit xitric 10% (2 x 20 mL), rửa hai lần bằng dung dịch natri bicarbonat bão hòa chứa nước (2 x 20 mL) và một lần bằng nước muối (20 mL), sấy khô qua natri sulfate, lọc qua lớp gel silica dày 3 cm, được rửa bằng hỗn hợp điclometan và ethyl acetate theo tỷ lệ 3:1. Chất hữu cơ kết hợp được cô đặc dưới áp suất giảm, đồng chưng cất bằng điclometan và sấy khô trong chân không cao qua đêm thu được hợp chất

mong muốn theo đề mục. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,30 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 4,10 – 3,77 (m, 3H), 3,11 (s, 3H), 1,37 (s, 9H), 1,24 (d, J = 7,4 Hz, 3H), 1,10 (s, 6H).

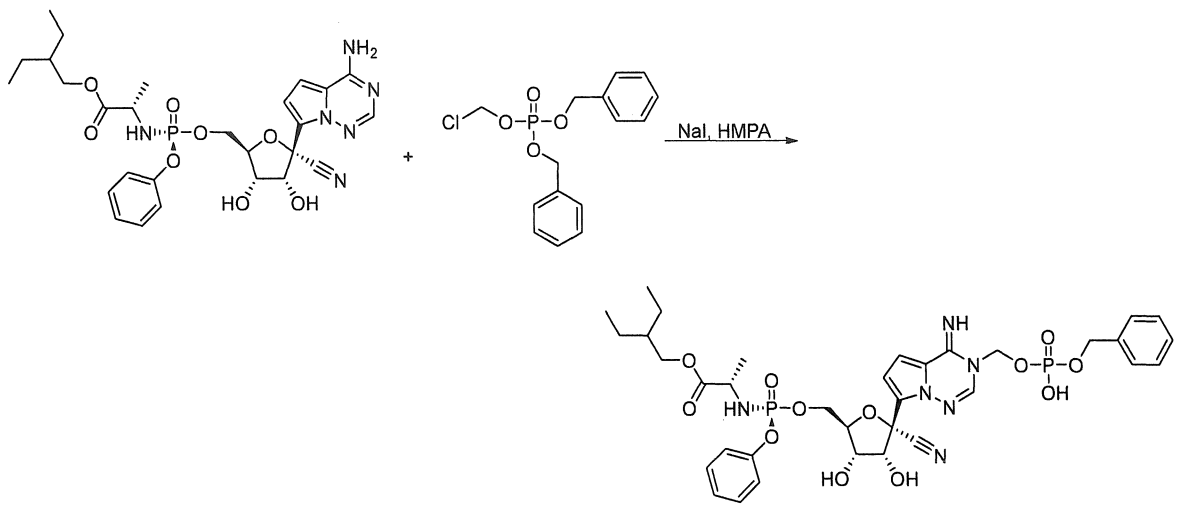
Chất trung gian H2. 2-Methoxy-2-methylpropyl (perfluorophenoxy)(phenoxy)phosphoryl)-*L*-alaninate



[00302] Chất trung gian H1 (5,1 g, 18,52 mmol) được hòa tan trong 15 mL HCl 4M trong 1,4-dioxan và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ, cô đặc dưới áp suất giảm và đồng chưng cất bằng toluen thu được chất rắn được sấy khô trong chân không cao trong 1 giờ. Các chất rắn được tạo hỗn dịch trong điclometan (100 mL) và phenyl dichlorophosphate (3,03 mL, 20,37 mmol) và triethylamine (5,65 mL, 40,75 mmol) được thêm lần lượt ở –78°C và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến 0°C và pentaflophenol (3,41 g, 18,52 mmol) và trietylamin (3,59 mL, 25,93 mmol) được thêm lần lượt và hỗn hợp thu được sau đó được để nóng về nhiệt độ phòng. Sau 3 giờ, hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến 0°C và chất rắn được lọc ra, dịch lọc được rửa bằng dung dịch amoniac clorua bão hòa trong nước (100 mL), nước (100 mL) và nước muối (50 mL). Các chất hữu cơ được sấy khô qua natri sulfat và lọc qua lớp gel silica dày 3 cm, rửa bằng hỗn hợp ethyl acetate và điclometan tỉ lệ 1:3 (100 mL). Các chất hữu cơ kết hợp được cô đặc dưới áp suất giảm thu được sản phẩm thô (như là hỗn hợp của cả hai đồng phân về photpho dựa trên NMR). Chất rắn được hòa tan trong diisopropyl ete đang sôi (50 mL) và hỗn hợp được khuấy mạnh ở nhiệt độ phòng qua đêm. Sản phẩm rắn được lọc ra và rửa bằng diisopropyl ete lạnh (2 x 10 mL) và hexan (3 x 20 mL) thu được hợp chất mong muốn theo đề mục (đồng phân duy nhất trên photpho dựa trên NMR). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,46 – 7,36 (m, 2H), 7,29 – 7,16 (m, 3H), 6,92 (dd, J = 14,2, 9,9 Hz, 1H), 4,12 – 3,86 (m, 3H), 3,09 (s, 3H), 1,31 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,09 (s, 6H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -154,22 (d, J = 21,4 Hz, 2F), -160,89 (td, J = 23,4, 3,2 Hz, 1F),

-163,69 (td, J = 23,4, 4,0 Hz, 2F). ^{31}P NMR (162 MHz, DMSO-d_6) δ 0,43. LCMS: MS m/z = 497,9 [M+1], t_R = 1,65 phút; Hệ thống LC: Thermo Accela 1250 UHPLC. Hệ thống MS: Thermo LCQ Fleet; Cột: Kinetex 2,6 μ XB-C18 100A, 50 x 4,6 mm; Dung môi: axetonitril với axit axetic 0,1%, nước với axit axetic 0,1%; Gradien: 0 phút-0,2 phút acetonitrile 2%, 0,2 phút-1,5 phút acetonitrile 2-100%, 1,5 phút-2,2 phút acetonitrile 100%, 2,2 phút-2,4 phút acetonitrile 100%-2%, 2,4 phút-2,5 phút acetonitrile 2% ở 2 μL/phút.

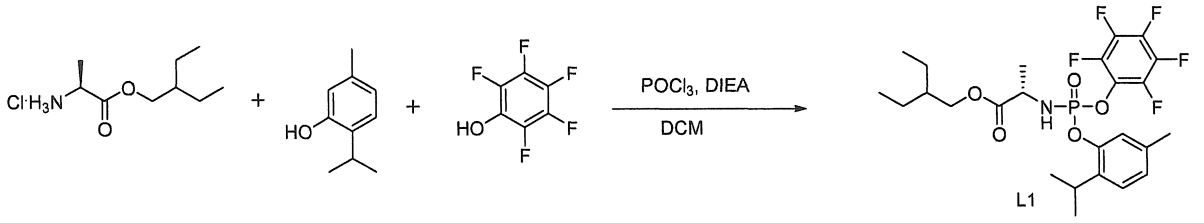
Chất trung gian M1. 2-Ethylbutyl ((*S*)-(((2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-(3-((((benzyloxy)(hydroxy)phosphoryl)oxy)methyl)-4-imino-3,4-dihydropyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-cyano-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yl)methoxy)(phenoxy)phosphoryl)-*L*-alaninate



[00303] Dung dịch 2-ethylbutyl ((S)-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-cyano-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yl)methoxy)(phenoxy)phosphoryl)-L-alaninate (được điều chế theo WO2016069825, 300 mg, 0,498 mmol) và natri iodide (224 mg, 1,49 mmol) trong HMPA (5,50 mL) được thêm dibenzylchloromethyl phosphate (0,244 g, 0,747 mmol) ở 0°C. Phản ứng được để ấm đến RT và khuấy trong 2 giờ. Phản ứng được pha loãng với ethyl acetate, rửa bằng natri bicacbonate, nước, sau đó là nước muối. Các chất hữu cơ được làm khô bằng natri sulfate, lọc và cô đặc. Sản phẩm được tinh chế bằng sắc ký HPLC (sử dụng gradient từ acetonitrile 0-100% trong nước) để thu được chất trung gian M1. LCMS:

MS *m/z* = 803,2 [M+1], t_R = 0,85 phút; Hệ thống LC: Agilent 1260 Infinity II HPLC; Hệ thống MS: G6124B Single Quad; Cột: Kinetix 2,6 u C18 100A, 50 mm x 2,1 mm; Dung môi: axetonitril với axit axetic 0,1%, nước với axit axetic 0,1%; Gradien: 0-1,00 phút acetonitrile 10% -100%, 1,00-1,35 phút acetonitrile 100%, 1,35-1,36 phút acetonitrile 100-10% ở 2 µL/phút. ---^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 8,54 (s, 1H), 7,48 – 7,15 (m, 11H), 7,01 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 6,65 – 6,60 (m, 1H), 6,15 – 6,06 (m, 1H), 5,72 – 5,64 (m, 2H), 5,52 (s, 1H), 4,79 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 4,54 – 4,48 (m, 1H), 4,32 – 4,22 (m, 2H), 4,16 – 4,07 (m, 1H), 4,03 – 3,78 (m, 5H), 1,48 – 1,39 (m, 1H), 1,32 – 1,20 (m, 7H), 0,85 – 0,77 (m, 6H). ^{31}P NMR (162 MHz, DMSO-*d*6) δ 4,17 – 3,77 (m), 0,33 – -0,08 (m).

Chất trung gian L1. 2-Ethylbutyl ((2-isopropyl-5-methylphenoxy)(perfluorophenoxy)phosphoryl)-L-alaninate

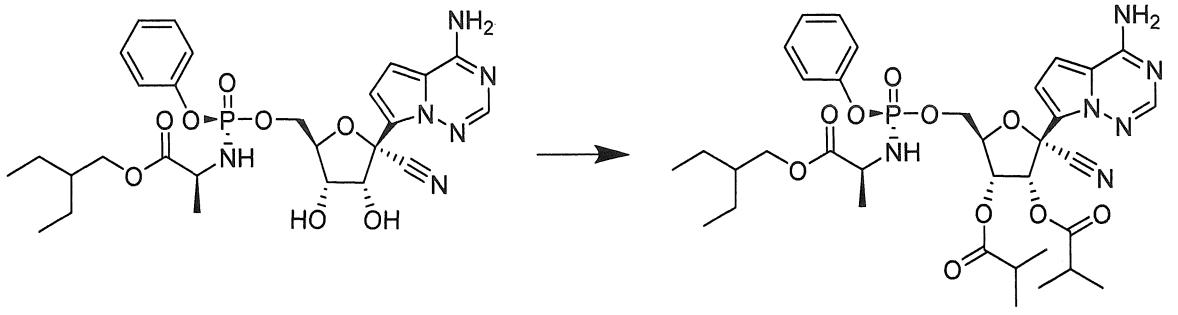


[00304] Dung dịch phốt pho (V) oxyclorua (5,30 g, 34,6 mmol) trong điclometan khô (75 mL) trong môi trường argon được thêm 2-isopropyl-5-methylphenol (5,19 g, 34,6 mmol) ở -78°C. *N,N*-diisopropylethylamine (6,02 mL, 34,6 mmol) được thêm vào từ từ trong 5 phút. Sau 15 phút, phản ứng được để nóng đến 0°C. Sau 15 phút, phản ứng được làm nguội đến -78°C. 2-ethylbutyl (2*S*)-2-aminopropanoate hydroclorua (7,25 g, 34,6 mmol) được thêm. *N,N*-diisopropylethylamine (12,04 mL, 69,2 mmol) được thêm vào từ từ trong 5 phút. Sau 30 phút, 2,3,4,5,6-pentafluorophenol (6,36 g, 34,6 mmol) được thêm vào. *N,N*-diisopropylethylamine (6,02 mL, 34,6 mmol) được thêm vào từ từ trong 5 phút. Sau 15 phút, phản ứng được để nóng đến nhiệt độ phòng. Sau 30 phút, phản ứng được axit hóa bằng axit axetic (5 mL). Phản ứng được rửa bằng nước (50 mL). Các chất hữu cơ được làm khô bằng natri sulfate, lọc và cô đặc. Sản phẩm được tinh chế bằng sắc ký trên gel silica (ethyl acetate 0-20% trong hexane) để thu được chất trung gian L1. LCMS: MS *m/z* = 551,7 [M+1], t_R = 1,34 phút; Hệ thống LC: Agilent 1260 Infinity II HPLC; Hệ thống MS: G6124B Single Quad; Cột: Kinetix 2,6 u C18 100A,

50 mm x 2,1 mm; Dung môi: axetonitril với axit axetic 0,1%, nước với axit axetic 0,1%; Gradien: 0-1,00 phút acetonitrile 10% -100%, 1,00-1,35 phút acetonitrile 100%, 1,35-1,36 phút acetonitrile 100-10% ở 2 µL/phút. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,27 – 7,13 (m, 2H), 7,03 – 6,99 (m, 1H), 6,98 – 6,88 (m, 1H), 4,13 – 3,80 (m, 3H), 3,23 – 2,98 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 1,51 – 1,37 (m, 1H), 1,37 – 1,19 (m, 7H), 1,18 – 1,05 (m, 6H), 0,85 – 0,74 (m, 6H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -153,87 – -154,49 (m, 2F), -160,25 – -161,26 (m, 1F), -163,46 – -164,19 (m, 2F). ^{31}P NMR (162 MHz, DMSO-d_6) δ (hỗn hợp đồng phân không đối quang 1:1) 0,40 – 0,15 (m, 1P), 0,09 – -0,35 (m, 1P).

Ví dụ:

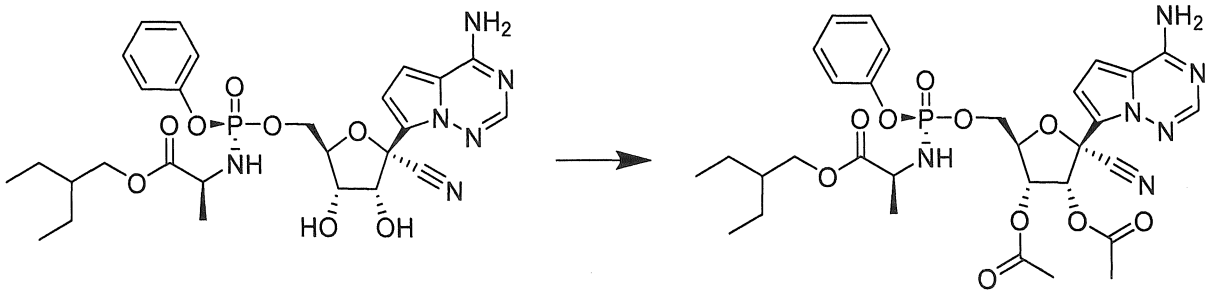
Ví dụ 1: (2R,3R,4R,5R)-2-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-2-cyano-5-((((S)-(((S)-1-(2-ethylbutoxy)-1-oxopropan-2-yl)amino)(phenoxy)phosphoryl)oxy)methyl) tetrahydrofuran-3,4-diyl bis(2-methylpropanoate)



[00305] Hỗn hợp 2-ethylbutyl ((S)-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-cyano-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yl)methoxy)(phenoxy)phosphoryl)-L-alaninate (được điều chế theo WO2016/069826 hoặc WO2016069825, 500 mg, 0,83 mmol) và 4-(dimethylamino)pyridine (15,2 mg, 0,124 mmol) trong tetrahydrofuran (8 mL) được thêm anhyđrit isobutyric (275 µL, 1,66 mmol) ở nhiệt độ phòng. Sau 30 phút, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng ethyl acetate (50 mL) và hỗn hợp thu được được rửa bằng dung dịch natri bicarbonat bão hòa (50 mL). Pha hữu cơ được sấy khô qua natri sulfat khan và cô đặc dưới áp suất giảm. Phần cặn thô được tinh chế bằng sắc ký trên gel silica rửa giải bằng ethyl acetate trong hexane (0-100%) để thu được sản phẩm. ^{1}H NMR (400 MHz, methanol-d_4) δ 7,87 (s, 1H), 7,32 – 7,24 (m, 2H), 7,21 – 7,12 (m, 3H), 6,88 – 6,81 (m, 2H), 6,20 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 5,57 (dd, J = 5,8, 3,7 Hz, 1H), 4,64 – 4,59 (m, 1H), 4,47 – 4,34 (m, 2H), 4,07 (dd,

J = 10,9, 5,8 Hz, 1H), 3,98 (dd, J = 10,9, 5,7 Hz, 1H), 3,95 – 3,86 (m, 1H), 2,75 – 2,58 (m, 2H), 1,55 – 1,45 (m, 1H), 1,41 – 1,22 (m, 13H), 1,20 (d, J = 7,0 Hz, 6H), 0,89 (t, J = 7,5 Hz, 6H). ^{31}P NMR (162 MHz, metanol-d_4) δ 3,51. MS m/z = 743,20 [M+1].

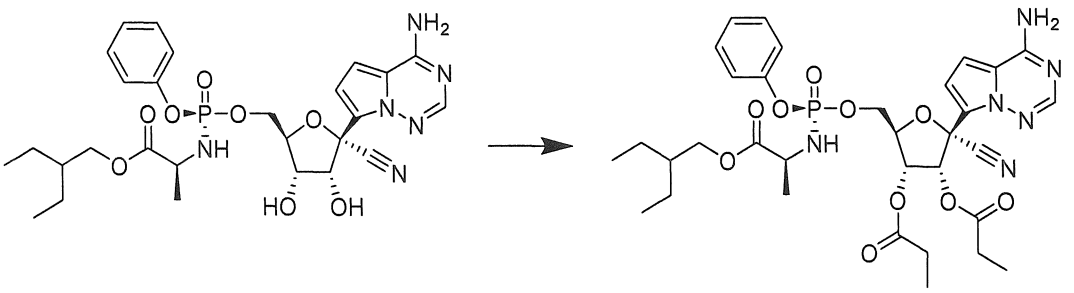
Ví dụ 2: (2R,3R,4R,5R)-2-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-2-cyano-5-((((S)-(((S)-1-(2-ethylbutoxy)-1-oxopropan-2-yl)amino)(phenoxy)phosphoryl)oxy)methyl) tetrahydrofuran-3,4-diyl diacetate



[00306] Hỗn hợp 2-ethylbutyl ((S)-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-cyano-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yl)methoxy)(phenoxy)phosphoryl)-L-alaninate (được điều chế theo WO2016/069826, WO2016/069825, hoặc WO2016069825, 500 mg, 0,83 mmol) và 4-(dimethylamino)pyridine (15,2 mg, 0,124 mmol) trong tetrahydrofuran (8 mL) được thêm anhyđrit axetic (157 µL, 1,66 mmol) ở nhiệt độ phòng. Sau 30 phút, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng ethyl acetate (50 mL) và hỗn hợp thu được được rửa bằng dung dịch natri bicarbonat bão hòa (50 mL). Pha hữu cơ được sấy khô qua natri sulfat khan và cô đặc dưới áp suất giảm. Phần cặn thô được tinh chế bằng sắc ký trên gel silica rửa giải bằng ethyl acetate trong hexane (0-100%) để thu được sản phẩm. ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d_4) δ 7,87 (s, 1H), 7,33 – 7,24 (m, 2H), 7,20 – 7,11 (m, 3H), 6,89 – 6,81 (m, 2H), 6,21 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 5,55 (dd, J = 5,9, 4,3 Hz, 1H), 4,65 – 4,59 (m, 1H), 4,46 – 4,33 (m, 2H), 4,06 (dd, J = 11,0, 5,8 Hz, 1H), 3,97 (dd, J = 10,9, 5,6 Hz, 1H), 3,94 – 3,86 (m, 1H), 2,17 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,54 – 1,43 (m, 1H), 1,41 – 1,28 (m, 7H), 0,89 (t, J = 7,5 Hz, 6H). ^{31}P NMR (162 MHz, metanol-d_4) δ 3,53. MS m/z = 687,20 [M+1].

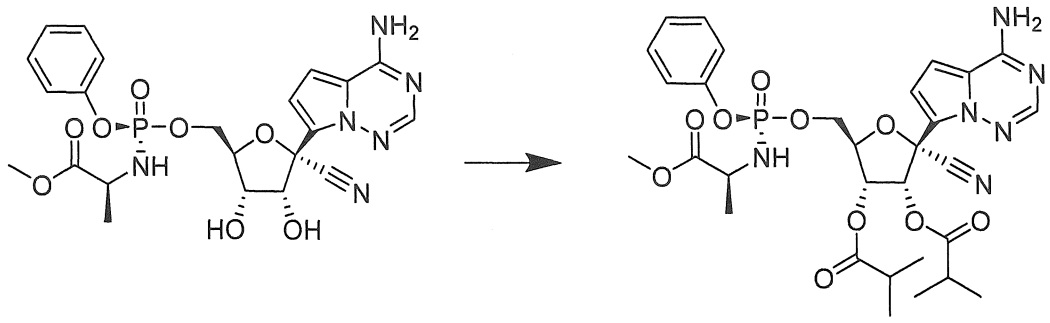
Ví dụ 3: (2R,3R,4R,5R)-2-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-2-cyano-5-((((S)-(((S)-1-(2-ethylbutoxy)-1-oxopropan-2-

yl)amino)(phenoxy)phosphoryl)oxy)methyl) tetrahydrofuran-3,4-diyl dipropionate



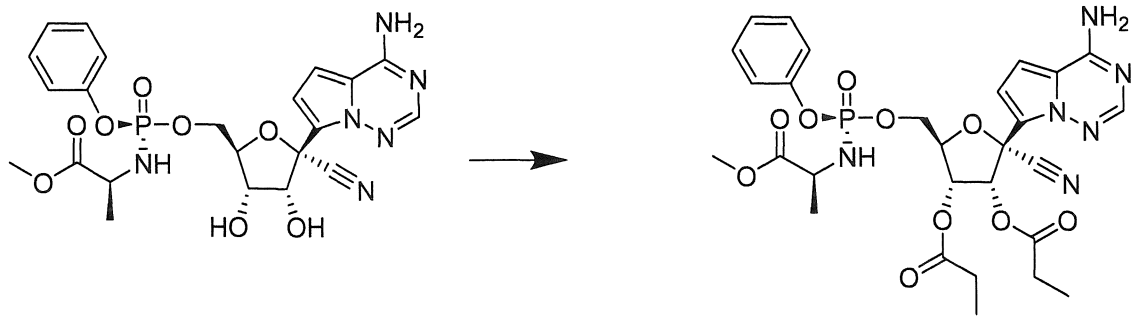
[00307] Hỗn hợp 2-ethylbutyl ((S)-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-cyano-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yl)methoxy)(phenoxy)phosphoryl)-L-alaninate (được điều chế theo WO2016/069826, WO2016/069825, hoặc WO2016069825, 500 mg, 0,83 mmol) và 4-(dimethylamino)pyridine (15,2 mg, 0,124 mmol) trong tetrahydrofuran (8 mL) được thêm anhyđrit propionic (214 µL, 1,66 mmol) ở nhiệt độ phòng. Sau 30 phút, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng ethyl acetate (50 mL) và hỗn hợp thu được được rửa bằng dung dịch natri bicarbonat bão hòa (50 mL). Pha hữu cơ được sấy khô qua natri sulfat khan và cô đặc dưới áp suất giảm. Phần cặn thô được tinh chế bằng sắc ký trên gel silica rửa giải bằng ethyl acetate trong hexane (0-100%) để thu được sản phẩm. ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d_4) δ 7,87 (s, 1H), 7,32 – 7,25 (m, 2H), 7,20 – 7,12 (m, 3H), 6,88 – 6,82 (m, 2H), 6,22 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 5,58 (dd, J = 5,9, 4,1 Hz, 1H), 4,65 – 4,59 (m, 1H), 4,47 – 4,33 (m, 2H), 4,06 (dd, J = 10,9, 5,8 Hz, 1H), 3,97 (dd, J = 10,9, 5,7 Hz, 1H), 3,95 – 3,85 (m, 1H), 2,52 – 2,37 (m, 4H), 1,55 – 1,44 (m, 1H), 1,41 – 1,28 (m, 8H), 1,20 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,16 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 0,89 (t, J = 7,4 Hz, 6H). ^{31}P NMR (162 MHz, metanol-d_4) δ 3,53. MS m/z = 715,20 [M+1].

Ví dụ 4: (2R,3R,4R,5R)-2-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-2-cyano-5-((((S)-(((S)-1-methoxy-1-oxopropan-2-yl)amino)(phenoxy)phosphoryl)oxy)methyl)t etrahydrofuran-3,4-diyl bis(2-methylpropanoate)



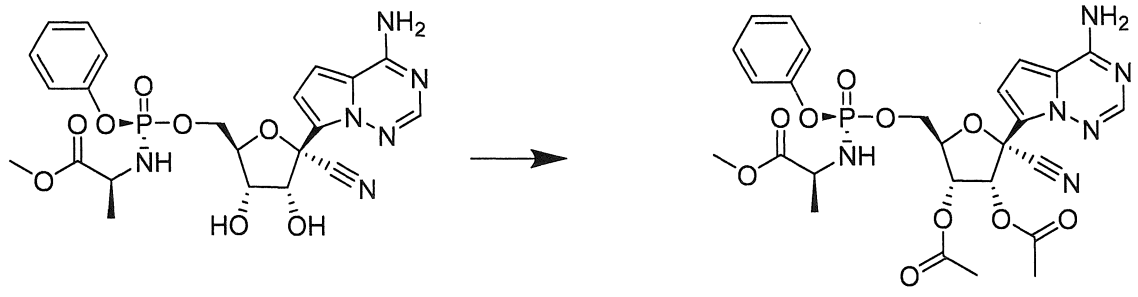
[00308] Hỗn hợp methyl ((S)-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-cyano-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yl)methoxy)(phenoxy)phosphoryl)-L-alaninate (được điều chế theo WO2017049060, 100 mg, 0,18 mmol) và 4-(dimethylamino)pyridine (3,4 mg, 0,028 mmol) trong tetrahydrofuran (2 mL) được thêm anhyđrit isobutyric (62 µL, 0,376 mmol) ở nhiệt độ phòng. Sau 30 phút, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng ethyl acetate (50 mL) và hỗn hợp thu được được rửa bằng dung dịch natri bicarbonat bão hòa (50 mL). Pha hữu cơ được sấy khô qua natri sulfat khan và cô đặc dưới áp suất giảm. Phần cặn thô được tinh chế bằng HPLC điều chế (cột Gemini 5 um NX-C18 110A LC 100x30 mm, gradient acetonitrile 95% đến 0% trong nước) để thu được sản phẩm. ^{1}H NMR (400 MHz, methanol-d_4) δ 7,87 (s, 1H), 7,31 – 7,25 (m, 2H), 7,21 – 7,13 (m, 3H), 6,86 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 6,21 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 5,60 – 5,57 (m, 1H), 4,66 – 4,60 (m, 1H), 4,45 – 4,34 (m, 2H), 3,93 – 3,83 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 2,77 – 2,57 (m, 2H), 1,30 – 1,16 (m, 15H). ^{31}P NMR (162 MHz, metanol-d_4) δ 3,54. MS m/z = 673,20 [M+1].

<u>Ví dụ 5: (2R,3R,4R,5R)-2-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-2-cyano-5-((((S)-(((S)-1-methoxy-1-oxopropan-2-yl)amino)(phenoxy)phosphoryl)oxy)methyl) tetrahydrofuran-3,4-diyl dipropionate</u>



[00309] Hỗn hợp methyl ((S)-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-cyano-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yl)methoxy)(phenoxy)phosphoryl)-L-alaninate (được điều chế theo WO2017049060, 100 mg, 0,188 mmol) và 4-(dimethylamino)pyridine (3,4 mg, 0,028 mmol) trong tetrahydrofuran (8 mL) được thêm anhyđrit propionic (48 µL, 0,376 mmol) ở nhiệt độ phòng. Sau 30 phút, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng ethyl acetate (50 mL) và hỗn hợp thu được được rửa bằng dung dịch natri bicarbonat bão hòa (50 mL). Pha hữu cơ được sấy khô qua natri sulfat khan và cô đặc dưới áp suất giảm. Phần cặn thô được tinh chế bằng HPLC điều chế (cột Gemini 5 um NX-C18 110A LC 100x30 mm, gradient acetonitrile 95% đến 0% trong nước) để thu được sản phẩm. ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d_4) δ 7,87 (s, 1H), 7,36 – 7,25 (m, 3H), 7,22 – 7,12 (m, 3H), 6,88 – 6,83 (m, 2H), 6,22 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 5,62 – 5,56 (m, 1H), 4,68 – 4,61 (m, 1H), 4,49 – 4,33 (m, 2H), 3,93 – 3,82 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 2,54 – 2,35 (m, 4H), 1,29 (dd, J = 7,1, 1,0 Hz, 3H), 1,24 – 1,12 (m, 6H). ^{31}P NMR (162 MHz, metanol-d_4) δ 3,53. MS *m/z* = 645,10 [M+1].

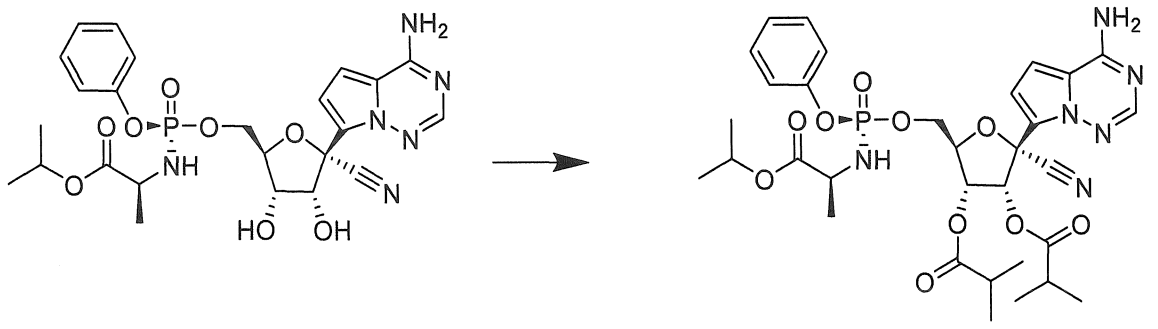
<u>Ví dụ 6: (2R,3R,4R,5R)-2-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-2-cyano-5-((((S)-(((S)-1-methoxy-1-oxopropan-2-yl)amino)(phenoxy)phosphoryl)oxy)methyl) tetrahydrofuran-3,4-diyl diacetate</u>



[00310] Hỗn hợp methyl ((S)-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-cyano-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yl)methoxy)(phenoxy)phosphoryl)-L-alaninate (được điều chế theo WO2017049060, 100 mg, 0,188 mmol) và 4-(dimethylamino)pyridine (3,4 mg, 0,028 mmol) trong tetrahydrofuran (8 mL) được thêm anhyđrit axetic (35 µL, 0,376 mmol) ở nhiệt độ phòng. Sau 30 phút, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng ethyl acetate (50 mL) và hỗn hợp thu được được rửa bằng dung dịch natri bicarbonat bão hòa (50 mL). Pha hữu cơ được sấy khô qua natri sulfat khan và cô đặc dưới áp suất giảm. Phần cặn thô được tinh chế bằng HPLC điều chế (cột

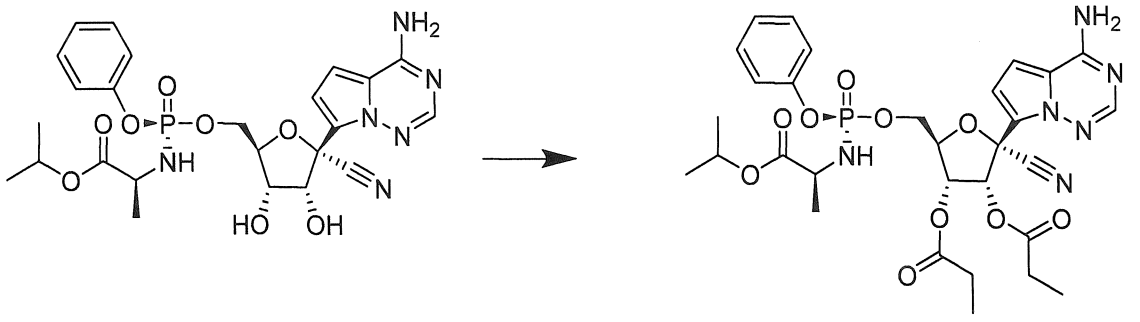
Gemini 5 um NX-C18 110A LC 100x30 mm, gradient acetonitrile 95% đến 0% trong nước) để thu được sản phẩm. ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d_4) δ ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d_4) δ 7,87 (s, 1H), 7,36 – 7,25 (m, 2H), 7,21 – 7,13 (m, 3H), 6,88 – 6,84 (m, 2H), 6,21 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 5,56 (dd, J = 5,9, 4,2 Hz, 1H), 4,68 – 4,60 (m, 1H), 4,48 – 4,33 (m, 2H), 3,93 – 3,82 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,28 (d, J = 7,1 Hz, 3H). ^{31}P NMR (162 MHz, metanol-d_4) δ 3,54. MS m/z = 617,20 [M+1].

Ví dụ 7: (2R,3R,4R,5R)-2-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-2-cyano-5-((((S)-(((S)-1-isopropoxy-1-oxopropan-2-yl)amino)(phenoxy)phosphoryl)oxy)methyl) tetrahydrofuran-3,4-diyl bis(2-methylpropanoate)



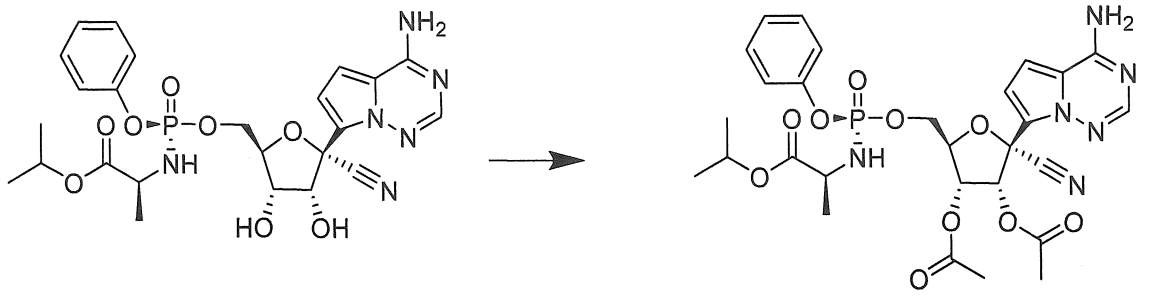
[00311] Hỗn hợp isopropyl ((S)-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-cyano-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yl)methoxy)(phenoxy)phosphoryl)-L-alaninate (được điều chế theo WO2017049060, 100 mg, 0,18 mmol) và 4-(dimethylamino)pyridine (3,3 mg, 0,027 mmol) trong tetrahydrofuran (2 mL) được thêm anhyđrit isobutyric (59,2 µL, 0,36 mmol) ở nhiệt độ phòng. Sau 30 phút, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng ethyl acetate (50 mL) và hỗn hợp thu được được rửa bằng dung dịch natri bicarbonat bão hòa (50 mL). Pha hữu cơ được sấy khô qua natri sulfat khan và cô đặc dưới áp suất giảm. Phần cặn thô được tinh chế bằng HPLC điều chế (cột Gemini 5 um NX-C18 110A LC 100x30 mm, gradient acetonitrile 95% đến 0% trong nước) để thu được sản phẩm. ^{1}H NMR (400 MHz, methanol-d_4) δ 7,87 (s, 1H), 7,33 – 7,25 (m, 2H), 7,21 – 7,11 (m, 3H), 6,86 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 6,22 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 5,58 (dd, J = 5,8, 3,7 Hz, 1H), 5,00 – 4,90 (m, 1H), 4,68 – 4,59 (m, 1H), 4,50 – 4,32 (m, 2H), 3,91 – 3,77 (m, 1H), 2,78 – 2,55 (m, 2H), 1,35 – 1,14 (m, 21H). ^{31}P NMR (162 MHz, metanol-d_4) δ 3,64. MS m/z = 700,80 [M+1].

Ví dụ 8: (2R,3R,4R,5R)-2-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-2-cyano-5-((((S)-(((S)-1-isopropoxy-1-oxopropan-2-yl)amino)(phenoxy)phosphoryl)oxy)methyl) tetrahydrofuran-3,4-diyl dipropionate



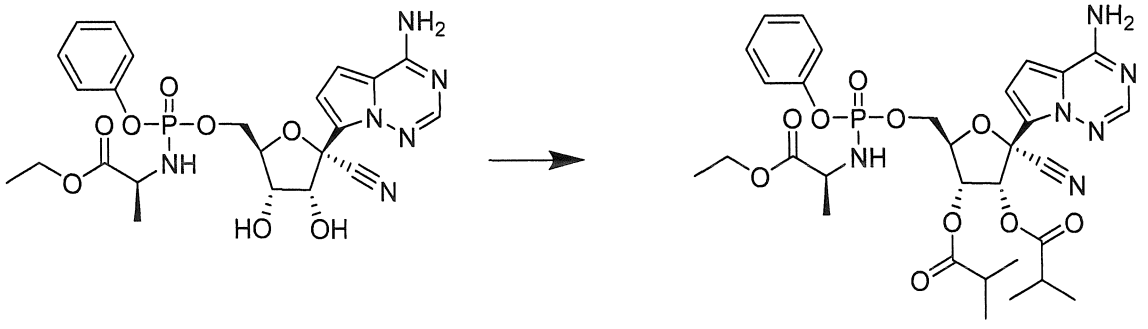
[00312] Hỗn hợp isopropyl ((S)-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-cyano-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yl)methoxy)(phenoxy)phosphoryl)-L-alaninate (Được điều chế theo WO2017049060, 100 mg, 0,18 mmol) và 4-(dimethylamino)pyridine (3,3 mg, 0,027 mmol) trong tetrahydrofuran (2 mL) được thêm anhyđrit propionic (46 µL, 0,36 mmol) ở nhiệt độ phòng. Sau 30 phút, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng ethyl acetate (50 mL) và hỗn hợp thu được được rửa bằng dung dịch natri bicarbonat bão hòa (50 mL). Pha hữu cơ được sấy khô qua natri sulfat khan và cô đặc dưới áp suất giảm. Phần cặn thô được tinh chế bằng HPLC điều chế (cột Gemini 5 um NX-C18 110A LC 100x30 mm, gradient acetonitrile 95% đến 0% trong nước) để thu được sản phẩm. ^{1}H NMR (400 MHz, methanol-d_4) δ 7,87 (s, 1H), 7,33 – 7,25 (m, 2H), 7,21 – 7,13 (m, 3H), 6,88 – 6,82 (m, 2H), 6,23 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 5,62 – 5,55 (m, 1H), 5,00 – 4,90 (m, 1H), 4,66 – 4,59 (m, 1H), 4,48 – 4,33 (m, 2H), 3,90 – 3,77 (m, 1H), 2,53 – 2,37 (m, 4H), 1,28 (dd, J = 7,1, 1,1 Hz, 3H), 1,23 – 1,13 (m, 12H). ^{31}P NMR (162 MHz, metanol-d_4) δ 3,60. MS m/z = 672,80 [M+1].

Ví dụ 9: (2R,3R,4R,5R)-2-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-2-cyano-5-((((S)-(((S)-1-isopropoxy-1-oxopropan-2-yl)amino)(phenoxy)phosphoryl)oxy)methyl) tetrahydrofuran-3,4-diyl diacetate



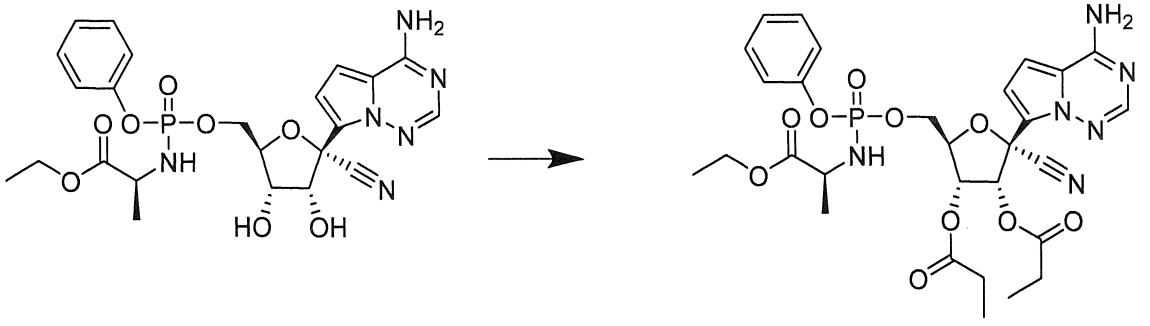
[00313] Hỗn hợp isopropyl ((S)-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-cyano-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yl)methoxy)(phenoxy)phosphoryl)-L-alaninate (được điều chế theo WO2017049060, 100 mg, 0,18 mmol) và 4-(dimethylamino)pyridine (3,3 mg, 0,027 mmol) trong tetrahydrofuran (2 mL) được thêm anhyđrit axetic (36 µL, 0,36 mmol) ở nhiệt độ phòng. Sau 30 phút, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng ethyl acetate (50 mL) và hỗn hợp thu được được rửa bằng dung dịch natri bicarbonat bão hòa (50 mL). Pha hữu cơ được sấy khô qua natri sulfat khan và cô đặc dưới áp suất giảm. Phần cặn thô được tinh chế bằng HPLC điều chế (cột Gemini 5 um NX-C18 110A LC 100x30 mm, gradient acetonitrile 95% đến 0% trong nước) để thu được sản phẩm. ^{1}H NMR (400 MHz, methanol-d_4) δ 7,87 (s, 1H), 7,32 – 7,24 (m, 2H), 7,21 – 7,12 (m, 3H), 6,89 – 6,81 (m, 2H), 6,22 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 5,56 (dd, J = 5,9, 4,2 Hz, 1H), 5,01 – 4,90 (m, 1H), 4,66 – 4,60 (m, 1H), 4,48 – 4,31 (m, 2H), 3,88 – 3,78 (m, 1H), 2,17 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,28 (dd, J = 7,1, 1,1 Hz, 3H), 1,21 (dd, J = 6,3, 1,4 Hz, 6H). ^{31}P NMR (162 MHz, metanol-d_4) δ 3,64. MS m/z = 644,80 [M+1].

<u>Ví dụ 10: (2R,3R,4R,5R)-2-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-2-cyano-5-((((((S)-1-ethoxy-1-oxopropan-2-yl)amino)(phenoxy)phosphoryl)oxy)methyl)tetrahydrofuran-3,4-diyl bis(2-methylpropanoate)</u>



[00314] Hỗn hợp ethyl ((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-cyano-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yl)methoxy)(phenoxy)phosphoryl)-L-alaninate (được điều chế theo WO2017049060, 200 mg, 0,37 mmol) và 4-(dimethylamino)pyridine (6,7 mg, 0,055 mmol) trong tetrahydrofuran (2 mL) được thêm anhyđrit isobutyric (121 µL, 0,73 mmol) ở nhiệt độ phòng. Sau 30 phút, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng ethyl acetate (50 mL) và hỗn hợp thu được được rửa bằng dung dịch natri bicarbonat bão hòa (50 mL). Pha hữu cơ được sấy khô qua natri sulfat khan và cô đặc dưới áp suất giảm. Phần cặn thô được tinh chế bằng HPLC điều chế (cột Gemini 5 um NX-C18 110A LC 100x30 mm, gradient acetonitrile 95% đến 0% trong nước) để thu được sản phẩm. ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d_4) δ 7,87 (s, 1H), 7,37 – 7,25 (m, 2H), 7,23 – 7,12 (m, 3H), 6,94 – 6,81 (m, 2H), 6,30 (d, J = 5,9 Hz, 0,5H), 6,21 (d, J = 5,9 Hz, 0,5H), 5,62 – 5,55 (m, 1H), 4,69 – 4,59 (m, 1H), 4,54 – 4,33 (m, 2H), 4,19 – 4,03 (m, 2H), 3,92 – 3,70 (m, 1H), 2,77 – 2,55 (m, 2H), 1,36 – 1,10 (m, 18H). ^{31}P NMR (162 MHz, metanol-d_4) δ 3,60. MS m/z = 686,80 [M+1].

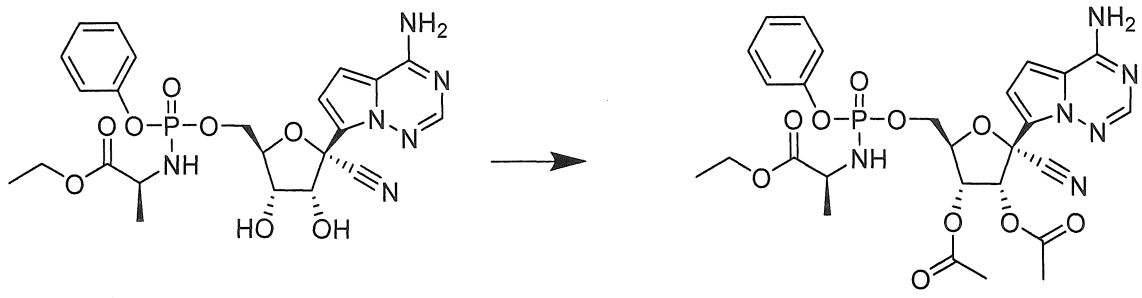
<u>Ví dụ 11: (2R,3R,4R,5R)-2-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-2-cyano-5-((((((S)-1-ethoxy-1-oxopropan-2-yl)amino)(phenoxy)phosphoryl)oxy)methyl)tetrahydrofuran-3,4-diyl dipropionate</u>



[00315] Hỗn hợp ethyl ((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-cyano-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yl)methoxy)(phenoxy)phosphoryl)-L-alaninate (được điều chế theo WO2017049060, 200 mg, 0,37 mmol) và 4-(dimethylamino)pyridine (6,7 mg, 0,055 mmol) trong tetrahydrofuran (2 mL) được thêm anhyđrit propionic (94 µL, 0,73 mmol) ở nhiệt độ phòng. Sau 30 phút, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng ethyl acetate (50 mL) và hỗn hợp thu được được rửa

bằng dung dịch natri bicarbonat bão hòa (50 mL). Pha hữu cơ được sấy khô qua natri sulfat khan và cô đặc dưới áp suất giảm. Phần cặn thô được tinh chế bằng HPLC điều chế (cột Gemini 5 um NX-C18 110A LC 100x30 mm, gradient acetonitrile 95% đến 0% trong nước) để thu được sản phẩm. ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d_4) δ 7,89 – 7,84 (m, 1H), 7,37 – 7,25 (m, 2H), 7,22 – 7,12 (m, 3H), 6,94 – 6,82 (m, 2H), 6,32 (d, J = 5,9 Hz, 0H), 6,23 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 5,64 – 5,54 (m, 1H), 4,68 – 4,61 (m, 1H), 4,54 – 4,31 (m, 2H), 4,20 – 4,02 (m, 2H), 3,94 – 3,70 (m, 1H), 2,55 – 2,37 (m, 4H), 1,33 – 1,10 (m, 12H). ^{31}P NMR (162 MHz, metanol-d_4) δ 3,60. MS m/z = 658,80 [M+1].

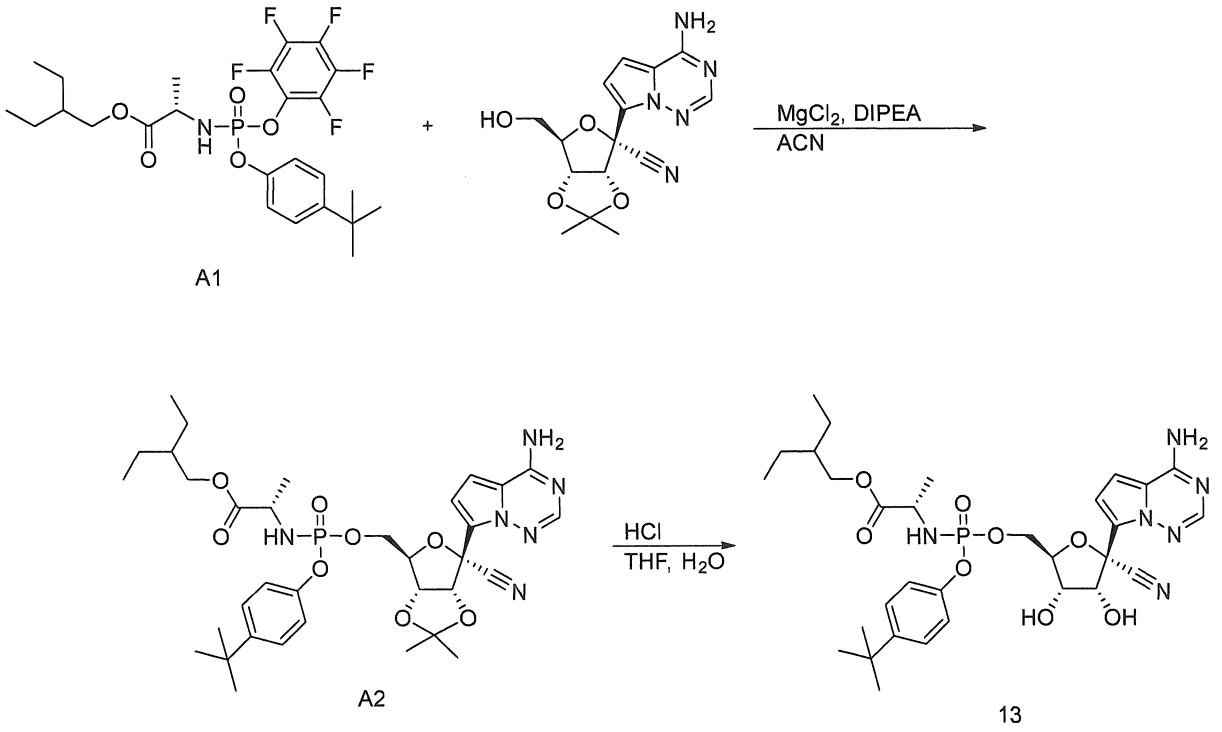
Ví dụ 12: (2R,3R,4R,5R)-2-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-2-cyano-5-((((((S)-1-ethoxy-1-oxopropan-2-yl)amino)(phenoxy)phosphoryl)oxy)methyl)tetrahydrofuran-3,4-diyl diacetate



[00316] Hỗn hợp ethyl ((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-cyano-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yl)methoxy)(phenoxy)phosphoryl)-L-alaninate (được điều chế theo WO2017049060, 200 mg, 0,37 mmol) và 4-(dimethylamino)pyridine (6,7 mg, 0,055 mmol) trong tetrahydrofuran (2 mL) được thêm anhyđrit axetic (69 μL, 0,73 mmol) ở nhiệt độ phòng. Sau 30 phút, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng ethyl acetate (50 mL) và hỗn hợp thu được được rửa bằng dung dịch natri bicarbonat bão hòa (50 mL). Pha hữu cơ được sấy khô qua natri sulfat khan và cô đặc dưới áp suất giảm. Phần cặn thô được tinh chế bằng HPLC điều chế (cột Gemini 5 um NX-C18 110A LC 100x30 mm, gradient acetonitrile 95% đến 0% trong nước) để thu được sản phẩm. ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d_4) δ 7,87 (s, 0,5H), 7,86 (s, 0,5H), 7,36 – 7,25 (m, 2H), 7,22 – 7,13 (m, 3H), 6,93 – 6,90 (m, 1H), 6,88 – 6,84 (m, 1H), 6,30 (d, J = 5,9 Hz, 0,5H), 6,21 (d, J = 5,9 Hz, 0,5H), 5,62 – 5,52 (m, 1H), 4,69 – 4,59 (m, 1H), 4,53 – 4,29 (m, 2H), 4,18 – 4,01 (m, 2H), 3,91 – 3,70 (m, 1H), 2,19 – 2,12

(m, 6H), 1,31 – 1,15 (m, 6H). ^{31}P NMR (162 MHz, metanol-d_4) δ 3,60. MS *m/z* = 630,80 [M+1].

Ví dụ 13: 2-ethylbutyl (2*S*)-2-[[[(2*R*,5*R*)-5-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-cyano-3,4-dihydroxy-tetrahydrofuran-2-yl]methoxy-(4-*tert*-butylphenoxy)phosphoryl]amino]propanoate



[00317] Hỗn dịch 2-ethylbutyl (2S)-2-[[(4-tert-butylphenoxy)-(2,3,4,5,6-pentafluorophenoxy)phosphoryl]amino]propanoate (Chất trung gian A1, 0,366 g, 0,664 mmol), (3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-6-(hydroxymethyl)-2,2-dimethyltetrahydrofuro[3,4-d][1,3]dioxole-4-carbonitrile (được điều chế theo WO2017049060, 0,200 g, 0,604 mmol) và magie clorua (0,058 g, 0,604 mmol) trong acetonitrile (6 mL) trong môi trường argon được thêm N,N-diisopropylethylamine (0,263 mL, 1,51 mmol) ở 0°C. Sau 10 phút, phản ứng được đun nóng đến 50°C. Sau 2 giờ, phản ứng được để nguội đến nhiệt độ phòng, pha loãng bằng ethyl acetate và các chất hữu cơ được rửa bằng nước, sấy khô qua natri sunfat, được lọc và cô đặc để thu được Chất trung gian A2 (LCMS: MS *m/z* = 698,8 và 698,8 [M+1], t_R = 1,13 và 1,16 phút; Hệ thống LC: Agilent 1260 Infinity II HPLC; Hệ thống MS: G6124B Single Quad; Cột: Kinetix 2,6 u C18 100A, 50 mm x 2,1 mm; Dung môi: axetonitril với axit axetic 0,1%, nước với axit axetic 0,1%; Gradien: 0-1,00 phút

acetonitrile 10% -100%, 1,00-1,35 phút acetonitrile 100%, 1,35-1,36 phút acetonitrile 100-10% ở 2 μL/phút).

[00318] Chất trung gian A2 được đưa vào tetrahydrofuran (2 mL) và axit hydrochloric đậm đặc (11,7 M, 0,400 mL, 4,66 mmol) được thêm vào. Sau 2 giờ, phản ứng được pha loãng với ethyl acetate và trung hòa bằng dung dịch natri bicacbonat chứa nước bão hòa. Các lớp được tách ra, và các chất hữu cơ được rửa bằng nước, dung dịch natri clorua chứa nước bão hòa, sấy khô trên natri sunfat, được lọc và cô đặc. Sản phẩm được tinh chế bằng sắc ký HPLC (acetonitrile 0-100% trong nước) để thu được hợp chất mong muốn theo đề mục (**13**). LCMS: MS *m/z* = 658,9 và 658,9 [M+1], t_R = 1,00 và 1,01 phút; Hệ thống LC: Agilent 1260 Infinity II HPLC; Hệ thống MS: G6124B Single Quad; Cột: Kinetix 2,6 u C18 100A, 50 mm x 2,1 mm; Dung môi: axetonitril với axit axetic 0,1%, nước với axit axetic 0,1%; Gradien: 0-1,00 phút acetonitrile 10% -100%, 1,00-1,35 phút acetonitrile 100%, 1,35-1,36 phút acetonitrile 100-10% ở 2 μL/phút. ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d_4) δ (hỗn hợp đồng phân không đối quang 3:2) 7,89 (s, 0,6H), 7,87 (s, 0,4H), 7,36 – 7,28 (m, 2H), 7,14 – 7,09 (m, 1H), 7,09 – 7,04 (m, 1H), 6,98 – 6,91 (m, 2H), 4,82 – 4,79 (m, 1H), 4,48 – 4,26 (m, 3H), 4,20 – 4,16 (m, 1H), 4,10 – 3,83 (m, 3H), 1,55 – 1,44 (m, 1H), 1,40 – 1,25 (m, 16H), 0,95 – 0,85 (m, 6H). ^{31}P NMR (162 MHz, Metanol-d_4) δ 3,99 – 3,73 (m). HPLC: t_R = 3,10 phút; Hệ thống HPLC: Agilent 1100 series; Cột: Gemini 5 μ C18 110A, 50 x 4,6 mm; Dung môi: Axetonitril với TFA 0,1%, nước với TFA 0,1%; Gradien: 0 phút-5,0 phút ACN 2-98%, 5,0 phút-6,0 phút ACN 98% ở 2 mL/phút.

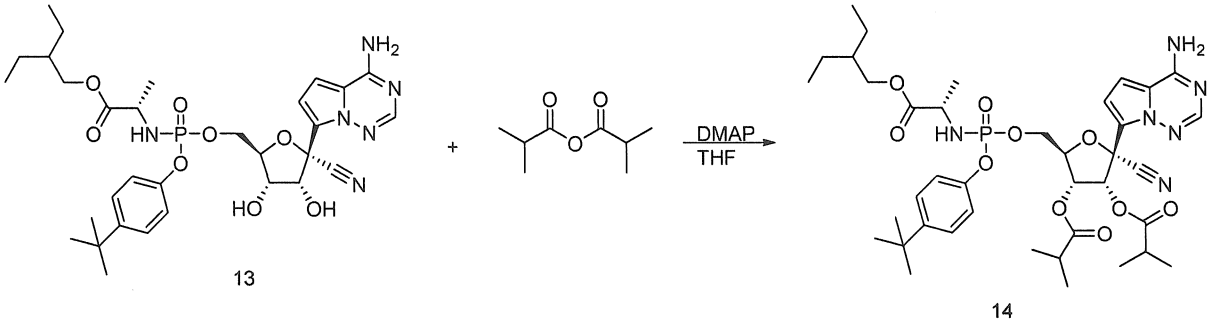
[00319] Các đồng phân riêng lẻ của **Hợp chất 13** được phân tách bằng HPLC điều chế (cột Gemini 5 um NX-C18 110A LC 100x30 mm, gradient acetonitrile 95% đến 0% trong nước).

[00320] Đỉnh 1 Ví dụ 13a: LCMS: MS *m/z* = 659,3 [M+1], ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 7,87 (s, 1H), 7,32 – 7,26 (m, 2H), 7,09 – 7,02 (m, 2H), 6,93 (d, J = 1,2 Hz, 2H), 4,80 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 4,48 – 4,36 (m, 2H), 4,32 (ddd, J = 11,0, 5,7, 3,8 Hz, 1H), 4,17 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 4,08 – 3,95 (m, 2H), 3,88 (dq, J = 9,2, 7,1 Hz, 1H), 1,50 (dt, J = 12,4, 6,2 Hz, 1H), 1,35 (pd, J = 7,4, 1,2 Hz, 4H), 1,30 – 1,25 (m, 12H), 0,89 (t, J = 7,5 Hz, 6H); ^{31}P NMR (162 MHz, Metanol-d4) δ 3,85.

[00321] Đỉnh 2 Ví dụ 13b: LCMS: MS *m/z* = 659,3 [M+1], ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 7,88 (s, 1H), 7,36 – 7,29 (m, 2H), 7,14 – 7,08 (m, 2H), 6,98 – 6,88 (m,

2H), 4,81 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 4,47 – 4,33 (m, 2H), 4,33 – 4,24 (m, 1H), 4,18 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 4,04 (dd, J = 10,9, 5,8 Hz, 1H), 3,93 (ddd, J = 19,5, 10,3, 6,4 Hz, 2H), 1,48 (dt, J = 12,4, 6,1 Hz, 1H), 1,41 – 1,20 (m, 16H), 0,87 (t, J = 7,5 Hz, 6H); ^{31}P NMR (162 MHz, Metanol-d4) δ 3,81.

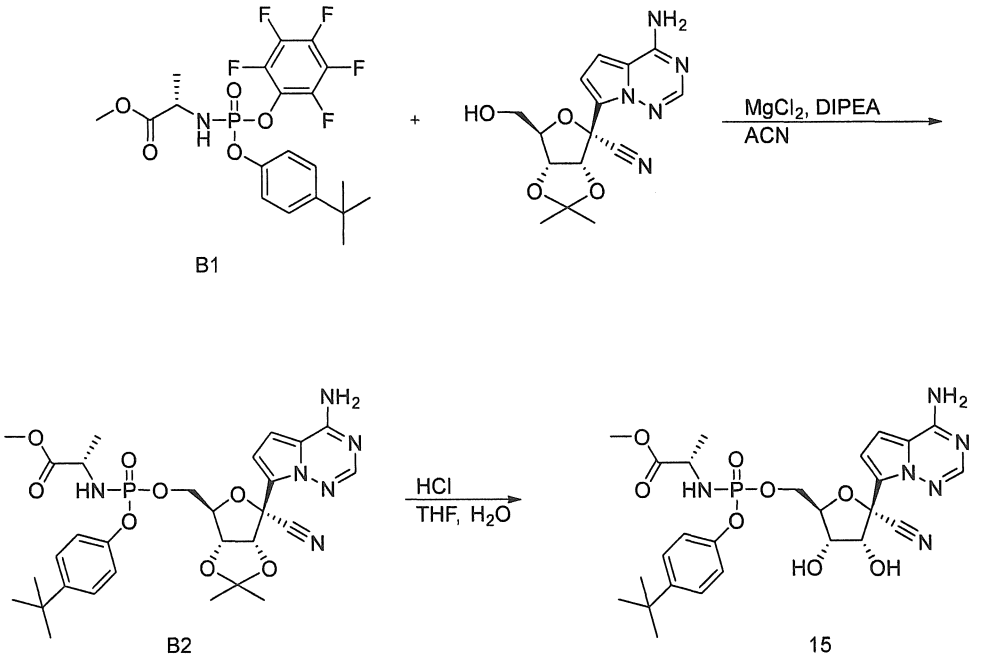
Ví dụ 14: (2R,3R,4R,5R)-2-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-((((4-(tert-butyl)phenoxy)(((S)-1-(2-ethylbutoxy)-1-oxopropan-2-yl)amino)phosphoryl)oxy)methyl)-2-cyanotetrahydrofuran-3,4-diyl bis(2-methylpropanoate



[00322] Dung dịch 2-ethylbutyl (2S)-2-[[[(2R,5R)-5-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-cyano-3,4-dihydroxy-tetrahydrofuran-2-yl]methoxy-(4-tert-butylphenoxy)phosphoryl] amino]propanoate (Ví dụ 13, 50 mg, 0,0759 mmol) và 2-methylpropanoyl 2-methylpropanoate (26,4 mg, 0,167 mmol) trong tetrahydrofuran (1 mL) được thêm 4-(dimethylamino)pyridine (1,4 mg, 0,011 mmol). Sau 1 giờ, phản ứng được tinh chế bằng sắc ký HPLC (acetonitrile 25-100% trong nước) để thu được hợp chất mong muốn theo đề mục 14. LCMS: MS *m/z* = 798,8 và 798,8 [M+1], t_R = 1,23 và 1,29 phút; Hệ thống LC: Agilent 1260 Infinity II HPLC; Hệ thống MS: G6124B Single Quad; Cột: Kinetix 2,6 u C18 100A, 50 mm x 2,1 mm; Dung môi: axetonitril với axit axetic 0,1%, nước với axit axetic 0,1%; Gradien: 0-1,00 phút acetonitrile 10% - 100%, 1,00-1,35 phút acetonitrile 100%, 1,35-1,36 phút acetonitrile 100-10% ở 2 µL/phút. ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d_4) δ (hỗn hợp đồng phân không đối quang 1:1) 7,89 – 7,87 (m, 1H), 7,41 – 7,24 (m, 2H), 7,13 – 7,05 (m, 2H), 6,96 – 6,82 (m, 2H), 6,28 (d, J = 5,9 Hz, 0,5H), 6,15 (d, J = 5,9 Hz, 0,5H), 5,66 – 5,51 (m, 1H), 4,68 – 4,57 (m, 1H), 4,49 – 4,33 (m, 2H), 4,12 – 3,79 (m, 3H), 2,79 – 2,56 (m, 2H), 1,60 – 1,46 (m, 1H), 1,43 – 1,11 (m, 28H), 0,93 – 0,84 (m, 6H). ^{31}P NMR (162 MHz, Metanol-d_4) δ 3,85 – 3,55 (m). HPLC: t_R = 3,71 phút; Hệ thống HPLC: Agilent 1100 series; Cột: Gemini

5 µ C18 110A, 50 x 4,6 mm; Dung môi: Axetonitril với TFA 0,1%, nước với TFA 0,1%; Gradien: 0 phút-5,0 phút ACN 2-98%, 5,0 phút-6,0 phút ACN 98% ở 2 mL/phút.

Ví dụ 15: Methyl ((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-cyano-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yl)methoxy)(4-(tert-butyl)phenoxy)phosphoryl)-L-alaninate

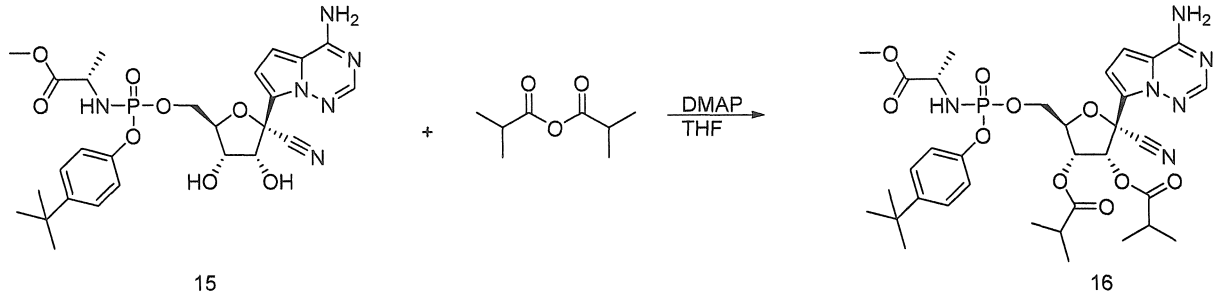


[00323] Chất trung gian B2 được tạo ra theo cách tương tự như chất trung gian A2, ngoại trừ chất trung gian B1 được sử dụng thay cho chất trung gian A1. LCMS: MS *m/z* = 628,9 và 628,9 [M+1], t_R = 0,94 và 0,97 phút; Hệ thống LC: Agilent 1260 Infinity II HPLC; Hệ thống MS: G6124B Single Quad; Cột: Kinetix 2,6 u C18 100A, 50 mm x 2,1 mm; Dung môi: axetonitril với axit axetic 0,1%, nước với axit axetic 0,1%; Gradien: 0-1,00 phút acetonitrile 10% -100%, 1,00-1,35 phút acetonitrile 100%, 1,35-1,36 phút acetonitrile 100-10% ở 2 µL/phút.

[00324] Hợp chất 15 được tạo ra theo cách tương tự như hợp chất 13, ngoại trừ chất trung gian B2 được sử dụng thay cho chất trung gian A2. LCMS: MS *m/z* = 588,8 và 588,8 [M+1], t_R = 0,80 và 0,82 phút; Hệ thống LC: Agilent 1260 Infinity II HPLC; Hệ thống MS: G6124B Single Quad; Cột: Kinetix 2,6 u C18 100A, 50 mm x 2,1 mm; Dung môi: axetonitril với axit axetic 0,1%, nước với axit axetic 0,1%; Gradien: 0-1,00 phút acetonitrile 10% -100%, 1,00-1,35 phút acetonitrile 100%, 1,35-1,36 phút acetonitrile 100-10% ở 2 µL/phút. ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d_4) δ (hỗn hợp đồng phân không

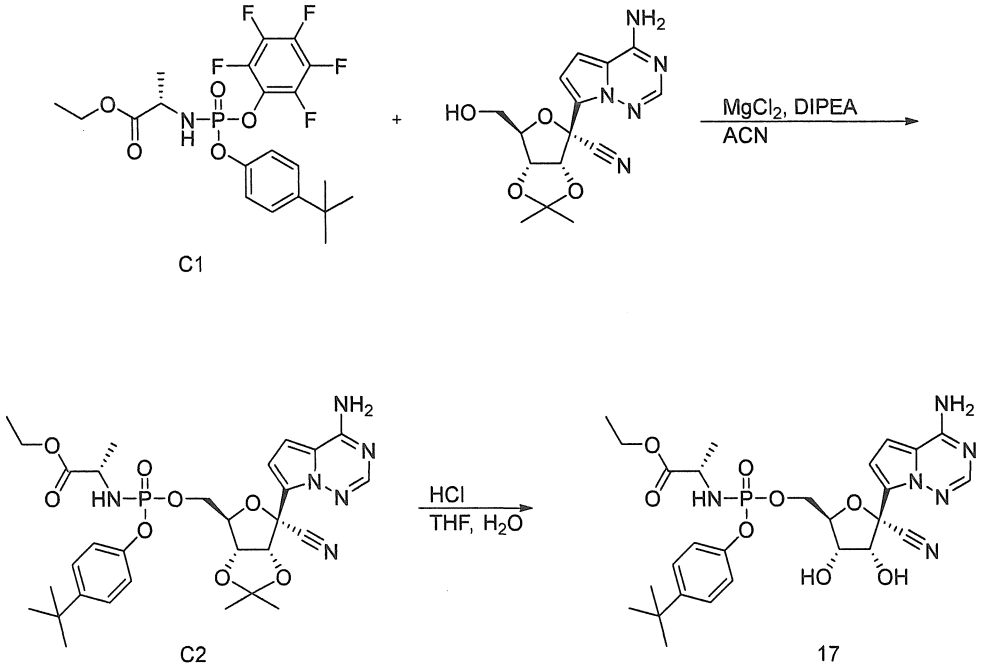
đối quang 1:1) 7,89 (s, 0,5H), 7,87 (s, 0,5H), 7,34 – 7,29 (m, 2H), 7,13 – 7,08 (m, 1H), 7,07 – 7,02 (m, 1H), 6,98 – 6,90 (m, 2H), 4,83 – 4,80 (m, 1H), 4,46 – 4,37 (m, 2H), 4,36 – 4,27 (m, 1H), 4,23 – 4,16 (m, 1H), 3,95 – 3,79 (m, 1H), 3,68 – 3,63 (m, 3H), 1,38 – 1,23 (m, 12H). ^{31}P NMR (162 MHz, Metanol-d_4) δ 3,84. HPLC: t_R = 2,62 và 2,65 phút; Hệ thống HPLC: Agilent 1100 series; Cột: Gemini 5 μ C18 110A, 50 x 4,6 mm; Dung môi: Axetonitril với TFA 0,1%, nước với TFA 0,1%; Gradien: 0 phút-5,0 phút ACN 2-98%, 5,0 phút-6,0 phút ACN 98% ở 2 mL/phút.

<u>Ví dụ 16: (2R,3R,4R,5R)-2-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-((((4-(tert-butyl)phenoxy)(((S)-1-methoxy-1-oxopropan-2-yl)amino)phosphoryl)oxy)methyl)-2-cyanotetrahydrofuran-3,4-diyl bis(2-methylpropanoate)</u>



[00325] Hợp chất 16 được tạo ra theo cách tương tự như hợp chất 14, ngoại trừ hợp chất 15 được sử dụng thay cho hợp chất 13. LCMS: MS *m/z* = 728,8 [M+1], t_R = 1,09 phút; Hệ thống LC: Agilent 1260 Infinity II HPLC; Hệ thống MS: G6124B Single Quad; Cột: Kinetix 2,6 u C18 100A, 50 mm x 2,1 mm; Dung môi: axetonitril với axit axetic 0,1%, nước với axit axetic 0,1%; Gradien: 0-1,00 phút acetonitrile 10% -100%, 1,00-1,35 phút acetonitrile 100%, 1,35-1,36 phút acetonitrile 100-10% ở 2 μL/phút. ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d_4) δ (hỗn hợp đồng phân không đối quang 1:1) 7,88 (s, 0,5H), 7,87 (s, 0,5H), 7,37 – 7,32 (m, 1H), 7,31 – 7,26 (m, 1H), 7,17 – 7,01 (m, 2H), 6,98 – 6,84 (m, 2H), 6,29 (d, J = 5,9 Hz, 0,5H), 6,16 (d, J = 5,9 Hz, 0,5H), 5,62 – 5,54 (m, 1H), 4,71 – 4,61 (m, 1H), 4,51 – 4,32 (m, 2H), 3,93 – 3,83 (m, 0,5H), 3,82 – 3,72 (m, 0,5H), 3,69 – 3,62 (m, 3H), 2,82 – 2,57 (m, 2H), 1,39 – 1,15 (m, 24H). ^{31}P NMR (162 MHz, Metanol-d_4) δ 3,84 – 3,56 (m). HPLC: t_R = 3,29 phút; Hệ thống HPLC: Agilent 1100 series; Cột: Gemini 5 μ C18 110A, 50 x 4,6 mm; Dung môi: Axetonitril với TFA 0,1%, nước với TFA 0,1%; Gradien: 0 phút-5,0 phút ACN 2-98%, 5,0 phút-6,0 phút ACN 98% ở 2 mL/phút.

Ví dụ 17: Ethyl ((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-cyano-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yl)methoxy)(4-(tert-butyl)phenoxy)phosphoryl)-L-alaninate

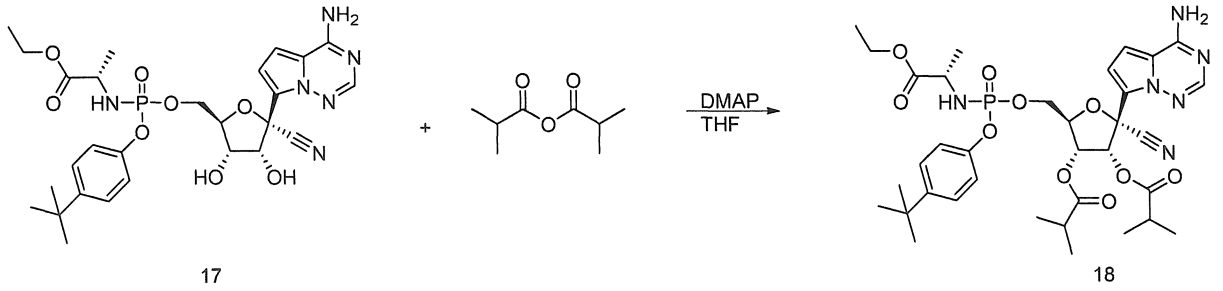


[00326] Chất trung gian C2 được tạo ra theo cách tương tự như chất trung gian A2, ngoại trừ chất trung gian C1 được sử dụng thay cho chất trung gian A1. LCMS: MS *m/z* = 642,8 và 642,8 [M+1], t_R = 0,98 và 1,00 phút; Hệ thống LC: Agilent 1260 Infinity II HPLC; Hệ thống MS: G6124B Single Quad; Cột: Kinetix 2,6 u C18 100A, 50 mm x 2,1 mm; Dung môi: axetonitril với axit axetic 0,1%, nước với axit axetic 0,1%; Gradien: 0-1,00 phút acetonitrile 10% -100%, 1,00-1,35 phút acetonitrile 100%, 1,35-1,36 phút acetonitrile 100-10% ở 2 µL/phút.

[00327] Hợp chất 17 được tạo ra theo cách tương tự như hợp chất 13, ngoại trừ chất trung gian C2 được sử dụng thay cho chất trung gian A2. LCMS: MS *m/z* = 602,8 và 602,8 [M+1], t_R = 0,84 và 0,86 phút; Hệ thống LC: Agilent 1260 Infinity II HPLC; Hệ thống MS: G6124B Single Quad; Cột: Kinetix 2,6 u C18 100A, 50 mm x 2,1 mm; Dung môi: axetonitril với axit axetic 0,1%, nước với axit axetic 0,1%; Gradien: 0-1,00 phút acetonitrile 10% -100%, 1,00-1,35 phút acetonitrile 100%, 1,35-1,36 phút acetonitrile 100-10% ở 2 µL/phút. ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d_4) δ (hỗn hợp đồng phân không đối quang 1:1) 7,89 (s, 0,5H), 7,87 (s, 0,5H), 7,36 – 7,28 (m, 2H), 7,13 – 7,08 (m, 1H), 7,08 – 7,04 (m, 1H), 6,98 – 6,90 (m, 2H), 4,84 – 4,79 (m, 1H), 4,48 – 4,36 (m, 2H), 4,35

– 4,25 (m, 1H), 4,21 – 4,17 (m, 1H), 4,15 – 4,05 (m, 2H), 3,92 – 3,78 (m, 1H), 1,36 – 1,14 (m, 15H). ^{31}P NMR (162 MHz, Metanol-d_4) δ 4,04 – 3,76 (m). HPLC: t_R = 2,78 phút; Hệ thống HPLC: Agilent 1100 series; Cột: Gemini 5 μ C18 110A, 50 x 4,6 mm; Dung môi: Axetonitril với TFA 0,1%, nước với TFA 0,1%; Gradien: 0 phút-5,0 phút ACN 2-98%, 5,0 phút-6,0 phút ACN 98% ở 2 mL/phút.

Ví dụ 18: (2R,3R,4R,5R)-2-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-((((4-(tert-butyl)phenoxy)(((S)-1-ethoxy-1-oxopropan-2-yl)amino)phosphoryl)oxy)methyl)-2-cyanotetrahydrofuran-3,4-diyl bis(2-methylpropanoate)



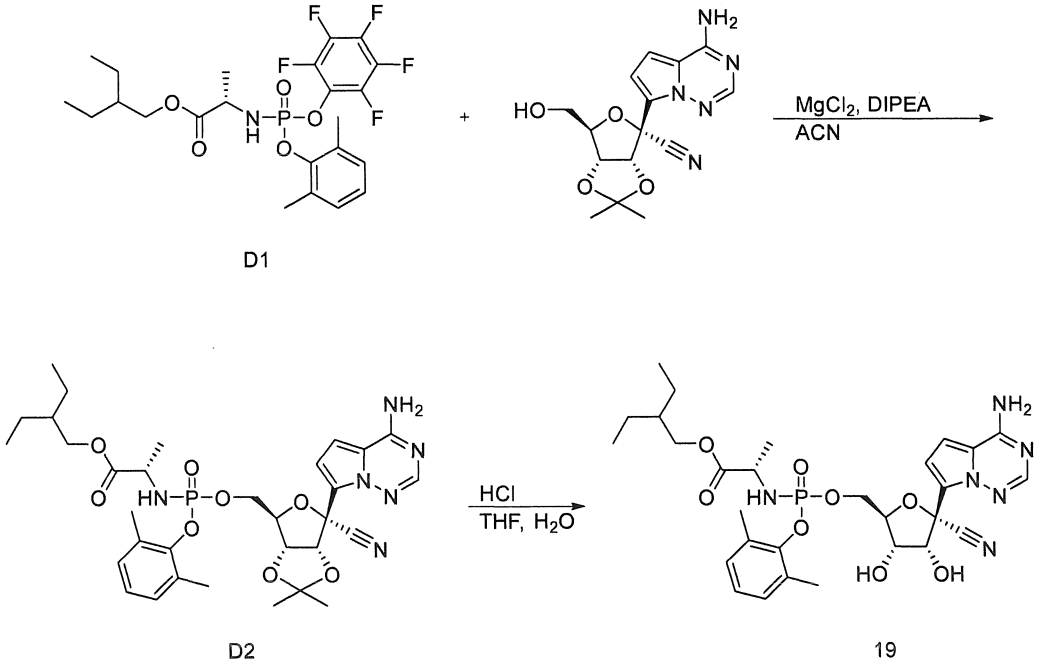
[00328] Hợp chất 18 được tạo ra theo cách tương tự như hợp chất 14, ngoại trừ hợp chất 17 được sử dụng thay cho hợp chất 13. LCMS: MS *m/z* = 742,8 và 742,8 [M+1], t_R = 1,12 và 1,13 phút; Hệ thống LC: Agilent 1260 Infinity II HPLC; Hệ thống MS: G6124B Single Quad; Cột: Kinetix 2,6 u C18 100A, 50 mm x 2,1 mm; Dung môi: axetonitril với axit axetic 0,1%, nước với axit axetic 0,1%; Gradien: 0-1,00 phút acetonitrile 10% -100%, 1,00-1,35 phút acetonitrile 100%, 1,35-1,36 phút acetonitrile 100-10% ở 2 μL/phút. ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d_4) δ (hỗn hợp đồng phân không đối quang 1:1) 7,89 – 7,87 (m, 1H), 7,37 – 7,32 (m, 1H), 7,31 – 7,27 (m, 1H), 7,12 – 7,05 (m, 2H), 6,94 – 6,85 (m, 2H), 6,28 (d, J = 5,9 Hz, 0,5H), 6,17 (d, J = 5,9 Hz, 0,5H), 5,60 – 5,54 (m, 1H), 4,68 – 4,60 (m, 1H), 4,48 – 4,34 (m, 2H), 4,18 – 4,05 (m, 2H), 3,93 – 3,83 (m, 0,5H), 3,81 – 3,71 (m, 0,5H), 2,74 – 2,57 (m, 2H), 1,34 – 1,16 (m, 27H). ^{31}P NMR (162 MHz, Metanol-d_4) δ 3,84 – 3,59 (m). HPLC: t_R = 3,37 phút; Hệ thống HPLC: Agilent 1100 series; Cột: Gemini 5 μ C18 110A, 50 x 4,6 mm; Dung môi: Axetonitril với TFA 0,1%, nước với TFA 0,1%; Gradien: 0 phút-5,0 phút ACN 2-98%, 5,0 phút-6,0 phút ACN 98% ở 2 mL/phút.

[00329] Các đồng phân riêng lẻ của **Hợp chất 18** được phân tách bằng HPLC điều chế (cột Gemini 5 um NX-C18 110A LC 100x30 mm, gradient acetonitrile 95% đến 0% trong nước).

[00330] Đỉnh 1: Ví dụ 18a: LCMS: MS *m/z* = 743,3 [M+1], ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 7,87 (s, 1H), 7,37 – 7,31 (m, 2H), 7,14 – 7,06 (m, 2H), 6,96 – 6,85 (m, 2H), 6,28 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 5,56 (dd, J = 5,9, 3,9 Hz, 1H), 4,64 (dt, J = 5,8, 2,8 Hz, 1H), 4,42 (qdd, J = 11,6, 5,6, 3,5 Hz, 2H), 4,10 (qd, J = 7,2, 2,5 Hz, 2H), 3,77 (dq, J = 9,2, 7,1 Hz, 1H), 3,62 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 2,66 (dp, J = 20,9, 7,0 Hz, 2H), 1,31 (s, 9H), 1,29 – 1,22 (m, 8H), 1,19 (dt, J = 6,9, 2,0 Hz, 13H); ^{31}P NMR (162 MHz, Metanol-d4) δ 3,69.

[00331] Đỉnh 2: Ví dụ 18b: LCMS: MS *m/z* = 743,3 [M+1], ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 7,88 (s, 1H), 7,32 – 7,26 (m, 2H), 7,12 – 7,04 (m, 2H), 6,93 – 6,84 (m, 2H), 6,17 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 5,57 (dd, J = 5,9, 3,8 Hz, 1H), 4,62 (qd, J = 3,8, 1,8 Hz, 1H), 4,48 – 4,32 (m, 2H), 4,12 (qd, J = 7,1, 3,1 Hz, 2H), 3,88 (dq, J = 9,8, 7,1 Hz, 1H), 3,62 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 3,37 (s, 1H), 2,66 (dp, J = 23,6, 7,0 Hz, 2H), 1,33 – 1,27 (m, 14H), 1,26 (s, 3H), 1,25 – 1,22 (m, 4H), 1,22 – 1,17 (m, 8H); ^{31}P NMR (162 MHz, Metanol-d4) δ 3,81 – 3,56 (m).

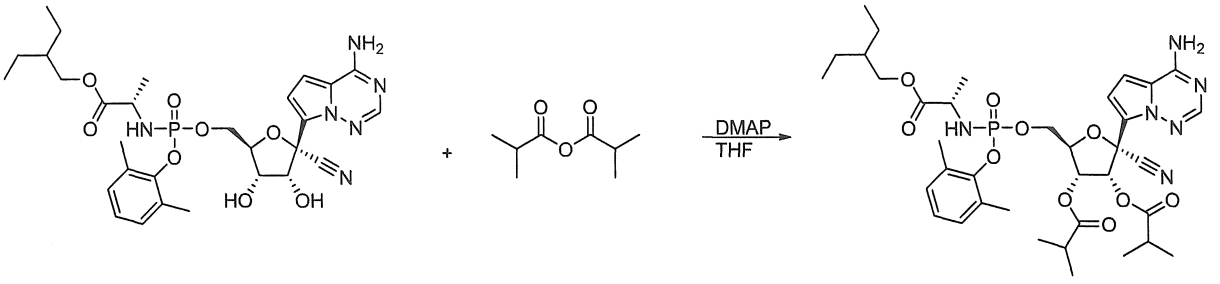
Ví dụ 19: 2-Ethylbutyl ((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-cyano-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yl)methoxy)(2,6-dimethylphenoxy)phosphoryl)-L-alaninate



[00332] Chất trung gian D2 được tạo ra theo cách tương tự như chất trung gian A2, ngoại trừ chất trung gian D1 được sử dụng thay cho chất trung gian A1. LCMS: MS *m/z* = 670,8 và 670,8 [M+1], t_R = 1,08 và 1,11 phút; Hệ thống LC: Agilent 1260 Infinity II HPLC; Hệ thống MS: G6124B Single Quad; Cột: Kinetix 2,6 u C18 100A, 50 mm x 2,1 mm; Dung môi: axetonitril với axit axetic 0,1%, nước với axit axetic 0,1%; Gradien: 0-1,00 phút acetonitrile 10% -100%, 1,00-1,35 phút acetonitrile 100%, 1,35-1,36 phút acetonitrile 100-10% ở 2 µL/phút.

[00333] Hợp chất 19 được tạo ra theo cách tương tự như hợp chất 13, ngoại trừ chất trung gian D2 được sử dụng thay cho chất trung gian A2. LCMS: MS *m/z* = 630,8 và 630,8 [M+1], t_R = 0,92 và 0,94 phút; Hệ thống LC: Agilent 1260 Infinity II HPLC; Hệ thống MS: G6124B Single Quad; Cột: Kinetix 2,6 u C18 100A, 50 mm x 2,1 mm; Dung môi: axetonitril với axit axetic 0,1%, nước với axit axetic 0,1%; Gradien: 0-1,00 phút acetonitrile 10% -100%, 1,00-1,35 phút acetonitrile 100%, 1,35-1,36 phút acetonitrile 100-10% ở 2 µL/phút. ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d_4) δ (hỗn hợp đồng phân không đối quang 5:2) 7,89 (s, 0,7H), 7,88 (s, 0,3H), 7,01 – 6,88 (m, 5H), 4,70 (d, J = 5,6 Hz, 0,3H), 4,67 (d, J = 5,4 Hz, 0,7H), 4,40 – 4,19 (m, 3H), 4,15 – 4,11 (m, 1H), 4,09 – 3,89 (m, 3H), 2,33 – 2,27 (m, 6H), 1,53 – 1,45 (m, 1H), 1,41 – 1,26 (m, 7H), 0,91 – 0,84 (m, 6H). ^{31}P NMR (162 MHz, Metanol-d_4) δ (hỗn hợp đồng phân không đối quang 5:2) 4,29 – 4,08 (m, 0,3P), 3,92 – 3,64 (m, 0,7P). HPLC: t_R = 2,91 phút; Hệ thống HPLC: Agilent 1100 series; Cột: Gemini 5 µ C18 110A, 50 x 4,6 mm; Dung môi: Axetonitril với TFA 0,1%, nước với TFA 0,1%; Gradien: 0 phút-5,0 phút ACN 2-98%, 5,0 phút-6,0 phút ACN 98% ở 2 mL/phút.

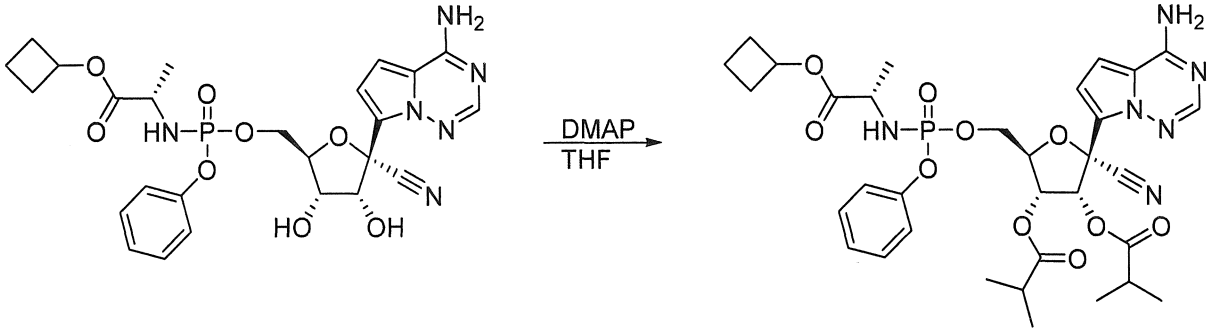
Ví dụ 20: (2R,3R,4R,5R)-2-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-2-cyano-5-((((2,6-dimethylphenoxy)(((S)-1-(2-ethylbutoxy)-1-oxopropan-2-yl)amino)phosphoryl)oxy)methyl)tetrahydrofuran-3,4-diyl bis(2-methylpropanoate)



19 20

[00334] Hợp chất 20 được tạo ra theo cách tương tự như hợp chất 14, ngoại trừ hợp chất 19 được sử dụng thay cho hợp chất 13. LCMS: MS *m/z* = 770,8 và 770,8 [M+1], t_R = 1,19 và 1,21 phút; Hệ thống LC: Agilent 1260 Infinity II HPLC; Hệ thống MS: G6124B Single Quad; Cột: Kinetix 2,6 u C18 100A, 50 mm x 2,1 mm; Dung môi: axetonitril với axit axetic 0,1%, nước với axit axetic 0,1%; Gradien: 0-1,00 phút acetonitrile 10% -100%, 1,00-1,35 phút acetonitrile 100%, 1,35-1,36 phút acetonitrile 100-10% ở 2 µL/phút. ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-*d*4) δ (hỗn hợp đồng phân không đối quang 1:1) 7,88 (s, 1H), 7,03 – 6,92 (m, 3H), 6,89 – 6,87 (m, 1H), 6,83 – 6,79 (m, 1H), 6,12 (s, 0,5H), 6,11 (s, 0,5H), 5,53 – 5,49 (m, 1H), 4,56 – 4,51 (m, 1H), 4,37 – 4,33 (m, 2H), 4,10 – 4,04 (m, 1H), 4,01 – 3,91 (m, 2H), 2,73 – 2,57 (m, 2H), 2,36 – 2,22 (m, 6H), 1,56 – 1,45 (m, 1H), 1,41 – 1,31 (m, 7H), 1,29 – 1,22 (m, 6H), 1,20 – 1,16 (m, 6H), 0,92 – 0,87 (m, 6H). ^{31}P NMR (162 MHz, Metanol-d_4) δ 3,80 – 3,55 (m). HPLC: t_R = 3,57 phút; Hệ thống HPLC: Agilent 1100 series; Cột: Gemini 5 µ C18 110A, 50 x 4,6 mm; Dung môi: Axetonitril với TFA 0,1%, nước với TFA 0,1%; Gradien: 0 phút-5,0 phút ACN 2-98%, 5,0 phút-6,0 phút ACN 98% ở 2 mL/phút.

Ví dụ 21: (2R,3R,4R,5R)-2-(4-Aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-2-cyano-5-((((((S)-1-cyclobutoxy-1-oxopropan-2-yl)amino)(phenoxy)phosphoryl)oxy)methyl) tetrahydrofuran-3,4-diyl bis(2-methylpropanoate)



21

[00335] Hợp chất 21 được tạo ra theo cách tương tự như hợp chất 14, ngoại trừ cyclobutyl ((((2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-cyano-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yl)methoxy)(phenoxy)phosphoryl)-*L*-alaninate (được điều chế theo US 2015 14926062) được sử dụng thay cho hợp chất 13. LCMS: MS *m/z* = 712,8 và 712,8 [M+1], t_R = 1,05 và 1,06 phút; Hệ thống LC: Agilent 1260 Infinity II HPLC; Hệ thống MS: G6124B Single Quad; Cột: Kinetix 2,6 u C18 100A, 50 mm x 2,1 mm; Dung môi: axetonitril với axit axetic 0,1%, nước với axit axetic 0,1%; Gradien: 0-1,00 phút acetonitrile 10% -100%, 1,00-1,35 phút acetonitrile 100%, 1,35-1,36 phút acetonitrile 100-10% ở 2 μL/phút. ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d_4) δ (hỗn hợp đồng phân không đối quang 1:1) 7,89 – 7,85 (m, 1H), 7,36 – 7,26 (m, 2H), 7,22 – 7,15 (m, 3H), 6,93 – 6,89 (m, 1H), 6,88 – 6,81 (m, 1H), 6,30 (d, J = 5,9 Hz, 0,5H), 6,22 (d, J = 5,9 Hz, 0,5H), 5,61 – 5,54 (m, 1H), 4,92 – 4,89 (m, 1H), 4,67 – 4,59 (m, 1H), 4,50 – 4,32 (m, 2H), 3,92 – 3,73 (m, 1H), 2,76 – 2,58 (m, 2H), 2,37 – 2,25 (m, 2H), 2,11 – 1,98 (m, 2H), 1,85 – 1,72 (m, 1H), 1,71 – 1,60 (m, 1H), 1,34 – 1,15 (m, 15H). ^{31}P NMR (162 MHz, Metanol-d_4) δ 3,60. HPLC: t_R = 3,17 phút; Hệ thống HPLC: Agilent 1100 series; Cột: Gemini 5 μ C18 110A, 50 x 4,6 mm; Dung môi: Axetonitril với TFA 0,1%, nước với TFA 0,1%; Gradien: 0 phút-5,0 phút ACN 2-98%, 5,0 phút-6,0 phút ACN 98% ở 2 mL/phút.

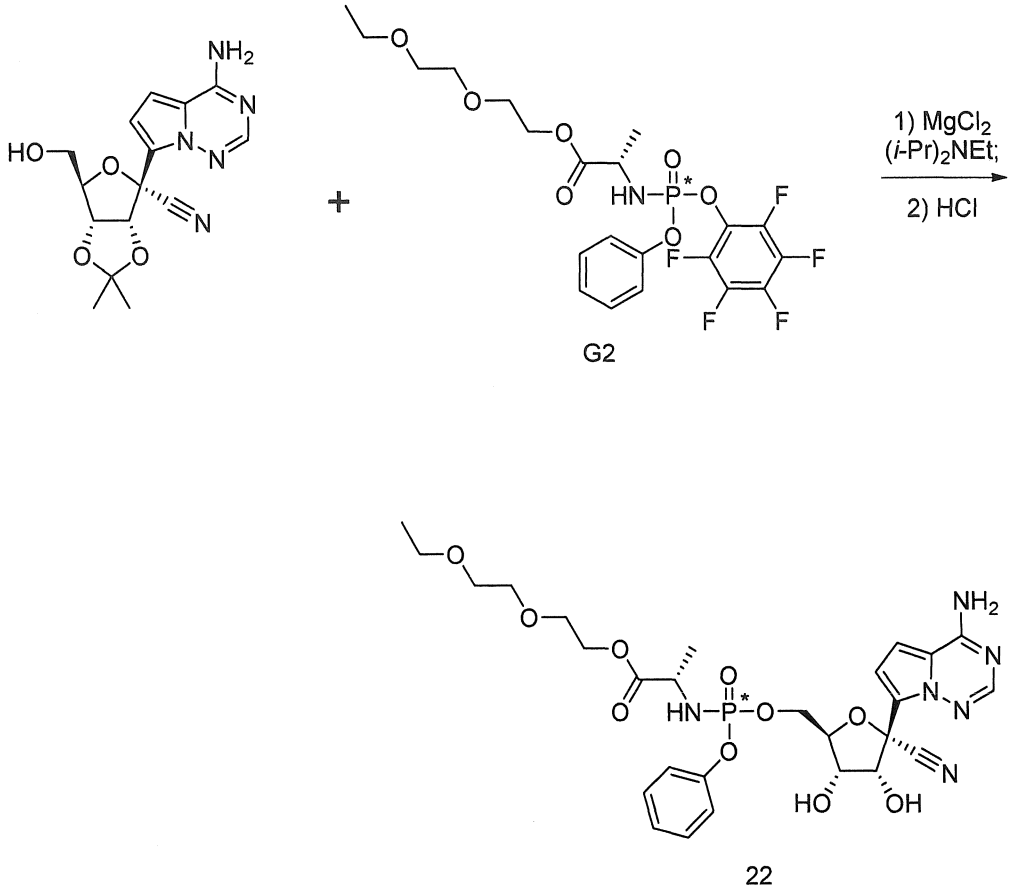
[00336] Các đồng phân riêng lẻ của **Hợp chất 21** được phân tách bằng HPLC điều chế (cột Gemini 5 um NX-C18 110A LC 100x30 mm, gradient acetonitrile 95% đến 0% trong nước).

[00337] Đỉnh 1: Ví dụ 21a LCMS: MS *m/z* = 713,3 [M+1], ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 7,87 (s, 1H), 7,32 – 7,25 (m, 2H), 7,22 – 7,12 (m, 3H), 6,89 – 6,81 (m, 2H), 6,22 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 5,58 (dd, J = 5,9, 3,8 Hz, 1H), 4,98 – 4,89 (m, 1H), 4,61 (qd, J = 3,9, 1,7 Hz, 1H), 4,40 (qdd, J = 11,5, 6,2, 3,9 Hz, 2H), 3,85 (dq, J = 9,8, 7,1 Hz, 1H), 2,66 (dp, J = 24,1, 7,0 Hz, 2H), 2,37 – 2,23 (m, 1H), 2,12 – 1,95 (m, 1H), 1,85 – 1,72 (m, 1H), 1,71 – 1,58 (m, 1H), 1,34 – 1,22 (m, 9H), 1,19 (d, J = 7,0 Hz, 6H), 1,11 (d, J = 6,9 Hz, 1H); ^{31}P NMR (162 MHz, Metanol-d4) δ 3,55.

[00338] Đỉnh 2: Ví dụ 21b: LCMS: MS *m/z* = 713,3 [M+1], ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 7,87 (s, 1H), 7,32 (dd, J = 8,8, 7,1 Hz, 2H), 7,19 (dd, J = 8,0, 1,3 Hz, 3H), 6,91 (s, 2H), 6,30 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 5,58 (dd, J = 5,9, 3,8 Hz, 1H), 4,92 (q, J =

7,5 Hz, 1H), 4,65 (qd, J = 3,7, 1,9 Hz, 1H), 4,53 – 4,34 (m, 2H), 3,78 (dq, J = 9,3, 7,1 Hz, 1H), 2,66 (dp, J = 22,4, 7,0 Hz, 2H), 2,36 – 2,23 (m, 2H), 2,11 – 1,94 (m, 2H), 1,85 – 1,73 (m, 1H), 1,70 – 1,58 (m, 1H), 1,25 (dd, J = 9,1, 7,0 Hz, 7H), 1,19 (ddd, J = 7,1, 3,7, 1,2 Hz, 10H), 1,15 (d, J = 7,0 Hz, 1H). ^{31}P NMR (162 MHz, Metanol-d4) δ 3,61.

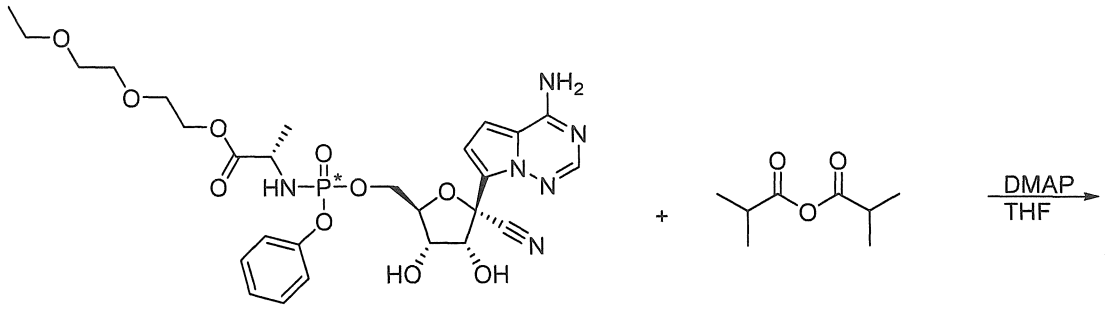
Ví dụ 22: 2-(2-Ethoxyethoxy)ethyl ((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-cyano-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yl)methoxy)(phenoxy)phosphoryl)-L-alaninate



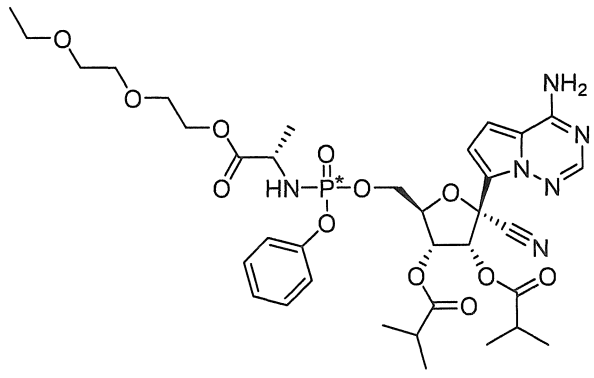
[00339] Tetrahydrofuran (14 mL) được thêm vào hỗn hợp (3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-6-(hydroxymethyl)-2,2-dimethyltetrahydrofuro[3,4-d][1,3]dioxole-4-carbonitrile (được điều chế theo WO2016069825, 2,00 g, 6,04 mmol), chất trung gian G2 (4,14 g, 7,85 mmol), và magie clorua (862 mg, 9,05 mmol) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp được đun nóng đến 40°C trong 10 phút, và *N,N*-diisopropyletylamine (2,63 mL, 15,1 mmol) được thêm vào. Sau khi khuấy trong 2 giờ ở 40°C, hỗn hợp phản ứng được để nguội về nhiệt độ phòng, và được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần cặn thô được hòa tan trong ethyl acetate (100 mL) và

hỗn hợp thu được được rửa bằng nước (100 mL) và nước muối (100 mL). Lớp hữu cơ được phân tách, sấy khô qua natri sulfat khan và cô đặc dưới áp suất giảm. Phần cặn thô được hòa tan trong acetonitrile (100 mL) và axit hydrocloric đậm đặc trong nước (5,03 mL) được thêm từng giọt ở 0°C. Sau 4 giờ ở 0°C, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng ethyl acetate (100 mL) và nước (100 mL) ở 0°C và hỗn hợp kết quả được rửa bằng dung dịch natri bicarbonat bão hòa trong nước (100 mL) và nước muối (50 mL). Lớp hữu cơ được sấy khô qua natri sulfat khan và cô đặc dưới áp suất giảm. Phần cặn thô được tinh chế bằng sắc ký cột trên gel silica sử dụng gradient từ methanol 0-10% trong điclometan thu được hợp chất mong muốn theo đề mục. LCMS: MS *m/z* = 634,8 [M+1], t_R = 0,71 phút; Hệ thống LC: Agilent 1260 Infinity II HPLC; Hệ thống MS: G6124B Single Quad; Cột: Kinetix 2,6 u C18 100A, 50 mm x 2,1 mm; Dung môi: axetonitril với axit axetic 0,1%, nước với axit axetic 0,1%; Gradien: 0-1,00 phút acetonitrile 10% -100%, 1,00-1,35 phút acetonitrile 100%, 1,35-1,36 phút acetonitrile 100-10% ở 2 µL/phút. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,03 – 7,83 (m, 3H), 7,40 – 7,29 (m, 2H), 7,22 – 7,09 (m, 3H), 6,88 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 6,82 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 6,35 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H), 6,17 – 5,98 (m, 1H), 5,39 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 4,70 – 4,54 (m, 1H), 4,29 – 4,19 (m, 2H), 4,18 – 4,02 (m, 3H), 4,00 – 3,91 (m, 1H), 3,88 – 3,73 (m, 1H), 3,60 – 3,51 (m, 2H), 3,50 – 3,44 (m, 2H), 3,45 – 3,36 (m, 4H), 1,20 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,07 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H). ^{31}P NMR (162 MHz, DMSO-d_6) δ 3,81. HPLC: t_R = 2,36 phút; Hệ thống HPLC: Agilent 1100 series; Cột: Gemini 5 µ C18 110A, 50 x 4,6 mm; Dung môi: Axetonitril với TFA 0,1%, nước với TFA 0,1%; Gradien: 0 phút-5,0 phút ACN 2-98%, 5,0 phút-6,0 phút ACN 98% ở 2 mL/phút.

Ví dụ 23: (2R,3R,4R,5R)-2-(4-Aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-2-cyano-5-((((((S)-1-(2-(2-ethoxyethoxy)ethoxy)-1-oxopropan-2-yl)amino)(phenoxy)phosphoryl)oxy)methyl)tetrahydrofuran-3,4-diyl bis(2-methylpropanoate)



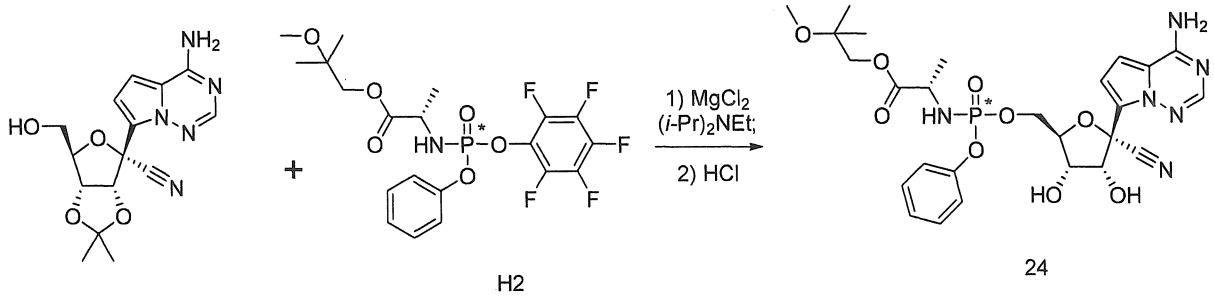
22



23

[00340] Hợp chất 23 được tạo ra theo cách tương tự như hợp chất 14, ngoại trừ hợp chất 22 được sử dụng thay cho hợp chất 13. LCMS: MS *m/z* = 774,8 [M+1], t_R = 1,00 phút; Hệ thống LC: Agilent 1260 Infinity II HPLC; Hệ thống MS: G6124B Single Quad; Cột: Kinetix 2,6 u C18 100A, 50 mm x 2,1 mm; Dung môi: axetonitril với axit axetic 0,1%, nước với axit axetic 0,1%; Gradien: 0-1,00 phút acetonitrile 10% -100%, 1,00-1,35 phút acetonitrile 100%, 1,35-1,36 phút acetonitrile 100-10% ở 2 µL/phút. ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d_4) δ 7,88 (s, 1H), 7,33 – 7,26 (m, 2H), 7,21 – 7,13 (m, 3H), 6,86 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H), 6,83 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H), 6,20 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 5,59 (dd, *J* = 5,8, 3,6 Hz, 1H), 4,67 – 4,61 (m, 1H), 4,47 – 4,36 (m, 2H), 4,27 – 4,16 (m, 2H), 3,95 – 3,84 (m, 1H), 3,69 – 3,65 (m, 2H), 3,62 – 3,59 (m, 2H), 3,58 – 3,48 (m, 4H), 2,76 – 2,57 (m, 2H), 1,34 – 1,24 (m, 9H), 1,21 – 1,15 (m, 9H). ^{31}P NMR (162 MHz, Metanol-d_4) δ 3,62 – 3,33 (m). HPLC: t_R = 3,02 phút; Hệ thống HPLC: Agilent 1100 series; Cột: Gemini 5 µ C18 110A, 50 x 4,6 mm; Dung môi: Axetonitril với TFA 0,1%, nước với TFA 0,1%; Gradien: 0 phút-5,0 phút ACN 2-98%, 5,0 phút-6,0 phút ACN 98% ở 2 mL/phút.

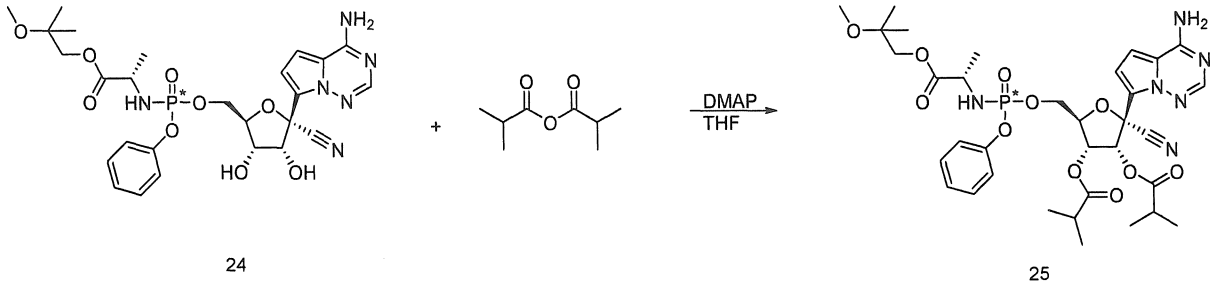
Ví dụ 24: 2-Methoxy-2-methylpropyl ((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-cyano-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yl)methoxy)(phenoxy)phosphoryl)-L-alaninate



[00341] Tetrahydrofuran (11 mL) được thêm vào hỗn hợp (3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-6-(hydroxymethyl)-2,2-dimethyltetrahydrofuro[3,4-d][1,3]dioxole-4-carbonitrile (được điều chế theo WO2016069825, 1500 mg, 4,53 mmol), chất trung gian H2 (2480 mg, 4,98 mmol), và magie clorua (647 mg, 6,79 mmol) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp được đun nóng đến 40°C trong 10 phút, và *N,N*-diisopropyletylamin (1,97 mL, 11,3 mmol) được thêm vào. Sau khi khuấy trong 2 giờ ở 40°C, hỗn hợp phản ứng được để nguội về nhiệt độ phòng, và được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần cặn thô được hòa tan trong ethyl acetate (100 mL) và hỗn hợp thu được được rửa bằng nước (100 mL) và nước muối (100 mL). Lớp hữu cơ được phân tách, sấy khô qua natri sulfat khan và cô đặc dưới áp suất giảm. Phần cặn thô được hòa tan trong acetonitrile (75 mL) và axit hydrocloric đậm đặc trong nước (3,77 mL) được thêm từng giọt ở 0°C. Sau 4 giờ ở 0°C, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng ethyl acetate (100 mL) và nước (100 mL) ở 0°C và hỗn hợp kết quả được rửa bằng dung dịch natri bicarbonat bão hòa trong nước (100 mL) và nước muối (50 mL). Lớp hữu cơ được sấy khô qua natri sulfat khan và cô đặc dưới áp suất giảm. Phần cặn thô được tinh chế bằng sắc ký cột trên gel silica sử dụng gradient từ methanol 0-10% trong điclometan thu được hợp chất mong muốn theo đề mục. LCMS: MS *m/z* = 604,8 [M+1], t_R = 0,72 phút; Hệ thống LC: Agilent 1260 Infinity II HPLC; Hệ thống MS: G6124B Single Quad; Cột: Kinetix 2,6 u C18 100A, 50 mm x 2,1 mm; Dung môi: axetonitril với axit axetic 0,1%, nước với axit axetic 0,1%; Gradien: 0-1,00 phút acetonitrile 10% -100%, 1,00-1,35 phút acetonitrile 100%, 1,35-1,36 phút acetonitrile 100-10% ở 2 μL/phút. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,17 – 7,81 (m, 3H), 7,41 –

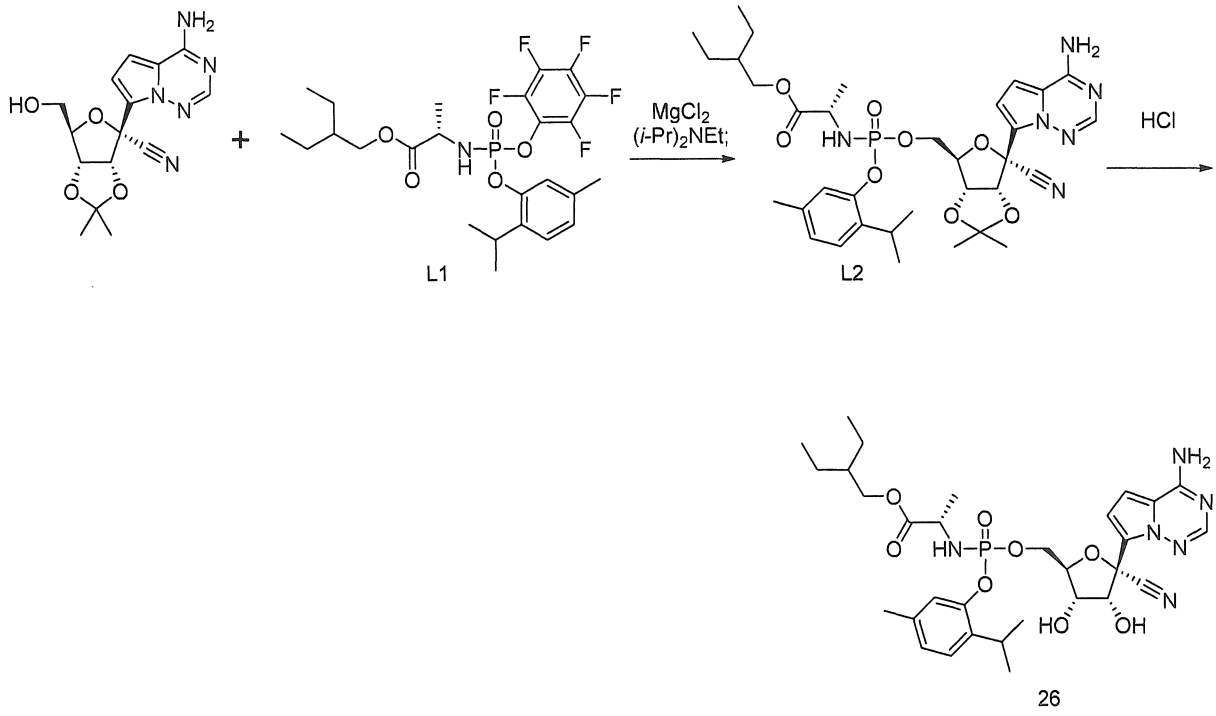
7,27 (m, 2H), 7,27 – 7,06 (m, 3H), 6,89 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 6,36 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 6,21 – 5,97 (m, 1H), 5,39 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 4,71 – 4,51 (m, 1H), 4,35 – 4,18 (m, 2H), 4,14 – 4,03 (m, 1H), 4,01 – 3,89 (m, 2H), 3,90 – 3,74 (m, 2H), 3,06 (s, 3H), 1,22 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,06 (s, 6H). ^{31}P NMR (162 MHz, DMSO-d_6) δ 3,83. HPLC: t_R = 2,36 phút; Hệ thống HPLC: Agilent 1100 series; Cột: Gemini 5 μ C18 110A, 50 x 4,6 mm; Dung môi: Axetonitril với TFA 0,1%, nước với TFA 0,1%; Gradien: 0 phút-5,0 phút ACN 2-98%, 5,0 phút-6,0 phút ACN 98% ở 2 mL/phút.

Ví dụ 25: (2R,3R,4R,5R)-2-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-2-cyano-5-((((((S)-1-(2-methoxy-2-methylpropoxy)-1-oxopropan-2-yl)amino)(phenoxy)phosphoryl)oxy)methyl)tetrahydrofuran-3,4-diyl bis(2-methylpropanoate)



[00342] Hợp chất 25 được tạo ra theo cách tương tự như hợp chất 14, ngoại trừ hợp chất 24 được sử dụng thay cho hợp chất 13. LCMS: MS m/z = 744,8 [M+1], t_R = 1,01 phút; Hệ thống LC: Agilent 1260 Infinity II HPLC; Hệ thống MS: G6124B Single Quad; Cột: Kinetix 2,6 u C18 100A, 50 mm x 2,1 mm; Dung môi: axetonitril với axit axetic 0,1%, nước với axit axetic 0,1%; Gradien: 0-1,00 phút acetonitrile 10% -100%, 1,00-1,35 phút acetonitrile 100%, 1,35-1,36 phút acetonitrile 100-10% ở 2 μL/phút. ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d_4) δ 7,88 (s, 1H), 7,31 – 7,26 (m, 2H), 7,21 – 7,13 (m, 3H), 6,86 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 6,19 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 5,57 (dd, J = 5,9, 3,7 Hz, 1H), 4,70 – 4,58 (m, 1H), 4,52 – 4,34 (m, 2H), 4,07 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 4,00 – 3,90 (m, 2H), 3,21 (s, 3H), 2,75 – 2,57 (m, 2H), 1,36 – 1,31 (m, 3H), 1,29 – 1,23 (m, 6H), 1,21 – 1,16 (m, 12H). ^{31}P NMR (162 MHz, Metanol-d_4) δ 3,63 – 3,28 (m). HPLC: t_R = 3,04 phút; Hệ thống HPLC: Agilent 1100 series; Cột: Gemini 5 μ C18 110A, 50 x 4,6 mm; Dung môi: Axetonitril với TFA 0,1%, nước với TFA 0,1%; Gradien: 0 phút-5,0 phút ACN 2-98%, 5,0 phút-6,0 phút ACN 98% ở 2 mL/phút.

Ví dụ 26. 2-Ethylbutyl ((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-cyano-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yl)methoxy)(2-isopropyl-5-methylphenoxy)phosphoryl)-L-alaninate



[00343] Tetrahydrofuran (11 mL) được thêm vào hỗn hợp (3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-6-(hydroxymethyl)-2,2-dimethyltetrahydrofuro[3,4-d][1,3]dioxole-4-carbonitrile (được điều chế theo WO2016069825, 1000 mg, 3,02 mmol), chất trung gian L1 (2160 mg, 3,92 mmol), và magie clorua (431 mg, 4,53 mmol) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp được đun nóng đến 40°C trong 10 phút, và *N,N*-diisopropyletylamin (1,3 mL, 7,55 mmol) được thêm vào. Sau khi khuấy trong 2 giờ ở 40°C, hỗn hợp phản ứng được để nguội về nhiệt độ phòng, và được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần cặn thô được hòa tan trong ethyl acetate (30 mL) và hỗn hợp thu được được rửa bằng nước (20 mL) và nước muối (20 mL). Lớp hữu cơ được phân tách, sấy khô qua natri sulfat khan và cô đặc dưới áp suất giảm để thu được chất trung gian thô L2. LCMS: MS *m/z* = 698,8 và 698,8 [M+1], t_R = 1,15 và 1,17 phút; Hệ thống LC: Agilent 1260 Infinity II HPLC; Hệ thống MS: G6124B Single Quad; Cột: Kinetix 2,6 u C18 100A, 50 mm x 2,1 mm; Dung môi: axetonitril với axit axetic 0,1%, nước với axit axetic 0,1%; Gradien: 0-1,00 phút acetonitrile 10% -100%, 1,00-1,35 phút acetonitrile 100%, 1,35-1,36 phút acetonitrile 100-10% ở 2 µL/phút.

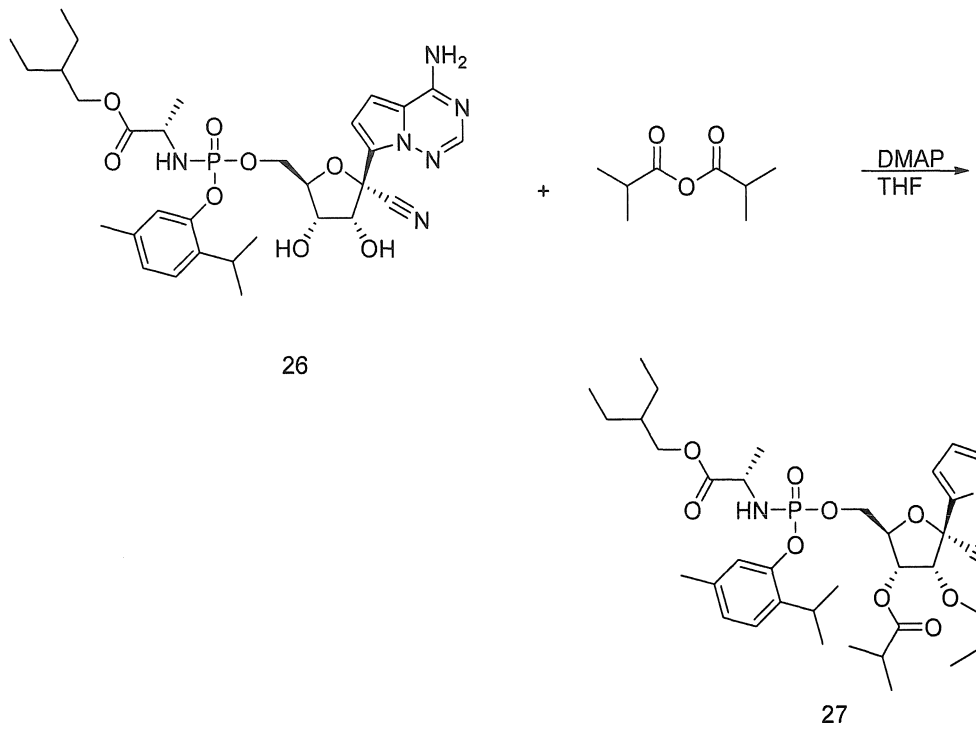
[00344] Phần cặn thô được hòa tan trong acetonitrile (50 mL) và axit hydrocloric đậm đặc trong nước (2,52 mL) được thêm từng giọt ở 0°C. Sau 4 giờ ở 0°C, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng ethyl acetate (100 mL) và nước (30 mL) ở 0°C và hỗn hợp kết quả được rửa bằng dung dịch natri bicarbonat bão hòa trong nước (30 mL) và nước muối (20 mL). Lớp hữu cơ được sấy khô qua natri sulfat khan và cô đặc dưới áp suất giảm. Phần cặn thô được tinh chế bằng sắc ký cột trên gel silica sử dụng gradient từ methanol 0-10% trong điclometan thu được hợp chất mong muốn theo đề mục 26. Các đồng phân đơn của 26 được phân tách bằng HPLC điều chế (cột Gemini 5 um NX-C18 110A LC 100x30 mm, gradient acetonitrile 95% đến 0% trong nước).

[00345] Dữ liệu đỉnh 1 (26a) (đồng phân rửa giải nhanh hơn): LCMS: MS *m/z* = 658,9 [M+1], t_R = 0,99 phút; Hệ thống LC: Agilent 1260 Infinity II HPLC; Hệ thống MS: G6124B Single Quad; Cột: Kinetix 2,6 u C18 100A, 50 mm x 2,1 mm; Dung môi: axetonitril với axit axetic 0,1%, nước với axit axetic 0,1%; Gradien: 0-1,00 phút acetonitrile 10% -100%, 1,00-1,35 phút acetonitrile 100%, 1,35-1,36 phút acetonitrile 100-10% ở 2 µL/phút. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,07 – 7,83 (m, 3H), 7,14 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,91 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,87 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 6,80 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 6,34 (d, *J* = 6,2 Hz, 1H), 6,13 – 6,01 (m, 1H), 5,41 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 4,67 – 4,53 (m, 1H), 4,29 – 4,21 (m, 2H), 4,16 – 4,04 (m, 1H), 4,02 – 3,85 (m, 3H), 3,82 – 3,64 (m, 1H), 3,23 – 3,10 (m, 1H), 2,15 (s, 3H), 1,51 – 1,36 (m, 1H), 1,31 – 1,22 (m, 4H), 1,19 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,13 – 1,06 (m, 6H), 0,85 – 0,74 (m, 6H). ^{31}P NMR (162 MHz, DMSO-d_6) δ 3,69. HPLC: t_R = 3,03 phút; Hệ thống HPLC: Agilent 1100 series; Cột: Gemini 5 µ C18 110A, 50 x 4,6 mm; Dung môi: Axetonitril với TFA 0,1%, nước với TFA 0,1%; Gradien: 0 phút-5,0 phút ACN 2-98%, 5,0 phút-6,0 phút ACN 98% ở 2 mL/phút.

[00346] Dữ liệu đỉnh 2 (26b) (đồng phân rửa giải chậm hơn): LCMS: MS *m/z* = 658,9 [M+1], t_R = 1,01 phút; Hệ thống LC: Agilent 1260 Infinity II HPLC; Hệ thống MS: G6124B Single Quad; Cột: Kinetix 2,6 u C18 100A, 50 mm x 2,1 mm; Dung môi: axetonitril với axit axetic 0,1%, nước với axit axetic 0,1%; Gradien: 0-1,00 phút acetonitrile 10% -100%, 1,00-1,35 phút acetonitrile 100%, 1,35-1,36 phút acetonitrile 100-10% ở 2 µL/phút. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,01 – 7,81 (m, 3H), 7,16 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,93 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,87 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 6,79 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 6,36 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H), 6,17 – 5,87 (m, 1H), 5,38 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H),

4,71 – 4,54 (m, 1H), 4,29 – 4,16 (m, 2H), 4,12 – 4,01 (m, 1H), 4,00 – 3,72 (m, 4H), 3,27 – 3,11 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 1,54 – 1,31 (m, 1H), 1,32 – 1,18 (m, 7H), 1,12 (d, J = 6,9 Hz, 6H), 0,79 (t, J = 7,4 Hz, 6H). ^{31}P NMR (162 MHz, DMSO-d_6) δ 3,74. HPLC: t_R = 3,04 phút; Hệ thống HPLC: Agilent 1100 series; Cột: Gemini 5 μ C18 110A, 50 x 4,6 mm; Dung môi: Axetonitril với TFA 0,1%, nước với TFA 0,1%; Gradien: 0 phút-5,0 phút ACN 2-98%, 5,0 phút-6,0 phút ACN 98% ở 2 mL/phút.

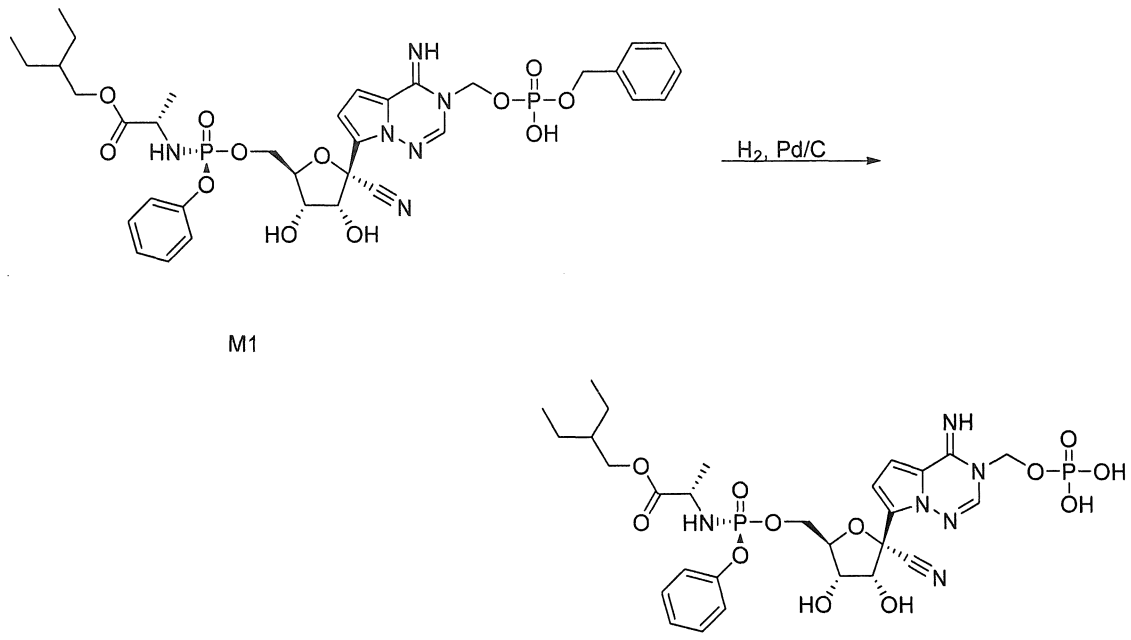
Ví dụ 27: (2R,3R,4R,5R)-2-(4-Aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-2-cyano-5-((((((S)-1-(2-ethylbutoxy)-1-oxopropan-2-yl)amino)(2-isopropyl-5-methylphenoxy)phosphoryl)oxy)methyl)tetrahydrofuran-3,4-diyl bis(2-methylpropanoate)



[00347] Hợp chất 27 được tạo ra theo cách tương tự như hợp chất 14, ngoại trừ hợp chất 26 được sử dụng thay cho hợp chất 13. LCMS: MS m/z = 798,8 và 798,8 [M+1], t_R = 1,24 và 1,26 phút; Hệ thống LC: Agilent 1260 Infinity II HPLC; Hệ thống MS: G6124B Single Quad; Cột: Kinetix 2,6 u C18 100A, 50 mm x 2,1 mm; Dung môi: axetonitril với axit axetic 0,1%, nước với axit axetic 0,1%; Gradien: 0-1,00 phút acetonitrile 10% -100%, 1,00-1,35 phút acetonitrile 100%, 1,35-1,36 phút acetonitrile 100-10% ở 2 μL/phút. ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d_4) δ (hỗn hợp đồng phân không đối quang 1:1) 7,86 (s, 0,5H), 7,85 (s, 0,5H), 7,19 – 7,10 (m, 2H), 6,97 – 6,92 (m, 1H),

6,91 – 6,87 (m, 1H), 6,86 – 6,80 (m, 1H), 6,29 (d, J = 6,0 Hz, 0,5H), 6,20 (d, J = 5,9 Hz, 0,5H), 5,65 – 5,59 (m, 0,5H), 5,59 – 5,52 (m, 0,5H), 4,70 – 4,64 (m, 0,5H), 4,64 – 4,59 (m, 0,5H), 4,51 – 4,35 (m, 2H), 4,10 – 3,79 (m, 3H), 3,30 – 3,22 (m, 1H), 2,73 – 2,58 (m, 2H), 2,26 – 2,18 (m, 3H), 1,55 – 1,45 (m, 1H), 1,39 – 1,29 (m, 5H), 1,29 – 1,12 (m, 20H), 0,93 – 0,85 (m, 6H). ^{31}P NMR (162 MHz, Metanol-d_4) δ (hỗn hợp đồng phân không đối quang 1:1) 3,69 – 3,47 (m, 0,5P), 3,44 – 3,27 (m, 0,5P). HPLC: t_R = 3,71 phút; Hệ thống HPLC: Agilent 1100 series; Cột: Gemini 5 μ C18 110A, 50 x 4,6 mm; Dung môi: Axetonitril với TFA 0,1%, nước với TFA 0,1%; Gradien: 0 phút-5,0 phút ACN 2-98%, 5,0 phút-6,0 phút ACN 98% ở 2 mL/phút.

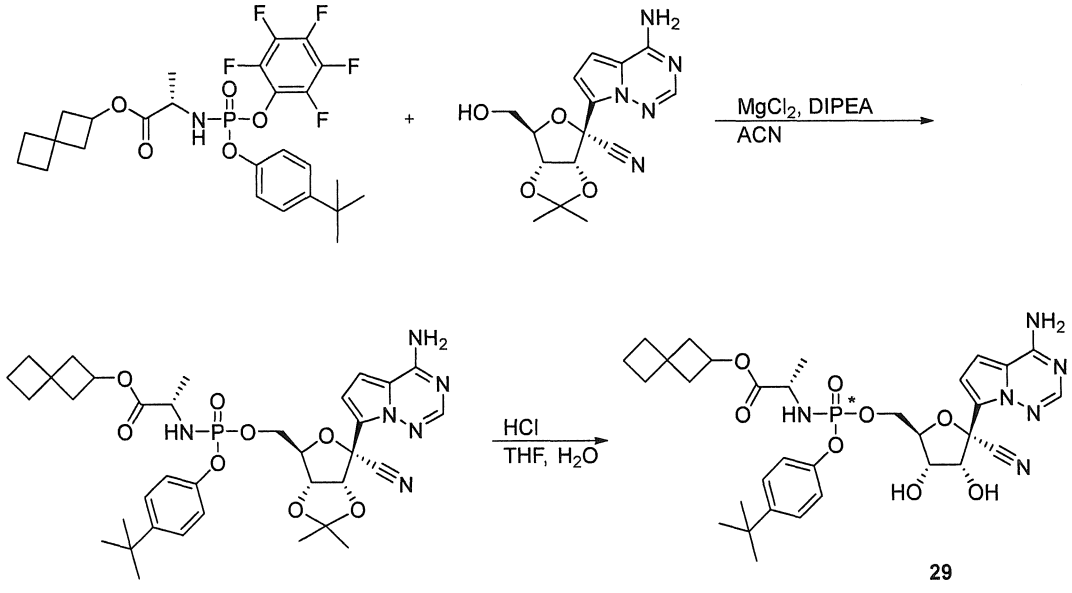
Ví dụ 28. 2-Ethylbutyl ((S)-(((2R,3S,4R,5R)-5-cyano-3,4-dihydroxy-5-(4-imino-3-((phosphonooxy)methyl)-3,4-dihydropyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)tetrahydrofuran-2-yl)methoxy)(phenoxy)phosphoryl)-L-alaninate



[00348] Dung dịch chất trung gian M1 (0,130 g, 0,162 mmol) trong etanol được hút chân không trong áp suất giảm và được làm đầy bằng argon 3 lần. Paladi (10,0% trên cacbon, 17,2 mg, 0,0162 mmol) được thêm vào. Bình phản ứng được hút chân không dưới áp suất giảm và nạp khí hiđro 5 lần. Phản ứng được phép khuấy trong môi trường khí hydro. Sau 4 h, phản ứng được hút chân không và nạp argon 2 lần. Phản ứng được lọc thông qua tấm celite rồi được cô đặc. Sản phẩm được tinh chế bằng sắc ký HPLC

(sử dụng gradient từ acetonitrile 0-100% trong nước) để thu được hợp chất 28. LCMS: MS *m/z* = 713,1 [M+1], t_R = 0,78 phút; Hệ thống LC: Agilent 1260 Infinity II HPLC; Hệ thống MS: G6124B Single Quad; Cột: Kinetix 2,6 u C18 100A, 50 mm x 2,1 mm; Dung môi: axetonitril với axit axetic 0,1%, nước với axit axetic 0,1%; Gradien: 0-1,00 phút acetonitrile 10% -100%, 1,00-1,35 phút acetonitrile 100%, 1,35-1,36 phút acetonitrile 100-10% ở 2 μL/phút. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,37 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,44 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H), 7,39 – 7,33 (m, 2H), 7,22 – 7,15 (m, 3H), 6,99 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H), 6,61 – 6,56 (m, 1H), 6,17 – 6,02 (m, 1H), 5,69 – 5,59 (m, 2H), 5,54 – 5,45 (m, 1H), 4,55 – 4,46 (m, 1H), 4,31 – 4,21 (m, 2H), 4,14 – 4,04 (m, 1H), 4,02 – 3,79 (m, 4H), 1,51 – 1,38 (m, 1H), 1,34 – 1,20 (m, 7H), 0,87 – 0,78 (m, 6H). ^{31}P NMR (162 MHz, DMSO-*d*6) δ 4,18 – 3,79 (m), 0,59 – 0,35 (m). HPLC: t_R = 2,78 phút; Hệ thống HPLC: Agilent 1100 series; Cột: Gemini 5 μ C18 110A, 50 x 4,6 mm; Dung môi: Axetonitril với TFA 0,1%, nước với TFA 0,1%; Gradien: 0 phút-5,0 phút ACN 2-98%, 5,0 phút-6,0 phút ACN 98% ở 2 mL/phút.

Ví dụ 29. Spiro[3.3]heptan-2-yl (2S)-2-[[[(2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-cyano-3,4-dihydroxy-tetrahydrofuran-2-yl]methoxy-(4-tert-butylphenoxy)phosphoryl]amino]propanoate



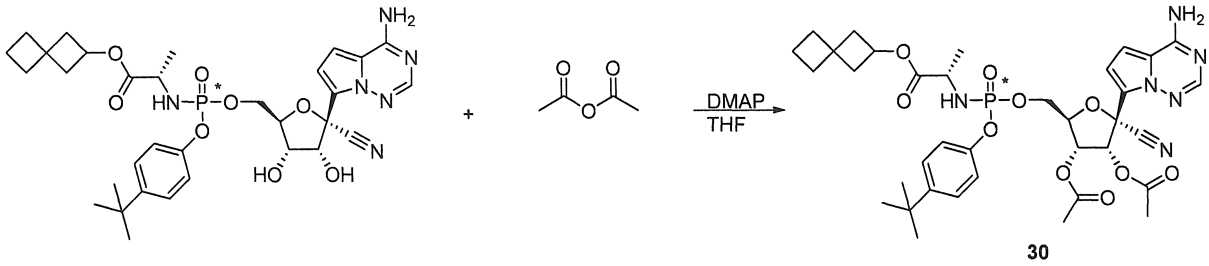
[00349] Hỗn dịch spiro[3.3]heptan-2-yl (2S)-2-[[(4-tert-butylphenoxy)-(2,3,4,5,6-pentafluorophenoxy)phosphoryl]amino]propanoate (chất trung gian **E2**, 0,110 g, 0,020 mmol), (3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-6-

(hydroxymethyl)-2,2-dimethyltetrahydrofuro[3,4-d][1,3]dioxole-4-carbonitrile (được điều chế theo WO2017049060, 0,065 g, 0,20 mmol) và magie clorua (0,019 g, 0,0,20 mmol) trong acetonitrile (2 mL) trong môi trường argon được thêm N,N-diisopropylethylamine (0,07 mL, 0,39 mmol) ở 0°C. Sau 10 phút, phản ứng được đun nóng đến 50°C. Sau 30 phút, phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng, pha loãng bằng ethyl acetate và các chất hữu cơ được rửa bằng nước, sấy khô qua natri sunfat, lọc và cô đặc để thu được spiro[3.3]heptan-2-yl (2S)-2-[[[(3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-4-cyano-2,2-dimethyl-6,6a-dihydro-3aH-furo[3,4-d][1,3]dioxol-6-yl]methoxy-(4-tert-butylphenoxy)phosphoryl]amino]propanoate (LCMS: MS *m/z* = 709,7 và 709,7 [M+1], t_R = 1,13 và 1,16 phút; Hệ thống LC: Agilent 1260 Infinity II HPLC; Hệ thống MS: G6124B Single Quad; Cột: Kinetix 2,6 u C18 100A, 50 mm x 2,1 mm; Dung môi: axetonitril với axit axetic 0,1%, nước với axit axetic 0,1%; Gradien: 0-1,00 phút acetonitrile 10% -100%, 1,00-1,35 phút acetonitrile 100%, 1,35-1,36 phút acetonitrile 100-10% ở 2 µL/phút).

[00350] Spiro[3.3]heptan-2-yl (2S)-2-[[[(3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-4-cyano-2,2-dimethyl-6,6a-dihydro-3aH-furo[3,4-d][1,3]dioxol-6-yl]methoxy-(4-tert-butylphenoxy)phosphoryl]amino]propanoate được đưa vào tetrahydrofuran (2 mL) và axit clohydric đậm đặc (11,7 M, 0,400 mL, 4,66 mmol) được thêm vào. Sau 2 giờ, phản ứng được pha loãng với ethyl acetate và trung hòa bằng dung dịch natri bicacbonat chứa nước bão hòa. Các lớp được tách ra, và các chất hữu cơ được rửa bằng nước, dung dịch natri clorua chứa nước bão hòa, sấy khô trên natri sunfat, được lọc và cô đặc. Sản phẩm được tinh chế bằng sắc ký HPLC (acetonitrile 0-100% trong nước) để thu được hợp chất mong muốn theo đề mục. LCMS: MS *m/z* = 669,7 [M+1], t_R = 1,01 phút; Hệ thống LC: Agilent 1260 Infinity II HPLC; Hệ thống MS: G6124B Single Quad; Cột: Kinetix 2,6 u C18 100A, 50 mm x 2,1 mm; Dung môi: axetonitril với axit axetic 0,1%, nước với axit axetic 0,1%; Gradien: 0-1,00 phút acetonitrile 10% -100%, 1,00-1,35 phút acetonitrile 100%, 1,35-1,36 phút acetonitrile 100-10% ở 2 µL/phút. ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d_4) δ 7,87 (s, 1H), 7,31 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,09 (dd, J = 8,8, 1,3 Hz, 2H), 6,96 - 6,86 (m, 2H), 4,81 – 4,74 (m, 2H), 4,43 – 4,32 (m, 2H), 4,27 (ddd, J = 10,3, 5,8, 4,1 Hz), 4,15 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 3,81 (dq, J = 9,7, 7,1 Hz,

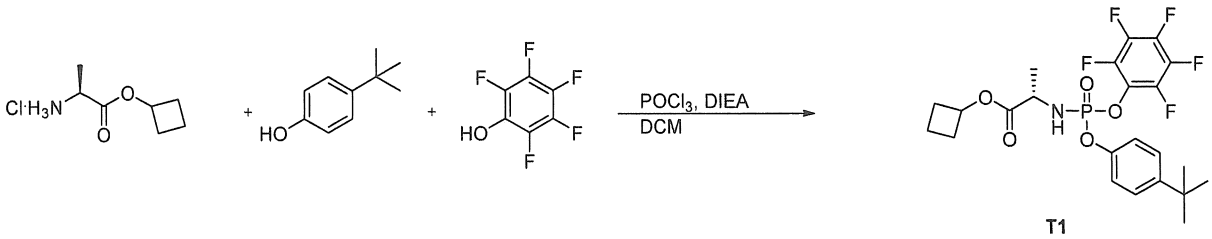
1H), 2,42 – 2,31 (m,2H), 2,03 – 1,97 (m, 2H), 1,92 (qd, J = 7,9, 7,1, 3,4 Hz, 4H); ^{31}P NMR (162 MHz, Metanol-d_4) δ 3,83 (s).

Ví dụ 30. Spiro[3.3]heptan-2-yl (2S)-2-[[(4-tert-butylphenoxy)-[[(2R,3R,4R,5R)-3,4-diacetoxy-5-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-cyano-tetrahydrofuran-2-yl]methoxy]phosphoryl]amino]propanoate



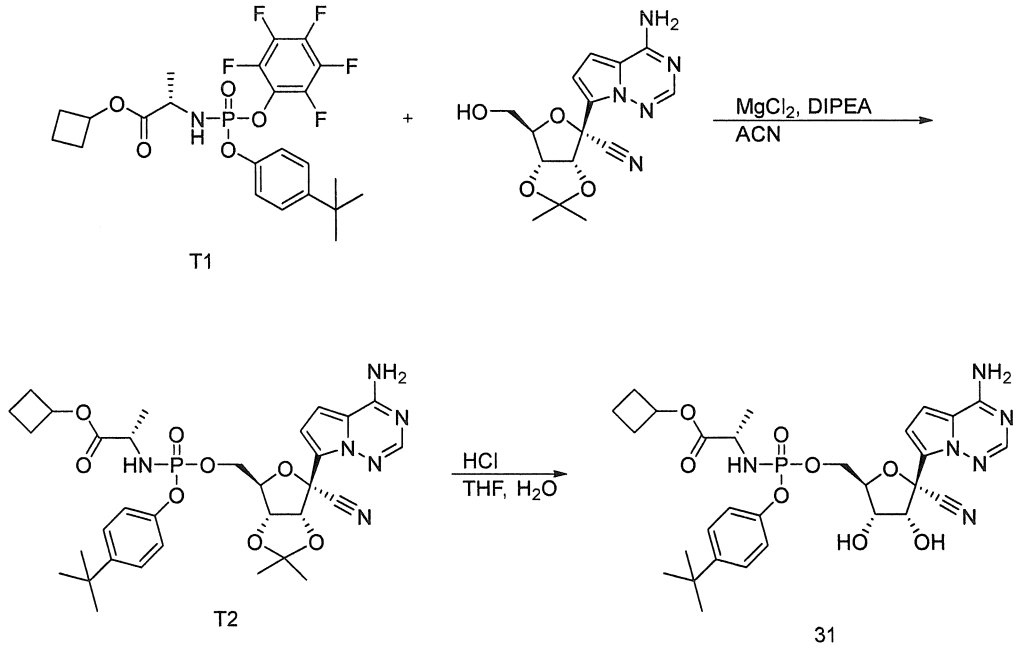
[00351] Dung dịch piro[3.3]heptan-2-yl (2S)-2-[[[(2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-cyano-3,4-dihydroxy-tetrahydrofuran-2-yl]methoxy-(4-tert-butylphenoxy)phosphoryl]amino]propanoate (**29**,25 mg, 0,04 mmol) và anhydrit axetic (0,12 mL, 0,12 mmol) trong tetrahydrofuran (1 mL) được thêm 4-(dimethylamino)pyridine (1,4 mg, 0,011 mmol). Sau 30 phút, phản ứng được tinh chế bằng sắc ký HPLC (acetonitrile 25-100% trong nước) để thu được hợp chất mong muốn theo đề mục. LCMS: MS *m/z* = 753,8 [M+1], t_R = 1,11 phút; Hệ thống LC: Agilent 1260 Infinity II HPLC; Hệ thống MS: G6124B Single Quad; Cột: Kinetix 2,6 u C18 100A, 50 mm x 2,1 mm; Dung môi: axetonitril với axit axetic 0,1%, nước với axit axetic 0,1%; Gradien: 0-1,00 phút acetonitrile 10% -100%, 1,00-1,35 phút acetonitrile 100%, 1,35-1,36 phút acetonitrile 100-10% ở 2 μL/phút. ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d_4) δ 7,84 (s, 1H), 7,32 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,10 – 7,04 (m, 2H), 6,90 (d, J = 1,0 Hz, 2H), 6,26 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 5,53 (dd, J = 6,0, 4,2 Hz, 1H), 4,75 (p, J = 7,3 Hz, 2H), 4,63 (s, 1H), 4,44 – 4,34 (m, 2H), 3,74 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 2,37 (dd, J = 11,7, 7,6 Hz, 2H), 2,14 (d, J = 12,2 Hz, 6H), 1,96 (dd, J = 15,9, 9,1 Hz, 5H), 1,83 (q, J = 8,1 Hz, 2H), 1,33 (s, 2H), 1,29 (s, 9H), 1,17 – 1,14 (m, 1H). ^{31}P NMR (162 MHz, Metanol-d_4) δ 3,70 (s).

Chất trung gian T1. Cyclobutyl ((4-(tert-butyl)phenoxy)(perfluorophenoxy)phosphoryl)-L-alaninate



[00352] Chất trung gian T1 (2,52 g, 42%) được tạo ra theo cách tương tự như chất trung gian E2, ngoại trừ cyclobutyl L-alaninat hydrochloride (1,76 g, 9,78 mmol) được sử dụng thay cho spiro[3.3]heptan-2-yl (2S)-2-aminopropanoate hydrochloride. LCMS: MS *m/z* = 522,1 [M+1], t_R = 1,25 phút; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,42 (dd, J = 8,7, 1,7 Hz, 2H), 7,16 (ddd, J = 14,9, 8,7, 1,1 Hz, 2H), 6,86 (td, J = 13,9, 9,9 Hz, 1H), 4,87 (q, J = 7,8 Hz, 1H), 3,94 (ddd, J = 10,4, 6,8, 3,6 Hz, 1H), 2,23 (dtq, J = 10,2, 8,0, 2,3 Hz, 2H), 1,98 – 1,87 (m, 2H), 1,75 – 1,53 (m, 2H), 1,34 – 1,23 (m, 12H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d6) δ -154,23 (dd, J = 26,2, 21,0 Hz, 2F), -160,49 – -161,47 (m, 1F), -163,73 (td, J = 24,0, 19,7 Hz, 2F). ^{13}P NMR (162 MHz, DMSO-d6) δ 0,70 (dd, J = 27,6, 13,5 Hz).

<u>Ví dụ 31: Cyclobutyl ((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-cyano-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yl)methoxy)(4-(tert-butyl)phenoxy)phosphoryl)-L-alaninate</u>



[00353] Chất trung gian T2 được tạo ra theo cách tương tự như chất trung gian A2, ngoại trừ chất trung gian T1 (389 mg, 0,746 mmol) ược sử dụng thay cho chất trung gian A1. T2 được phân lập sau khi sắc ký cột rửa giải bằng ethyl acetate/hexane (0-100%). LCMS: MS *m/z* = 669,2 và 669,2 [M+1], t_R = 1,02 và 1,05 phút.

[00354] **Hợp chất 31** được tạo ra theo cách tương tự như Hợp chất 13, ngoại trừ chất trung gian T2 (346 mg, 0,517 mmol) được sử dụng thay cho chất trung gian A2. Hỗn hợp đồng phân không đối quang 1:1 được phân lập bằng sắc ký cột sử dụng metanol 10% trong điclometan làm hỗn hợp dung môi rửa giải. 50 mg **Hợp chất 31** được tinh chế thêm bằng HPLC điều chế (cột Gemini 5 um NX-C18 110A LC 100x30 mm, gradient acetonitrile 95% đến 0% trong nước). LCMS: MS *m/z* = 629,2 và 629,2 [M+1], t_R = 0,89 và 0,90 phút; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,93 (d, J = 3,0 Hz, 3H), 7,38 – 7,26 (m, 2H), 7,12 – 6,99 (m, 2H), 6,92 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 6,85 (dd, J = 5,9, 4,5 Hz, 1H), 6,35 (dd, J = 9,1, 6,1 Hz, 1H), 6,04 – 5,93 (m, 1H), 5,42 (dd, J = 5,7, 3,8 Hz, 1H), 4,89 – 4,75 (m, 1H), 4,65 (td, J = 5,5, 2,9 Hz, 1H), 4,31 – 4,18 (m, 2H), 4,18 – 4,02 (m, 1H), 3,96 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 3,82 – 3,62 (m, 1H), 2,27 – 2,11 (m, 2H), 1,92 (dtt, J = 9,9, 4,8, 2,4 Hz, 2H), 1,56 (s, 2H), 1,25 (d, J = 5,7 Hz, 9H), 1,21 – 1,08 (m, 3H). ^{31}P NMR (162 MHz, DMSO-d_6) δ 4,16-3,73 (m).

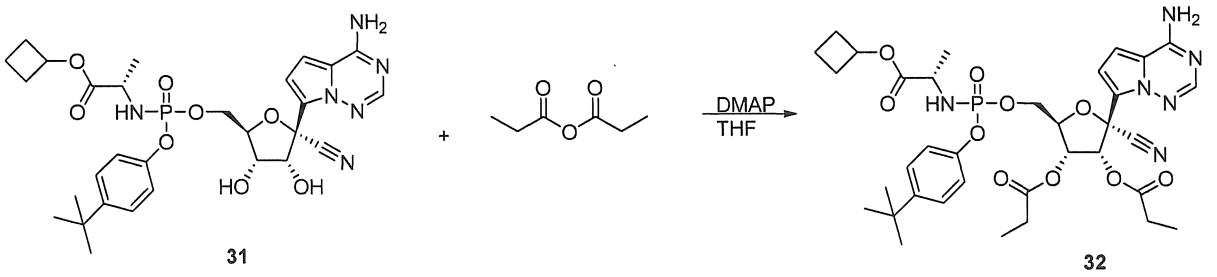
[00355] Các đồng phân riêng lẻ của hợp chất 31 được tách bằng HPLC điều chế (cột Gemini 5 um NX-C18 110A LC 100x30 mm, gradient acetonitrile 95% đến 0% trong nước).

[00356] Dữ liệu **đỉnh 1 (31a)** (đồng phân rửa giải nhanh hơn): LCMS: MS *m/z* = 629,2 [M+1], t_R = 0,89 phút; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,93 (s, 3H), 7,35 – 7,22 (m, 2H), 7,09 – 6,99 (m, 2H), 6,92 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 6,33 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 6,00 (dd, J = 13,1, 10,0 Hz, 1H), 5,41 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,87 – 4,74 (m, 1H), 4,65 (dd, J = 6,2, 5,0 Hz, 1H), 4,27 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 4,16 – 4,06 (m, 1H), 3,99 – 3,90 (m, 1H), 3,76 – 3,61 (m, 1H), 2,26 – 2,13 (m, 2H), 1,92 (ddq, J = 11,9, 7,3, 2,5, 2,0 Hz, 2H), 1,74 – 1,62 (m, 1H), 1,58 – 1,47 (m, 1H), 1,25 (s, 10H), 1,18 – 1,06 (m, 3H). ^{31}P NMR (162 MHz, DMSO-d_6) δ 3,84.

[00357] Dữ liệu **đỉnh 2 (31b)** (đồng phân rửa giải chậm hơn): LCMS: MS *m/z* = 629,2 [M+1], t_R = 0,90 phút; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,05 – 7,83 (m, 3H), 7,38 – 7,26 (m, 2H), 7,14 – 7,03 (m, 2H), 6,92 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 6,35 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 6,00 (dd, J = 13,1, 10,0 Hz, 1H), 5,41 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 4,83

(t, J = 7,5 Hz, 1H), 4,69 – 4,61 (m, 1H), 4,24 (tt, J = 5,7, 2,9 Hz, 2H), 4,14 – 4,02 (m, 1H), 3,96 (q, J = 5,7 Hz, 1H), 3,81 – 3,67 (m, 1H), 2,20 (ddt, J = 10,0, 7,5, 2,5 Hz, 2H), 1,91 (dddd, J = 9,7, 7,1, 4,8, 2,2 Hz, 2H), 1,75 – 1,47 (m, 2H), 1,26 (s, 9H), 1,19 (d, J = 7,1 Hz, 3H). ^{31}P NMR (162 MHz, DMSO-d_6) δ 4,00.

Ví dụ 32: (2R,3R,4R,5R)-2-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-((((4-(tert-butyl)phenoxy)(((S)-1-cyclobutoxy-1-oxopropan-2-yl)amino)phosphoryl)oxy)methyl)-2-cyanotetrahydrofuran-3,4-diyl dipropionate



[00358] **Hợp chất 32** được tạo ra theo cách tương tự như Ví dụ 5, ngoại trừ **31** (42,5 mg, 0,068 mmol) được sử dụng thay cho methyl ((S)-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-cyano-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yl)methoxy)(phenoxy)phosphoryl)-L-alaninate.

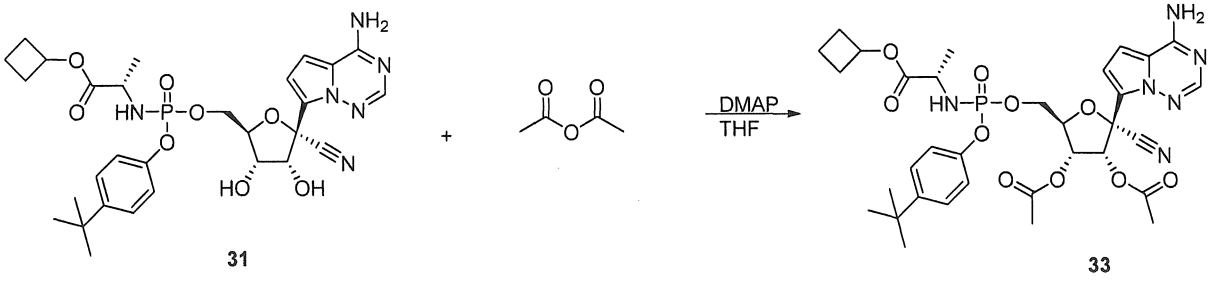
[00359] Các đồng phân riêng lẻ của **Hợp chất 32** được phân tách bằng HPLC điều chế (cột Gemini 5 um NX-C18 110A LC 100x30 mm, gradient acetonitrile 95% đến 0% trong nước).

[00360] Dữ liệu **đỉnh 1 (32a)** (đồng phân rửa giải nhanh hơn): LCMS: MS *m/z* = 741,2 [M+1], t_R = 1,09 phút; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,93 (s, 3H), 7,38 – 7,24 (m, 2H), 7,10 – 6,99 (m, 2H), 6,95 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 6,05 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 5,97 (dd, J = 13,3, 10,1 Hz, 1H), 5,45 (dd, J = 5,9, 4,1 Hz, 1H), 4,86 – 4,76 (m, 1H), 4,64 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 4,27 (t, J = 4,9 Hz, 2H), 2,47 – 2,31 (m, 4H), 2,29 – 2,13 (m, 2H), 1,99 – 1,83 (m, 2H), 1,69 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 1,61 – 1,49 (m, 1H), 1,25 (s, 7H), 1,15 – 1,02 (m, 7H). ^{31}P NMR (162 MHz, DMSO-d_6) δ 3,65.

[00361] Dữ liệu **đỉnh 1 (32b)** (đồng phân rửa giải chậm hơn): LCMS: MS *m/z* = 741,2 [M+1], t_R = 1,10 phút; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,08 – 7,87 (m, 3H), 7,34 – 7,21 (m, 2H), 7,11 – 6,98 (m, 2H), 6,94 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 6,09 – 5,96 (m, 2H), 5,46 (dd, J = 6,0, 4,1 Hz, 1H), 4,90 – 4,78 (m, 1H), 4,60 (d, J =

4,3 Hz, 1H), 4,31 – 4,15 (m, 2H), 3,81 – 3,65 (m, 1H), 2,46 – 2,33 (m, 4H), 2,27 – 2,15 (m, 2H), 1,92 (q, J = 9,6 Hz, 2H), 1,70 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 1,62 – 1,50 (m, 1H), 1,25 (s, 7H), 1,18 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 1,07 (dt, J = 17,1, 7,5 Hz, 5H). ^{31}P NMR (162 MHz, DMSO-d_6) δ 3,90.

Ví dụ 33: (2R,3R,4R,5R)-2-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-((((4-(tert-butyl)phenoxy)(((S)-1-cyclobutoxy-1-oxopropan-2-yl)amino)phosphoryl)oxy)methyl)-2-cyanotetrahydrofuran-3,4-diyl diacetate



[00362] **Hợp chất 33** được tạo ra theo cách tương tự như Ví dụ 30, ngoại trừ **31** (42,5 mg, 0,068 mmol) được sử dụng thay cho **29**.

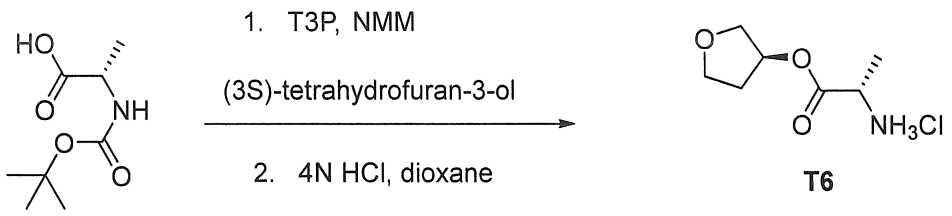
[00363] Các đồng phân riêng lẻ của **Hợp chất 33** được phân tách bằng HPLC điều chế (cột Gemini 5 um NX-C18 110A LC 100x30 mm, gradient acetonitrile 95% đến 0% trong nước).

[00364] Dữ liệu **đỉnh 1 (33a)** (đồng phân rửa giải nhanh hơn): LCMS: MS *m/z* = 713,2 [M+1], t_R = 1,02 phút; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,04 (d, J = 31,4 Hz, 2H), 7,94 (s, 1H), 7,30 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,03 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,95 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 6,05 – 5,95 (m, 2H), 5,41 (dd, J = 5,9, 4,2 Hz, 1H), 4,86 – 4,74 (m, 1H), 4,64 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 4,26 (t, J = 4,9 Hz, 2H), 3,64 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 2,19 (dt, J = 12,3, 4,2 Hz, 2H), 2,12 (s, 6H), 1,99 – 1,83 (m, 2H), 1,69 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 1,55 (dd, J = 10,4, 8,1 Hz, 1H), 1,25 (s, 9H), 1,09 (d, J = 7,0 Hz, 3H). ^{31}P NMR (162 MHz, DMSO-d_6) δ 3,64.

[00365] Dữ liệu **đỉnh 1 (33b)** (đồng phân rửa giải chậm hơn): LCMS: MS *m/z* = 713,2 [M+1], t_R = 1,03 phút; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,13 – 7,89 (m, 3H), 7,33 – 7,21 (m, 2H), 7,03 (dt, J = 9,6, 2,0 Hz, 2H), 6,94 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 6,12 – 5,94 (m, 2H), 5,42 (dd, J = 6,0, 4,3 Hz, 1H), 4,88 – 4,76 (m, 1H), 4,60 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 4,23 (ddd, J = 18,8, 6,4, 4,4 Hz, 2H), 3,72 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 2,21 (td, J

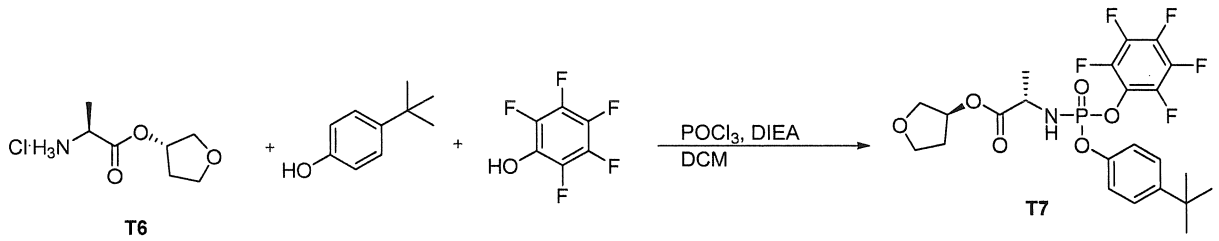
= 7,8, 2,8 Hz, 2H), 2,12 (d, J = 3,7 Hz, 6H), 1,99 – 1,86 (m, 2H), 1,75 – 1,63 (m, 1H), 1,56 (dd, J = 10,4, 8,1 Hz, 1H), 1,25 (s, 9H), 1,17 (d, J = 7,1 Hz, 3H). ^{31}P NMR (162 MHz, DMSO-d_6) δ 3,90.

Chất trung gian T6: (S)-tetrahydrofuran-3-yl L-alaninate hydrochloride



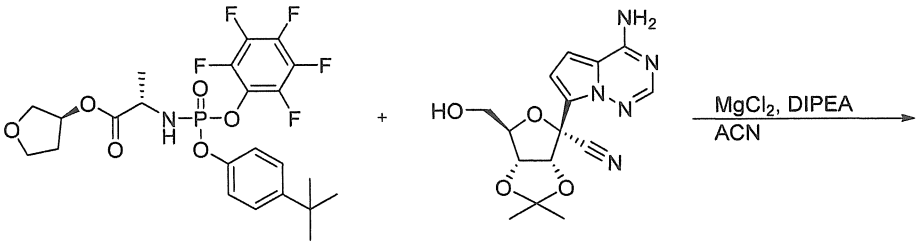
[00366] Chất trung gian T6 được tạo ra theo cách tương tự như chất trung gian E1, ngoại trừ (3S)-tetrahydrofuran-3-ol (500 mg, 5,68 mmol) được sử dụng thay cho spiro[3.3]heptan-2-ol. ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 5,55 – 5,37 (m, 1H), 4,13 (q, J = 7,2 Hz, 1H), 4,00 – 3,79 (m, 4H), 2,37 – 2,22 (m, 1H), 2,17 – 2,00 (m, 1H), 1,56 (d, J = 7,3 Hz, 3H).

Chất trung gian T7: (S)-tetrahydrofuran-3-yl ((4-(tert-butyl)phenoxy)(perfluorophenoxy) phosphoryl)-L-alaninate

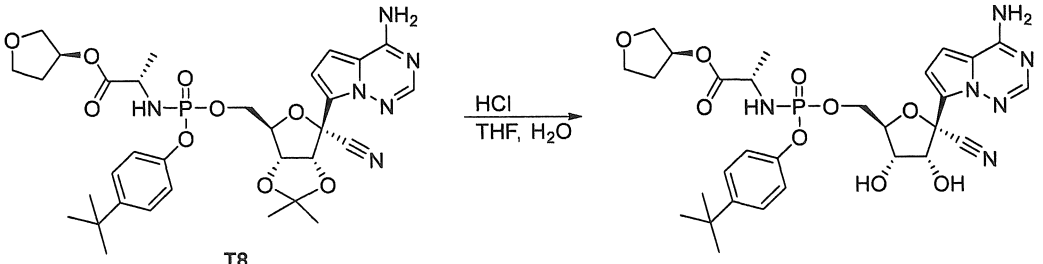


[00367] Chất trung gian **T7** được tạo ra theo cách tương tự như chất trung gian E2, ngoại trừ **T6** (467 mg, 3,26 mmol) được sử dụng thay cho spiro[3.3]heptan-2-yl (2S)-2-aminopropanoate hydrochloride. LCMS: MS *m/z* = 538,1 [M+1], t_R = 1,15 phút.

Ví dụ 34: (S)-tetrahydrofuran-3-yl ((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-cyano-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yl)methoxy)(4-(tert-butyl)phenoxy)phosphoryl)-L-alaninate



T7

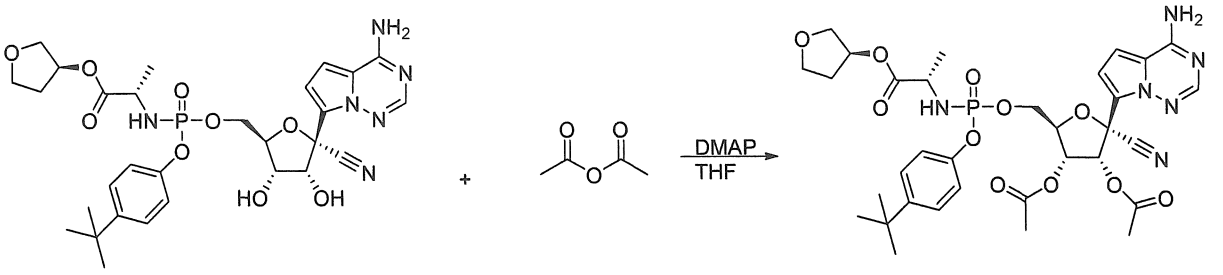


T8 34

[00368] Chất trung gian **T8** được tạo ra theo cách tương tự như chất trung gian A2, ngoại trừ **T7** (520 mg, 0,968 mmol) được sử dụng thay cho chất trung gian A1. LCMS: MS *m/z* = 685,2 và 685,2 [M+1], t_R = 0,939 và 0,963 phút.

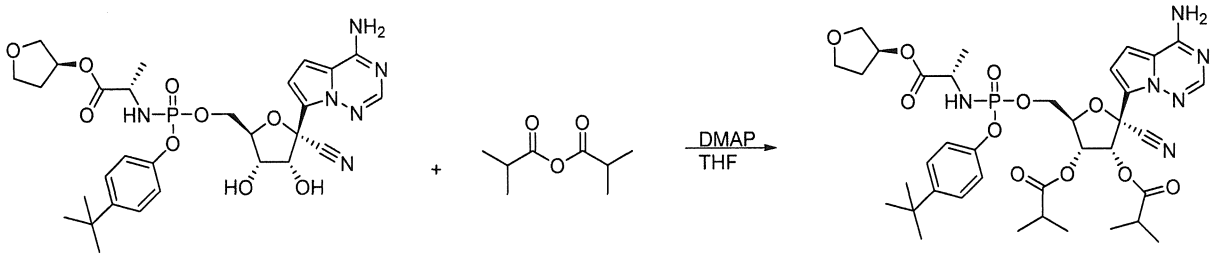
[00369] **Hợp chất 34** được tạo ra theo cách tương tự như Hợp chất 13, ngoại trừ chất trung gian **T8** (516 mg, 0,754 mmol) được sử dụng thay cho chất trung gian A2. Hỗn hợp đồng phân không đối quang 1:1 được phân lập bằng sắc ký cột sử dụng metanol 10% trong điclometan làm hỗn hợp dung môi rửa giải. Hỗn hợp đồng phân: LCMS: MS *m/z* = 645,2 [M+1], t_R = 0,803 phút và 0,814 phút; ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 7,88 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 10,5, 7,8 Hz, 2H), 7,16 – 7,03 (m, 2H), 6,99 – 6,90 (m, 2H), 5,25 (td, J = 6,6, 4,6 Hz, 1H), 4,81 (dd, J = 9,2, 5,4 Hz, 1H), 4,48 – 4,26 (m, 3H), 4,19 (td, J = 5,6, 3,5 Hz, 1H), 3,91 – 3,70 (m, 5H), 2,14 (ddd, J = 14,0, 9,1, 7,0 Hz, 1H), 1,96 (dd, J = 13,3, 6,4 Hz, 1H), 1,35 – 1,22 (m, 12H); ^{31}P NMR (162 MHz, Metanol-d4) δ 3,83.

<u>Ví dụ 35: (2R,3R,4R,5R)-2-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-((((4-(tert-butyl)phenoxy)(((S)-1-oxo-1-(((S)-tetrahydrofuran-3-yl)oxy)propan-2-yl)amino)phosphoryl)oxy)methyl)-2-cyanotetrahydrofuran-3,4-diyl diacetate</u>



[00370] Hợp chất 35 được tạo ra theo cách tương tự như Ví dụ 30, ngoại trừ **34** (43,6 mg, 0,064 mmol) được sử dụng thay cho **29.** Chất tương tự mong muốn được phân lập bằng cách sử dụng HPLC điều chế (cột Gemini 5 um NX-C18 110A LC 100x30 mm, gradient acetonitrile 95% đến 0% trong nước). Hỗn hợp chất đồng phân lập thể: LCMS: MS *m/z* = 729,2 và 729,2 [M+1], t_R = 0,924 phút và 0,934 phút; ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 7,88 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,39 – 7,23 (m, 2H), 7,12 – 7,04 (m, 2H), 6,96 – 6,86 (m, 2H), 6,23 (dd, J = 36,9, 6,0 Hz, 1H), 5,55 (ddd, J = 5,9, 4,2, 1,4 Hz, 1H), 5,30 – 5,19 (m, 1H), 4,70 – 4,59 (m, 1H), 4,41 (ttd, J = 11,6, 5,7, 3,2 Hz, 2H), 3,95 – 3,68 (m, 5H), 2,23 – 2,09 (m, 7H), 2,03 – 1,91 (m, 1H), 1,38 – 1,23 (m, 12H); ^{31}P NMR (162 MHz, Metanol-d4) δ 3,69.

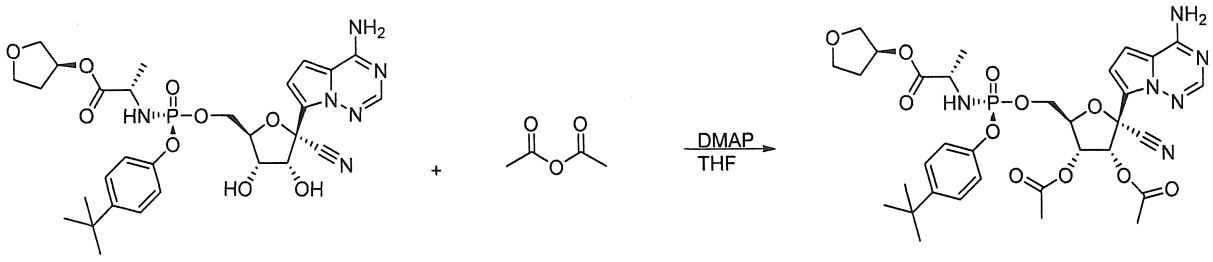
Ví dụ 36: (2R,3R,4R,5R)-2-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-((((4-(tert-butyl)phenoxy)(((S)-1-oxo-1-(((S)-tetrahydrofuran-3-yl)oxy)propan-2-yl)amino)phosphoryl)oxy)methyl)-2-cyanotetrahydrofuran-3,4-diyl bis(2-methylpropanoate)



[00371] Hợp chất 36 được tạo ra theo cách tương tự như Ví dụ 14, ngoại trừ **34** (51,5 mg, 0,080 mmol) được sử dụng thay cho **A3**. Hỗn hợp chất đồng phân lập thể: LCMS: MS *m/z* = 785,2[M+1], t_R = 1,07 phút; ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 7,88 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,37 – 7,25 (m, 2H), 7,14 – 7,04 (m, 2H), 6,94 – 6,84 (m, 2H), 6,22 (dd, J = 47,4, 5,9 Hz, 1H), 5,56 (dt, J = 6,0, 3,6 Hz, 1H), 5,31 – 5,21 (m, 1H), 4,67 – 4,58 (m, 1H), 4,49 – 4,36 (m, 2H), 3,93 – 3,71 (m, 5H), 2,75 – 2,56 (m, 2H), 2,15 (ddd,

J = 13,9, 6,4, 1,4 Hz, 1H), 2,03 – 1,93 (m, 1H), 1,36 – 1,13 (m, 24H); ^{31}P NMR (162 MHz, Metanol-d4) δ 3,67.

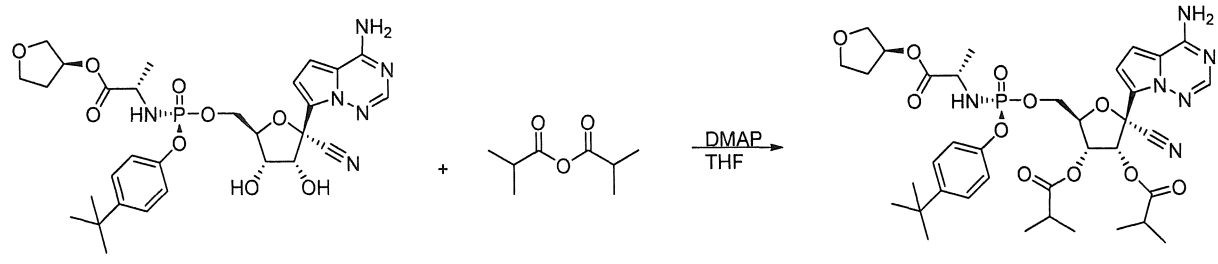
Ví dụ 37: (2R,3R,4R,5R)-2-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-((((4-(tert-butyl)phenoxy)(((S)-1-oxo-1-(((S)-tetrahydrofuran-3-yl)oxy)propan-2-yl)amino)phosphoryl)oxy)methyl)-2-cyanotetrahydrofuran-3,4-diyl diacetate



[00372] **Hợp chất 37** được tạo ra theo cách tương tự như Ví dụ 30, ngoại trừ đồng phân riêng lẻ của hợp chất 34 (52,5 mg, 0,081 mmol) được sử dụng thay cho **29**.

[00373] Đồng phân riêng lẻ: LCMS: MS *m/z* = 729,2 [M+1], t_R = 0,925 phút; ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 7,87 (s, 1H), 7,35 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,10 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,97 – 6,87 (m, 2H), 6,27 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 5,56 (dd, J = 5,9, 4,2 Hz, 1H), 5,28 – 5,19 (m, 1H), 4,70 – 4,62 (m, 1H), 4,42 (ddd, J = 15,0, 5,6, 3,6 Hz, 2H), 3,90 – 3,70 (m, 5H), 2,16 (d, J = 11,6 Hz, 7H), 2,01 – 1,92 (m, 1H), 1,31 (s, 9H), 1,18 (d, J = 7,1 Hz, 3H); ^{31}P NMR (162 MHz, Metanol-d4) δ 3,67.

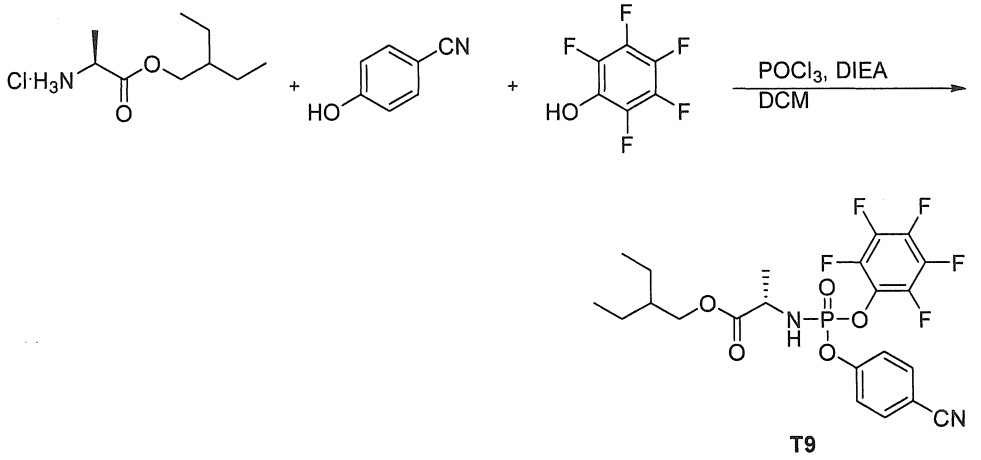
Ví dụ 38: (2R,3R,4R,5R)-2-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-((((4-(tert-butyl)phenoxy)(((S)-1-oxo-1-(((S)-tetrahydrofuran-3-yl)oxy)propan-2-yl)amino)phosphoryl)oxy)methyl)-2-cyanotetrahydrofuran-3,4-diyl bis(2-methylpropanoate)



[00374] **Hợp chất 38** được tạo ra theo cách tương tự như Ví dụ 14, ngoại trừ đồng phân riêng lẻ của **34** (52,5 mg, 0,081 mmol) được sử dụng thay cho **A3**. Đồng phân riêng lẻ:

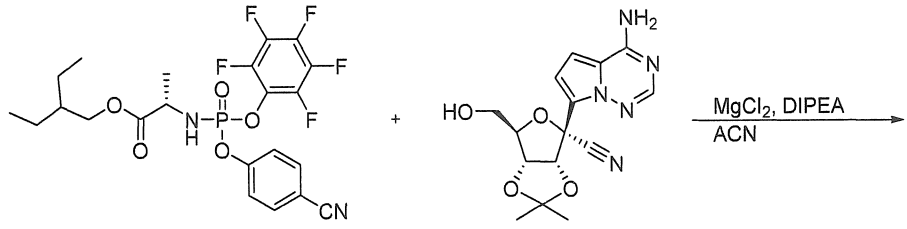
LCMS: MS *m/z* = 785,2 [M+1], t_R = 1,07 phút; ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 7,88 (s, 1H), 7,37 – 7,32 (m, 2H), 7,13 – 7,08 (m, 2H), 6,95 – 6,87 (m, 2H), 6,27 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 5,56 (dd, J = 6,0, 3,7 Hz, 1H), 5,24 (ddd, J = 6,2, 4,0, 1,8 Hz, 1H), 4,65 (dd, J = 3,7, 2,4 Hz, 1H), 4,50 – 4,36 (m, 2H), 3,91 – 3,72 (m, 6H), 2,66 (dp, J = 22,3, 7,0 Hz, 2H), 2,20 – 2,11 (m, 1H), 1,97 (dd, J = 13,0, 6,5 Hz, 1H), 1,34 – 1,16 (m, 28H); ^{31}P NMR (162 MHz, Metanol-d4) δ 3,66.

Chất trung gian T9: 2-ethylbutyl ((4-cyanophenoxy)(perfluorophenoxy)phosphoryl)-L-alaninate

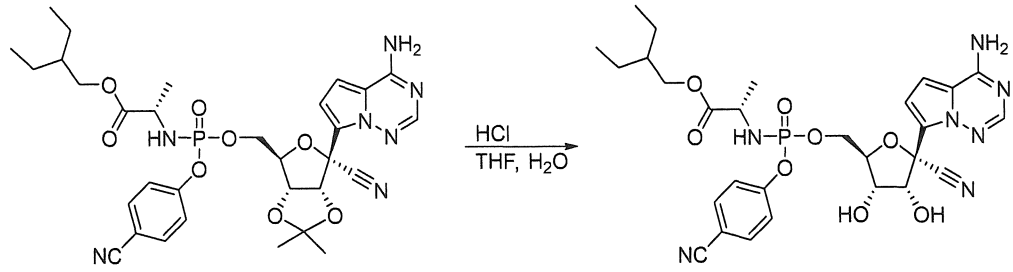


[00375] Chất trung gian T9 (682 mg, 34%) được tạo ra theo cách tương tự như chất trung gian A1, ngoại trừ 4-hydroxybenzonitrile(388 mg, 3,26 mmol) được sử dụng thay cho 4-(tert-butyl)phenol. LCMS: MS *m/z* = 521,1 [M+1], t_R = 1,16 phút.

Ví dụ 39: 2-ethylbutyl ((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-cyano-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yl)methoxy)(4-cyanophenoxy)phosphoryl)-L-alaninate



T9

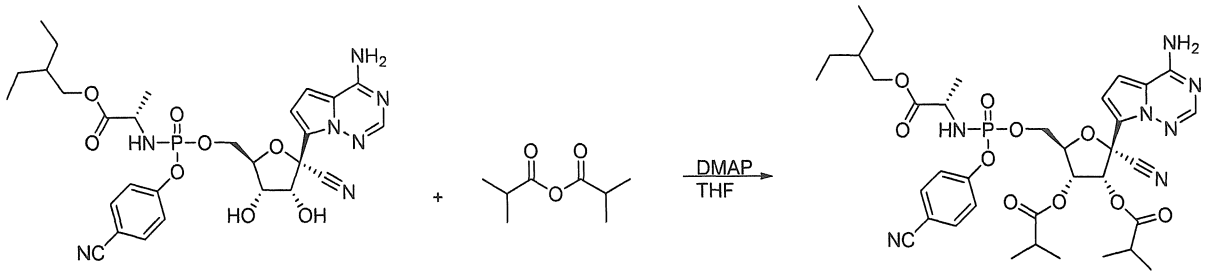


T10

[00376] Chất trung gian **T10** được tạo ra theo cách tương tự như chất trung gian A2, ngoại trừ chất trung gian **T9** (340 mg, 0,653 mmol) được sử dụng thay cho chất trung gian A1. LCMS: MS *m/z* = 668,2 [M+1], t_R = 0,994 phút.

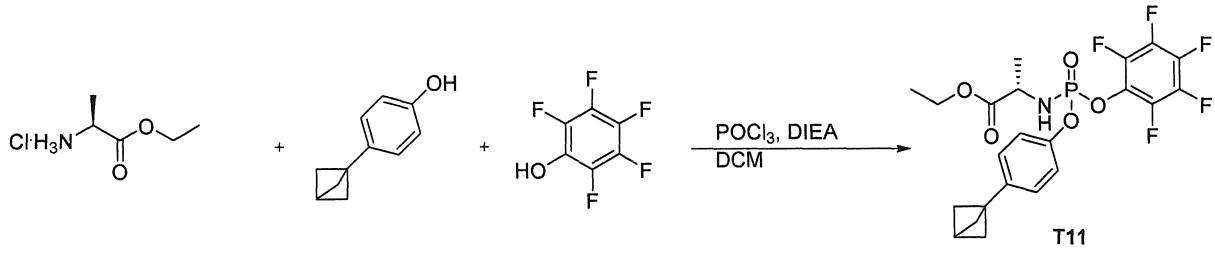
[00377] **Hợp chất 39** được tạo ra theo cách tương tự như Hợp chất 13, ngoại trừ chất trung gian **T10** (140 mg, 0,210 mmol) được sử dụng thay cho chất trung gian A2. Hỗn hợp chất đồng phân không đối quang 1:1 được phân lập bằng HPLC điều chế (cột Gemini 5 um NX-C18 110A LC 100x30 mm, gradient acetonitrile 95% đến 0% trong nước). Hỗn hợp đồng phân: LCMS: MS m/z = 628,2 [M+1], t_R = 0,856 phút; ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 7,86 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 7,68 (dd, J = 10,3, 8,7 Hz, 2H), 7,35 (ddd, J = 19,8, 8,9, 1,1 Hz, 2H), 6,98 – 6,84 (m, 2H), 4,84 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 4,51 – 4,31 (m, 3H), 4,22 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 4,07 – 3,88 (m, 3H), 1,48 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 1,33 (dddd, J = 13,4, 8,6, 5,4, 1,5 Hz, 8H), 0,88 (td, J = 7,4, 3,6 Hz, 6H); ^{31}P NMR (162 MHz, Metanol-d4) δ 3,34.

Ví dụ 40: (2R,3R,4R,5R)-2-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-2-cyano-5-((((4-cyanophenoxy)(((S)-1-(2-ethylbutoxy)-1-oxopropan-2-yl)amino)phosphoryl)oxy)methyl)tetrahydrofuran-3,4-diyl bis(2-methylpropanoate)



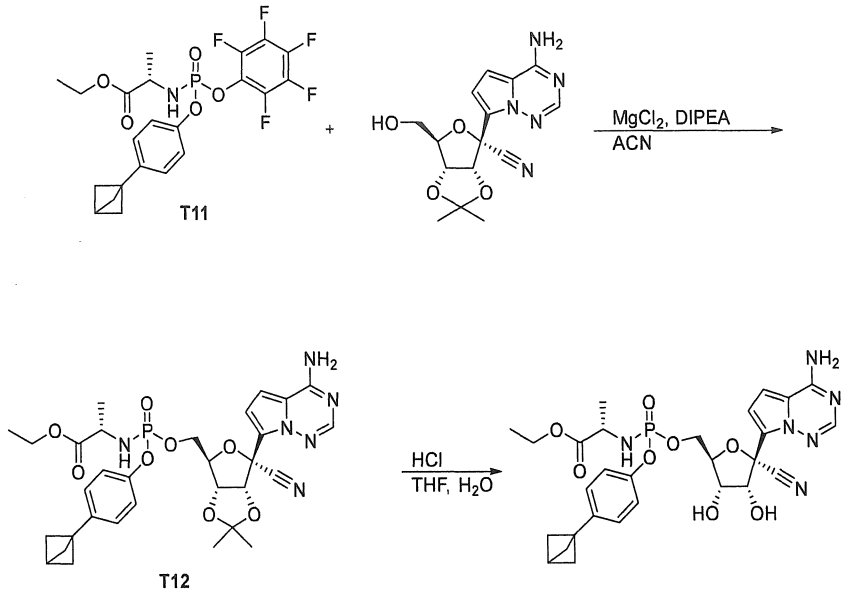
[00378] **Hợp chất 40** được tạo ra theo cách tương tự như Ví dụ 14, ngoại trừ **39** (38 mg, 0,061 mmol) được sử dụng thay cho **A3**. Hỗn hợp chất đồng phân lập thể: LCMS: MS *m/z* = 768,4 và 768,4 [M+1], t_R = 1,10 phút và 1,11 phút; ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 7,86 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,71 – 7,59 (m, 2H), 7,33 (td, J = 9,0, 1,1 Hz, 2H), 6,95 – 6,79 (m, 2H), 6,22 (dd, J = 35,5, 5,9 Hz, 1H), 5,56 (ddd, J = 6,8, 6,0, 3,7 Hz, 1H), 4,64 (ddd, J = 12,8, 3,8, 2,0 Hz, 1H), 4,46 (ddd, J = 18,7, 6,1, 3,8 Hz, 2H), 4,12 – 3,84 (m, 3H), 2,75 – 2,57 (m, 2H), 1,49 (dt, J = 12,4, 6,2 Hz, 1H), 1,41 – 1,13 (m, 19H), 0,89 (td, J = 7,5, 4,4 Hz, 6H); ^{31}P NMR (162 MHz, Metanol-d_4) δ 3,22.

Chất trung gian T11: ethyl ((4-(bicyclo[1.1.1]pentan-1-yl)phenoxy)(perfluorophenoxy) phosphoryl)-L-alaninate



[00379] Chất trung gian **T11** được tạo ra theo cách tương tự như chất trung gian C1, ngoại trừ 4-(bicyclo[1.1.1]pentan-1-yl)phenol (522 mg, 3,26 mmol) được sử dụng thay cho 4-(tert-butyl)phenol. LCMS: MS *m/z* = 506,1 [M+1], t_R = 1,19 phút.

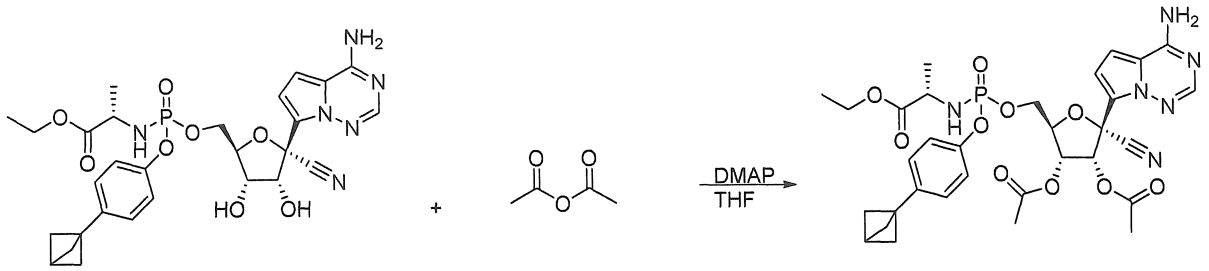
Ví dụ 41: Ethyl ((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-cyano-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yl)methoxy)(4-(bicyclo[1.1.1]pentan-1-yl)phenoxy)phosphoryl)-L-alaninate



[00380] Chất trung gian **T12** được tạo ra theo cách tương tự như chất trung gian A2, ngoại trừ chất trung gian **T11** (377 mg, 0,746 mmol) được sử dụng thay cho chất trung gian A1. LCMS: MS *m/z* = 653,2 [M+1],

[00381] **Hợp chất 41** được tạo ra theo cách tương tự như Hợp chất 13, ngoại trừ chất trung gian **T12** (318 mg, 0,487 mmol) được sử dụng thay cho chất trung gian A2. Hỗn hợp đồng phân không đối quang 1:1 được phân lập bằng sắc ký cột sử dụng metanol 10% trong điclometan làm hỗn hợp dung môi rửa giải. 50 mg **Hợp chất 41** được tinh chế thêm bằng HPLC điều chế (cột Gemini 5 um NX-C18 110A LC 100x30 mm, gradient acetonitrile 95% đến 0% trong nước). Hỗn hợp chất đồng phân lập thể: LCMS: MS *m/z* = 613,2 và 613,2 [M+1], t_R = 0,99 phút 1,02 phút. ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 7,88 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,15 – 7,02 (m, 4H), 6,99 – 6,88 (m, 2H), 4,81 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 4,46 – 4,36 (m, 2H), 4,31 (ddd, J = 10,8, 5,9, 3,8 Hz, 1H), 4,20 (td, J = 5,5, 1,8 Hz, 1H), 4,15 – 4,05 (m, 2H), 3,90 – 3,77 (m, 1H), 2,53 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 2,07 (d, J = 3,1 Hz, 6H), 1,35 – 1,14 (m, 6H); ^{31}P NMR (162 MHz, Metanol-d4) δ 3,78.

Ví dụ 42: (2R,3R,4R,5R)-2-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-((((4-(bicyclo[1.1.1]pentan-1-yl)phenoxy)(((S)-1-ethoxy-1-oxopropan-2-yl)amino)phosphoryl)oxy)methyl)-2-cyanotetrahydrofuran-3,4-diyl diacetate



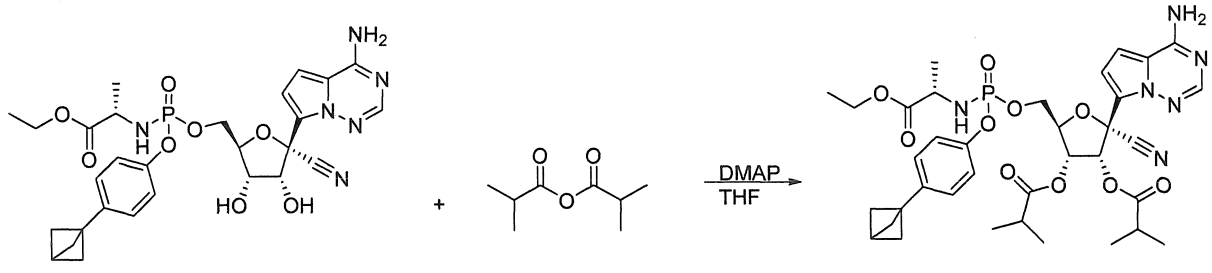
[00382] **Hợp chất 42** được tạo ra theo cách tương tự như Ví dụ 30, ngoại trừ **41** (48 mg, 0,078 mmol) được sử dụng thay cho **29.**

[00383] Các đồng phân riêng lẻ của **Hợp chất 42** được phân tách bằng HPLC điều chế (cột Gemini 5 um NX-C18 110A LC 100x30 mm, gradient acetonitrile 95% đến 0% trong nước).

[00384] **Đỉnh 1 (42a)** (đồng phân rửa giải nhanh hơn): LCMS: MS *m/z* = 697,2 [M+1], t_R = 0,97 phút; ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 7,86 (s, 1H), 7,18 – 7,02 (m, 4H), 6,96 – 6,87 (m, 2H), 6,27 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 5,56 (dd, J = 6,0, 4,3 Hz, 1H), 4,65 (dd, J = 4,0, 2,3 Hz, 1H), 4,50 – 4,34 (m, 2H), 4,09 (qd, J = 7,2, 3,2 Hz, 2H), 3,76 (dd, J = 9,2, 7,1 Hz, 1H), 2,54 (s, 1H), 2,31 – 1,84 (m, 12H), 1,28 – 1,06 (m, 6H); ^{31}P NMR (162 MHz, Metanol-d4) δ 3,64.

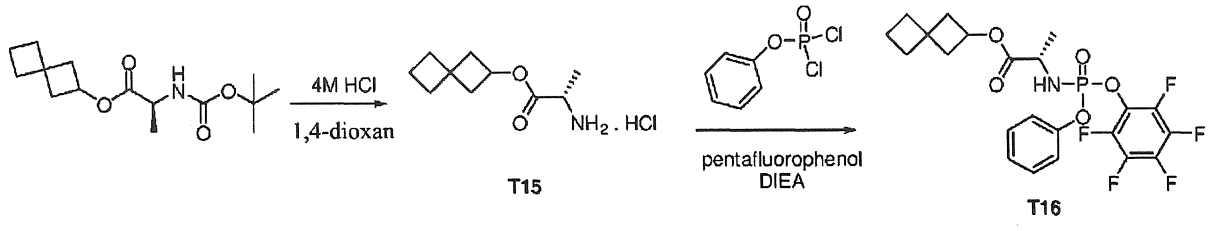
[00385] **Đỉnh 2 (42b)** (đồng phân rửa giải chậm hơn): LCMS: MS *m/z* = 697,2 [M+1], t_R = 0,99 phút; ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 7,87 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 7,14 – 7,02 (m, 4H), 6,93 – 6,86 (m, 2H), 6,17 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 5,55 (dd, J = 6,0, 4,3 Hz, 1H), 4,62 (dd, J = 3,8, 1,9 Hz, 1H), 4,39 (ddd, J = 12,2, 6,1, 3,7 Hz, 2H), 4,11 (qd, J = 7,2, 3,6 Hz, 2H), 3,86 (dd, J = 9,8, 7,1 Hz, 1H), 2,53 (s, 1H), 2,16 (d, J = 12,7 Hz, 6H), 2,07 (d, J = 5,7 Hz, 6H), 1,32 – 1,15 (m, 6H); ^{31}P NMR (162 MHz, Metanol-d4) δ 3,66.

Ví dụ 43: (2R,3R,4R,5R)-2-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-((((4-(bicyclo[1.1.1]pentan-1-yl)phenoxy)(((S)-1-ethoxy-1-oxopropan-2-yl)amino)phosphoryl)oxy)methyl)-2-cyanotetrahydrofuran-3,4-diyl bis(2-methylpropanoate)



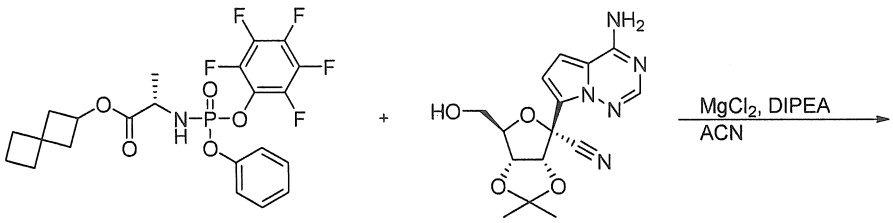
[00386] **Hợp chất 43** được tạo ra theo cách tương tự như Ví dụ 14, ngoại trừ **41** (48 mg, 0,078 mmol) được sử dụng thay cho **A3.** Hỗn hợp chất đồng phân lập thể: LCMS: MS *m/z* = 753,2 và 753,2 [M+1], t_R = 1,11 phút và 1,13 phút; ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 7,87 (s, 1H), 7,19 – 7,00 (m, 4H), 6,95 – 6,81 (m, 2H), 6,21 (dd, J = 46,8, 5,9 Hz, 1H), 5,57 (ddd, J = 5,8, 3,9, 1,4 Hz, 1H), 4,69 – 4,56 (m, 1H), 4,49 – 4,33 (m, 2H), 4,11 (dqd, J = 9,4, 7,1, 2,6 Hz, 2H), 3,82 (ddd, J = 40,8, 9,5, 7,1 Hz, 1H), 2,74 – 2,59 (m, 2H), 2,53 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 2,07 (d, J = 6,4 Hz, 6H), 1,38 – 1,12 (m, 18H); ^{31}P NMR (162 MHz, Metanol-d4) δ 3,62.

Chất trung gian T16: spiro[3.3]heptan-2-yl ((perfluorophenoxy)(phenoxy)phosphoryl)-L-alaninate

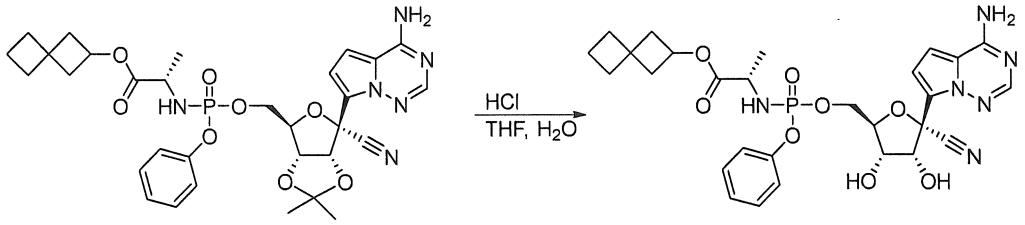


[00387] Chất trung gian **T16** được tạo ra theo cách tương tự như chất trung gian **H2**, ngoại trừ chất trung gian **T15** (590 mg, 2,69 mmol) được sử dụng thay cho 2-methoxy-2-methylpropyl L-alaninate hydrochloride và N-ethyl-N-isopropyl-propan-2-amine (1,4 mL, 8,06 mmol, 3 đương lượng) được sử dụng làm bazơ thay cho triethylamine. LCMS: MS *m/z* = 506,0 [M+1], t_R = 1,19 phút.

Ví dụ 44: spiro[3.3]heptan-2-yl ((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-cyano-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yl)methoxy)(phenoxy)phosphoryl)-L-alaninate



T16



T17

[00388] Chất trung gian **T17** được tạo ra theo cách tương tự như chất trung gian A2, ngoại trừ chất trung gian **T16** (408 mg, 0,808 mmol) được sử dụng thay cho chất trung gian A1. LCMS: MS *m/z* = 653,2 và 653,2 [M+1], t_R = 0,997 phút và 1,01 phút.

[00389] **Hợp chất 44** được tạo ra theo cách tương tự như Hợp chất 13, ngoại trừ chất trung gian **T17** (431 mg, 0,662 mmol) được sử dụng thay cho chất trung gian A2. Hỗn hợp đồng phân không đối quang 1:1 được phân lập bằng sắc ký cột sử dụng metanol 10% trong điclometan làm hỗn hợp dung môi rửa giải. Hỗn hợp chất đồng phân lập thể: LCMS: MS *m/z* = 613,2 và 613,2 [M+1], t_R = 0,859 phút và 0,870 phút; ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 7,88 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,32 (dt, J = 8,7, 7,0 Hz, 2H), 7,24 – 7,13 (m, 3H), 6,98 – 6,84 (m, 2H), 4,83 – 4,75 (m, 2H), 4,41 (ddd, J = 11,5, 5,4, 2,3 Hz, 2H), 4,35 – 4,27 (m, 1H), 4,20 (dt, J = 14,0, 5,5 Hz, 1H), 3,90 – 3,77 (m, 1H), 2,45 – 2,34 (m, 2H), 2,07 – 1,90 (m, 6H), 1,89 – 1,79 (m, 2H), 1,25 (ddd, J = 17,4, 7,1, 1,1 Hz, 3H); ^{31}P NMR (162 MHz, Metanol-d4) δ 3,67.

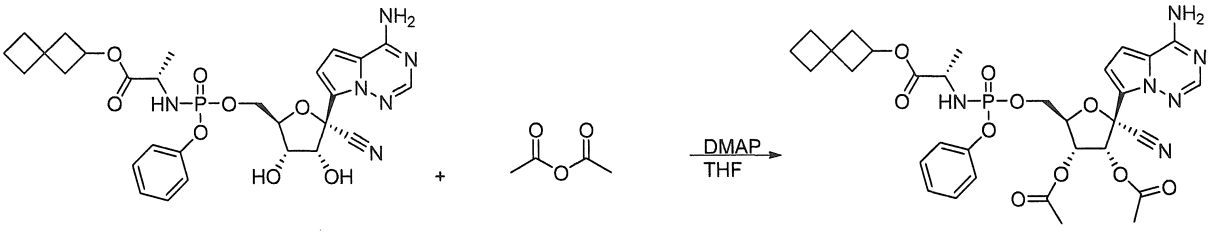
[00390] **Hợp chất 44** được tinh chế thêm bằng HPLC điều chế (cột Gemini 5 um NX-C18 110A LC 100x30 mm, gradient acetonitrile 95% đến 0% trong nước) để tách các đồng phân riêng lẻ.

[00391] **Đỉnh 1 (44a)** (đồng phân rửa giải nhanh hơn): LCMS: MS *m/z* = 613,2 [M+1], t_R = 0,86 phút; ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 7,87 (s, 1H), 7,31 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 7,20 – 7,12 (m, 3H), 6,98 – 6,88 (m, 2H), 4,83 – 4,75 (m, 2H), 4,46 – 4,37 (m, 2H), 4,32 (ddd, J = 10,7, 5,7, 3,7 Hz, 1H), 4,22 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 3,88 – 3,75 (m, 1H), 2,40

(ddt, J = 9,4, 7,2, 2,6 Hz, 2H), 2,09 – 1,78 (m, 9H), 1,23 (dd, J = 7,1, 1,2 Hz, 3H); ^{31}P NMR (162 MHz, Metanol-d4) δ 3,70.

[00392] Đỉnh 2 (44b) (đồng phân rửa giải chậm hơn): LCMS: MS *m/z* = 613,2 [M+1], t_R = 0,87 phút; ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 7,89 (s, 1H), 7,38 – 7,29 (m, 2H), 7,21 (dd, J = 7,6, 1,1 Hz, 3H), 6,96 – 6,86 (m, 2H), 4,84 – 4,75 (m, 2H), 4,45 – 4,35 (m, 2H), 4,34 – 4,25 (m, 1H), 4,19 (s, 1H), 3,84 (dq, J = 9,8, 7,1 Hz, 1H), 2,42 – 2,32 (m, 2H), 2,04 – 1,81 (m, 8H), 1,28 (dd, J = 7,1, 1,1 Hz, 3H); ^{31}P NMR (162 MHz, Metanol-d4) δ 3,65.

Ví dụ 45: (2R,3R,4R,5R)-2-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-2-cyano-5-((((((S)-1-oxo-1-(spiro[3.3]heptan-2-yloxy)propan-2-yl)amino)(phenoxy)phosphoryl)oxy)methyl)tetrahydrofuran-3,4-diyl diacetate



[00393] Hợp chất 45 được tạo ra theo cách tương tự như Ví dụ 30, ngoại trừ hợp chất **44** (50 mg, 0,082 mmol) được sử dụng thay cho **29.** Hỗn hợp chất đồng phân lập thể: LCMS: MS *m/z* = 697,2 và 697,2 [M+1], t_R = 0,975 phút và 0,990 phút; ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 7,87 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,31 (ddd, J = 15,5, 8,8, 7,3 Hz, 2H), 7,17 (q, J = 7,5 Hz, 3H), 6,96 – 6,81 (m, 2H), 6,26 (dd, J = 33,3, 5,9 Hz, 1H), 5,56 (ddd, J = 7,9, 5,9, 4,2 Hz, 1H), 4,85 – 4,75 (m, 1H), 4,64 (ddt, J = 9,6, 3,9, 1,9 Hz, 1H), 4,48 – 4,32 (m, 2H), 3,81 (ddd, J = 26,1, 9,5, 7,1 Hz, 1H), 2,43 – 2,35 (m, 2H), 2,16 (dd, J = 12,8, 2,0 Hz, 6H), 2,08 – 1,77 (m, 7H), 1,33 – 1,24 (m, 2H); ^{31}P NMR (162 MHz, Metanol-d_4) δ 3,54 (d, *J* = 11,9 Hz).

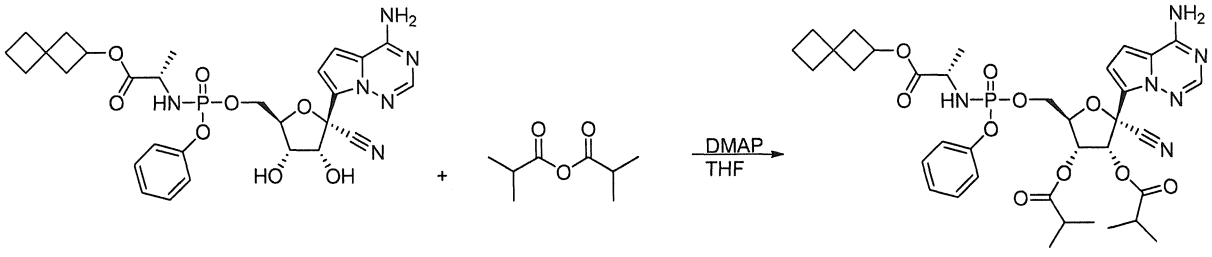
[00394] Hợp chất 45 được tinh chế thêm bằng HPLC điều chế (cột Gemini 5 um NX-C18 110A LC 100x30 mm, gradient acetonitrile 95% đến 0% trong nước) để tách các đồng phân riêng lẻ.

[00395] Đỉnh 1 (45a) (đồng phân rửa giải nhanh hơn): LCMS: MS *m/z* = 697,2 [M+1], t_R = 0,98 phút; ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 7,86 (s, 1H), 7,37 – 7,29 (m, 2H), 7,19 (dq, J = 8,1, 1,1 Hz, 3H), 6,98 – 6,89 (m, 2H), 6,30 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 5,57 (dd, J

= 6,0, 4,2 Hz, 1H), 4,83 – 4,73 (m, 1H), 4,65 (dq, J = 3,8, 1,7 Hz, 1H), 4,49 – 4,34 (m, 2H), 3,77 (dd, J = 9,2, 7,1 Hz, 1H), 2,45 – 2,31 (m, 2H), 2,15 (d, J = 12,5 Hz, 6H), 2,05 – 1,77 (m, 8H), 1,18 (dd, J = 7,1, 1,2 Hz, 3H); ^{31}P NMR (162 MHz, Metanol-d_4) δ 3,63.

[00396] Đỉnh 2 (45b) (đồng phân rửa giải chậm hơn): LCMS: MS *m/z* = 697,2 [M+1], t_R = 1,00 phút; ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 7,87 (s, 1H), 7,29 (dd, *J* = 8,7, 7,1 Hz, 2H), 7,17 (dt, *J* = 8,0, 1,1 Hz, 3H), 6,87 (s, 2H), 6,21 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 5,55 (dd, *J* = 5,9, 4,3 Hz, 1H), 4,84 – 4,76 (m, 1H), 4,62 (dd, *J* = 3,9, 1,7 Hz, 1H), 4,42 – 4,27 (m, 2H), 3,84 (dd, *J* = 9,8, 7,1 Hz, 1H), 2,45 – 2,33 (m, 2H), 2,16 (d, *J* = 13,2 Hz, 6H), 2,07 – 1,77 (m, 8H), 1,28 (dd, *J* = 7,1, 1,1 Hz, 3H); ^{31}P NMR (162 MHz, Metanol-d_4) δ 3,54.

Ví dụ 46: (2R,3R,4R,5R)-2-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-2-cyano-5-((((((S)-1-oxo-1-(spiro[3.3]heptan-2-yloxy)propan-2-yl)amino)(phenoxy)phosphoryl)oxy)methyl)tetrahydrofuran-3,4-diyl bis(2-methylpropanoate)



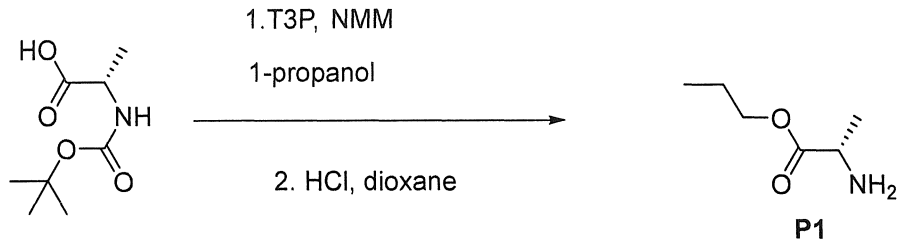
[00397] Hợp chất 46 được tạo ra theo cách tương tự như Ví dụ 14, ngoại trừ **44** (54 mg, 0,078 mmol) được sử dụng thay cho **A3**. Hỗn hợp chất đồng phân lập thể: LCMS: MS *m/z* = 753,4 và 753,4 [M+1], t_R = 1,12 phút và 1,13 phút; ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 7,87 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,37 – 7,25 (m, 2H), 7,24 – 7,13 (m, 3H), 6,97 – 6,81 (m, 2H), 6,25 (dd, J = 36,6, 5,9 Hz, 1H), 5,58 (td, J = 5,6, 3,7 Hz, 1H), 4,80 (dt, J = 18,8, 7,4 Hz, 1H), 4,68 – 4,58 (m, 1H), 4,49 – 4,34 (m, 2H), 3,81 (ddd, J = 23,0, 9,5, 7,1 Hz, 1H), 2,73 – 2,59 (m, 2H), 2,44 – 2,34 (m, 2H), 2,07 – 1,77 (m, 8H), 1,32 – 1,16 (m, 15H); ^{31}P NMR (162 MHz, Metanol-d_4) δ 3,53.

[00398] Hợp chất 46 được tinh chế thêm bằng HPLC điều chế (cột Gemini 5 um NX-C18 110A LC 100x30 mm, gradient acetonitrile 95% đến 0% trong nước) để tách các đồng phân riêng lẻ.

[00399] Đỉnh 1 (46a) (đồng phân rửa giải nhanh hơn): LCMS: MS *m/z* = 753,2 [M+1], t_R = 1,14 phút; ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 7,87 (s, 1H), 7,39 – 7,27 (m, 2H), 7,26 – 7,05 (m, 3H), 6,91 (s, 2H), 6,30 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 5,58 (dd, J = 5,9, 3,8 Hz, 1H), 4,78 (p, J = 7,4 Hz, 1H), 4,65 (dd, J = 3,8, 2,0 Hz, 1H), 4,49 – 4,35 (m, 2H), 4,12 (dd, J = 24,1, 5,3 Hz, 1H), 3,87 – 3,74 (m, 1H), 3,65 – 3,45 (m, 1H), 2,66 (dp, J = 23,0, 7,0 Hz, 2H), 2,45 – 2,34 (m, 2H), 2,10 – 1,56 (m, 8H), 1,35 – 1,18 (m, 15H); ^{31}P NMR (162 MHz, Metanol-d_4) δ 3,63.

[00400] Đỉnh 2 (46b) (đồng phân rửa giải chậm hơn): LCMS: MS *m/z* = 753,2 [M+1], t_R = 1,00 phút; ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 7,87 (s, 1H), 7,29 (dd, J = 8,7, 7,0 Hz, 2H), 7,17 (d, J = 7,8 Hz, 3H), 6,91 – 6,80 (m, 2H), 6,21 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 5,57 (dd, J = 5,9, 3,7 Hz, 1H), 4,61 (dd, J = 4,1, 1,8 Hz, 2H), 4,40 (pd, J = 11,1, 4,2 Hz, 2H), 4,19 – 4,03 (m, 1H), 3,90 – 3,79 (m, 1H), 3,62 – 3,45 (m, 1H), 2,67 (dp, J = 24,1, 7,0 Hz, 2H), 2,39 (td, J = 12,5, 12,0, 7,1 Hz, 2H), 2,09 – 1,77 (m, 8H), 1,36 – 1,19 (m, 15H); ^{31}P NMR (162 MHz, Metanol-d_4) δ 3,48.

<u>Chất trung gian P1: 1-propyl *L*-alaninate hydrochloride</u>

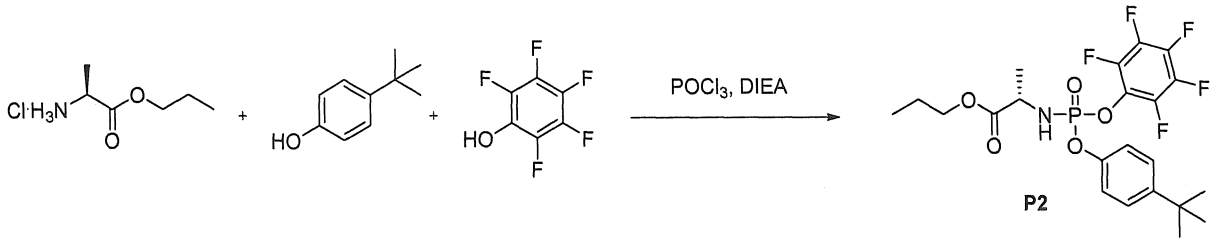


[00401] Dung dịch được khuấy (*tert*-butoxycarbonyl)-*L*-alanine (7,5 g, 39,6 mmol) và 1-propanol (2,74 g, 36,6 mmol) trong điclometan khô (50 mL) được thêm *N*-methylmorpholine (12,1 mL, 110 mmol), 4-(dimethylamino)pyridine (90 mg, 0,73 mmol) và axit tri-propylphosphonic anhydrit mạch vòng (T3P, 26,2 mL, 50% trong ethyl acetate) ở 0°C trong môi trường argon. Hỗn hợp phản ứng sau đó được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rửa bằng nước (2 x 50 mL), và một lần bằng nước muối (50 mL), sấy khô qua magie sulfate, lọc qua lớp gel silica dày 3 cm, được rửa bằng điclometan bổ sung. Các chất hữu cơ kết hợp được cô đặc dưới áp suất giảm và được sấy khô trong chân không cao.

[00402] Sau đó, phần cặn được hòa tan trong 30 mL HCl 4M trong 1,4-dioxan và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ, cô đặc dưới áp suất giảm và

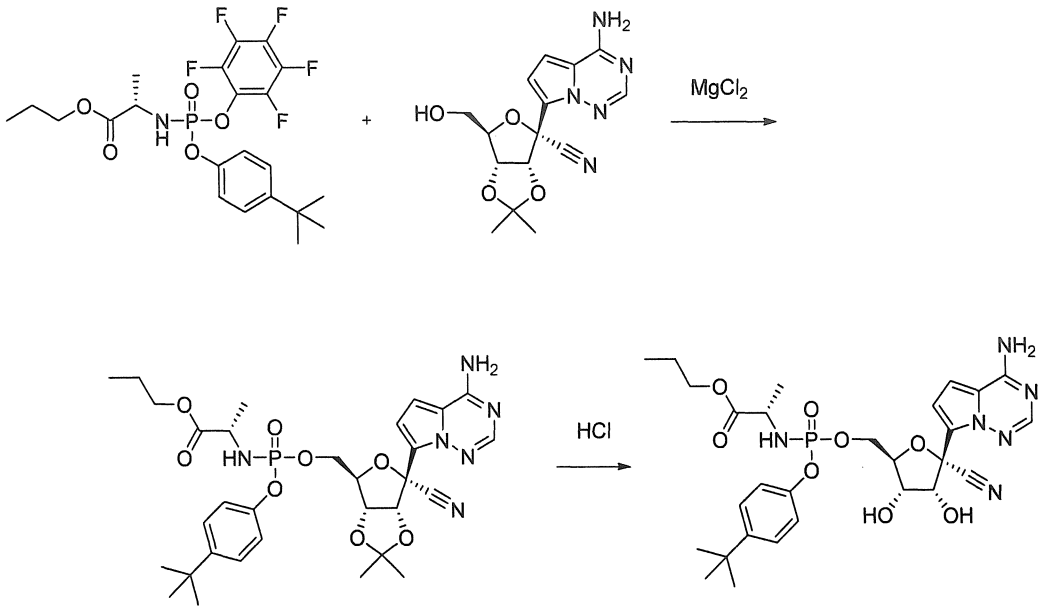
đồng chưng cất bằng toluen thu được sản phẩm được sấy khô trong chân không cao trong 1 giờ. Phần cặn đã được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,62 (s rộng, 3H), 4,20 - 4,01 (m, 3H), 1,67 - 1,57 (m, 2H), 1,42 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 0,91 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Chất trung gian P2: 1-propyl (2S)-2-[[(4-tert-butylphenoxy)-(2,3,4,5,6-pentafluorophenoxy)phosphoryl]amino]propanoate



[00403] Dung dịch phốt pho (V) oxychloride (0,572 g, 6,14 mmol) trong điclometan (20 mL) trong môi trường argon được thêm 4-*tert*-butylphenol (0,922 g, 6,14 mmol) ở - 78°C. *N,N*-diisopropylethylamine (1,07 mL, 6,14 mmol) trong 5 phút. Sau 15 phút, phản ứng được để nóng đến 0°C. 1-propyl L-alaninate hydrochloride (1,03 g, 6,14 mmol) được thêm vào. *N,N*-diisopropylethylamine (2,14 mL, 12,3 mmol) trong 5 phút. Sau 30 phút, 2,3,4,5,6-pentafluorophenol (1,13 g, 6,14 mmol) được thêm vào. *N,N*-diisopropylethylamine (1,07 mL, 6,14 mmol) trong 5 phút. Sau 15 phút, hỗn hợp phản ứng được để nóng đến nhiệt độ phòng. Sau 30 phút, phản ứng được axit hóa bằng axit axetic bằng cách sử dụng giấy pH. Phản ứng được rửa bằng nước (50 mL). Các chất hữu cơ được làm khô bằng natri sulfate, lọc và cô đặc. Sản phẩm được tinh chế bằng sắc ký trên gel silica (ethyl acetate 0-20% trong hexane) để thu được **P2**, 1-propyl (2S)-2-[[(4-tert-butylphenoxy)-(2,3,4,5,6-pentafluorophenoxy)phosphoryl]amino]propanoate. LCMS: MS *m/z* = 1041,1 [2M+Na$^+$].

Ví dụ 47: 1-propyl (2S)-2-[[[(2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-cyano-3,4-dihydroxy-tetrahydrofuran-2-yl]methoxy-(4-tert-butylphenoxy)phosphoryl]amino]propanoate



[00404] Hỗn dịch 1-propyl (2S)-2-[[(4-tert-butylphenoxy)-(2,3,4,5,6-pentafluorophenoxy)phosphoryl]amino]propanoate (0,332 g, 0,554 mmol), (3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-6-(hydroxymethyl)-2,2-dimethyltetrahydrofuro[3,4-d][1,3]dioxole-4-carbonitrile (được điều chế theo WO2017049060, 0,184 g, 0,554 mmol) và magie clorua (0,057 g, 0,594 mmol) trong acetonitrile (10 mL) trong môi trường argon được thêm *N,N*-diisopropylethylamine (0,10 mL, 0,594 mmol) ở nhiệt độ phòng. Sau 10 phút, phản ứng được đun nóng đến 50°C. Sau 2 giờ, phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng, pha loãng bằng ethyl acetate và các chất hữu cơ được rửa bằng nước, sấy khô qua natri sunfat, lọc và cô đặc để thu được 1-propyl (2S)-2-[[[(3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-4-cyano-2,2-dimethyl-6,6a-dihydro-3aH-furo[3,4-d][1,3]dioxol-6-yl]methoxy-(4-tert-butylphenoxy)phosphoryl]amino]propanoate. LCMS: MS *m/z* = 657,2 [M+H$^+$].

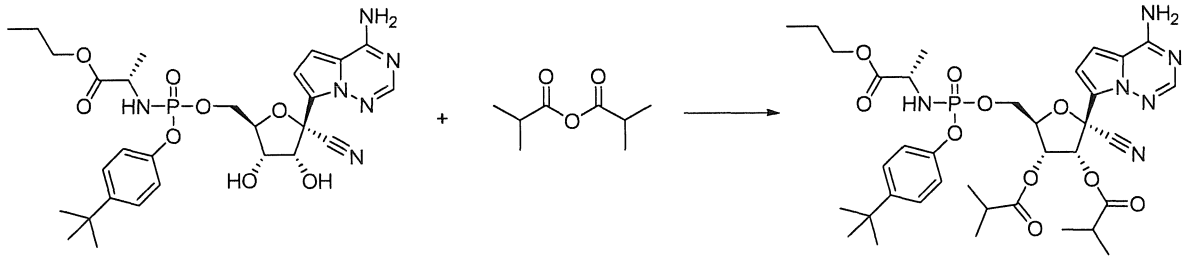
[00405] 1-Propyl (2S)-2-[[[(3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-4-cyano-2,2-dimethyl-6,6a-dihydro-3aH-furo[3,4-d][1,3]dioxol-6-yl]methoxy-(4-tert-butylphenoxy)phosphoryl]amino]propanoate được đưa vào tetrahydrofuran (2 mL) và axit clohydric đậm đặc (11,7 M, 0,400 mL, 4,66 mmol) được thêm vào. Sau 2 giờ, phản ứng được pha loãng với ethyl acetate và trung hòa bằng dung dịch natri bicacbonat chứa nước bão hòa. Các lớp được tách ra, và các chất hữu cơ được rửa bằng nước, dung dịch natri clorua chứa nước bão hòa, sấy khô trên natri sunfat, được lọc và

cô đặc. Các sản phẩm được tách bằng sắc ký HPLC (acetonitrile 0-100% trong nước) để thu được hợp chất mong muốn theo đề mục.

[00406] Đỉnh 1: Hợp chất 47a (Đồng phân rửa giải thứ nhất): LCMS: MS *m/z* = 617,2 [M+H$^+$]. ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d_4) δ 7,87 (s, 1H), 7,35 – 7,23 (m, 2H), 7,11 – 7,00 (m, 2H), 7,00 – 6,88 (m, 2H), 4,81 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 4,50 – 4,36 (m, 2H), 4,32 (ddd, *J* = 11,0, 5,6, 3,7 Hz, 1H), 4,19 (t, *J* = 5,5 Hz, 1H), 4,12 – 3,94 (m, 2H), 3,84 (dq, *J* = 9,1, 7,1 Hz, 1H), 1,73 – 1,54 (m, 2H), 1,29 (s, 9H), 1,28 – 1,21 (m, 3H), 0,93 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H). ^{31}P NMR (162 MHz, Metanol-d_4) δ 3,70 (s).

[00407] Đỉnh 2: Hợp chất 47b Đồng phân rửa giải thứ hai: LCMS: MS *m/z* = 617,2 [M+H$^+$]. ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d_4) δ 7,89 (s, 1H), 7,35 – 7,25 (m, 2H), 7,12 – 7,00 (m, 2H), 6,97 – 6,90 (m, 2H), 4,82 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 4,45 – 4,35 (m, 2H), 4,35 – 4,25 (m, 1H), 4,19 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,10 – 3,95 (m, 2H), 3,93 – 3,82 (m, 1H), 1,67 – 1,55 (m, 2H), 1,32 – 1,28 (m, 12H), 0,92 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H). ^{31}P NMR (162 MHz, Metanol-d_4) δ 3,67 (s).

Ví dụ 48: (2R,3R,4R,5R)-2-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-((((4-(tert-butyl)phenoxy)(((S)-1-oxo-1-propoxypropan-2-yl)amino)phosphoryl)oxy)methyl)-2-cyanotetrahydrofuran-3,4-diyl bis(2-methylpropanoate)



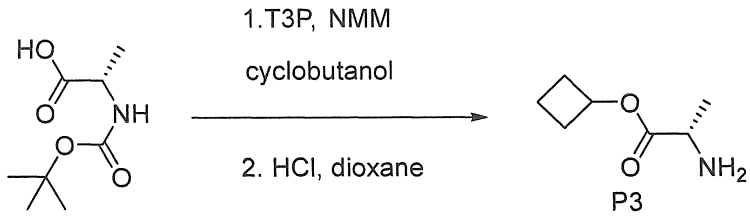
[00408] Hợp chất 48 được tạo ra theo cách tương tự như hợp chất 14, ngoại trừ hợp chất **48** được sử dụng thay cho hợp chất 13. Các đồng phân riêng lẻ của **Hợp chất 48** được phân tách bằng HPLC điều chế (cột Gemini 5 um NX-C18 110A LC 100x30 mm, gradient acetonitrile 95% đến 0% trong nước).

[00409] Đỉnh 1: Hợp chất 48a: Đồng phân rửa giải thứ nhất: LCMS: MS *m/z* = 757,3 [M+H$^+$]. ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d_4) δ 7,88 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 7,38 – 7,25 (m, 2H), 7,09 (ddd, *J* = 10,3, 8,7, 1,3 Hz, 2H), 6,95 – 6,83 (m, 2H), 5,56 (ddd, *J* = 6,0, 3,8, 2,7 Hz, 1H), 4,51 – 4,34 (m, 2H), 4,15 – 3,93 (m, 2H), 3,84 (ddd, *J* = 38,2, 9,4, 7,1 Hz,

1H), 2,76 – 2,56 (m, 2H), 1,71 – 1,55 (m, 2H), 1,34 – 1,09 (m, 24H), 0,93 (q, J = 7,4 Hz, 3H). ^{31}P NMR (162 MHz, Metanol-d_4) δ 3,57 (s).

[00410] Đỉnh 2: Hợp chất 48b: Đồng phân rửa giải thứ hai: LCMS: MS m/z = 757,3 [M+H$^+$]. ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d_4) δ 7,88 (s, 1H), 7,32 – 7,26 (m, 2H), 7,10 – 7,04 (m, 2H), 6,92 – 6,84 (m, 2H), 6,16 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 5,57 (dd, J = 5,9, 3,7 Hz, 1H), 4,70 – 4,56 (m, 1H), 4,48 – 4,32 (m, 2H), 4,11 – 3,97 (m, 2H), 3,89 (dq, J = 9,9, 7,1 Hz, 1H), 2,67 (dp, J = 24,1, 7,0 Hz, 2H), 1,64 (hept, J = 6,9 Hz, 2H), 1,36 – 1,22 (m, 21H), 1,20 (d, J = 7,0 Hz, 6H), 0,94 (t, J = 7,4 Hz, 3H). ^{31}P NMR (162 MHz, Metanol-d_4) δ 3,57 – 3,51 (m).

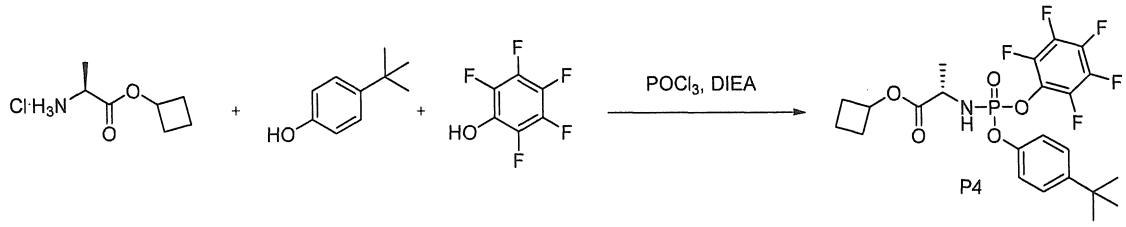
<u>Chất trung gian P3: cyclobutyl *L*-alaninate hydrochloride</u>



[00411] Dung dịch được khuấy (*tert*-butoxycarbonyl)-*L*-alanine (4,91 g, 26,0 mmol) và cyclobutanol (1,70 g, 23,6 mmol) trong điclometan khô (50 mL) được thêm *N*-methylmorpholine (7,78 mL, 70,7 mmol), 4-(dimethylamino)pyridine (57,6 mg, 0,47 mmol) và axit tri-propylphosphonic anhydrit mạch vòng (T3P, 16,8 mL, 50% trong ethyl acetate, 28,3 mmol) ở 0°C trong môi trường argon. Hỗn hợp phản ứng sau đó được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rửa bằng nước (2 x 50 mL), và một lần bằng nước muối (50 mL), sấy khô qua magie sulfate, lọc qua lớp gel silica dày 3 cm, được rửa bằng điclometan bổ sung. Các chất hữu cơ kết hợp được cô đặc dưới áp suất giảm và được sấy khô trong chân không cao qua đêm.

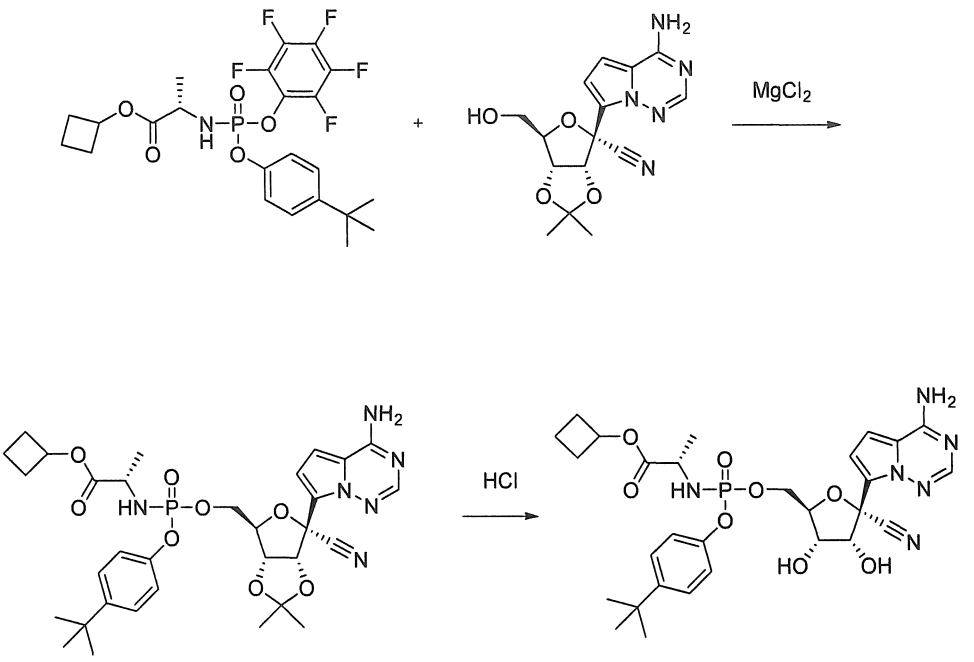
[00412] Sau đó, phần cặn được hòa tan trong 30 mL HCl 4M trong 1,4-dioxan và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ, cô đặc dưới áp suất giảm và đồng chưng cất bằng toluen thu được sản phẩm được sấy khô trong chân không cao trong 1 giờ. Phần cặn đã được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,38 (s rộng, 3H), 5,01 (pd, J = 7,5, 7,1, 0,9 Hz, 1H), 4,08 (q, J = 7,2 Hz, 1H), 2,40 – 2,22 (m, 2H), 2,07 (dqd, J = 12,6, 10,0, 7,9 Hz, 2H), 1,87 – 1,70 (m, 1H), 1,70 – 1,54 (m, 1H), 1,39 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

Chất trung gian P4: cyclobutyl (2S) -2 - [[(4-tert-butylphenoxy) - (2,3,4,5,6-pentafluorophenoxy) phosphoryl] amino] propanoat



[00413] Dung dịch phốt pho (V) oxychloride (0,534 g, 5,73 mmol) trong điclometan (20 mL) trong môi trường argon được thêm 4-*tert*-butylphenol (0,769 g, 5,12 mmol) ở - 78°C. *N,N*-diisopropylethylamine (1,0 mL, 5,73 mmol) trong 5 phút. Sau 15 phút, phản ứng được để nóng đến 0°C. Cyclopropyl L-alaninate hydrochloride (1,03 g, 6,14 mmol) được thêm vào. *N,N*-diisopropylethylamine (2,0 mL, 11,5 mmol) trong 5 phút. Sau 30 phút, 2,3,4,5,6-pentafluorophenol (1,054 g, 5,73 mmol) được thêm vào. *N,N*-diisopropylethylamine (1,0 mL, 5,73 mmol) trong 5 phút. Sau 15 phút, phản ứng được để nóng đến nhiệt độ phòng. Sau 30 phút, phản ứng được axit hóa bằng axit axetic bằng cách sử dụng giấy pH. Phản ứng được rửa bằng nước (50 mL). Các chất hữu cơ được làm khô bằng natri sulfate, lọc và cô đặc. Sản phẩm **P4** được tinh chế bằng sắc ký trên gel silica (ethyl acetate 0-20% trong hexane) để thu được cyclobutyl (2S)-2-[[(4-tert-butylphenoxy)-(2,3,4,5,6-pentafluorophenoxy)phosphoryl]amino]propanoate. LCMS: MS *m/z* = 521,8 [M+H$^+$].

Ví dụ 49: cyclobutyl (2S) -2 - [[[(2R, 3S, 4R, 5R) -5- (4-aminopyrrolo [2,1-f] [1,2,4] triazin-7-yl) - 5-xyano-3,4-dihydroxy-tetrahydrofuran-2-yl] metoxy- (4-t ert-butylphenoxy) phosphoryl] amino] propanoat

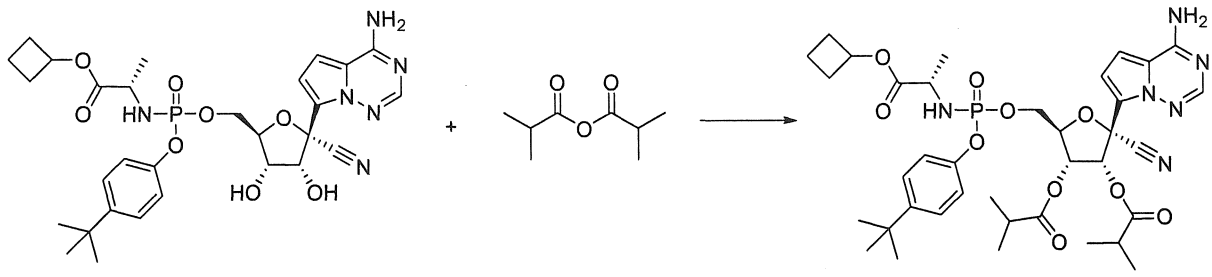


[00414] Hỗn dịch cyclobutyl (2S)-2-[[(4-tert-butylphenoxy)-(2,3,4,5,6-pentafluorophenoxy)phosphoryl]amino]propanoate (0,292 g, 0,477 mmol), (3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-6-(hydroxymethyl)-2,2-dimethyltetrahydrofuro[3,4-d][1,3]dioxole-4-carbonitrile (được điều chế theo WO2017049060, 0,158 g, 0,477 mmol) và magie clorua (0,049 g, 0,511 mmol) trong acetonitrile (10 mL) trong môi trường argon được thêm *N,N*-diisopropylethylamine (89 uL, 0,511 mmol) ở nhiệt độ phòng. Sau 10 phút, phản ứng được đun nóng đến 50°C. Sau 2 giờ, phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng, pha loãng bằng ethyl acetate và các chất hữu cơ được rửa bằng nước, sấy khô qua natri sunfat, lọc và cô đặc để thu được cyclobutyl (2S)-2-[[[(3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-4-cyano-2,2-dimethyl-6,6a-dihydro-3aH-furo[3,4-d][1,3]dioxol-6-yl]methoxy-(4-tert-butylphenoxy)phosphoryl]amino]propanoate. LCMS: MS *m/z* = 668,9 [M+H$^+$].

[00415] Cyclobutyl (2S)-2-[[[(3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-4-cyano-2,2-dimethyl-6,6a-dihydro-3aH-furo[3,4-d][1,3]dioxol-6-yl]methoxy-(4-tert-butylphenoxy)phosphoryl]amino]propanoate được đưa vào trong tetrahydrofuran (2 mL) và axit hydrochloric đậm đặc (11,7 M, 0,400 mL, 4,66 mmol) được thêm. Sau 2 giờ, phản ứng được pha loãng với ethyl acetate và trung hòa bằng dung dịch natri bicacbonat chứa nước bão hòa. Các lớp được tách ra, và các chất hữu cơ được rửa bằng nước, dung dịch natri clorua chứa nước bão hòa, sấy khô trên natri sunfat, được lọc và cô đặc. Sản phẩm được tinh chế bằng sắc ký HPLC (acetonitrile 0-100%

trong nước) để thu được hợp chất mong muốn theo đề mục dưới dạng hỗn hợp đồng phân lập thể. LCMS: MS *m/z* = 628,8 [M+H$^+$].

Ví dụ 50: (2R,3R,4R,5R)-2-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-((((4-(tert-butyl)phenoxy)(((S)-1-oxo-cyclobutoxypropan-2-yl)amino)phosphoryl)oxy)methyl)-2-cyanotetrahydrofuran-3,4-diyl bis(2-methylpropanoate)

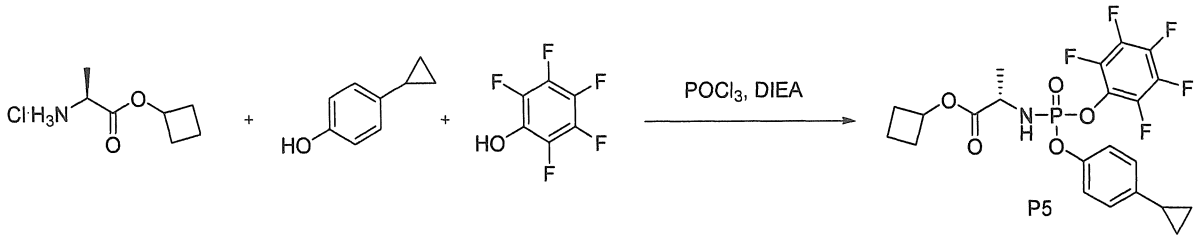


[00416] Hợp chất 50 được tạo ra theo cách tương tự như hợp chất 14, ngoại trừ **hợp chất 49** được sử dụng thay cho hợp chất 13. Các đồng phân riêng lẻ của **Hợp chất 50** được phân tách bằng HPLC điều chế (cột Gemini 5 um NX-C18 110A LC 100x30 mm, gradient acetonitrile 95% đến 0% trong nước).

[00417] Đỉnh 1: Đồng phân rửa giải thứ nhất **Hợp chất 50a**: LCMS: MS *m/z* = 768,8 [M+H$^+$]. ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d_4) δ 7,88 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 7,38 – 7,31 (m, 2H), 7,13 – 7,05 (m, 2H), 6,97 – 6,84 (m, 2H), 6,28 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 5,56 (dd, *J* = 5,9, 3,8 Hz, 1H), 4,77 – 4,57 (m, 2H), 4,41 (s, 1H), 3,82 – 3,69 (m, 1H), 2,66 (dt, *J* = 22,2, 7,0 Hz, 1H), 2,39 – 2,21 (m, 2H), 2,11 – 1,90 (m, 2H), 1,86 – 1,74 (m, 1H), 1,72 – 1,56 (m, 1H), 1,38 – 1,06 (m, 24H). ^{31}P NMR (162 MHz, Metanol-d_4) δ 3,53 (s).

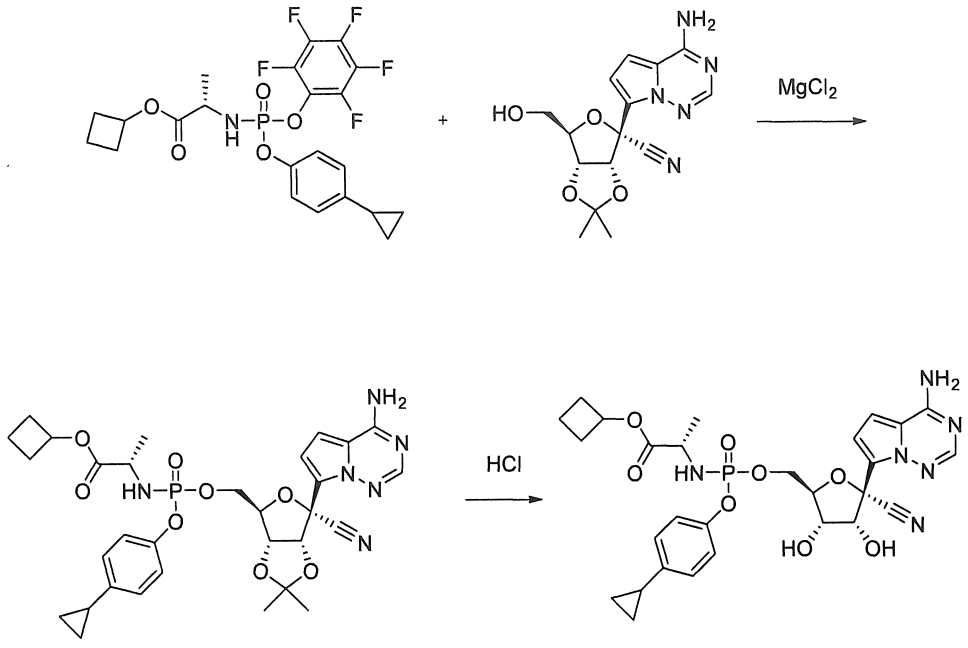
[00418] Đỉnh 2: Đồng phân rửa giải thứ hai **Hợp chất 50b**: LCMS: MS *m/z* = 768,8 [M+H$^+$]. ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d_4) δ 7,88 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 7,38 – 7,25 (m, 2H), 7,09 (ddd, *J* = 10,3, 8,7, 1,3 Hz, 2H), 6,95 – 6,83 (m, 2H), 5,56 (ddd, *J* = 6,0, 3,8, 2,7 Hz, 1H), 4,51 – 4,34 (m, 2H), 4,15 – 3,93 (m, 2H), 3,84 (ddd, *J* = 38,2, 9,4, 7,1 Hz, 1H), 2,76 – 2,56 (m, 2H), 1,71 – 1,55 (m, 2H), 1,34 – 1,09 (m, 24H), 0,93 (q, *J* = 7,4 Hz, 3H). ^{31}P NMR (162 MHz, Metanol-d_4) δ 3,57 (s).

Chất trung gian P5: cyclobutyl ((4-(cyclopropyl)phenoxy)(perfluorophenoxy) phosphoryl)-*L*-alaninate



[00419] Dung dịch phosphorus (V) oxychloride (0,878 mL, 5,73 mmol) trong điclometan (20 mL) trong môi trường argon được thêm cyclopropylphenol (0,769 g, 5,73 mmol) ở -78°C. *N,N*-diisopropylethylamine (1,0 mL, 5,73 mmol) trong 5 phút. Sau 15 phút, phản ứng được để nóng đến 0°C. Cyclopropyl L-alaninate hydrochloride (1,03 g, 6,14 mmol) được thêm vào. *N,N*-diisopropylethylamine (2,0 mL, 11,5 mmol) trong 5 phút. Sau 30 phút, 2,3,4,5,6-pentafluorophenol (1,054 g, 5,73 mmol) được thêm vào. *N,N*-diisopropylethylamine (1,0 mL, 5,73 mmol) trong 5 phút. Sau 15 phút, phản ứng được để nóng đến nhiệt độ phòng. Sau 30 phút, phản ứng được axit hóa bằng axit axetic bằng cách sử dụng giấy pH. Phản ứng được rửa bằng nước (50 mL). Các chất hữu cơ được làm khô bằng natri sulfate, lọc và cô đặc. Sản phẩm được tinh chế bằng sắc ký trên gel silica (ethyl acetate 0-20% trong hexane) để thu được cyclobutyl (2S)-2-[[(cyclopropylbutylphenoxy)-(2,3,4,5,6-pentafluorophenoxy)phosphoryl]amino]propanoate. LCMS: MS *m/z* = 505,8 [M+H$^+$].

<u>Ví dụ 51: cyclobutyl (2S)-2-[[[(2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-cyano-3,4-dihydroxy-tetrahydrofuran-2-yl]methoxy-(cyclopropylphenoxy)phosphoryl]amino]propanoate</u>



[00420] Hỗn dịch cyclobutyl (2S)-2-[[(cyclopropylphenoxy)-(2,3,4,5,6-pentafluorophenoxy)phosphoryl]amino]propanoate (0,314 g, 0,546 mmol), (3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-6-(hydroxymethyl)-2,2-dimethyltetrahydrofuro[3,4-d][1,3]dioxole-4-carbonitrile (được điều chế theo WO2017049060, 0,181 g, 0,546 mmol) và magie clorua (0,057 g, 0,601 mmol) trong acetonitrile (10 mL) trong môi trường argon được thêm *N,N*-diisopropylethylamine (105 uL, 0,601 mmol) ở nhiệt độ phòng. Sau 10 phút, phản ứng được đun nóng đến 50°C. Sau 2 giờ, phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng, pha loãng bằng ethyl acetate và các chất hữu cơ được rửa bằng nước, sấy khô qua natri sunfat, lọc và cô đặc để thu được cyclobutyl (2S)-2-[[[(3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-4-cyano-2,2-dimethyl-6,6a-dihydro-3aH-furo[3,4-d][1,3]dioxol-6-yl]methoxy-(cyclopropylphenoxy)phosphoryl]amino]propanoate. LCMS: MS *m/z* = 652,8 [M+H$^+$].

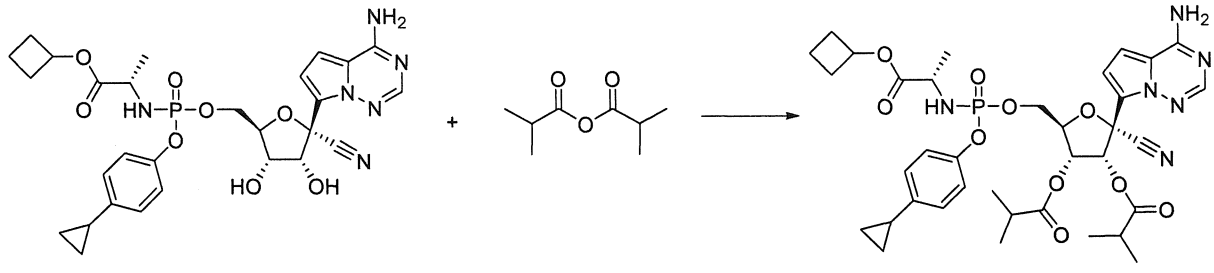
[00421] Cyclobutyl (2S)-2-[[[(3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-4-cyano-2,2-dimethyl-6,6a-dihydro-3aH-furo[3,4-d][1,3]dioxol-6-yl]methoxy-(cyclopropylphenoxy)phosphoryl]amino]propanoate được đưa vào trong tetrahydrofuran (2 mL) và axit hydrochloric đậm đặc (11,7 M, 0,400 mL, 4,66 mmol) được thêm. Sau 2 giờ, phản ứng được pha loãng với ethyl acetate và trung hòa bằng dung dịch natri bicacbonat chứa nước bão hòa. Các lớp được tách ra, và các chất hữu cơ được rửa bằng nước, dung dịch natri clorua chứa nước bão hòa, sấy khô trên natri sunfat, được lọc và cô đặc. Các sản phẩm được tách bằng sắc ký HPLC (acetonitrile 0-100%

trong nước) để thu được hợp chất mong muốn theo đề mục. Các đồng phân riêng lẻ của **Hợp chất 51** được phân tách bằng HPLC điều chế (cột Gemini 5 um NX-C18 110A LC 100x30 mm, gradient acetonitrile 95% đến 0% trong nước).

[00422] Đỉnh 1: Đồng phân rửa giải thứ nhất **Hợp chất 51a**: LCMS: MS *m/z* = 612,8 [M+H$^+$]. ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d$_4$) δ 7,87 (s, 1H), 7,04 – 6,96 (m, 4H), 6,93 (s, 2H), 4,90 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 4,78 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 4,46 – 4,35 (m, 2H), 4,31 (ddd, J = 10,8, 5,6, 3,5 Hz, 1H), 4,20 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 3,85 – 3,73 (m, 1H), 2,30 (dddd, J = 14,9, 9,9, 5,3, 2,6 Hz, 2H), 2,11 – 1,95 (m, 2H), 1,88 (tt, J = 8,4, 5,1 Hz, 1H), 1,84 – 1,72 (m, 1H), 1,64 (qt, J = 10,5, 8,1 Hz, 1H), 1,34 – 1,15 (m, 3H), 0,99 – 0,89 (m, 2H), 0,68 – 0,56 (m, 2H). ^{31}P NMR (162 MHz, Metanol-*d*$_4$) δ 3,69 (s).

[00423] Đỉnh 2: Đồng phân rửa giải thứ hai **Hợp chất 51b**: LCMS: MS *m/z* = 612,8 [M+H$^+$]. ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d$_4$) δ 7,89 (s, 1H), 7,10 – 7,00 (m, 2H), 7,04 – 6,87 (m, 4H), 4,98 – 4,83 (m, 2H), 4,80 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 4,45 – 4,34 (m, 2H), 4,33 – 4,23 (m, 1H), 4,19 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 3,83 (dq, J = 9,8, 7,1 Hz, 1H), 2,35 – 2,21 (m, 1H), 2,09 – 1,93 (m, 1H), 1,88 (tt, J = 8,4, 5,0 Hz, 1H), 1,84 – 1,70 (m, 1H), 1,71 – 1,54 (m, 1H), 1,30 – 1,22 (m, 1H), 1,28 (dd, J = 7,1, 1,1 Hz, 3H), 1,02 – 0,89 (m, 2H), 0,70 – 0,56 (m, 2H). ^{31}P NMR (162 MHz, Metanol-*d*$_4$) δ 3,70 – 3,65 (m).

Ví dụ 52: (2R,3R,4R,5R)-2-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-((((4-(cyclopropylphenoxy)(((S)-1-oxo-cyclobutoxypropan-2-yl)amino)phosphoryl)oxy)methyl)-2-cyanotetrahydrofuran-3,4-diyl bis(2-methylpropanoate)

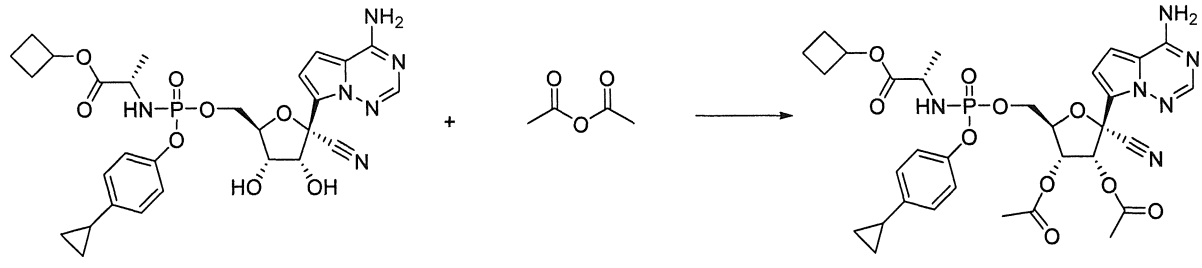


[00424] Hợp chất 52 được tạo ra theo cách tương tự như hợp chất 14, ngoại trừ hợp chất 51 được sử dụng thay cho hợp chất 13. Các đồng phân riêng lẻ của **Hợp chất 52** được phân tách bằng HPLC điều chế (cột Gemini 5 um NX-C18 110A LC 100x30 mm, gradient acetonitrile 95% đến 0% trong nước).

[00425] **Đỉnh 1:** Đồng phân rửa giải thứ nhất **Hợp chất 52a**: LCMS: MS *m/z* = 753,4 [M+H$^+$]. ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d_4) δ 7,87 (s, 1H), 7,10 – 6,97 (m, 4H), 6,99 – 6,85 (m, 2H), 6,27 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 5,56 (dd, *J* = 5,9, 3,8 Hz, 1H), 4,98 – 4,84 (m, 1H), 4,64 (dt, *J* = 5,7, 2,8 Hz, 1H), 4,41 (qdd, *J* = 11,5, 5,7, 3,6 Hz, 2H), 3,75 (dq, *J* = 9,2, 7,1 Hz, 1H), 2,66 (dhept, *J* = 21,0, 7,0 Hz, 2H), 2,35 – 2,23 (m, 2H), 2,12 – 1,94 (m, 2H), 1,89 (tt, *J* = 8,4, 5,0 Hz, 1H), 1,85 – 1,72 (m, 1H), 1,72 – 1,57 (m, 1H), 1,33 – 1,22 (m, 6H), 1,26 – 1,15 (m, 9H), 1,00 – 0,89 (m, 2H), 0,70 – 0,58 (m, 2H). ^{31}P NMR (162 MHz, Metanol-d_4) δ 3,55 (s).

[00426] **Đỉnh 2:** Đồng phân rửa giải thứ hai **Hợp chất 52b**: LCMS: MS *m/z* = 753,4 [M+H$^+$]. ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d_4) δ 7,88 (s, 1H), 7,07 – 7,00 (m, 2H), 7,00 – 6,93 (m, 2H), 6,88 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H), 6,82 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H), 6,15 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 5,56 (dd, *J* = 5,9, 3,7 Hz, 1H), 4,98 – 4,84 (m, 1H), 4,61 (qd, *J* = 3,8, 1,8 Hz, 1H), 4,39 (qdd, *J* = 11,4, 8,1, 3,8 Hz, 2H), 3,91 – 3,77 (m, 1H), 2,67 (dp, *J* = 22,7, 7,0 Hz, 2H), 2,38 – 2,23 (m, 2H), 2,12 – 1,94 (m, 2H), 1,87 (ddt, *J* = 13,6, 10,3, 5,1 Hz, 1H), 1,82 – 1,71 (m, 1H), 1,71 – 1,53 (m, 1H), 1,34 – 1,22 (m, 9H), 1,20 (d, *J* = 7,0 Hz, 6H), 0,94 (ddd, *J* = 8,5, 4,3, 2,3 Hz, 2H), 0,69 – 0,53 (m, 2H). ^{31}P NMR (162 MHz, Metanol-d_4) δ 3,54 (s).

Ví dụ 53: (2R,3R,4R,5R)-2-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-2-cyano-5-((((((S)-1-cyclobutoxy-1-oxopropan-2-yl)amino)(4-cyclopropylphenoxy)phosphoryl)oxy)methyl)tetrahydrofuran-3,4-diyl diacetate

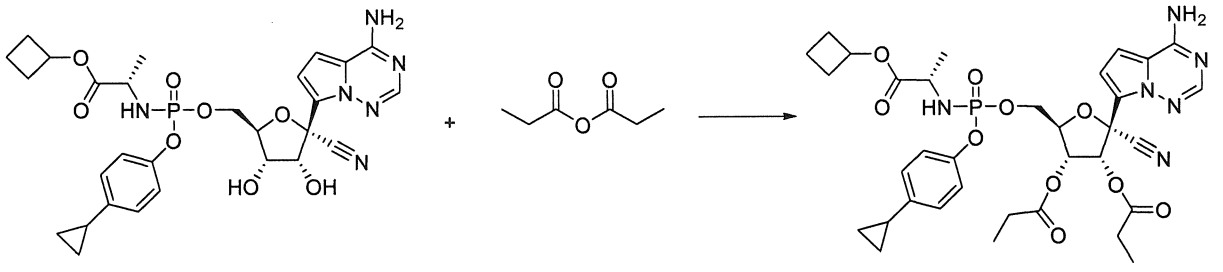


[00427] Hợp chất 53 được tạo ra theo cách tương tự như hợp chất 14, ngoại trừ hợp chất 51 được sử dụng thay cho hợp chất 13 và anhyđrit axetic được sử dụng thay cho anhyđrit isobutyric. Các đồng phân riêng lẻ của **Hợp chất 53** được phân tách bằng HPLC điều chế (cột Gemini 5 um NX-C18 110A LC 100x30 mm, gradient acetonitrile 95% đến 0% trong nước).

[00428] **Đỉnh 1:** Đồng phân rửa giải thứ nhất **Hợp chất 53a**: LCMS: MS *m/z* = 696,8 [M+H$^+$]. ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d_4) δ 7,86 (s, 1H), 7,10 – 6,98 (m, 4H), 6,92 (d, *J* = 1,0 Hz, 2H), 6,27 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 5,55 (dd, *J* = 6,0, 4,2 Hz, 1H), 4,71 – 4,55 (m, 1H), 4,52 – 4,32 (m, 2H), 3,86 – 3,65 (m, 1H), 2,39 – 2,22 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,03 (dddd, *J* = 14,5, 9,8, 7,3, 5,0 Hz, 2H), 1,97 – 1,86 (m, 1H), 1,86 – 1,73 (m, 1H), 1,72 – 1,53 (m, 1H), 1,18 (dd, *J* = 7,2, 1,2 Hz, 3H), 1,01 – 0,88 (m, 2H), 0,70 – 0,57 (m, 2H). ^{31}P NMR (162 MHz, Metanol-d_4) δ 3,58 (s).

[00429] **Đỉnh 2:** Đồng phân rửa giải thứ hai **Hợp chất 53b**: LCMS: MS *m/z* = 696,8 [M+H$^+$]. ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d_4) δ 7,87 (s, 1H), 7,03 (dd, *J* = 8,8, 1,2 Hz, 2H), 6,96 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 6,90 – 6,82 (m, 2H), 6,17 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 5,54 (dd, *J* = 6,0, 4,2 Hz, 1H), 4,96 – 4,90 (m, 1H), 4,66 – 4,55 (m, 1H), 4,37 (dddd, *J* = 21,5, 11,5, 6,1, 3,8 Hz, 2H), 3,94 – 3,77 (m, 1H), 2,39 – 2,24 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,04 (s, 2H), 1,94 – 1,83 (m, 1H), 1,78 (q, *J* = 10,2 Hz, 1H), 1,72 – 1,55 (m, 1H), 1,28 (dd, *J* = 7,2, 1,1 Hz, 3H), 0,95 (dd, *J* = 8,4, 2,0 Hz, 2H), 0,62 (dt, *J* = 5,1, 1,4 Hz, 2H). ^{31}P NMR (162 MHz, Metanol-d_4) δ 3,59 (s).

Ví dụ 54: (2R,3R,4R,5R)-2-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-2-cyano-5-((((((S)-1-cyclobutoxy-1-oxopropan-2-yl)amino)(4-cyclopropylphenoxy)phosphoryl)oxy)methyl)tetrahydrofuran-3,4-diyl dipropionate

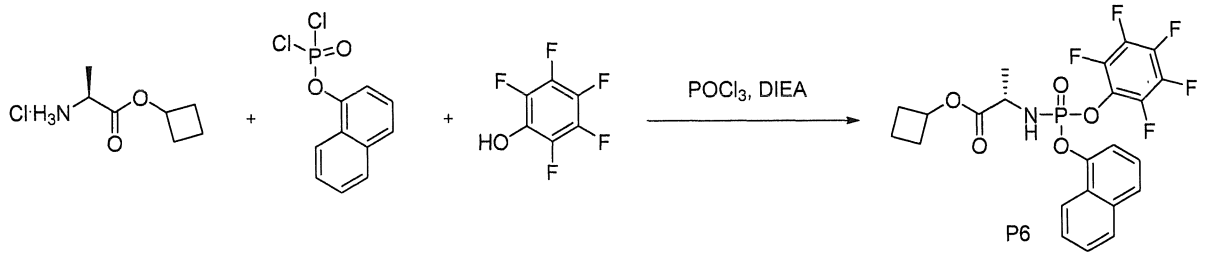


[00430] Hợp chất 54 được tạo ra theo cách tương tự như hợp chất 14, ngoại trừ hợp chất 51 được sử dụng thay cho hợp chất 13 và anhyđrit propionic được sử dụng thay cho anhyđrit isobutyric. Các đồng phân riêng lẻ của **Hợp chất 54** được phân tách bằng HPLC điều chế (cột Gemini 5 um NX-C18 110A LC 100x30 mm, gradient acetonitrile 95% đến 0% trong nước).

[00431] **Đỉnh 1:** Đồng phân rửa giải thứ nhất **Hợp chất 54a**: LCMS: MS *m/z* = 724,8 [M+H$^+$]. ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d_4) δ 7,87 (s, 1H), 7,12 – 6,98 (m, 4H), 6,91 (d, *J* = 3,6 Hz, 2H), 6,29 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 5,57 (dd, *J* = 5,9, 4,1 Hz, 1H), 4,71 – 4,57 (m, 1H), 4,53 – 4,29 (m, 2H), 3,85 – 3,66 (m, 1H), 2,61 – 2,39 (m, 4H), 2,29 (dtt, *J* = 12,4, 4,8, 2,6 Hz, 2H), 2,12 – 1,96 (m, 2H), 1,89 (ddd, *J* = 13,4, 8,5, 5,0 Hz, 1H), 1,84 – 1,73 (m, 1H), 1,63 (qt, *J* = 10,5, 8,0 Hz, 1H), 1,25 – 1,08 (m, 9H), 0,95 (dd, *J* = 8,5, 2,1 Hz, 2H), 0,64 (d, *J* = 6,6 Hz, 2H). ^{31}P NMR (162 MHz, Metanol-d_4) δ 3,59 (s).

[00432] **Đỉnh 2:** Đồng phân rửa giải thứ hai **Hợp chất 54b**: LCMS: MS *m/z* = 724,8 [M+H$^+$]. ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d_4) δ 7,87 (s, 1H), 7,03 (dd, *J* = 8,8, 1,2 Hz, 2H), 6,96 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 6,89 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H), 6,85 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H), 6,18 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 5,57 (dd, *J* = 5,9, 4,1 Hz, 1H), 4,71 – 4,55 (m, 1H), 4,38 (qdd, *J* = 11,4, 6,0, 3,8 Hz, 2H), 3,94 – 3,69 (m, 1H), 2,57 – 2,36 (m, 4H), 2,36 – 2,19 (m, 2H), 2,04 (dtdd, *J* = 13,4, 12,2, 6,7, 3,7 Hz, 2H), 1,94 – 1,72 (m, 2H), 1,72 – 1,52 (m, 1H), 1,29 (dd, *J* = 7,1, 1,1 Hz, 3H), 1,18 (dt, *J* = 17,6, 7,5 Hz, 6H), 1,00 – 0,86 (m, 2H), 0,71 – 0,54 (m, 2H). ^{31}P NMR (162 MHz, Metanol-d_4) δ 3,57 (s).

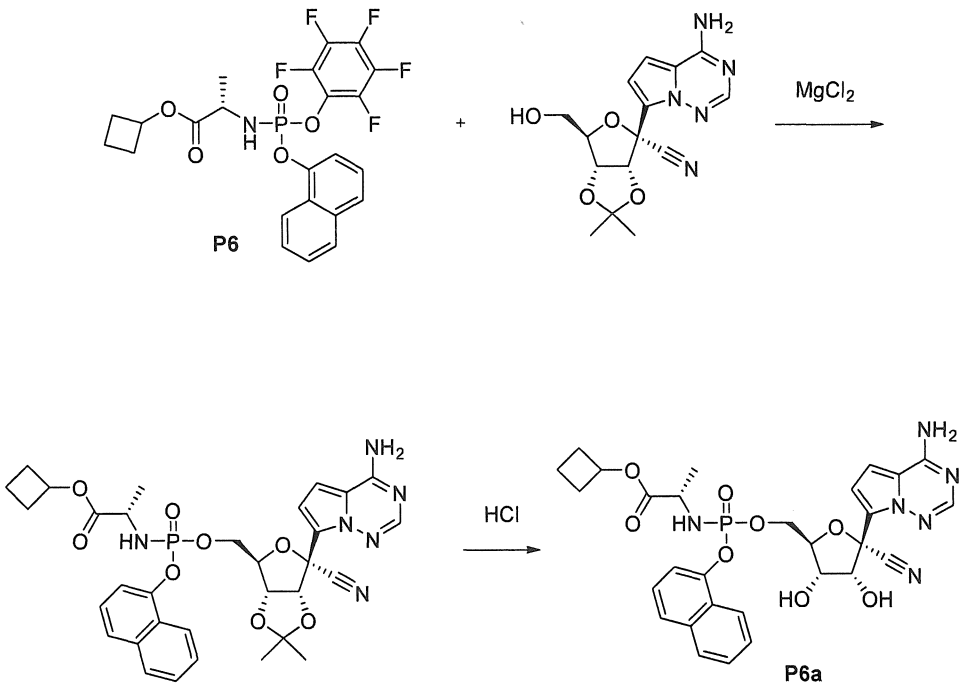
<u>Chất trung gian P6: cyclobutyl ((naphthalen-1-yloxy)(perfluorophenoxy)phosphoryl)-L-alaninate</u>



[00433] Dung dịch 1-dichlorophosphoryloxynaphthalene (0,925 g, 3,54 mmol) trong điclometan (10 mL) trong môi trường argon được thêm cyclobutyl L-alaninate hyđroclorua (0,451 g, 3,54 mmol). *N,N*-diisopropylethylamine (1,23 mL, 7,09 mmol) trong 5 phút. Sau 30 phút, 2,3,4,5,6-pentafluorophenol (625 mg, 3,54 mmol) được thêm vào. *N,N*-diisopropylethylamine (0,62 mL, 3,54 mmol) trong 5 phút. Sau 15 phút, phản ứng được để nóng đến nhiệt độ phòng. Sau 30 phút, phản ứng được axit hóa bằng axit axetic bằng cách sử dụng giấy pH. Phản ứng được rửa bằng nước (50 mL). Các chất hữu cơ được làm khô bằng natri sulfate, lọc và cô đặc. Sản phẩm **P6** được tinh chế bằng sắc ký trên gel silica (ethyl acetate 0-20% trong hexane) để thu được cyclobutyl

((naphthalen-1-yloxy)(perfluorophenoxy)phosphoryl)-L-alaninate. LCMS: MS *m/z* = 1052,3 [2M+Na$^+$].

<u>Chất trung gian P6a: cyclobutyl ((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-cyano-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yl)methoxy)(naphthalen-1-yloxy)phosphoryl)-L-alaninate</u>



[00434] Hỗn dịch cyclobutyl ((naphthalen-1-yloxy)(perfluorophenoxy)phosphoryl)-L-alaninate (0,610 g, 1,07 mmol), (3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-6-(hydroxymethyl)-2,2-dimethyltetrahydrofuro[3,4-d][1,3]dioxole-4-carbonitrile (được điều chế theo WO2017049060, 0,353 g, 1,07 mmol) và magie clorua (0,101 g, 1,07 mmol) trong axetonitril (10 mL) trong môi trường argon được thêm *N,N*-diisopropylethylamine (204 uL, 1,17 mmol) ở nhiệt độ phòng. Sau 10 phút, phản ứng được đun nóng đến 50°C. Sau 2 giờ, phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng, pha loãng bằng ethyl acetate và các chất hữu cơ được rửa bằng nước, sấy khô qua natri sunfat, lọc và cô đặc để thu được cyclobutyl ((((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-6-cyano-2,2-dimethyltetrahydrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-yl)methoxy)(naphthalen-1-yloxy)phosphoryl)-L-alaninate. LCMS: MS *m/z* = 662,8 [M+H$^+$].

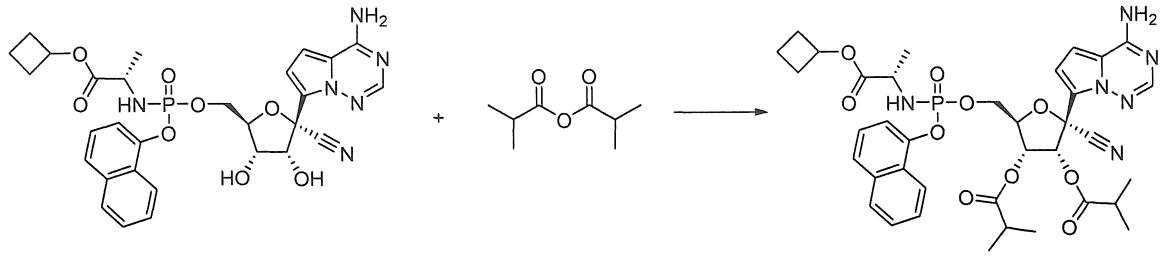
[00435] Cyclobutyl ((((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-6-cyano-2,2-dimethyltetrahydrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-yl)methoxy)(naphthalen-1-yloxy)phosphoryl)-L-alaninate được đưa vào trong acetonitrile (2 mL) và axit hydrochloric đậm đặc (11,7 M, 0,400 mL, 4,66 mmol) được thêm. Sau 2 giờ, phản ứng được pha loãng với ethyl acetate và trung hòa bằng dung dịch natri bicacbonat chứa nước bão hòa. Các lớp được tách ra, và các chất hữu cơ được rửa bằng nước, dung dịch natri clorua chứa nước bão hòa, sấy khô trên natri sunfat, được lọc và cô đặc. Các sản phẩm được tách bằng sắc ký HPLC (acetonitrile 0-100% trong nước) để thu được hợp chất mong muốn theo đề mục.

[00436] Các đồng phân riêng lẻ của **Chất trung gian P6a** được phân tách bằng HPLC điều chế (cột Gemini 5 um NX-C18 110A LC 100x30 mm, gradient acetonitrile 95% đến 0% trong nước).

[00437] **Đỉnh 1:** Đồng phân rửa giải thứ nhất **Chất trung gian P6a-1**: LCMS: MS *m/z* = 622,8 [M+H$^+$]. ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d_4) δ 8,09 (dt, *J* = 8,4, 0,8 Hz, 1H), 7,93 – 7,85 (m, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,70 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,59 – 7,30 (m, 3H), 6,88 (d, *J* = 0,5 Hz, 2H), 4,89 – 4,79 (m, 3H), 4,70 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,41 (s, 3H), 4,21 (t, *J* = 5,4 Hz, 1H), 3,94 – 3,77 (m, 1H), 2,34 – 2,13 (m, 2H), 2,04 – 1,86 (m, 2H), 1,81 – 1,68 (m, 1H), 1,67 – 1,49 (m, 1H), 1,21 (dd, *J* = 7,1, 1,3 Hz, 2H). ^{31}P NMR (162 MHz, Metanol-d_4) δ 3,97 (s).

[00438] **Đỉnh 2:** Đồng phân rửa giải thứ hai **Chất trung gian P6a-2**: LCMS: MS *m/z* = 622,8 [M+H$^+$]. ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d_4) δ 8,20 – 8,08 (m, 1H), 7,86 (s, 2H), 7,74 – 7,65 (m, 1H), 7,53 (s, 2H), 7,46 (dt, *J* = 7,7, 1,3 Hz, 1H), 7,40 – 7,31 (m, 1H), 6,87 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 6,83 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H), 4,92 – 4,84 (m, 1H), 4,73 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 4,54 – 4,29 (m, 3H), 4,22 (s, 1H), 3,93 (dq, *J* = 9,8, 7,0 Hz, 1H), 2,35 – 2,15 (m, 2H), 2,09 – 1,89 (m, 2H), 1,82 – 1,68 (m, 1H), 1,68 – 1,52 (m, 1H), 1,27 (dd, *J* = 7,1, 1,1 Hz, 3H). ^{31}P NMR (162 MHz, Metanol-d_4) δ 3,97 (s).

Ví dụ 55: (2R,3R,4R,5R)-2-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-2-cyano-5-((((((S)-1-cyclobutoxy-1-oxopropan-2-yl)amino)(naphthalen-1-yloxy)phosphoryl)oxy)methyl)tetrahydrofuran-3,4-diyl bis(2-methylpropanoate)

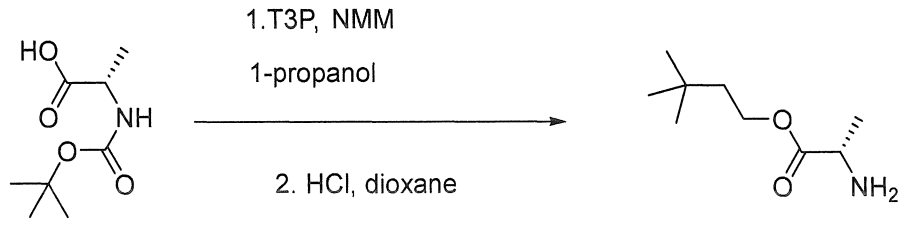


[00439] Hợp chất 55 được tạo ra theo cách tương tự như hợp chất 14, ngoại trừ **Chất trung gian P6a** được sử dụng thay cho hợp chất 13. Các đồng phân riêng lẻ của **Hợp chất 55** được phân tách bằng HPLC điều chế (cột Gemini 5 um NX-C18 110A LC 100x30 mm, gradient acetonitrile 95% đến 0% trong nước).

[00440] **Đỉnh 1:** Đồng phân rửa giải thứ nhất **Hợp chất 55a**: LCMS: MS *m/z* = 762,8 [M+H$^+$]. ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d_4) δ 8,17 – 8,11 (m, 1H), 7,90 (dd, *J* = 7,0, 2,1 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,73 – 7,68 (m, 1H), 7,54 (tt, *J* = 7,0, 5,3 Hz, 2H), 7,47 (dt, *J* = 7,6, 1,3 Hz, 1H), 7,39 (q, *J* = 7,9, 7,2 Hz, 1H), 6,86 (d, *J* = 0,9 Hz, 2H), 6,30 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 5,62 (dd, *J* = 5,9, 3,7 Hz, 1H), 4,81 (dd, *J* = 7,9, 7,0 Hz, 1H), 4,70 – 4,61 (m, 1H), 4,57 – 4,43 (m, 2H), 3,81 (dd, *J* = 9,3, 7,1 Hz, 1H), 2,65 (dp, *J* = 23,0, 7,0 Hz, 2H), 2,33 – 2,14 (m, 2H), 2,03 – 1,84 (m, 2H), 1,80 – 1,67 (m, 1H), 1,67 – 1,50 (m, 1H), 1,24 (dd, *J* = 9,9, 6,8 Hz, 6H), 1,20 – 1,14 (m, 9H). ^{31}P NMR (162 MHz, Metanol-d_4) δ 3,76 (s).

[00441] **Đỉnh 2:** Đồng phân rửa giải thứ hai **Hợp chất 55b**: LCMS: MS *m/z* = 762,8 [M+H$^+$]. ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d_4) δ 8,13 – 8,07 (m, 1H), 7,88 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,69 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,58 – 7,39 (m, 4H), 7,33 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,77 – 6,70 (m, 2H), 6,20 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 5,61 (dd, *J* = 5,9, 3,6 Hz, 1H), 4,65 (dt, *J* = 5,7, 2,9 Hz, 1H), 4,55 – 4,37 (m, 2H), 3,93 (dq, *J* = 9,9, 7,1 Hz, 1H), 2,66 (dp, *J* = 19,6, 7,0 Hz, 2H), 2,35 – 2,19 (m, 2H), 2,10 – 1,88 (m, 2H), 1,84 – 1,69 (m, 1H), 1,69 – 1,55 (m, 1H), 1,29 – 1,22 (m, 9H), 1,20 (d, *J* = 7,0 Hz, 6H). ^{31}P NMR (162 MHz, Metanol-d_4) δ 3,81 (s).

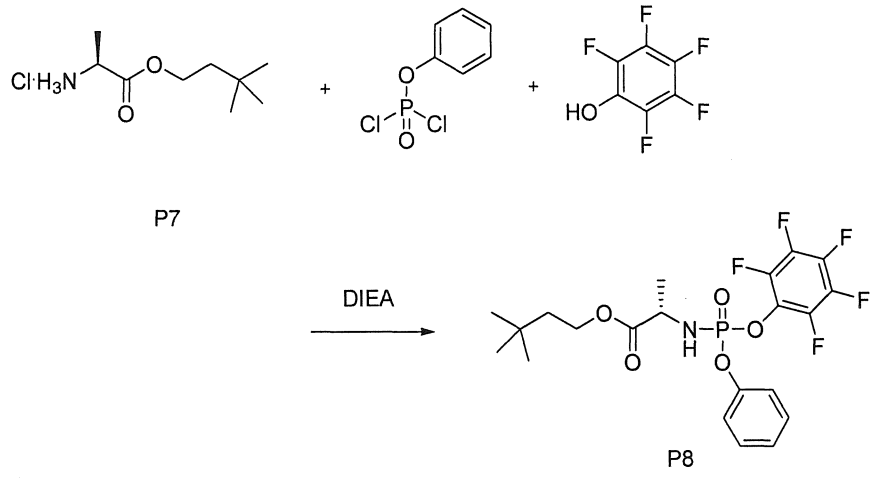
<u>Chất trung gian P7: 3,3-dimethylbutyl *L*-alaninate</u> hyđroclorua



[00442] Dung dịch được khuấy (*tert*-butoxycarbonyl)-*L*-alanine (4,56 g, 24,1 mmol) và 3,3-dimethylbutan-1-ol (2,2 g, 21,5 mmol) trong điclometan khô (50 mL) được thêm *N*-methylmorpholine (7,1 mL, 64,6 mmol), 4-(dimethylamino)pyridine (52,6 mg, 0,258 mmol) và axit tri-propylphosphonic anhydrit mạch vòng (T3P, 15,4 mL, 50% trong ethyl acetate) ở 0°C trong môi trường argon. Hỗn hợp phản ứng sau đó được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rửa bằng nước (2 x 50 mL), và một lần bằng nước muối (50 mL), sấy khô qua magie sulfate, lọc qua lớp gel silica dày 3 cm, được rửa bằng điclometan bổ sung. Các chất hữu cơ kết hợp được cô đặc dưới áp suất giảm và được sấy khô trong chân không cao qua đêm.

[00443] Sau đó, phần cặn được hòa tan trong 30 mL HCl 4M trong 1,4-dioxan và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ, cô đặc dưới áp suất giảm và đồng chưng cất bằng toluen thu được sản phẩm được sấy khô trong chân không cao trong 1 giờ. Phần cặn đã được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,42 (s, 3H), 4,21 (qt, J = 11,0, 7,3 Hz, 2H), 4,06 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 1,55 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 1,40 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 0,93 (s, 9H).

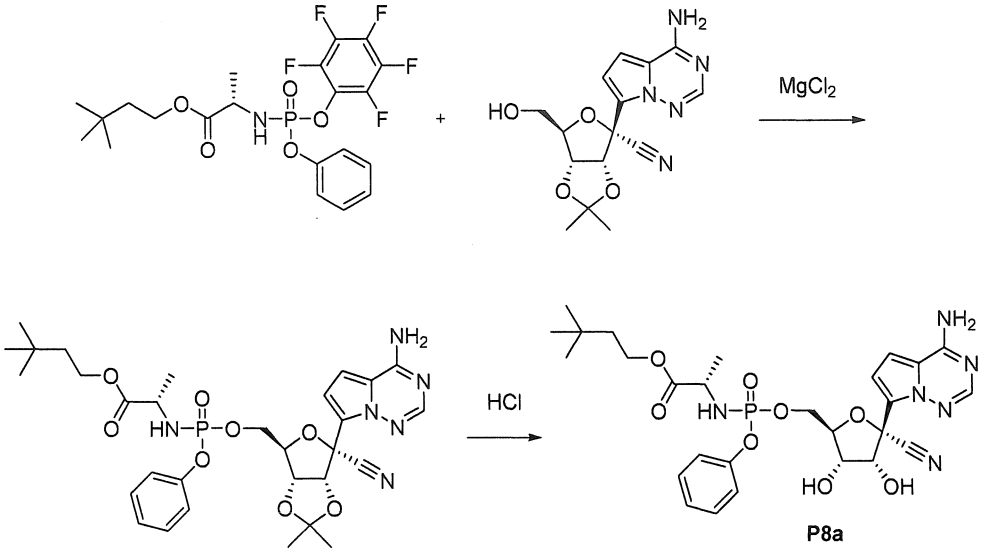
<u>Chất trung gian P8: 3,3-dimethylbutyl ((perfluorophenoxy)(phenoxy)phosphoryl)-*L*-alaninate</u>



[00444] Dung dịch dichlorophosphoryloxybenzene (0,544 mL, 3,64 mmol) trong điclometan (20 mL) ở 0°C trong môi trường argon 3,3-dimethylbutyl L-alaninate hyđroclorua (1,03 g, 6,14 mmol) được thêm. *N,N*-diisopropylethylamine (1,27 mL, 7,29 mmol) trong 5 phút. Sau 30 phút, 2,3,4,5,6-pentafluorophenol (0,67 g, 7,29 mmol)

được thêm vào. *N,N* -diisopropylethylamine (0,64 mL, 3,64 mmol) được thêm vào trong 5 phút. Sau 15 phút, phản ứng được để nóng đến nhiệt độ phòng. Sau 30 phút, phản ứng được axit hóa bằng axit axetic bằng cách sử dụng giấy pH. Phản ứng được rửa bằng nước (50 mL). Các chất hữu cơ được làm khô bằng natri sulfate, lọc và cô đặc. Sản phẩm được tinh chế bằng sắc ký trên gel silica (ethyl acetate 0-20% trong hexane) để thu được 3,3-dimethylbutyl ((perfluorophenoxy)(phenoxy)phosphoryl)-*L*-alaninate. LCMS: MS *m/z* = 496,2 [M+H$^+$].

<u>Chất trung gian P8a: 3,3-dimethylbutyl ((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-cyano-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yl)methoxy)(phenoxy)phosphoryl)-L-alaninate</u>

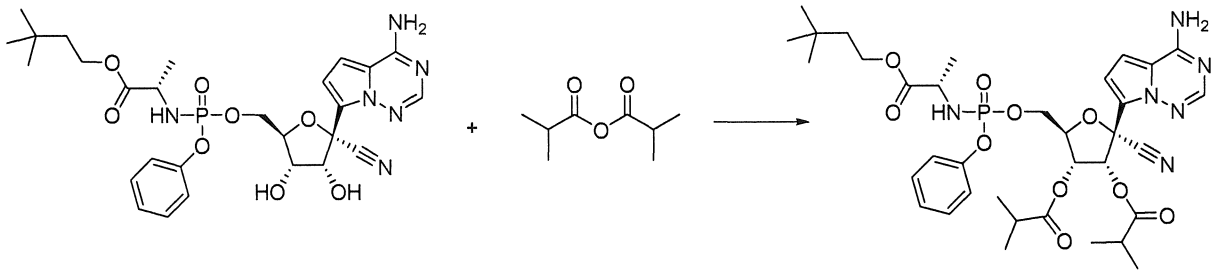


[00445] Hỗn dịch 3,3-dimethylbutyl ((perfluorophenoxy)(phenoxy)phosphoryl)-*L*-alaninate (0,333 g, 0,471 mmol), (3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-6-(hydroxymethyl)-2,2-dimethyltetrahydrofuro[3,4-d][1,3]dioxole-4-carbonitrile (được điều chế theo WO2017049060, 0,156 g, 0,471 mmol) và magie clorua (0,057 g, 0,601 mmol) trong axetonitril (10 mL) trong môi trường argon được thêm *N,N*-diisopropylethylamine (0,105 mL, 0,601 mmol) ở nhiệt độ phòng. Sau 10 phút, phản ứng được đun nóng đến 50°C. Sau 2 giờ, phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng, pha loãng bằng ethyl acetate và các chất hữu cơ được rửa bằng nước, sấy khô qua natri sunfat, lọc và cô đặc để thu được 3,3-dimethylbutyl ((((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-6-cyano-2,2-dimethyltetrahydrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-yl)methoxy)(phenoxy)phosphoryl)-*L*-

alaninate. Sản phẩm được tinh chế bằng sắc ký, ethyl acetate/hexane, sản phẩm được rửa giải trong ethyl acetate tinh khiết. LCMS: MS *m/z* = 642,9 [M+H$^+$].

[00446] 3,3-dimethylbutyl ((((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-6-cyano-2,2-dimethyltetrahydrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-yl)methoxy)(phenoxy)phosphoryl)-L-alaninate được đưa vào trong tetrahydrofuran (2 mL) và axit hydrochloric đậm đặc (11,7 M, 0,400 mL, 4,66 mmol) được thêm. Sau 2 giờ, phản ứng được pha loãng với ethyl acetate và trung hòa bằng dung dịch natri bicacbonat chứa nước bão hòa. Các lớp được tách ra, và các chất hữu cơ được rửa bằng nước, dung dịch natri clorua chứa nước bão hòa, sấy khô trên natri sunfat, được lọc và cô đặc. Sản phẩm **Chất trung gian P8a** được tinh chế bằng sắc ký HPLC (acetonitrile 0-100% trong nước) để thu được hợp chất mong muốn theo đề mục dưới dạng hỗn hợp đồng phân. LCMS: MS *m/z* = 602,9 [M+H$^+$]. ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d_4) δ 7,88 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,38 – 7,27 (m, 2H), 7,25 – 7,13 (m, 3H), 6,98 – 6,87 (m, 2H), 4,82 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 4,44 (dddd, *J* = 17,1, 11,4, 5,7, 2,6 Hz, 2H), 4,33 (ddd, *J* = 11,0, 5,6, 3,9 Hz, 1H), 4,27 – 4,14 (m, 1H), 4,17 – 4,01 (m, 2H), 3,83 (dq, *J* = 9,1, 7,3 Hz, 1H), 1,56 – 1,44 (m, 2H), 1,34 – 1,13 (m, 3H), 0,92 (d, *J* = 5,5 Hz, 9H). ^{31}P NMR (162 MHz, Metanol-d_4) δ 3,55 (s).

<u>Ví dụ 56: (2R,3R,4R,5R)-2-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-2-cyano-5-((((((S)-1-(3,3-dimethylbutoxy)-1-oxopropan-2-yl)amino)(phenoxy)phosphoryl)oxy)methyl)tetrahydrofuran-3,4-diyl bis(2-methylpropanoate)</u>

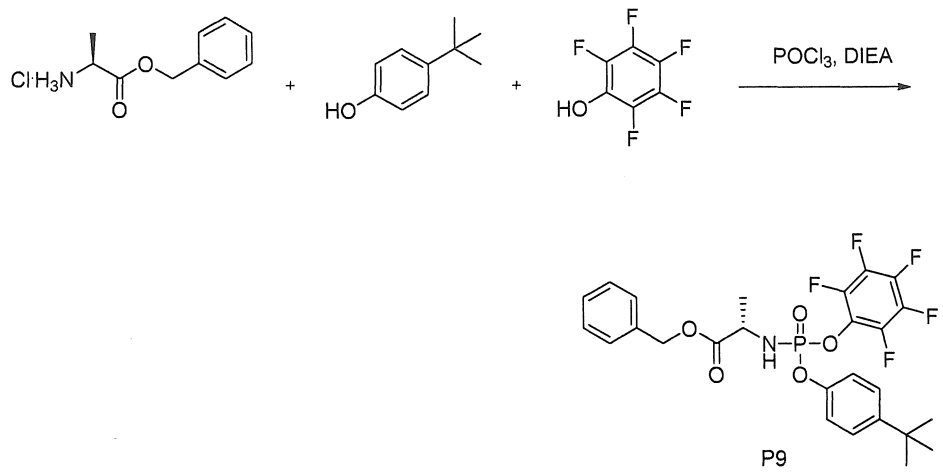


[00447] Hợp chất 56 được tạo ra theo cách tương tự như hợp chất 14, ngoại trừ Chất trung gian P8a được sử dụng thay cho hợp chất 13. Các đồng phân riêng lẻ của **Hợp chất 56** được phân tách bằng HPLC điều chế (cột Gemini 5 um NX-C18 110A LC 100x30 mm, gradient acetonitrile 95% đến 0% trong nước).

[00448] Đỉnh 1: Đồng phân rửa giải thứ nhất **Hợp chất 56a**: LCMS: MS *m/z* = 742,8 [M+H$^+$]. ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d_4) δ 7,87 (s, 1H), 7,33 (dd, *J* = 8,7, 7,1 Hz, 2H), 7,23 – 7,14 (m, 3H), 6,91 (s, 2H), 6,30 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 5,59 (dd, *J* = 5,9, 3,8 Hz, 1H), 4,65 (dd, *J* = 3,7, 2,2 Hz, 1H), 4,53 – 4,36 (m, 2H), 4,19 – 4,03 (m, 2H), 3,81 (dt, *J* = 9,3, 7,2 Hz, 1H), 2,66 (dp, *J* = 22,4, 7,0 Hz, 2H), 1,51 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 1,25 (dd, *J* = 9,9, 7,0 Hz, 6H), 1,20 (ddd, *J* = 7,0, 3,8, 1,4 Hz, 9H), 0,92 (s, 9H). ^{31}P NMR (162 MHz, Metanol-d_4) δ 3,51 (s).

[00449] Đỉnh 2: Đồng phân rửa giải thứ hai **Hợp chất 56b**: LCMS: MS *m/z* = 742,8 [M+H$^+$].

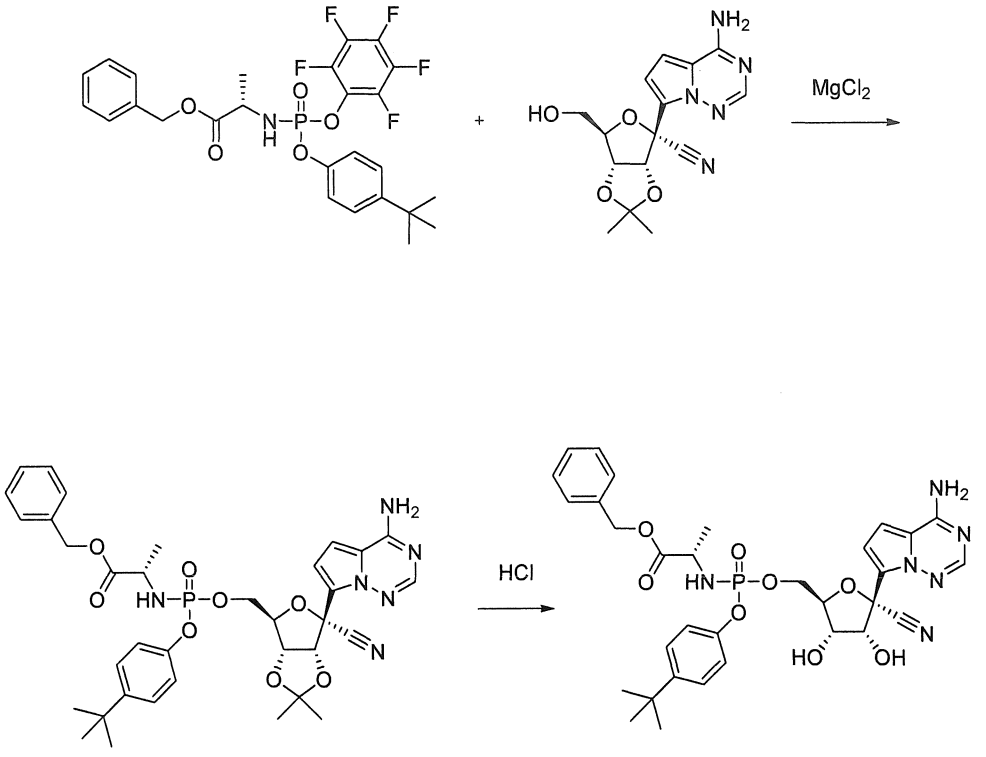
<u>Chất trung gian P9: benzyl ((4-(tert-butyl)phenoxy)(perfluorophenoxy)phosphoryl)-*L*-alaninate</u>



[00450] Dung dịch phosphorus (V) oxyclorua (0,711 mL, 4,64 mmol) trong điclometan (100 mL) trong môi trường argon được thêm 4-*tert*-butylphenol (0,696 g, 4,64 mmol) ở -78°C. *N,N*-diisopropylethylamine (0,808 mL, 4,84 mmol) trong 5 phút. Sau 15 phút, phản ứng được để nóng đến 0°C. Benzyl *L*-alaninate hydroclorua thương mại (1,00 g, 4,64 mmol) được thêm. *N,N*-diisopropylethylamine (1,62 mL, 9,27 mmol) trong 5 phút. Sau 30 phút, 2,3,4,5,6-pentafluorophenol (0,853 g, 9,27 mmol) được thêm vào. *N,N*-diisopropylethylamine (0,808 mL, 4,64 mmol) trong 5 phút. Sau 15 phút, phản ứng được để nóng đến nhiệt độ phòng. Sau 30 phút, phản ứng được axit hóa bằng axit axetic bằng cách sử dụng giấy pH. Phản ứng được rửa bằng nước (50 mL). Các chất hữu cơ được làm khô bằng natri sulfate, lọc và cô đặc. Sản phẩm **P9** được tinh chế bằng sắc ký trên gel silica (ethyl acetate 0-20% trong hexane) để thu được benzyl ((4-(tert-

butyl)phenoxy)(perfluorophenoxy)phosphoryl)-L-alaninate. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,42 – 7,27 (m, 7H), 7,17 – 7,07 (m, 2H), 6,92 (ddd, J = 13,5, 10,0, 3,1 Hz, 1H), 5,11 (d, J = 3,6 Hz, 2H), 4,05 (dddd, J = 15,6, 9,2, 7,2, 4,7 Hz, 1H), 3,33 (s, 1H), 1,33 (dd, J = 7,1, 1,1 Hz, 3H), 1,26 (d, J = 2,3 Hz, 9H). ^{31}P NMR (162 MHz, Metanol-d_4) δ 0,48 (s), 0,40 (s). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -153,36 – -153,88 (m, 2F), -160,33 (tdd, J = 24,1, 13,8, 3,3 Hz, 1F), -163,13 (tdd, J = 23,6, 19,3, 4,0 Hz, 2F).

Ví dụ 57: Benzyl ((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-cyano-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yl)methoxy)(4-(tert-butyl)phenoxy)phosphoryl)-L-alaninate

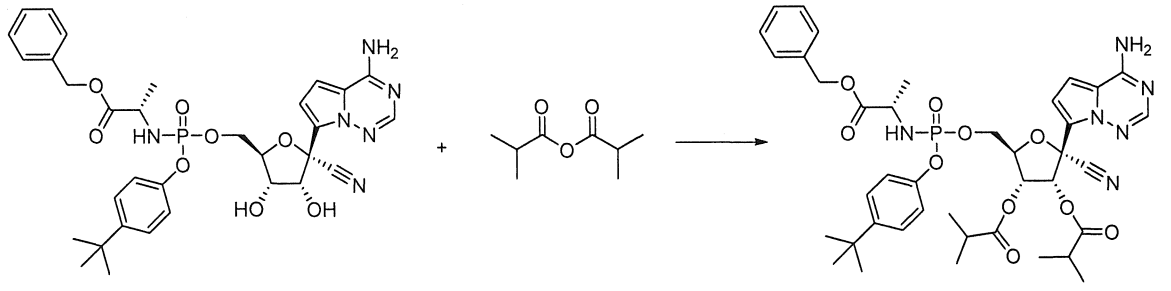


[00451] Hỗn dịch benzyl ((4-(tert-butyl)phenoxy)(perfluorophenoxy)phosphoryl)-L-alaninate (0,305 g, 0,546 mmol), (3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-6-(hydroxymethyl)-2,2-dimethyltetrahydrofuro[3,4-d][1,3]dioxole-4-carbonitrile (được điều chế theo WO2017049060, 0,181 g, 0,546 mmol) và magie clorua (0,057 g, 0,594 mmol) trong axetonitril(10 mL) trong môi trường argon được thêm *N,N*-diisopropylethylamine (0,105 mL, 0,601 mmol) ở nhiệt độ phòng. Sau 10 phút, phản ứng được đun nóng đến 50°C. Sau 2 giờ, phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng, pha loãng bằng ethyl acetate và các chất hữu cơ được rửa

bằng nước, sấy khô qua natri sunfat, lọc và cô đặc để thu được benzyl ((((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-6-cyano-2,2-dimethyltetrahydrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-yl)methoxy)(4-(tert-butyl)phenoxy)phosphoryl)-L-alaninate. LCMS: MS *m/z* = 705,2 [M+H$^+$].

[00452] Benzyl ((((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-6-cyano-2,2-dimethyltetrahydrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-yl)methoxy)(4-(tert-butyl)phenoxy)phosphoryl)-L-alaninate được đưa vào trong tetrahydrofuran (2 mL) và axit hydrochloric đậm đặc (11,7 M, 0,400 mL, 4,66 mmol) được thêm. Sau 2 giờ, phản ứng được pha loãng với ethyl acetate và trung hòa bằng dung dịch natri bicacbonat chứa nước bão hòa. Các lớp được tách ra, và các chất hữu cơ được rửa bằng nước, dung dịch natri clorua chứa nước bão hòa, sấy khô trên natri sunfat, được lọc và cô đặc. Sản phẩm được tinh chế bằng sắc ký HPLC (acetonitrile 0-100% trong nước) để thu được **Hợp chất 57** theo đề mục dưới dạng hỗn hợp đồng phân lập thể. LCMS: MS *m/z* = 665,2 [M+H$^+$]. ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d_4) δ 7,87 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 7,39 – 7,22 (m, 7H), 7,13 – 6,98 (m, 2H), 6,98 – 6,88 (m, 2H), 5,17 – 5,02 (m, 2H), 4,79 (t, *J* = 5,5 Hz, 1H), 4,43 – 4,33 (m, 2H), 4,32 – 4,20 (m, 1H), 4,17 (td, *J* = 5,6, 2,7 Hz, 1H), 4,00 – 3,84 (m, 1H), 1,36 – 1,22 (m, 12H). ^{31}P NMR (162 MHz, Metanol-d_4) δ 3,70 (s).

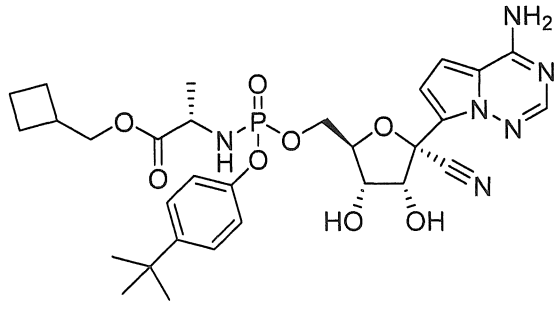
Ví dụ 58: (2R,3R,4R,5R)-2-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-((((((S)-1-(benzyloxy)-1-oxopropan-2-yl)amino)(4-(tert-butyl)phenoxy)phosphoryl)oxy)methyl)-2-cyanotetrahydrofuran-3,4-diyl bis(2-methylpropanoate)



[00453] Hợp chất 58 được tạo ra theo cách tương tự như hợp chất 14, ngoại trừ hợp chất 57 được sử dụng thay cho hợp chất 13. Sản phẩm **Hợp chất 58** thu được là hỗn hợp đồng phân lập thể. LCMS: MS *m/z* = 805,3 [M+H$^+$]. ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d_4) δ 7,87 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 7,33 (dddt, *J* = 8,4, 6,6, 5,5, 1,7 Hz, 6H), 7,28 – 7,21 (m, 1H),

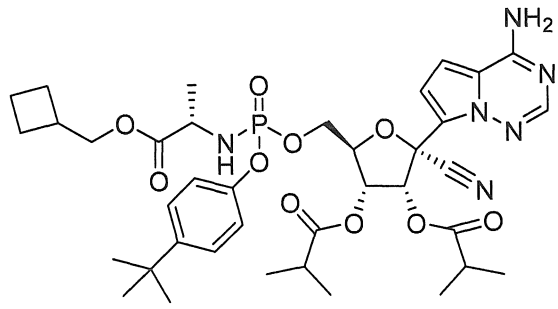
7,05 (ddt, J = 7,6, 6,3, 1,3 Hz, 2H), 6,92 – 6,82 (m, 2H), 6,27 (d, J = 6,0 Hz, 0,5H), 6,17 (d, J = 5,9 Hz, 0,5H), 5,55 (td, J = 5,7, 3,7 Hz, 1H), 5,17 – 5,05 (m, 2H), 4,58 (ddd, J = 5,7, 3,8, 2,1 Hz, 1H), 4,44 – 4,25 (m, 2H), 3,90 (ddd, J = 34,9, 9,6, 7,1 Hz, 1H), 2,76 – 2,56 (m, 2H), 1,40 – 1,11 (m, 24H). ^{31}P NMR (162 MHz, Metanol-d_4) δ 3,51 (s).

Ví dụ 59: cyclobutylmethyl (2S)-2-[[[(2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-cyano-3,4-dihydroxy-tetrahydrofuran-2-yl]methoxy-(4-tert-butylphenoxy)phosphoryl]amino]propanoate



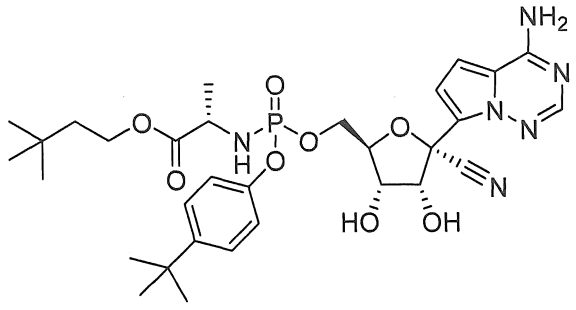
[00454] Hợp chất này được điều chế từ cyclobutylmethyl ((4-(tert-butyl)phenoxy)(perfluorophenoxy) phosphoryl)-L-alaninate (50 mg, 0,09 mmol) theo quy trình dành cho Ví dụ 13. Cyclobutylmethyl ((4-(tert-butyl)phenoxy)(perfluorophenoxy)phosphoryl)-L-alaninate được điều chế từ cyclobutylmethyl L-alaninate theo quy trình dành cho Chất trung gian H2. Cyclobutylmethyl L-alaninate được điều chế từ cyclobutylmethanol theo quy trình chung dành cho Chất trung gian H1. LCMS: MS m/z = 643,6 [M+1], t_R = 0,94 phút, 643,6 [M+1], 0,96 phút; Hệ thống LC: Agilent 1260 Infinity II HPLC; Hệ thống MS: G6124B Single Quad; Cột: Kinetix 2,6 u C18 100A, 50 mm x 2,1 mm; Dung môi: axetonitril với axit axetic 0,1%, nước với axit axetic 0,1%; Gradien: 0-1,00 phút acetonitrile 10% -100%, 1,00-1,35 phút acetonitrile 100%, 1,35-1,36 phút acetonitrile 100-10% ở 2 µL/phút. Hỗn hợp đồng phân: ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d_4) δ 7,88 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,32 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 7,11 (dd, J = 8,8, 1,3 Hz, 1H), 7,06 (dd, J = 8,8, 1,3 Hz, 1H), 6,98 – 6,90 (m, 2H), 4,81 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 4,47 – 4,36 (m, 2H), 4,32 (ddd, J = 10,9, 5,9, 3,9 Hz, 1H), 4,19 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 4,10 – 3,96 (m, 2H), 3,87 (ddd, J = 12,3, 9,4, 7,0 Hz, 1H), 2,65 – 2,54 (m, 1H), 2,08 – 1,97 (m, 2H), 1,96 – 1,82 (m, 2H), 1,81 – 1,71 (m, 2H), 1,30 (d, J = 4,3 Hz, 9H). ^{31}P NMR (162 MHz, Metanol-d_4) δ 3,82 (br s).

Ví dụ 60: [(2R,3R,4R,5R)-5-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-2-[[(4-tert-butylphenoxy)-[[(1S)-2-(cyclobutylmethoxy)-1-methyl-2-oxo-ethyl]amino]phosphoryl]oxymethyl]-5-cyano-4-(2-methylpropanoyloxy)tetrahydrofuran-3-yl] 2-methylpropanoate



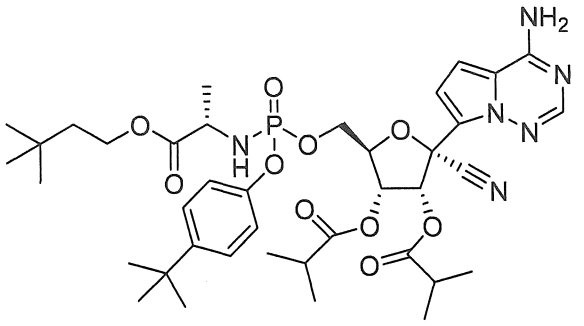
[00455] Hợp chất này được điều chế từ **Ví dụ 59** (10 mg, 0,02 mmol) theo quy trình dành cho Ví dụ 14. LCMS: MS *m/z* = 783,8 [M+1], t_R = 1,19 phút, 783,8 [M+1], t_R = 1,21 phút; Hệ thống LC: Agilent 1260 Infinity II HPLC; Hệ thống MS: G6124B Single Quad; Cột: Kinetix 2,6 u C18 100A, 50 mm x 2,1 mm; Dung môi: axetonitril với axit axetic 0,1%, nước với axit axetic 0,1%; Gradien: 0-1,00 phút acetonitrile 10% -100%, 1,00-1,35 phút acetonitrile 100%, 1,35-1,36 phút acetonitrile 100-10% ở 2 µL/phút. Hỗn hợp đồng phân: ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d_4) δ 7,88 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,29 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,09 (ddd, *J* = 10,4, 8,7, 1,3 Hz, 2H), 6,94 – 6,85 (m, 2H), 6,28 (d, *J* = 6,0 Hz, 0,5H), 6,17 (d, *J* = 5,9 Hz, 0,5H), 5,56 (ddd, *J* = 6,3, 3,8, 2,6 Hz, 1H), 4,67 – 4,59 (m, 1H), 4,48 – 4,35 (m, 2H), 4,04 (qdd, *J* = 10,9, 8,2, 6,7 Hz, 2H), 3,86 (ddd, *J* = 32,8, 9,5, 7,2 Hz, 1H), 2,75 – 2,54 (m, 3H), 2,10 – 1,96 (m, 2H), 1,97 – 1,83 (m, 2H), 1,83 – 1,71 (m, 2H), 1,31 – 1,19 (m, 24H). ^{31}P NMR (162 MHz, Metanol-d_4) δ 3,66 (s).

Ví dụ 61: 3,3-dimethylbutyl (2S)-2-[[[(2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-cyano-3,4-dihydroxy-tetrahydrofuran-2-yl]methoxy-(4-tert-butylphenoxy)phosphoryl]amino]propanoate



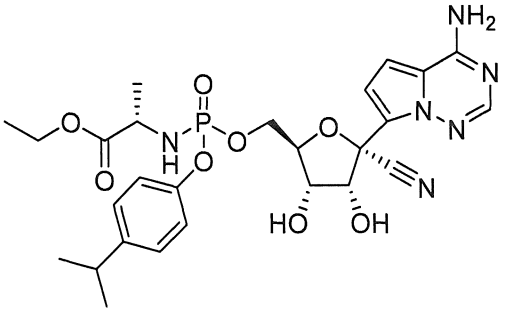
[00456] Hợp chất này được điều chế từ 3,3-dimethylbutyl ((4-(tert-butyl)phenoxy)(perfluorophenoxy)phosphoryl)-L-alaninate (50 mg, 0,09 mmol) theo quy trình dành cho Ví dụ 13. 3,3-dimethylbutyl ((4-(tert-butyl)phenoxy)(perfluorophenoxy)phosphoryl)-L-alaninate được điều chế từ 3,3-dimethylbutyl L-alaninate theo quy trình dành cho Chất trung gian H2. 3,3-dimethylbutyl L-alaninate được điều chế từ 3,3-dimethylbutan-1-ol theo quy trình chung dành cho Chất trung gian H1. LCMS: MS *m/z* = 659,7 [M+1], t_R = 1,01 phút, 659,7 [M+1], t_R = 1,02 phút; Hệ thống LC: Agilent 1260 Infinity II HPLC; Hệ thống MS: G6124B Single Quad; Cột: Kinetix 2,6 u C18 100A, 50 mm x 2,1 mm; Dung môi: axetonitril với axit axetic 0,1%, nước với axit axetic 0,1%; Gradien: 0-1,00 phút acetonitrile 10% -100%, 1,00-1,35 phút acetonitrile 100%, 1,35-1,36 phút acetonitrile 100-10% ở 2 µL/phút. Hỗn hợp đồng phân: ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d_4) δ 7,88 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,32 (dd, *J* = 10,5, 8,7 Hz, 2H), 7,14 – 7,03 (m, 2H), 6,98 – 6,90 (m, 2H), 4,81 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 4,43 (ddd, *J* = 14,0, 10,7, 5,7 Hz, 2H), 4,32 (tt, *J* = 10,9, 5,9 Hz, 1H), 4,20 – 4,06 (m, 3H), 3,85 (ddd, *J* = 13,2, 9,4, 7,0 Hz, 1H), 1,52 (q, *J* = 7,4 Hz, 2H), 1,35 – 1,23 (m, 13H), 0,92 (d, *J* = 5,2 Hz, 8H). ^{31}P NMR (162 MHz, Metanol-d_4) δ 3,85 (s).

Ví dụ 62: [(2R,3R,4R,5R)-5-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-2-[[(4-tert-butylphenoxy)-[[(1S)-2-(3,3-dimethylbutoxy)-1-methyl-2-oxo-ethyl]amino]phosphoryl]oxymethyl]-5-cyano-4-(2-methylpropanoyloxy)tetrahydrofuran-3-yl] 2-methylpropanoate



[00457] Hợp chất này được điều chế từ **Ví dụ 61** (10 mg, 0,02 mmol) theo quy trình dành cho Ví dụ 14. LCMS: MS *m/z* = 799,9 [M+1], t_R = 1,24 phút, 799,9 [M+1], t_R = 1,25 phút; Hệ thống LC: Agilent 1260 Infinity II HPLC; Hệ thống MS: G6124B Single Quad; Cột: Kinetix 2,6 u C18 100A, 50 mm x 2,1 mm; Dung môi: axetonitril với axit axetic 0,1%, nước với axit axetic 0,1%; Gradien: 0-1,00 phút acetonitrile 10% -100%, 1,00-1,35 phút acetonitrile 100%, 1,35-1,36 phút acetonitrile 100-10% ở 2 µL/phút. Hỗn hợp đồng phân: ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d_4) δ 7,87 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H), 7,38 – 7,32 (m, 1H), 7,32 – 7,25 (m, 1H), 7,13 – 7,03 (m, 2H), 6,94 – 6,84 (m, 2H), 6,28 (d, *J* = 5,9 Hz, 0,5H), 6,15 (d, *J* = 5,9 Hz, 0,5H), 5,57 (dd, *J* = 5,9, 3,7 Hz, 1H), 4,68 – 4,58 (m, 1H), 4,41 (tdd, *J* = 11,4, 5,9, 2,8 Hz, 2H), 4,21 – 4,07 (m, 2H), 3,83 (ddd, *J* = 30,2, 9,4, 7,1 Hz, 1H), 2,66 (dtd, *J* = 21,7, 7,0, 3,2 Hz, 2H), 1,54 (dt, *J* = 13,2, 7,5 Hz, 2H), 1,33 – 1,15 (m, 24H), 0,93 (d, *J* = 7,8 Hz, 9H). ^{31}P NMR (162 MHz, Metanol-d_4) δ 3,68 (s).

Ví dụ 63: ethyl (2S)-2-[[[(3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-4-cyano-2,2-dimethyl-6,6a-dihydro-3aH-furo[3,4-d][1,3]dioxol-6-yl]methoxy-(4-isopropylphenoxy)phosphoryl]amino]propanoate



[00458] Hợp chất này được điều chế từ ethyl ((4-isopropylphenoxy)(perfluorophenoxy)phosphoryl)-L-alaninate (50 mg, 0,14 mmol)

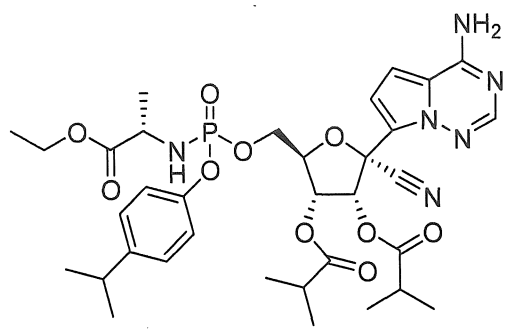
theo quy trình dành cho Ví dụ 13. Ethyl ((4-isopropylphenoxy)(perfluorophenoxy)phosphoryl)-L-alaninate được điều chế từ ethyl L-alaninate và 4-isopropylphenol theo quy trình dành cho Chất trung gian H2.

[00459] Các đồng phân riêng lẻ của hợp chất 63 được phân tách bằng HPLC điều chế (cột Gemini 5 um NX-C18 110A LC 100x30 mm, gradient acetonitrile 95% đến 0% trong nước).

[00460] Đồng phân rửa giải thứ nhất **Hợp chất 63a:** LCMS: MS *m/z* = 589,5 [M+1], t_R = 0,82 phút; Hệ thống LC: Agilent 1260 Infinity II HPLC; Hệ thống MS: G6124B Single Quad; Cột: Kinetix 2,6 u C18 100A, 50 mm x 2,1 mm; Dung môi: axetonitril với axit axetic 0,1%, nước với axit axetic 0,1%; Gradien: 0-1,00 phút acetonitrile 10% - 100%, 1,00-1,35 phút acetonitrile 100%, 1,35-1,36 phút acetonitrile 100-10% ở 2 µL/phút. ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d_4) δ 7,87 (s, 1H), 7,14 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,09 – 7,01 (m, 2H), 6,93 (d, *J* = 1,1 Hz, 2H), 4,80 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 4,67 (s, 1H), 4,48 – 4,38 (m, 2H), 4,32 (dd, *J* = 10,3, 5,8 Hz, 1H), 4,20 (t, *J* = 5,5 Hz, 1H), 4,11 (qd, *J* = 7,1, 1,3 Hz, 2H), 3,86 – 3,77 (m, 1H), 2,88 (p, *J* = 6,9 Hz, 1H), 1,29 – 1,13 (m, 11H). ^{31}P NMR (162 MHz, Metanol-d_4) δ 3,88 (s).

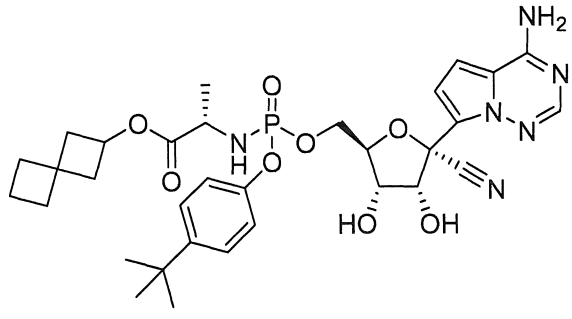
[00461] Đồng phân rửa giải thứ hai **Hợp chất 63b:** LCMS: MS *m/z* = 589,5 [M+1], t_R = 0,84 phút; Hệ thống LC: Agilent 1260 Infinity II HPLC; Hệ thống MS: G6124B Single Quad; Cột: Kinetix 2,6 u C18 100A, 50 mm x 2,1 mm; Dung môi: axetonitril với axit axetic 0,1%, nước với axit axetic 0,1%; Gradien: 0-1,00 phút acetonitrile 10% -100%, 1,00-1,35 phút acetonitrile 100%, 1,35-1,36 phút acetonitrile 100-10% ở 2 µL/phút. ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d_4) δ 7,89 (s, 1H), 7,22 – 7,02 (m, 4H), 6,98 – 6,87 (m, 2H), 4,81 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 4,67 (s, 1H), 4,44 – 4,34 (m, 2H), 4,33 – 4,25 (m, 1H), 4,19 (t, *J* = 5,5 Hz, 1H), 4,16 – 4,03 (m, 2H), 3,86 (dd, *J* = 9,6, 7,1 Hz, 1H), 2,94 – 2,83 (m, 1H), 1,29 (dd, *J* = 7,1, 1,0 Hz, 3H), 1,28 – 1,14 (m, 8H). ^{31}P NMR (162 MHz, Metanol-d_4) δ 3,88 (s).

Ví dụ 64: [(2R,3R,4R,5R)-5-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-cyano-2-[[[[(1S)-2-ethoxy-1-methyl-2-oxo-ethyl]amino]-(4-isopropylphenoxy)phosphoryl]-oxymethyl]-4-(2-methylpropanoyloxy)tetrahydrofuran-3-yl] 2-methylpropanoate



[00462] Hợp chất này được điều chế từ **Ví dụ 63** (10 mg, 0,02 mmol) theo quy trình dành cho Ví dụ 14. LCMS: MS *m/z* = 729,7 [M+1], t_R = 1,09 phút, 729,7 [M+1], t_R = 1,10 phút; Hệ thống LC: Agilent 1260 Infinity II HPLC; Hệ thống MS: G6124B Single Quad; Cột: Kinetix 2,6 u C18 100A, 50 mm x 2,1 mm; Dung môi: axetonitril với axit axetic 0,1%, nước với axit axetic 0,1%; Gradien: 0-1,00 phút acetonitrile 10% -100%, 1,00-1,35 phút acetonitrile 100%, 1,35-1,36 phút acetonitrile 100-10% ở 2 µL/phút. Hỗn hợp đồng phân: ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d_4) δ 7,88 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,21 – 7,04 (m, 4H), 6,95 – 6,81 (m, 2H), 6,28 (d, *J* = 5,9 Hz, 0,5H), 6,17 (d, *J* = 5,9 Hz, 0,5H), 5,57 (ddd, *J* = 5,3, 3,8, 1,2 Hz, 1H), 4,91 (s, 2H), 4,68 – 4,58 (m, 1H), 4,41 (tdd, *J* = 15,2, 7,7, 4,2 Hz, 2H), 4,11 (dqd, *J* = 9,8, 7,1, 3,1 Hz, 2H), 3,86 (dd, *J* = 9,7, 7,0 Hz, 0,5H), 3,76 (dd, *J* = 9,0, 7,0 Hz, 0,5H), 2,94 – 2,82 (m, 1H), 2,74 – 2,59 (m, 2H), 1,32 – 1,14 (m, 22H). ^{31}P NMR (162 MHz, Metanol-d_4) δ 3,73 (s).

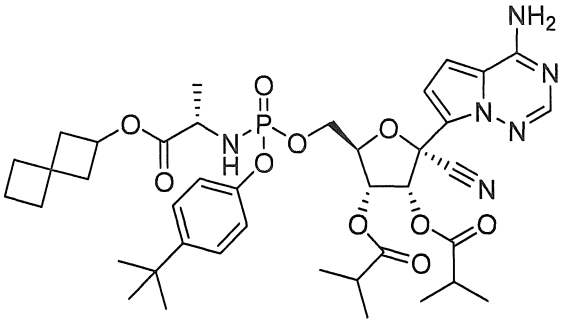
Ví dụ 65: spiro[3.3]heptan-2-yl (2S)-2-[[[(2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-cyano-3,4-dihydroxy-tetrahydrofuran-2-yl]methoxy-(4-tert-butylphenoxy)phosphoryl]amino]propanoate



[00463] Hợp chất này được phân lập từ cùng một hỗn hợp phản ứng như trong **Ví dụ 29**. LCMS: MS *m/z* = 669,7 [M+1], t_R = 1,00 phút; Hệ thống LC: Agilent 1260 Infinity II HPLC; Hệ thống MS: G6124B Single Quad; Cột: Kinetix 2,6 u C18 100A, 50 mm x

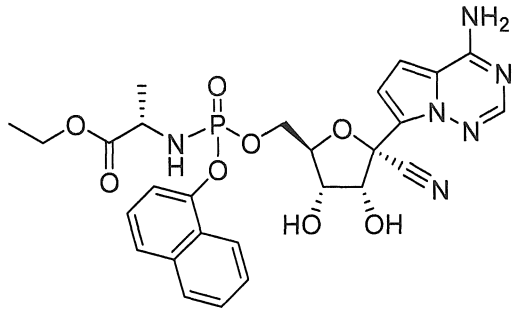
2,1 mm; Dung môi: axetonitril với axit axetic 0,1%, nước với axit axetic 0,1%; Gradien: 0-1,00 phút acetonitrile 10% -100%, 1,00-1,35 phút acetonitrile 100%, 1,35-1,36 phút acetonitrile 100-10% ở 2 µL/phút. Đồng phân riêng lẻ: ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d_4) δ 7,87 (s, 1H), 7,34 – 7,27 (m, 2H), 7,09 – 7,01 (m, 2H), 6,94 (d, J = 1,1 Hz, 2H), 4,83 – 4,75 (m, 2H), 4,46 – 4,36 (m, 2H), 4,32 (ddd, J = 10,8, 5,6, 3,7 Hz, 1H), 4,18 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 3,79 (dt, J = 9,3, 7,1 Hz, 1H), 2,40 (ddd, J = 10,1, 7,2, 3,2 Hz, 2H), 2,07 – 1,93 (m, 6H), 1,90 – 1,80 (m, 2H), 1,29 (d, J = 2,5 Hz, 9H), 1,24 (dd, J = 7,2, 1,2 Hz, 3H). ^{31}P NMR (162 MHz, Metanol-d_4) δ 3,85 (s).

Ví dụ 66: [(2R,3R,4R,5R)-5-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-2-[[(4-tert-butylphenoxy)-[[(1S)-1-methyl-2-oxo-2-spiro[3.3]heptan-2-yloxy-ethyl]amino]phosphoryl]oxymethyl]-5-cyano-4-(2-methylpropanoyloxy)tetrahydrofuran-3-yl] 2-methylpropanoate



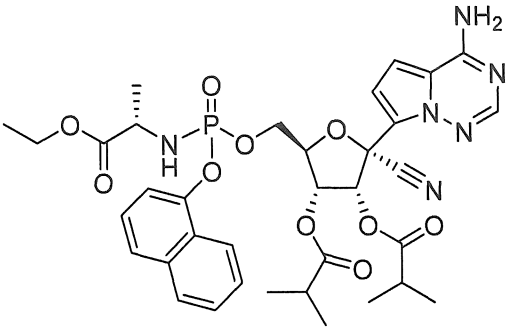
[00464] Hợp chất này được điều chế từ **Ví dụ 65** (11 mg, 0,02 mmol) theo quy trình dành cho Ví dụ 14. LCMS: MS m/z = 809,9 [M+1], t_R = 1,24 phút, 809,9 [M+1], t_R = 1,26 phút; Hệ thống LC: Agilent 1260 Infinity II HPLC; Hệ thống MS: G6124B Single Quad; Cột: Kinetix 2,6 u C18 100A, 50 mm x 2,1 mm; Dung môi: axetonitril với axit axetic 0,1%, nước với axit axetic 0,1%; Gradien: 0-1,00 phút acetonitrile 10% -100%, 1,00-1,35 phút acetonitrile 100%, 1,35-1,36 phút acetonitrile 100-10% ở 2 µL/phút. ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d_4) δ 7,87 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,39 – 7,23 (m, 2H), 7,08 (td, J = 9,0, 1,3 Hz, 2H), 6,89 (ddd, J = 14,5, 9,6, 4,7 Hz, 2H), 6,28 (d, J = 5,9 Hz, 0,5H), 6,16 (d, J = 5,9 Hz, 0,5H), 5,56 (ddd, J = 5,7, 3,8, 1,8 Hz, 1H), 4,80 (dt, J = 23,5, 7,3 Hz, 3H), 4,67 – 4,59 (m, 1H), 4,41 (dtt, J = 14,4, 7,1, 3,4 Hz, 2H), 3,80 (ddd, J = 30,5, 9,4, 7,1 Hz, 1H), 2,75 – 2,58 (m, 2H), 2,40 (ddd, J = 12,1, 9,6, 5,7 Hz, 2H), 2,08 – 1,90 (m, 6H), 1,90 – 1,80 (m, 2H), 1,35 – 1,12 (m, 22H). ^{31}P NMR (162 MHz, Metanol-d_4) δ 3,67 (s).

Chất trung gian S1: ethyl (2S)-2-[[[(2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-cyano-3,4-dihydroxy-tetrahydrofuran-2-yl]methoxy-(1-naphthyloxy)phosphoryl]amino]propanoate



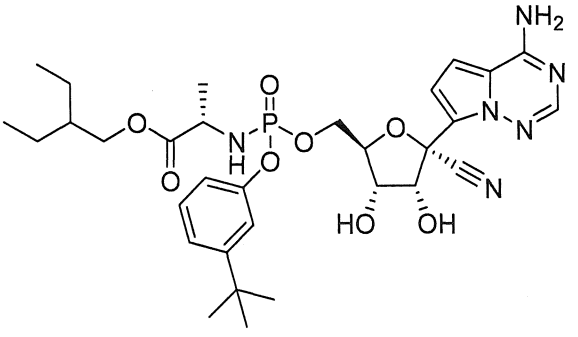
[00465] Chất trung gian S1 được điều chế từ ethyl ((naphthalen-1-yloxy)(perfluorophenoxy)phosphoryl)-L-alaninate (50 mg, 0,10 mmol) theo quy trình dành cho Ví dụ 13. Ethyl ((naphthalen-1-yloxy)(perfluorophenoxy)phosphoryl)-L-alaninate được điều chế từ ethyl L-alaninate và naphthalen-1-ol theo quy trình dành cho Chất trung gian H2. LCMS: MS *m/z* = 597,5 [M+1], t_R = 0,79 phút; Hệ thống LC: Agilent 1260 Infinity II HPLC; Hệ thống MS: G6124B Single Quad; Cột: Kinetix 2,6 u C18 100A, 50 mm x 2,1 mm; Dung môi: axetonitril với axit axetic 0,1%, nước với axit axetic 0,1%; Gradien: 0-1,00 phút acetonitrile 10% -100%, 1,00-1,35 phút acetonitrile 100%, 1,35-1,36 phút acetonitrile 100-10% ở 2 µL/phút. Hỗn hợp đồng phân: ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d_4) δ 8,18 – 8,10 (m, 1H), 7,91 – 7,82 (m, 2H), 7,68 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,56 – 7,48 (m, 2H), 7,46 (dt, *J* = 7,7, 1,3 Hz, 1H), 7,36 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,87 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H), 6,82 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H), 4,73 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 4,48 (ddd, *J* = 11,0, 6,1, 2,7 Hz, 1H), 4,44 – 4,32 (m, 2H), 4,22 (t, *J* = 5,5 Hz, 1H), 4,07 (qq, *J* = 7,3, 3,6 Hz, 2H), 3,95 (dq, *J* = 10,0, 7,2 Hz, 1H), 1,28 (dd, *J* = 7,2, 1,1 Hz, 3H), 1,18 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). ^{31}P NMR (162 MHz, Metanol-d_4) δ 4,10 (s).

Ví dụ 67: [(2R,3R,4R,5R)-5-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-cyano-2-[[[[(1S)-2-ethoxy-1-methyl-2-oxo-ethyl]amino]-(1-naphthyloxy)phosphoryl]oxymethyl]-4-(2-methylpropanoyloxy)tetrahydrofuran-3-yl] 2-methylpropanoate



[00466] Hợp chất này được điều chế từ **Chất trung gian S1** (10 mg, 0,02 mmol) theo quy trình dành cho Ví dụ 14. LCMS: MS *m/z* = 737,7 [M+1], t_R = 1,05 phút; Hệ thống LC: Agilent 1260 Infinity II HPLC; Hệ thống MS: G6124B Single Quad; Cột: Kinetix 2,6 u C18 100A, 50 mm x 2,1 mm; Dung môi: axetonitril với axit axetic 0,1%, nước với axit axetic 0,1%; Gradien: 0-1,00 phút acetonitrile 10% -100%, 1,00-1,35 phút acetonitrile 100%, 1,35-1,36 phút acetonitrile 100-10% ở 2 µL/phút. Hỗn hợp đồng phân: ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d_4) δ 8,09 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,91 – 7,84 (m, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,68 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,56 – 7,39 (m, 3H), 7,32 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,77 – 6,68 (m, 2H), 6,19 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 5,62 (dd, *J* = 5,9, 3,6 Hz, 1H), 4,92 – 4,85 (m, 1H), 4,65 (dt, *J* = 5,8, 2,8 Hz, 1H), 4,55 – 4,39 (m, 2H), 4,09 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,94 (dq, *J* = 10,0, 7,1 Hz, 1H), 2,66 (dp, *J* = 20,8, 7,0 Hz, 2H), 1,30 – 1,15 (m, 17H). ^{31}P NMR (162 MHz, Metanol-d_4) δ 3,95 (s).

Ví dụ 68: 2-ethylbutyl (2S)-2-[[[(3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-4-cyano-2,2-dimethyl-6,6a-dihydro-3aH-furo[3,4-d][1,3]dioxol-6-yl]methoxy-(3-tert-butylphenoxy)phosphoryl]amino]propanoate



[00467] Hợp chất này được điều chế từ 2-ethylbutyl ((3-(tert-butyl)phenoxy) (perfluorophenoxy)phosphoryl)-L-alaninate (50 mg, 0,09 mmol) theo quy trình dành cho Ví dụ 13. 2-ethylbutyl ((3-(tert-butyl)phenoxy) (perfluorophenoxy)phosphoryl)-L-

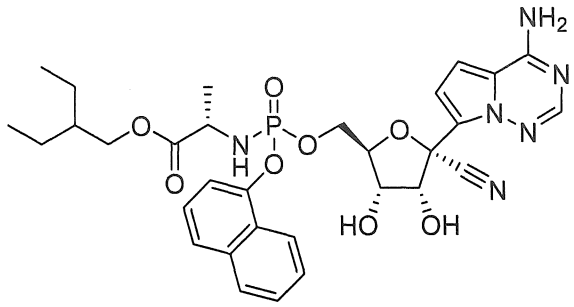
alaninate được điều chế từ 2-ethylbutyl L-alaninate và 3-(tert-butyl)phenol theo quy trình dành cho Chất trung gian H2.

[00468] Các đồng phân riêng lẻ của hợp chất 68 được phân tách bằng HPLC điều chế (cột Gemini 5 um NX-C18 110A LC 100x30 mm, gradient acetonitrile 95% đến 0% trong nước).

[00469] Đồng phân rửa giải thứ nhất **Hợp chất 68a** LCMS: MS *m/z* = 659,7 [M+1], t_R = 1,00 phút; Hệ thống LC: Agilent 1260 Infinity II HPLC; Hệ thống MS: G6124B Single Quad; Cột: Kinetix 2,6 u C18 100A, 50 mm x 2,1 mm; Dung môi: axetonitril với axit axetic 0,1%, nước với axit axetic 0,1%; Gradien: 0-1,00 phút acetonitrile 10% -100%, 1,00-1,35 phút acetonitrile 100%, 1,35-1,36 phút acetonitrile 100-10% ở 2 µL/phút. ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d_4) δ 7,87 (s, 1H), 7,25 – 7,19 (m, 3H), 6,99 – 6,90 (m, 3H), 4,80 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 4,47 (ddd, *J* = 11,3, 5,6, 2,9 Hz, 1H), 4,40 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 4,32 (ddd, *J* = 11,2, 5,4, 4,0 Hz, 1H), 4,21 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 4,03 (qd, *J* = 10,9, 5,7 Hz, 2H), 3,89 (dd, *J* = 9,1, 7,1 Hz, 1H), 1,55 – 1,46 (m, 1H), 1,40 – 1,25 (m, 16H), 0,92 – 0,85 (m, 6H). ^{31}P NMR (162 MHz, Metanol-d_4) δ 3,85 (s).

[00470] Đồng phân rửa giải thứ hai **Hợp chất 68b** LCMS: MS *m/z* = 659,7 [M+1], t_R = 1,02 phút; Hệ thống LC: Agilent 1260 Infinity II HPLC; Hệ thống MS: G6124B Single Quad; Cột: Kinetix 2,6 u C18 100A, 50 mm x 2,1 mm; Dung môi: axetonitril với axit axetic 0,1%, nước với axit axetic 0,1%; Gradien: 0-1,00 phút acetonitrile 10% -100%, 1,00-1,35 phút acetonitrile 100%, 1,35-1,36 phút acetonitrile 100-10% ở 2 µL/phút. ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d_4) δ 7,88 (s, 1H), 7,29 – 7,19 (m, 3H), 7,03 (td, *J* = 4,1, 2,3 Hz, 1H), 6,96 – 6,87 (m, 2H), 4,81 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 4,46 – 4,35 (m, 2H), 4,30 (dt, *J* = 10,5, 5,1 Hz, 1H), 4,18 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 4,05 (dd, *J* = 10,9, 5,8 Hz, 1H), 3,98 – 3,87 (m, 2H), 1,47 (dt, *J* = 12,2, 6,0 Hz, 1H), 1,42 – 1,11 (m, 16H), 0,87 (t, *J* = 7,5 Hz, 6H). ^{31}P NMR (162 MHz, Metanol-d_4) δ 3,66 (s).

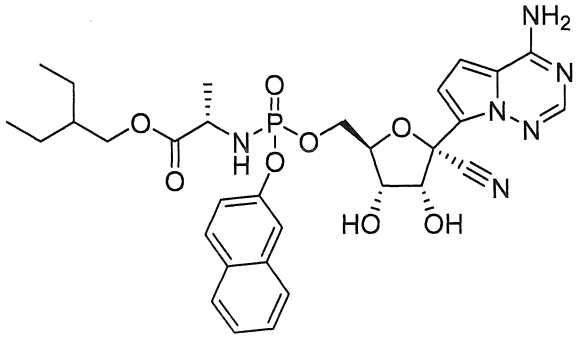
Chất trung gian S2: 2-Ethylbutyl ((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-cyano-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yl)methoxy)(naphthalen-1-yloxy)phosphoryl)-L-alaninate



[00471] Hợp chất này được điều chế từ 2-ethylbutyl ((naphthalen-1-yloxy)(perfluorophenoxy) phosphoryl)-L-alaninate (50 mg, 0,09 mmol) theo quy trình dành cho Ví dụ 13. 2-ethylbutyl ((naphthalen-1-yloxy)(perfluorophenoxy)phosphoryl)-L-alaninate được điều chế từ 2-ethylbutyl L-alaninate và naphthalen-1-ol theo quy trình dành cho Chất trung gian H2.

[00472] Hỗn hợp đồng phân: **Chất trung gian S2:** LCMS: MS *m/z* = 653,6 [M+1], t_R = 0,90 phút; Hệ thống LC: Agilent 1260 Infinity II HPLC; Hệ thống MS: G6124B Single Quad; Cột: Kinetix 2,6 u C18 100A, 50 mm x 2,1 mm; Dung môi: axetonitril với axit axetic 0,1%, nước với axit axetic 0,1%; Gradien: 0-1,00 phút acetonitrile 10% -100%, 1,00-1,35 phút acetonitrile 100%, 1,35-1,36 phút acetonitrile 100-10% ở 2 µL/phút. ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d_4) δ 8,09 (dd, *J* = 8,4, 1,2 Hz, 1H), 7,91 – 7,86 (m, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,70 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,56 – 7,42 (m, 3H), 7,37 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,90 – 6,84 (m, 2H), 4,69 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 4,50 (ddd, *J* = 10,9, 5,7, 2,3 Hz, 1H), 4,45 – 4,35 (m, 2H), 4,20 (t, *J* = 5,4 Hz, 1H), 4,02 – 3,87 (m, 3H), 1,43 (dt, *J* = 12,5, 6,2 Hz, 1H), 1,37 – 1,21 (m, 7H), 0,84 (td, *J* = 7,5, 1,8 Hz, 6H). ^{31}P NMR (162 MHz, Metanol-d4) δ 4,10 (s).

<u>Chất trung gian S3: 2-ethylbutyl ((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-cyano-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yl)methoxy)(naphthalen-2-yloxy)phosphoryl)-L-alaninate</u>



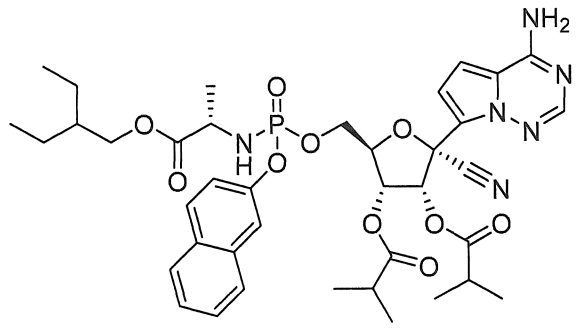
[00473] Hợp chất này được điều chế từ 2-ethylbutyl ((naphthalen-2-yloxy)(perfluorophenoxy) phosphoryl)-L-alaninate (50 mg, 0,09 mmol) theo quy trình dành cho Ví dụ 13. 2-ethylbutyl ((naphthalen-2-yloxy)(perfluorophenoxy)phosphoryl)-L-alaninate được điều chế từ 2-ethylbutyl L-alaninate và naphthalen-2-ol theo quy trình dành cho Chất trung gian H2.

[00474] Các đồng phân riêng lẻ của chất trung gian S2 được phân tách bằng HPLC điều chế (cột Gemini 5 um NX-C18 110A LC 100x30 mm, gradient acetonitrile 95% đến 0% trong nước).

[00475] Hỗn hợp đồng phân rửa giải thứ nhất **Chất trung gian S3-a** LCMS: MS *m/z* = 653,6 [M+1], t_R = 0,94 phút, 653,6 [M+1], t_R = 0,96 phút; Hệ thống LC: Agilent 1260 Infinity II HPLC; Hệ thống MS: G6124B Single Quad; Cột: Kinetix 2,6 u C18 100A, 50 mm x 2,1 mm; Dung môi: axetonitril với axit axetic 0,1%, nước với axit axetic 0,1%; Gradien: 0-1,00 phút acetonitrile 10% -100%, 1,00-1,35 phút acetonitrile 100%, 1,35-1,36 phút acetonitrile 100-10% ở 2 µL/phút. ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d_4) δ 7,89 – 7,78 (m, 3H), 7,77 – 7,59 (m, 2H), 7,47 (tdd, *J* = 7,0, 5,9, 3,6 Hz, 2H), 7,33 (ddd, *J* = 17,1, 8,9, 2,4 Hz, 1H), 6,95 – 6,82 (m, 2H), 4,79 (dd, *J* = 5,4, 2,9 Hz, 1H), 4,54 – 4,32 (m, 3H), 4,23 (td, *J* = 5,6, 4,2 Hz, 1H), 4,04 – 3,86 (m, 3H), 1,44 (dp, *J* = 12,5, 6,3 Hz, 1H), 1,36 – 1,25 (m, 6H), 0,85 (dt, *J* = 8,0, 6,5 Hz, 6H). ^{31}P NMR (162 MHz, Metanol-d_4) δ 3,87 (s).

[00476] Đồng phân rửa giải thứ hai **Chất trung gian S3-b**: LCMS: MS *m/z* = 653,6 [M+1], t_R = 0,94 phút; Hệ thống LC: Agilent 1260 Infinity II HPLC; Hệ thống MS: G6124B Single Quad; Cột: Kinetix 2,6 u C18 100A, 50 mm x 2,1 mm; Dung môi: axetonitril với axit axetic 0,1%, nước với axit axetic 0,1%; Gradien: 0-1,00 phút acetonitrile 10% -100%, 1,00-1,35 phút acetonitrile 100%, 1,35-1,36 phút acetonitrile 100-10% ở 2 µL/phút. ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d_4) δ 8,19 – 8,11 (m, 1H), 7,91 – 7,82 (m, 2H), 7,69 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,56 – 7,48 (m, 2H), 7,46 (dt, *J* = 7,6, 1,3 Hz, 1H), 7,36 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,89 – 6,79 (m, 2H), 4,72 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 4,48 (ddd, *J* = 10,9, 6,1, 2,7 Hz, 1H), 4,44 – 4,32 (m, 2H), 4,21 (t, *J* = 5,5 Hz, 1H), 4,04 – 3,89 (m, 3H), 1,48 – 1,40 (m, 1H), 1,36 – 1,24 (m, 7H), 0,85 (t, *J* = 7,4 Hz, 6H). ^{31}P NMR (162 MHz, Metanol-d_4) δ 4,09 (s).

Ví dụ 69: [(2R,3R,4R,5R)-5-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-cyano-2-[[[[(1S)-2-(2-ethylbutoxy)-1-methyl-2-oxo-ethyl]amino]-(2-naphthyloxy)phosphoryl]oxymethyl]-4-(2-methylpropanoyloxy)tetrahydrofuran-3-yl] 2-methylpropanoate



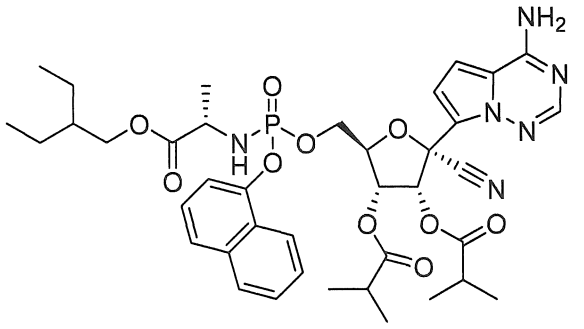
[00477] Hợp chất này được điều chế từ **Chất trung gian S3** (10 mg, 0,02 mmol) theo quy trình dành cho Ví dụ 14. Các đồng phân riêng lẻ của hợp chất 69 được phân tách bằng HPLC điều chế (cột Gemini 5 um NX-C18 110A LC 100x30 mm, gradient acetonitrile 95% đến 0% trong nước).

[00478] Dung môi rửa giải thứ nhất: **Ví dụ 69a**: LCMS: MS *m/z* = 793,8 [M+1], t_R = 1,11 phút; Hệ thống LC: Agilent 1260 Infinity II HPLC; Hệ thống MS: G6124B Single Quad; Cột: Kinetix 2,6 u C18 100A, 50 mm x 2,1 mm; Dung môi: axetonitril với axit axetic 0,1%, nước với axit axetic 0,1%; Gradien: 0-1,00 phút acetonitrile 10% -100%, 1,00-1,35 phút acetonitrile 100%, 1,35-1,36 phút acetonitrile 100-10% ở 2 µL/phút. ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d_4) δ 7,92 – 7,79 (m, 3H), 7,78 – 7,72 (m, 1H), 7,66 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,48 (tt, *J* = 6,9, 5,2 Hz, 2H), 7,34 (dd, *J* = 9,0, 2,4 Hz, 1H), 6,87 (q, *J* = 4,7 Hz, 2H), 6,28 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 5,62 (dd, *J* = 5,9, 3,8 Hz, 1H), 4,67 (dd, *J* = 3,9, 2,3 Hz, 1H), 4,54 – 4,42 (m, 2H), 4,04 – 3,85 (m, 3H), 2,64 (tt, *J* = 14,1, 7,0 Hz, 2H), 1,49 – 1,13 (m, 20H), 0,85 (td, *J* = 7,5, 1,5 Hz, 6H). ^{31}P NMR (162 MHz, Metanol-d_4) δ 3,76 (s).

[00479] Dung môi rửa giải thứ hai: **Ví dụ 69b**: LCMS: MS *m/z* = 793,8 [M+1], t_R = 1,20 phút; Hệ thống LC: Agilent 1260 Infinity II HPLC; Hệ thống MS: G6124B Single Quad; Cột: Kinetix 2,6 u C18 100A, 50 mm x 2,1 mm; Dung môi: axetonitril với axit axetic 0,1%, nước với axit axetic 0,1%; Gradien: 0-1,00 phút acetonitrile 10% -100%, 1,00-1,35 phút acetonitrile 100%, 1,35-1,36 phút acetonitrile 100-10% ở 2 µL/phút. ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d_4) δ 7,89 – 7,77 (m, 3H), 7,72 – 7,65 (m, 1H), 7,63 (d, *J* =

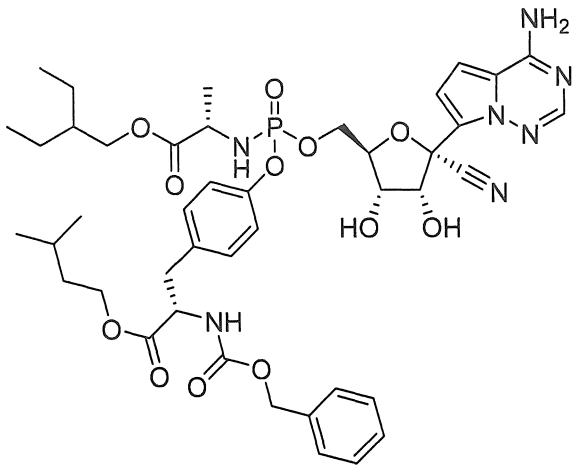
2,0 Hz, 1H), 7,50 – 7,41 (m, 2H), 7,31 (ddd, J = 8,9, 2,5, 0,9 Hz, 1H), 6,73 – 6,63 (m, 2H), 6,11 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 5,61 (dd, J = 5,9, 3,5 Hz, 1H), 4,64 (qd, J = 3,6, 2,1 Hz, 1H), 4,52 – 4,40 (m, 2H), 4,08 – 3,94 (m, 3H), 2,73 – 2,59 (m, 2H), 1,52 – 1,43 (m, 1H), 1,37 – 1,18 (m, 19H), 0,90 – 0,84 (m, 6H). ^{31}P NMR (162 MHz, Metanol-d_4) δ 3,73 (s).

Ví dụ 70: [(2R,3R,4R,5R)-5-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-cyano-2-[[[[(1S)-2-(2-ethylbutoxy)-1-methyl-2-oxo-ethyl]amino]-(1-naphthyloxy)phosphoryl]oxymethyl]-4-(2-methylpropanoyloxy)tetrahydrofuran-3-yl] 2-methylpropanoate



[00480] Hợp chất này được điều chế từ **Chất trung gian S2** (25 mg, 0,04 mmol) theo quy trình dành cho Ví dụ 14. LCMS: MS m/z = 793,8 [M+1], tR = 1,19 phút, 793,8 [M+1], tR = 1,20 phút; Hệ thống LC: Agilent 1260 Infinity II HPLC; Hệ thống MS: G6124B Single Quad; Cột: Kinetix 2,6 u C18 100A, 50 mm x 2,1 mm; Dung môi: axetonitril với axit axetic 0,1%, nước với axit axetic 0,1%; Gradien: 0-1,00 phút acetonitrile 10% -100%, 1,00-1,35 phút acetonitrile 100%, 1,35-1,36 phút acetonitrile 100-10% ở 2 µL/phút. Hỗn hợp đồng phân: ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 8,16 – 8,07 (m, 1H), 7,92 – 7,84 (m, 1H), 7,81 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,73 – 7,64 (m, 1H), 7,59 – 7,30 (m, 4H), 6,86 (s, 1H), 6,73 (q, J = 4,7 Hz, 1H), 6,31 (d, J = 5,9 Hz, 0,5H), 6,17 (d, J = 5,9 Hz, 0,5H), 5,61 (ddd, J = 5,9, 4,9, 3,7 Hz, 1H), 4,66 (ddd, J = 7,7, 3,7, 2,2 Hz, 1H), 4,49 (ddt, J = 16,1, 8,7, 3,3 Hz, 2H), 4,06 – 3,84 (m, 3H), 2,73 – 2,57 (m, 2H), 1,51 – 1,12 (m, 21H), 0,90 – 0,79 (m, 6H). 31P NMR (162 MHz, Metanol-d4) δ 3,95 (s).

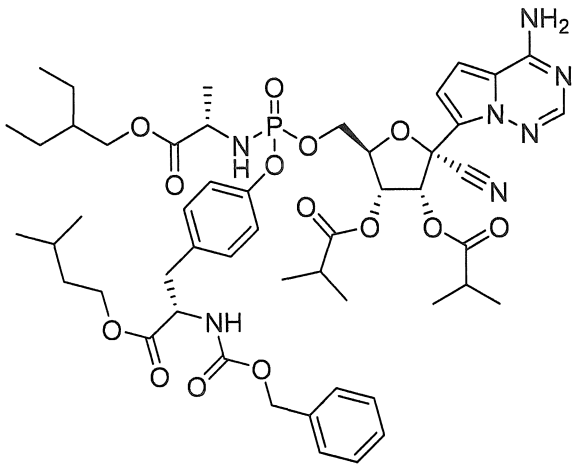
Ví dụ 71: isopentyl (2S)-3-[4-[[(2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-cyano-3,4-dihydroxy-tetrahydrofuran-2-yl]methoxy-[[(1S)-2-(2-ethylbutoxy)-1-methyl-2-oxo-ethyl]amino]phosphoryl]oxyphenyl]-2-(benzyloxycarbonylamino)propanoate



[00481] Hợp chất này được điều chế từ isopentyl (2S)-2-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-3-(4-(((((S)-1-(2-ethylbutoxy)-1-oxopropan-2-yl)amino)(perfluorophenoxy)phosphoryl)oxy)phenyl) propanoate (200 mg, 0,25 mmol) theo quy trình dành cho Ví dụ 13. isopentyl (2S)-2-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-3-(4-(((((S)-1-(2-ethylbutoxy)-1-oxopropan-2-yl)amino)(perfluorophenoxy)phosphoryl)oxy)phenyl)propanoate được điều chế từ 2-ethylbutyl L-alaninate và isopentyl ((benzyloxy)carbonyl)-L-tyrosinate theo quy trình dành cho Chất trung gian H2. Isopentyl ((benzyloxy)carbonyl)-L-tyrosinate được điều chế từ ((benzyloxy)carbonyl)-L-tyrosine và 3-methylbutan-1-ol theo quy trình chung dành cho Chất trung gian H1. LCMS: MS *m/z* = 894,9 [M+1], t_R = 1,00 phút; Hệ thống LC: Agilent 1260 Infinity II HPLC; Hệ thống MS: G6124B Single Quad; Cột: Kinetix 2,6 u C18 100A, 50 mm x 2,1 mm; Dung môi: axetonitril với axit axetic 0,1%, nước với axit axetic 0,1%; Gradien: 0-1,00 phút acetonitrile 10% -100%, 1,00-1,35 phút acetonitrile 100%, 1,35-1,36 phút acetonitrile 100-10% ở 2 µL/phút. Hỗn hợp đồng phân: ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d_4) δ 7,87 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,32 (dt, *J* = 12,2, 6,2 Hz, 5H), 7,20 – 7,03 (m, 4H), 6,95 – 6,85 (m, 2H), 5,05 (d, *J* = 1,6 Hz, 2H), 4,80 (dd, *J* = 5,4, 2,7 Hz, 1H), 4,47 – 4,34 (m, 3H), 4,34 – 4,25 (m, 1H), 4,17 (dt, *J* = 18,0, 6,2 Hz, 3H), 4,09 – 3,78 (m, 4H), 3,17 – 3,07 (m, 1H), 2,93 (t, *J* = 11,2 Hz, 1H), 1,65 (dt, *J* = 13,4, 6,8 Hz, 1H), 1,54 – 1,41 (m, 3H), 1,40 – 1,21 (m, 7H), 0,96 – 0,83 (m, 11H). ^{31}P NMR (162 MHz, Metanol-d_4) δ 3,78 (s).

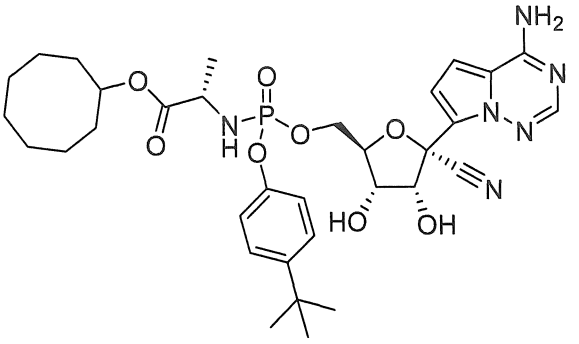
<u>Ví dụ 72: (2R,3R,4R,5R)-2-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-((((4-((S)-2-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-3-(isopentyloxy)-3-oxopropyl)phenoxy)(((S)-1-(2-</u>

ethylbutoxy)-1-oxopropan-2-yl)amino)phosphoryl)oxy)methyl)-2-cyanotetrahydrofuran-3,4-diyl bis(2-methylpropanoate)



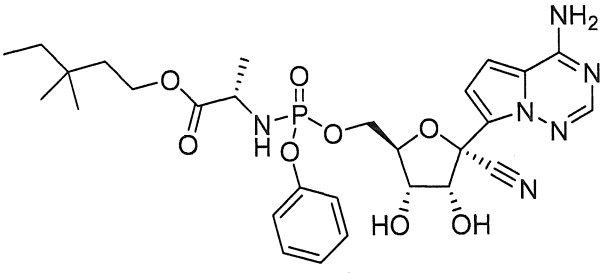
[00482] Hợp chất này được điều chế từ **Ví dụ 71** (30 mg, 0,03 mmol) theo quy trình dành cho Ví dụ 14. LCMS: MS *m/z* = 1035,1 [M+1], t_R = 1,26 phút, 1035,1 [M+1], t_R = 1,28 phút; Hệ thống LC: Agilent 1260 Infinity II HPLC; Hệ thống MS: G6124B Single Quad; Cột: Kinetix 2,6 u C18 100A, 50 mm x 2,1 mm; Dung môi: axetonitril với axit axetic 0,1%, nước với axit axetic 0,1%; Gradien: 0-1,00 phút acetonitrile 10% -100%, 1,00-1,35 phút acetonitrile 100%, 1,35-1,36 phút acetonitrile 100-10% ở 2 µL/phút. Hỗn hợp đồng phân: ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d_4) δ 7,86 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 7,41 – 7,23 (m, 5H), 7,21 – 7,03 (m, 4H), 6,93 – 6,86 (m, 1H), 6,82 (q, *J* = 4,7 Hz, 1H), 6,28 (d, *J* = 5,9 Hz, 0,5H), 6,19 (d, *J* = 5,9 Hz, 0,5H), 5,56 (td, *J* = 5,9, 3,7 Hz, 1H), 5,10 – 5,00 (m, 2H), 4,92 – 4,85 (m, 2H), 4,69 – 4,58 (m, 1H), 4,49 – 4,32 (m, 3H), 4,15 (td, *J* = 6,7, 1,7 Hz, 2H), 4,06 (ddd, *J* = 12,9, 10,9, 5,8 Hz, 1H), 3,98 (ddd, *J* = 10,9, 5,7, 3,1 Hz, 1H), 3,86 (ddd, *J* = 27,5, 9,4, 7,1 Hz, 1H), 3,18 – 3,06 (m, 1H), 2,93 (dt, *J* = 14,0, 8,6 Hz, 1H), 2,74 – 2,57 (m, 2H), 1,65 (dt, *J* = 12,8, 6,5 Hz, 1H), 1,50 (dq, *J* = 7,7, 5,3, 4,6 Hz, 3H), 1,41 – 1,13 (m, 18H), 0,97 – 0,83 (m, 11H). ^{31}P NMR (162 MHz, Metanol-d_4) δ 3,64 (s).

Ví dụ 73: cyclooctyl (2S)-2-[[[(2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-cyano-3,4-dihydroxy-tetrahydrofuran-2-yl]methoxy-(4-tert-butylphenoxy)phosphoryl]amino]propanoate



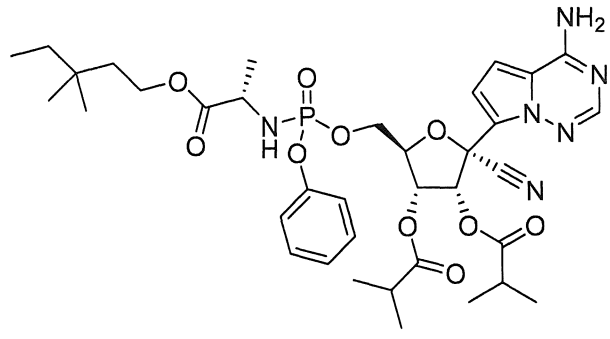
[00483] Hợp chất này được điều chế từ cyclooctyl ((4-(tert-butyl)phenoxy)(perfluorophenoxy) phosphoryl)-L-alaninate (150 mg, 0,26 mmol) theo quy trình dành cho Ví dụ 13. cyclooctyl ((4-(tert-butyl)phenoxy)(perfluorophenoxy)phosphoryl)-L-alaninate được điều chế từ cyclooctyl L-alaninate theo quy trình dành cho Chất trung gian H2. Cyclooctyl L-alaninate được điều chế từ cyclooctanol theo quy trình chung dành cho Chất trung gian H1. LCMS: MS *m/z* = 685,7 [M+1], t_R = 1,04 phút, 685,7 [M+1], t_R = 1,06 phút; Hệ thống LC: Agilent 1260 Infinity II HPLC; Hệ thống MS: G6124B Single Quad; Cột: Kinetix 2,6 u C18 100A, 50 mm x 2,1 mm; Dung môi: axetonitril với axit axetic 0,1%, nước với axit axetic 0,1%; Gradien: 0-1,00 phút acetonitrile 10% -100%, 1,00-1,35 phút acetonitrile 100%, 1,35-1,36 phút acetonitrile 100-10% ở 2 μL/phút. Hỗn hợp đồng phân: ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d_4) δ 7,93 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,33 (ddd, *J* = 8,5, 6,8, 2,9 Hz, 2H), 7,15 – 6,97 (m, 3H), 5,52 (s, 1H), 4,79 (dd, *J* = 5,4, 4,4 Hz, 1H), 4,48 – 4,25 (m, 2H), 4,17 (td, *J* = 5,7, 4,4 Hz, 1H), 3,85 (tdd, *J* = 14,5, 7,1, 2,0 Hz, 1H), 1,82 – 1,44 (m, 15H), 1,34 – 1,23 (m, 13H). ^{31}P NMR (162 MHz, Metanol-d_4) δ 3,90 (s), 2,50 (s).

<u>Chất trung gian S4: 3,3-dimethylpentyl (2S)-2-[[[(2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-cyano-3,4-dihydroxy-tetrahydrofuran-2-yl]methoxy-phenoxy-phosphoryl]amino]propanoate</u>



[00484] Chất trung gian này được điều chế từ 3,3-dimethylpentyl ((perfluorophenoxy)(phenoxy) phosphoryl)-L-alaninate (150 mg, 0,29 mmol) theo quy trình dành cho Ví dụ 13. 3,3-dimethylpentyl ((perfluorophenoxy)(phenoxy)phosphoryl)-L-alaninate được điều chế từ 3,3-dimethylpentyl L-alaninate theo quy trình dành cho Chất trung gian H2. 3,3-dimethylpentyl L-alaninate được điều chế từ 3,3-dimethylpentan-1-ol theo quy trình chung dành cho Chất trung gian H1. LCMS: MS *m/z* = 617,6 [M+1], t_R = 0,90 phút, 617,6 [M+1], t_R = 0,92 phút; Hệ thống LC: Agilent 1260 Infinity II HPLC; Hệ thống MS: G6124B Single Quad; Cột: Kinetix 2,6 u C18 100A, 50 mm x 2,1 mm; Dung môi: axetonitril với axit axetic 0,1%, nước với axit axetic 0,1%; Gradien: 0-1,00 phút acetonitrile 10% -100%, 1,00-1,35 phút acetonitrile 100%, 1,35-1,36 phút acetonitrile 100-10% ở 2 µL/phút. Hỗn hợp đồng phân: ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d_4) δ 7,88 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,32 (q, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,25 – 7,13 (m, 3H), 6,97 – 6,87 (m, 2H), 4,81 (dd, *J* = 5,3, 4,2 Hz, 1H), 4,49 – 4,27 (m, 3H), 4,20 (dt, *J* = 19,1, 5,5 Hz, 1H), 4,15 – 4,01 (m, 2H), 3,85 (dddd, *J* = 18,6, 9,3, 7,1, 2,4 Hz, 1H), 1,49 (q, *J* = 7,9 Hz, 2H), 1,33 – 1,19 (m, 5H), 0,92 – 0,77 (m, 9H). ^{31}P NMR (162 MHz, Metanol-d_4) δ 3,71 (s).

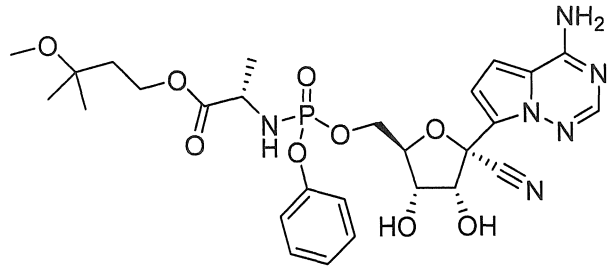
Ví dụ 74: [(2R,3R,4R,5R)-5-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-cyano-2-[[[[(1S)-2-(3,3-dimethylpentoxy)-1-methyl-2-oxo-ethyl]amino]-phenoxy-phosphoryl]oxymethyl]-4-(2-methylpropanoyloxy)tetrahydrofuran-3-yl] 2-methylpropanoate



[00485] Hợp chất này được điều chế từ **Chất trung gian S4** (36 mg, 0,23 mmol) theo quy trình dành cho Ví dụ 14. LCMS: MS *m/z* = 757,8 [M+1], t_R = 1,16 phút, 757,8 [M+1], t_R = 1,17 phút; Hệ thống LC: Agilent 1260 Infinity II HPLC; Hệ thống MS: G6124B Single Quad; Cột: Kinetix 2,6 u C18 100A, 50 mm x 2,1 mm; Dung môi:

axetonitril với axit axetic 0,1%, nước với axit axetic 0,1%; Gradien: 0-1,00 phút acetonitrile 10% -100%, 1,00-1,35 phút acetonitrile 100%, 1,35-1,36 phút acetonitrile 100-10% ở 2 µL/phút. Hỗn hợp đồng phân: ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d_4) δ 7,87 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,31 (ddd, J = 16,4, 8,7, 7,1 Hz, 2H), 7,22 – 7,13 (m, 3H), 6,91 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 6,88 – 6,80 (m, 1H), 6,30 (d, J = 5,9 Hz, 0,5H), 6,20 (d, J = 5,8 Hz, 0,5H), 5,58 (ddd, J = 6,5, 5,8, 3,7 Hz, 1H), 4,63 (dtd, J = 11,5, 3,7, 2,0 Hz, 1H), 4,50 – 4,36 (m, 2H), 4,18 – 4,05 (m, 2H), 3,84 (ddd, J = 26,5, 9,5, 7,1 Hz, 1H), 2,73 – 2,58 (m, 2H), 1,51 (dt, J = 10,3, 7,6 Hz, 2H), 1,37 – 1,18 (m, 17H), 0,85 (dd, J = 16,4, 6,4 Hz, 9H). ^{31}P NMR (162 MHz, Metanol-d_4) δ 3,65 (s), 3,50 (s).

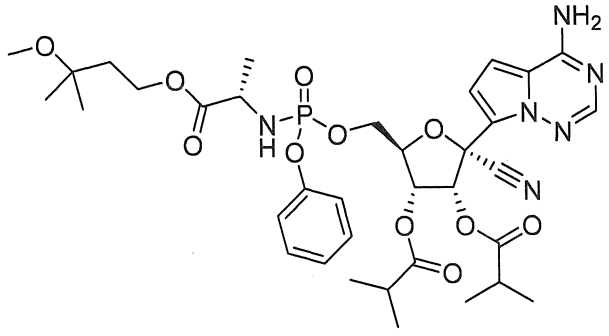
Ví dụ 75: (3-methoxy-3-methyl-butyl) (2S)-2-[[[(2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-cyano-3,4-dihydroxy-tetrahydrofuran-2-yl]methoxy-phenoxy-phosphoryl]amino]propanoate



[00486] Hợp chất này được điều chế từ 3-methoxy-3-methylbutyl ((perfluorophenoxy)(phenoxy)phosphoryl)-L-alaninate (150 mg, 0,29 mmol) theo quy trình dành cho Ví dụ 13. 3-methoxy-3-methylbutyl ((perfluorophenoxy)(phenoxy)phosphoryl)-L-alaninate được điều chế từ 3-methoxy-3-methylbutyl L-alaninate theo quy trình dành cho Chất trung gian H2. 3-methoxy-3-methylbutyl L-alaninate được điều chế từ 3-methoxy-3-methylbutan-1-ol theo quy trình chung dành cho Chất trung gian H1. LCMS: MS m/z = 619,6 [M+1], t_R = 0,77 phút; Hệ thống LC: Agilent 1260 Infinity II HPLC; Hệ thống MS: G6124B Single Quad; Cột: Kinetix 2,6 u C18 100A, 50 mm x 2,1 mm; Dung môi: axetonitril với axit axetic 0,1%, nước với axit axetic 0,1%; Gradien: 0-1,00 phút acetonitrile 10% -100%, 1,00-1,35 phút acetonitrile 100%, 1,35-1,36 phút acetonitrile 100-10% ở 2 µL/phút. Hỗn hợp đồng phân: ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d_4) δ 7,88 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,33 (dt, J = 9,1, 7,0 Hz, 2H), 7,24 – 7,15 (m, 3H), 6,96 – 6,88 (m, 2H), 4,81 (dd, J = 5,4, 3,5 Hz, 1H),

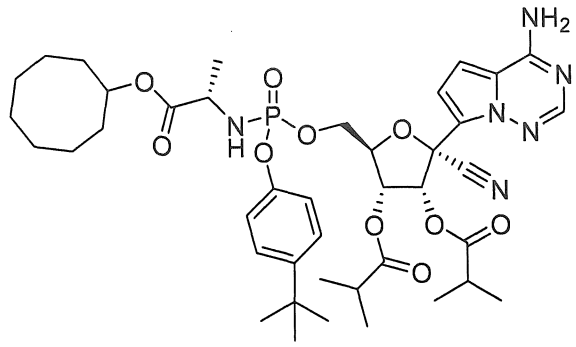
4,46 – 4,37 (m, 2H), 4,35 – 4,29 (m, 1H), 4,27 – 4,04 (m, 4H), 3,90 – 3,81 (m, 1H), 3,17 (d, J = 2,5 Hz, 3H), 1,79 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 1,27 (ddd, J = 20,6, 7,1, 1,1 Hz, 3H), 1,19 – 1,12 (m, 6H). ^{31}P NMR (162 MHz, Metanol-d_4) δ 3,69 (s).

Ví dụ 76: [(2R,3R,4R,5R)-5-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-cyano-2-[[[[(1S)-2-(3-methoxy-3-methyl-butoxy)-1-methyl-2-oxo-ethyl]amino]-phenoxy-phosphoryl]oxymethyl]-4-(2-methylpropanoyloxy)tetrahydrofuran-3-yl] 2-methylpropanoate



[00487] Hợp chất này được điều chế từ **Ví dụ 75** (29 mg, 0,05 mmol) theo quy trình dành cho Ví dụ 14. LCMS: MS m/z = 759,8 [M+1], t_R = 1,03 phút, 759,8 [M+1], t_R = 1,05 phút; Hệ thống LC: Agilent 1260 Infinity II HPLC; Hệ thống MS: G6124B Single Quad; Cột: Kinetix 2,6 u C18 100A, 50 mm x 2,1 mm; Dung môi: axetonitril với axit axetic 0,1%, nước với axit axetic 0,1%; Gradien: 0-1,00 phút acetonitrile 10% -100%, 1,00-1,35 phút acetonitrile 100%, 1,35-1,36 phút acetonitrile 100-10% ở 2 µL/phút. Hỗn hợp đồng phân: ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d_4) δ 7,87 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,30 (dq, J = 14,1, 7,3, 6,6 Hz, 2H), 7,22 – 7,07 (m, 3H), 6,91 (s, 1H), 6,88 – 6,79 (m, 1H), 6,20 (d, J = 5,8 Hz, 0,5H), 5,58 (td, J = 5,9, 3,7 Hz, 0,5H), 4,73 – 4,57 (m, 2H), 4,50 – 4,36 (m, 2H), 4,21 – 4,08 (m, 2H), 3,92 – 3,75 (m, 1H), 3,18 (d, J = 5,5 Hz, 3H), 2,66 (dddd, J = 20,4, 15,0, 7,5, 5,1 Hz, 2H), 1,79 (dt, J = 10,6, 7,3 Hz, 2H), 1,44 – 0,98 (m, 20H). ^{31}P NMR (162 MHz, Metanol-d_4) δ 3,54 (s).

Ví dụ 77: [(2R,3R,4R,5R)-5-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-2-[[(4-tert-butylphenoxy)-[[(1S)-2-(cyclooctoxy)-1-methyl-2-oxo-ethyl]amino]phosphoryl]oxymethyl]-5-cyano-4-(2-methylpropanoyloxy)tetrahydrofuran-3-yl] 2-methylpropanoate

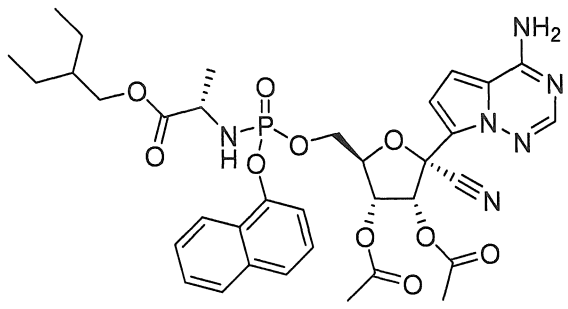


[00488] Hợp chất này được điều chế từ **Ví dụ 73** (32 mg, 0,20 mmol) theo quy trình dành cho Ví dụ 14. Các đồng phân riêng lẻ của **Hợp chất 77** được phân tách bằng HPLC điều chế (cột Gemini 5 um NX-C18 110A LC 100x30 mm, gradient acetonitrile 95% đến 0% trong nước).

[00489] Đồng phân rửa giải thứ nhất **Hợp chất 77a** (LCMS: MS *m/z* = 825,9 [M+1], t_R = 1,27 phút; Hệ thống LC: Agilent 1260 Infinity II HPLC; Hệ thống MS: G6124B Single Quad; Cột: Kinetix 2,6 u C18 100A, 50 mm x 2,1 mm; Dung môi: axetonitril với axit axetic 0,1%, nước với axit axetic 0,1%; Gradien: 0-1,00 phút acetonitrile 10% - 100%, 1,00-1,35 phút acetonitrile 100%, 1,35-1,36 phút acetonitrile 100-10% ở 2 µL/phút. ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d_4) δ 7,87 (s, 1H), 7,40 – 7,29 (m, 2H), 7,14 – 7,04 (m, 2H), 6,96 – 6,86 (m, 2H), 6,27 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 5,56 (dd, *J* = 5,9, 3,7 Hz, 1H), 4,87 (q, *J* = 5,2, 4,7 Hz, 2H), 4,69 – 4,61 (m, 1H), 4,43 (qdd, *J* = 7,9, 5,7, 2,6 Hz, 2H), 3,76 (dq, *J* = 9,2, 7,1 Hz, 1H), 2,66 (dp, *J* = 21,2, 7,0 Hz, 2H), 2,24 (s, 1H), 1,84 – 1,46 (m, 14H), 1,42 (s, 3H), 1,39 – 1,09 (m, 23H). ^{31}P NMR (162 MHz, Metanol-d_4) δ 3,77 (s).

[00490] Đồng phân rửa giải thứ hai **Hợp chất 77b** LCMS: MS *m/z* = 825,9 [M+1], t_R = 1,28 phút; Hệ thống LC: Agilent 1260 Infinity II HPLC; Hệ thống MS: G6124B Single Quad; Cột: Kinetix 2,6 u C18 100A, 50 mm x 2,1 mm; Dung môi: axetonitril với axit axetic 0,1%, nước với axit axetic 0,1%; Gradien: 0-1,00 phút acetonitrile 10% -100%, 1,00-1,35 phút acetonitrile 100%, 1,35-1,36 phút acetonitrile 100-10% ở 2 µL/phút. ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d_4) δ 7,88 (s, 1H), 7,31 – 7,25 (m, 2H), 7,09 – 7,03 (m, 2H), 6,92 – 6,83 (m, 2H), 6,16 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 5,56 (dd, *J* = 5,9, 3,8 Hz, 1H), 4,61 (dd, *J* = 3,8, 1,9 Hz, 1H), 4,47 – 4,34 (m, 2H), 3,84 (dq, *J* = 9,8, 7,1 Hz, 1H), 2,67 (dp, *J* = 23,2, 7,0 Hz, 2H), 2,06 (s, 1H), 1,79 – 1,47 (m, 14H), 1,42 (s, 1H), 1,32 – 1,23 (m, 17H), 1,20 (d, *J* = 7,0 Hz, 6H). ^{31}P NMR (162 MHz, Metanol-d_4) δ 3,73 (s).

Ví dụ 78: 2-ethylbutyl (2S)-2-[[[(2R,3R,4R,5R)-3,4-diacetoxy-5-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-cyano-tetrahydrofuran-2-yl]methoxy-(1-naphthyloxy)phosphoryl]amino]propanoate



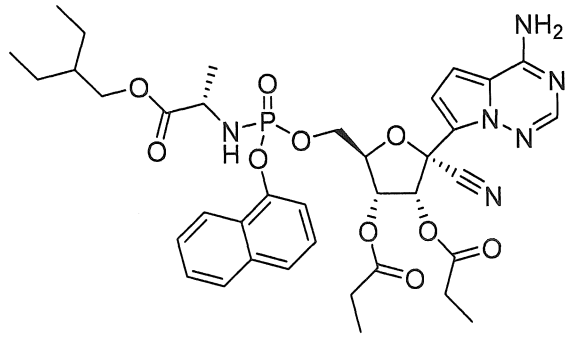
[00491] Hợp chất này được điều chế từ **Chất trung gian S2** (12 mg, 0,12 mmol) theo quy trình dành cho Ví dụ 14. Các đồng phân riêng lẻ của **Hợp chất 78** được phân tách bằng HPLC điều chế (cột Gemini 5 um NX-C18 110A LC 100x30 mm, gradient acetonitrile 95% đến 0% trong nước).

[00492] Đồng phân rửa giải thứ nhất **Hợp chất 78a:** LCMS: MS *m/z* = 737,7 [M+1], t_R = 1,02 phút; Hệ thống LC: Agilent 1260 Infinity II HPLC; Hệ thống MS: G6124B Single Quad; Cột: Kinetix 2,6 u C18 100A, 50 mm x 2,1 mm; Dung môi: axetonitril với axit axetic 0,1%, nước với axit axetic 0,1%; Gradien: 0-1,00 phút 10%-100% ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d_4) δ 8,17 – 8,08 (m, 1H), 7,93 – 7,86 (m, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,70 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,53 (tt, *J* = 7,4, 5,4 Hz, 2H), 7,48 – 7,42 (m, 1H), 7,38 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,92 – 6,83 (m, 2H), 6,32 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H), 5,60 (dd, *J* = 6,0, 4,3 Hz, 1H), 4,67 (d, *J* = 4,1 Hz, 1H), 4,53 (ddd, *J* = 11,5, 6,2, 3,2 Hz, 1H), 4,46 (dt, *J* = 11,6, 4,5 Hz, 1H), 3,96 (dd, *J* = 10,9, 5,9 Hz, 1H), 3,93 – 3,83 (m, 2H), 2,15 (d, *J* = 11,9 Hz, 6H), 1,42 (dt, *J* = 12,3, 6,2 Hz, 1H), 1,33 – 1,23 (m, 4H), 1,18 (dd, *J* = 7,2, 1,3 Hz, 3H), 0,82 (td, *J* = 7,5, 2,5 Hz, 6H). ^{31}P NMR (162 MHz, Metanol-d_4) δ 3,98 (s).

[00493] Đồng phân rửa giải thứ hai **Hợp chất 78b**: LCMS: MS *m/z* = 737,7 [M+1], t_R = 1,04 phút; Hệ thống LC: Agilent 1260 Infinity II HPLC; Hệ thống MS: G6124B Single Quad; Cột: Kinetix 2,6 u C18 100A, 50 mm x 2,1 mm; Dung môi: axetonitril với axit axetic 0,1%, nước với axit axetic 0,1%; Gradien: 0-1,00 phút acetonitrile 10% -100%, 1,00-1,35 phút acetonitrile 100%, 1,35-1,36 phút acetonitrile 100-10% ở 2 µL/phút. ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d_4) δ 8,09 (dd, *J* = 8,2, 1,1 Hz, 1H), 7,88 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,68 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,55 – 7,38 (m, 3H), 7,32 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,80

– 6,71 (m, 2H), 6,20 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 5,58 (dd, J = 5,9, 4,2 Hz, 1H), 4,69 – 4,62 (m, 1H), 4,47 (qdd, J = 11,5, 5,9, 3,6 Hz, 2H), 4,07 – 3,91 (m, 3H), 2,15 (d, J = 9,1 Hz, 6H), 1,47 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 1,37 – 1,25 (m, 7H), 0,86 (t, J = 7,4 Hz, 6H). ^{31}P NMR (162 MHz, Metanol-d_4) δ 3,94 (s).

Ví dụ 79: 2-ethylbutyl (2S)-2-[[[(2R,3R,4R,5R)-5-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-cyano-3,4-di(propanoyloxy)tetrahydrofuran-2-yl]methoxy-(1-naphthyloxy)phosphoryl]amino]propanoate

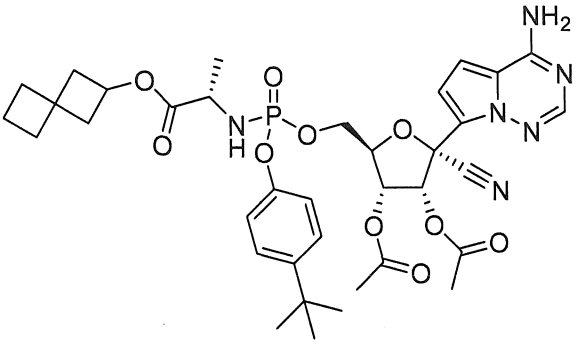


[00494] Hợp chất này được điều chế từ **Chất trung gian S2** (12 mg, 0,09 mmol) theo quy trình dành cho Ví dụ 14. Các đồng phân riêng lẻ của **Hợp chất 79** được phân tách bằng HPLC điều chế (cột Gemini 5 um NX-C18 110A LC 100x30 mm, gradient acetonitrile 95% đến 0% trong nước).

[00495] Đồng phân rửa giải thứ nhất **Hợp chất 79a** (LCMS: MS m/z = 765,8 [M+1], t_R = 1,11 phút; Hệ thống LC: Agilent 1260 Infinity II HPLC; Hệ thống MS: G6124B Single Quad; Cột: Kinetix 2,6 u C18 100A, 50 mm x 2,1 mm; Dung môi: axetonitril với axit axetic 0,1%, nước với axit axetic 0,1%; Gradien: 0-1,00 phút acetonitrile 10% - 100%, 1,00-1,35 phút acetonitrile 100%, 1,35-1,36 phút acetonitrile 100-10% ở 2 μL/phút. ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d_4) δ 8,19 – 8,08 (m, 1H), 7,94 – 7,86 (m, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,73 – 7,66 (m, 1H), 7,58 – 7,48 (m, 2H), 7,46 (dt, J = 7,7, 1,3 Hz, 1H), 7,38 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 6,88 (q, J = 4,7 Hz, 2H), 6,33 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 5,62 (dd, J = 6,0, 4,1 Hz, 1H), 4,67 (dd, J = 4,0, 2,2 Hz, 1H), 4,57 – 4,41 (m, 2H), 3,96 (dd, J = 10,9, 5,9 Hz, 1H), 3,93 – 3,83 (m, 2H), 2,54 – 2,31 (m, 4H), 1,42 (dt, J = 12,4, 6,2 Hz, 1H), 1,34 – 1,23 (m, 4H), 1,23 – 1,10 (m, 9H), 0,83 (td, J = 7,4, 2,5 Hz, 6H). ^{31}P NMR (162 MHz, Metanol-d_4) δ 4,00 (s).

[00496] Đồng phân rửa giải thứ hai **Hợp chất 79b:** LCMS: MS *m/z* = 765,8 [M+1], t_R = 1,13 phút; Hệ thống LC: Agilent 1260 Infinity II HPLC; Hệ thống MS: G6124B Single Quad; Cột: Kinetix 2,6 u C18 100A, 50 mm x 2,1 mm; Dung môi: axetonitril với axit axetic 0,1%, nước với axit axetic 0,1%; Gradien: 0-1,00 phút acetonitrile 10% -100%, 1,00-1,35 phút acetonitrile 100%, 1,35-1,36 phút acetonitrile 100-10% ở 2 µL/phút. ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d_4) δ 8,10 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,88 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,68 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,56 – 7,39 (m, 3H), 7,32 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,79 – 6,68 (m, 2H), 6,21 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 5,61 (dd, *J* = 5,9, 3,9 Hz, 1H), 4,65 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 4,53 – 4,41 (m, 2H), 4,06 – 3,91 (m, 3H), 2,52 – 2,38 (m, 4H), 1,47 (dt, *J* = 12,5, 6,2 Hz, 1H), 1,40 – 1,24 (m, 7H), 1,18 (dt, *J* = 12,8, 7,5 Hz, 6H), 0,87 (t, *J* = 7,5 Hz, 6H). ^{31}P NMR (162 MHz, Metanol-d_4) δ 3,93 (s).

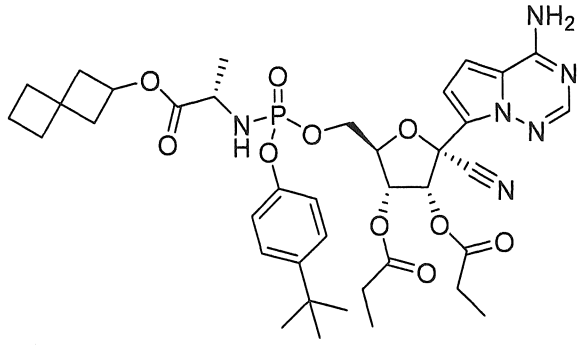
Ví dụ 80: Spiro[3.3]heptan-2-yl (2S)-2-[[(4-tert-butylphenoxy)-[[(2R,3R,4R,5R)-3,4-diacetoxy-5-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-cyano-tetrahydrofuran-2-yl]methoxy]phosphoryl]amino]propanoate



[00497] Hợp chất này được điều chế từ **Ví dụ 65** (12 mg, 0,12 mmol) theo quy trình dành cho Ví dụ 14. LCMS: MS *m/z* = 753,8 [M+1], t_R = 1,12 phút; Hệ thống LC: Agilent 1260 Infinity II HPLC; Hệ thống MS: G6124B Single Quad; Cột: Kinetix 2,6 u C18 100A, 50 mm x 2,1 mm; Dung môi: axetonitril với axit axetic 0,1%, nước với axit axetic 0,1%; Gradien: 0-1,00 phút acetonitrile 10% -100%, 1,00-1,35 phút acetonitrile 100%, 1,35-1,36 phút acetonitrile 100-10% ở 2 µL/phút. Hỗn hợp đồng phân: ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d_4) δ 7,88 (s, 1H), 7,33 – 7,25 (m, 2H), 7,11 – 7,02 (m, 2H), 6,90 (s, 2H), 6,19 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 5,54 (dd, *J* = 6,0, 4,3 Hz, 1H), 4,82 (p, *J* = 7,3 Hz, 1H), 4,62 (dd, *J* = 4,2, 1,8 Hz, 1H), 4,47 – 4,31 (m, 2H), 3,88 – 3,79 (m, 1H), 2,45 – 2,35 (m,

2H), 2,16 (d, J = 14,0 Hz, 6H), 2,07 – 1,92 (m, 6H), 1,90 – 1,80 (m, 2H), 1,38 – 1,22 (m, 12H). ^{31}P NMR (162 MHz, Metanol-d_4) δ 3,72 (s).

Ví dụ 81: Spiro[3.3]heptan-2-yl (2S)-2-[[[(2R,3R,4R,5R)-5-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-cyano-3,4-di(propanoyloxy) tetrahydrofuran-2-yl]methoxy-(4-tert-butylphenoxy)phosphoryl]amino]propanoate



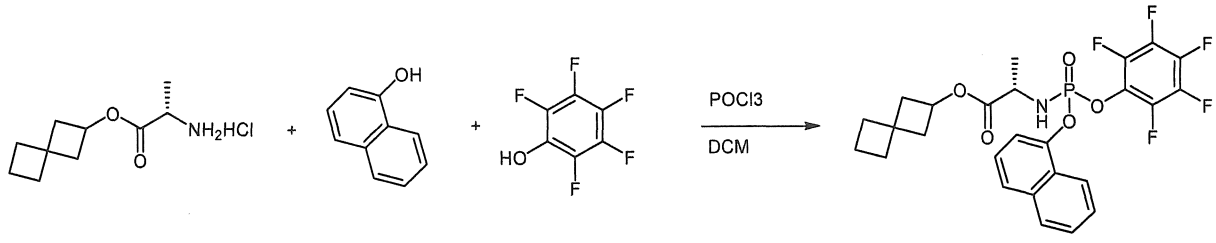
[00498] Hợp chất này được điều chế từ **Ví dụ 65** (25 mg, 0,37 mmol) theo quy trình dành cho Ví dụ 14. Các đồng phân riêng lẻ của **Hợp chất 81** được phân tách bằng HPLC điều chế (cột Gemini 5 um NX-C18 110A LC 100x30 mm, gradient acetonitrile 95% đến 0% trong nước).

[00499] Đồng phân rửa giải thứ nhất **Hợp chất 81a:** LCMS: MS m/z = 781,8 [M+1], t_R = 1,17 phút; Hệ thống LC: Agilent 1260 Infinity II HPLC; Hệ thống MS: G6124B Single Quad; Cột: Kinetix 2,6 u C18 100A, 50 mm x 2,1 mm; Dung môi: axetonitril với axit axetic 0,1%, nước với axit axetic 0,1%; Gradien: 0-1,00 phút acetonitrile 10% - 100%, 1,00-1,35 phút acetonitrile 100%, 1,35-1,36 phút acetonitrile 100-10% ở 2 µL/phút. ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d_4) δ 7,87 (s, 1H), 7,34 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,09 (dd, J = 8,8, 1,3 Hz, 2H), 6,91 (q, J = 4,6 Hz, 2H), 6,29 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 5,57 (dd, J = 5,9, 4,1 Hz, 1H), 4,77 (p, J = 7,3 Hz, 1H), 4,65 (ddd, J = 5,7, 4,1, 2,3 Hz, 1H), 4,48 – 4,36 (m, 2H), 3,75 (ddd, J = 10,5, 8,1, 4,6 Hz, 1H), 2,52 – 2,35 (m, 6H), 2,07 – 1,90 (m, 6H), 1,90 – 1,79 (m, 2H), 1,33 – 1,13 (m, 18H). ^{31}P NMR (162 MHz, Metanol-d_4) δ 3,70 (s).

[00500] Đồng phân rửa giải thứ hai **Hợp chất 81b:** LCMS: MS m/z = 781,8 [M+1], t_R = 1,18 phút; Hệ thống LC: Agilent 1260 Infinity II HPLC; Hệ thống MS: G6124B Single Quad; Cột: Kinetix 2,6 u C18 100A, 50 mm x 2,1 mm; Dung môi: axetonitril với axit axetic 0,1%, nước với axit axetic 0,1%; Gradien: 0-1,00 phút acetonitrile 10% -100%,

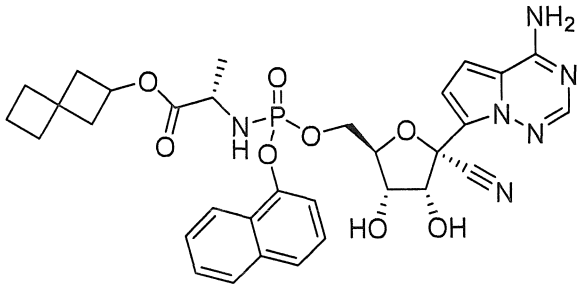
1,00-1,35 phút acetonitrile 100%, 1,35-1,36 phút acetonitrile 100-10% ở 2 µL/phút. ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d_4) δ 7,88 (s, 1H), 7,32 – 7,24 (m, 2H), 7,11 – 7,02 (m, 2H), 6,93 – 6,85 (m, 2H), 6,19 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 5,57 (dd, J = 5,9, 4,1 Hz, 1H), 4,83 (p, J = 7,4 Hz, 2H), 4,62 (dd, J = 4,0, 1,9 Hz, 1H), 4,39 (dddd, J = 21,4, 11,5, 6,0, 3,7 Hz, 2H), 3,89 – 3,78 (m, 1H), 2,54 – 2,35 (m, 6H), 2,08 – 1,92 (m, 6H), 1,91 – 1,80 (m, 2H), 1,33 – 1,24 (m, 11H), 1,18 (dt, J = 18,7, 7,6 Hz, 6H). ^{31}P NMR (162 MHz, Metanol-d_4) δ 3,69 (s).

Chất trung gian S5: Spiro[3.3]heptan-2-yl ((naphthalen-1-yloxy)(perfluorophenoxy) phosphoryl)-L-alaninate



[00501] Chất trung gian S5 được tổng hợp theo giải thích trong Chất trung gian E2, ngoại trừ 1-naphthol được sử dụng thay cho 4-*tert*-butyl-phenol. LCMS: MS m/z = 556,1 [M+1], ^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 8,14 – 8,09 (m, 1H), 7,90 – 7,85 (m, 1H), 7,72 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,64 – 7,51 (m, 3H), 7,43 (td, J = 8,0, 1,4 Hz, 1H), 4,87 (dp, J = 32,4, 7,3 Hz, 1H), 4,32 – 3,90 (m, 2H), 2,52 – 2,32 (m, 2H), 2,03 – 1,88 (m, 5H), 1,88 – 1,77 (m, 2H), 1,44 (dd, J = 7,0, 3,0 Hz, 3H). ^{31}P NMR (162 MHz, Cloroform-d) δ -1,14. ^{19}F NMR (376 MHz, Chloroform-d) δ -153,60 (ddt, J = 38,4, 22,7, 4,8 Hz, 2F), -159,84 (dtd, J = 47,2, 21,8, 3,6 Hz, 1F), -162,53 (dtd, J = 26,8, 22,5, 4,5 Hz, 2F).

Ví dụ 82: spiro[3.3]heptan-2-yl (2S)-2-[[[(3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-4-cyano-2,2-dimethyl-6,6a-dihydro-3aH-furo[3,4-d][1,3]dioxol-6-yl]methoxy-(1-naphthyloxy)phosphoryl]amino]propanoate



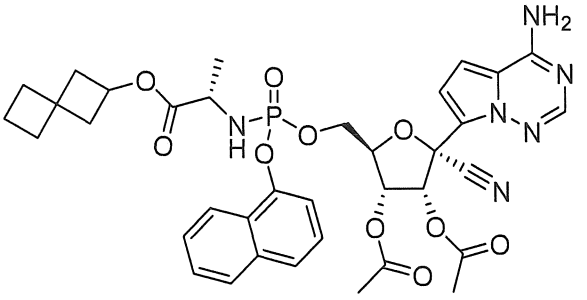
[00502] Hợp chất này được điều chế từ spiro[3.3]heptan-2-yl ((naphthalen-1-yloxy)(perfluorophenoxy)phosphoryl)-L-alaninate, **Chất trung gian S5** (240 mg, 0,43 mmol) theo quy trình dành cho Ví dụ 13. Spiro[3.3]heptan-2-yl ((naphthalen-1-yloxy)(perfluorophenoxy)phosphoryl)-L-alaninate được điều chế từ spiro[3.3]heptan-2-yl L-alaninate theo quy trình dành cho Chất trung gian H2. Spiro[3.3]heptan-2-yl L-alaninate được điều chế từ spiro[3.3]heptan-2-ol và naphthalen-1-ol theo quy trình chung dành cho Chất trung gian H1. Các đồng phân riêng lẻ của **Hợp chất 82** được phân tách bằng HPLC điều chế (cột Gemini 5 um NX-C18 110A LC 100x30 mm, gradient acetonitrile 95% đến 0% trong nước).

[00503] Đồng phân rửa giải thứ nhất **Hợp chất 82a:** LCMS: MS *m/z* = 703,7 [M+1], t_R = 0,92 phút; Hệ thống LC: Agilent 1260 Infinity II HPLC; Hệ thống MS: G6124B Single Quad; Cột: Kinetix 2,6 u C18 100A, 50 mm x 2,1 mm; Dung môi: axetonitril với axit axetic 0,1%, nước với axit axetic 0,1%; Gradien: 0-1,00 phút acetonitrile 10% - 100%, 1,00-1,35 phút acetonitrile 100%, 1,35-1,36 phút acetonitrile 100-10% ở 2 µL/phút. ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d_4) δ 8,08 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,89 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,70 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,54 (ddd, *J* = 8,2, 6,8, 1,3 Hz, 1H), 7,50 – 7,42 (m, 2H), 7,38 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,91 – 6,84 (m, 2H), 4,71 – 4,65 (m, 2H), 4,48 (ddd, *J* = 11,0, 5,8, 2,5 Hz, 1H), 4,39 (ddd, *J* = 15,0, 9,5, 4,4 Hz, 2H), 4,20 (t, *J* = 5,4 Hz, 1H), 3,90 – 3,79 (m, 1H), 2,39 – 2,27 (m, 2H), 2,00 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 1,95 – 1,76 (m, 6H), 1,21 (dd, *J* = 7,2, 1,3 Hz, 3H). ^{31}P NMR (162 MHz, Metanol-d_4) δ 4,03 (s).

[00504] Đồng phân rửa giải thứ hai **Hợp chất 82b:** LCMS: MS *m/z* = 703,7 [M+1], t_R = 0,94 phút; Hệ thống LC: Agilent 1260 Infinity II HPLC; Hệ thống MS: G6124B Single Quad; Cột: Kinetix 2,6 u C18 100A, 50 mm x 2,1 mm; Dung môi: axetonitril với axit axetic 0,1%, nước với axit axetic 0,1%; Gradien: 0-1,00 phút acetonitrile 10% -100%, 1,00-1,35 phút acetonitrile 100%, 1,35-1,36 phút acetonitrile 100-10% ở 2 µL/phút. ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d_4) δ 8,14 (dd, *J* = 8,2, 1,6 Hz, 1H), 7,91 – 7,84 (m, 2H), 7,69 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,57 – 7,48 (m, 2H), 7,46 (dt, *J* = 7,7, 1,3 Hz, 1H), 7,36 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,90 – 6,80 (m, 2H), 4,80 – 4,70 (m, 2H), 4,48 (ddd, *J* = 11,0, 6,1, 2,8 Hz, 1H), 4,38 (ddt, *J* = 21,1, 10,5, 5,1 Hz, 2H), 4,21 (t, *J* = 5,5 Hz, 1H), 3,92 (dq, *J* = 9,9,

7,1 Hz, 1H), 2,40 – 2,30 (m, 2H), 2,00 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 1,95 – 1,76 (m, 6H), 1,25 (dd, J = 7,2, 1,1 Hz, 3H). ^{31}P NMR (162 MHz, Metanol-d_4) δ 4,07 (s).

Ví dụ 83: spiro[3.3]heptan-2-yl (2S)-2-[[[(2R,3R,4R,5R)-3,4-diacetoxy-5-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-cyano-tetrahydrofuran-2-yl]methoxy-(1-naphthyloxy)phosphoryl]amino]propanoate



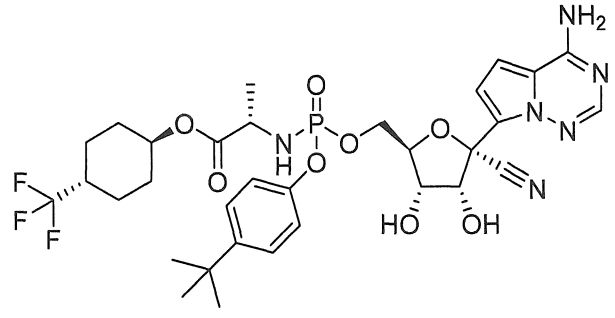
[00505] Hợp chất này được điều chế từ **Hợp chất 82** (13 mg, 0,12 mmol) theo quy trình dành cho Ví dụ 14. Các đồng phân riêng lẻ của **Hợp chất 83** được phân tách bằng HPLC điều chế (cột Gemini 5 um NX-C18 110A LC 100x30 mm, gradient acetonitrile 95% đến 0% trong nước).

[00506] Đồng phân rửa giải thứ nhất **Hợp chất 83a:** LCMS: MS m/z = 747,7 [M+1], t_R = 1,04 phút; Hệ thống LC: Agilent 1260 Infinity II HPLC; Hệ thống MS: G6124B Single Quad; Cột: Kinetix 2,6 u C18 100A, 50 mm x 2,1 mm; Dung môi: axetonitril với axit axetic 0,1%, nước với axit axetic 0,1%; Gradien: 0-1,00 phút acetonitrile 10% - 100%, 1,00-1,35 phút acetonitrile 100%, 1,35-1,36 phút acetonitrile 100-10% ở 2 µL/phút. ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d_4) δ 8,14 – 8,09 (m, 1H), 7,90 (dd, J = 7,0, 2,2 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,74 – 7,67 (m, 1H), 7,54 (ddd, J = 7,8, 5,6, 1,6 Hz, 2H), 7,46 (dt, J = 7,6, 1,4 Hz, 1H), 7,38 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 6,92 – 6,84 (m, 2H), 6,32 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 5,60 (dd, J = 6,0, 4,2 Hz, 1H), 4,69 – 4,63 (m, 2H), 4,55 – 4,42 (m, 2H), 3,85 – 3,75 (m, 1H), 2,37 – 2,25 (m, 2H), 2,15 (d, J = 13,5 Hz, 6H), 2,02 – 1,95 (m, 2H), 1,93 – 1,77 (m, 6H), 1,14 (dd, J = 7,1, 1,3 Hz, 3H). ^{31}P NMR (162 MHz, Metanol-d_4) δ 3,92 (s).

[00507] Đồng phân rửa giải thứ hai **Hợp chất 83b:** LCMS: MS m/z = 747,7 [M+1], t_R = 1,05 phút; Hệ thống LC: Agilent 1260 Infinity II HPLC; Hệ thống MS: G6124B Single Quad; Cột: Kinetix 2,6 u C18 100A, 50 mm x 2,1 mm; Dung môi: axetonitril với axit axetic 0,1%, nước với axit axetic 0,1%; Gradien: 0-1,00 phút 10%-100% ^{1}H NMR

(400 MHz, Methanol-d_4) δ 8,09 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,69 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,57 – 7,40 (m, 3H), 7,32 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 6,77 (q, J = 4,7 Hz, 2H), 6,21 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 5,58 (dd, J = 5,9, 4,2 Hz, 1H), 4,79 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 4,66 (s, 1H), 4,53 – 4,39 (m, 2H), 3,96 – 3,86 (m, 1H), 2,37 (ddd, J = 8,9, 7,1, 3,9 Hz, 2H), 2,16 (d, J = 9,8 Hz, 5H), 2,05 – 1,97 (m, 3H), 1,97 – 1,81 (m, 6H), 1,24 (dd, J = 7,2, 1,1 Hz, 3H). ^{31}P NMR (162 MHz, Metanol-d_4) δ 3,96 (s).

Ví dụ 84: [4-(trifluoromethyl)cyclohexyl] (2S)-2-[[[(2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-cyano-3,4-dihydroxy-tetrahydrofuran-2-yl]methoxy-(4-tert-butylphenoxy)phosphoryl]amino]propanoate



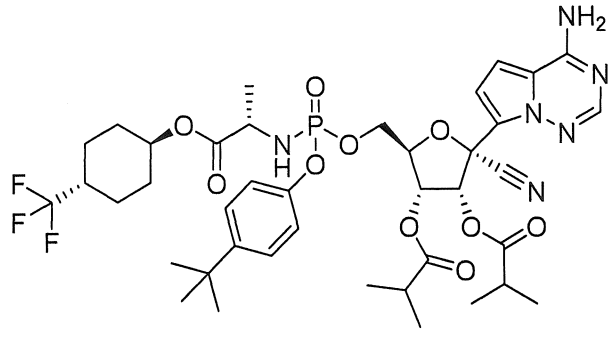
[00508] Hợp chất này được điều chế từ (1r,4S)-4-(trifluoromethyl)cyclohexyl ((4-(tert-butyl)phenoxy)(perfluorophenoxy)phosphoryl)-L-alaninate (205 mg, 0,33 mmol) theo quy trình dành cho Ví dụ 13. (1r,4S)-4-(trifluoromethyl)cyclohexyl ((4-(tert-butyl)phenoxy)(perfluorophenoxy)phosphoryl)-L-alaninate được điều chế từ (1r,4S)-4-(trifluoromethyl)cyclohexyl L-alaninate theo quy trình dành cho Chất trung gian H2. (1r,4S)-4-(trifluoromethyl)cyclohexyl L-alaninate được điều chế từ (1r,4r)-4-(trifluoromethyl)cyclohexan-1-ol theo quy trình chung dành cho Chất trung gian H1. Các đồng phân riêng lẻ của **Hợp chất 84** được phân tách bằng HPLC điều chế (cột Gemini 5 um NX-C18 110A LC 100x30 mm, gradient acetonitrile 95% đến 0% trong nước).

[00509] Đồng phân rửa giải thứ nhất **Hợp chất 84a:** LCMS: MS m/z = 725,7 [M+1], t_R = 0,97 phút; Hệ thống LC: Agilent 1260 Infinity II HPLC; Hệ thống MS: G6124B Single Quad; Cột: Kinetix 2,6 u C18 100A, 50 mm x 2,1 mm; Dung môi: axetonitril với axit axetic 0,1%, nước với axit axetic 0,1%; Gradien: 0-1,00 phút acetonitrile 10% - 100%, 1,00-1,35 phút acetonitrile 100%, 1,35-1,36 phút acetonitrile 100-10% ở 2 µL/phút. ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d_4) δ 8,00 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,20 (s, 1H),

7,06 (dd, J = 8,7, 1,3 Hz, 2H), 6,95 (s, 2H), 4,66 – 4,59 (m, 1H), 4,34 – 4,20 (m, 4H), 3,84 – 3,71 (m, 2H), 2,52 (ddd, J = 10,0, 7,1, 3,1 Hz, 1H), 1,23 (dd, J = 7,1, 1,2 Hz, 3H), 0,98 – 0,86 (m, 12H). ^{31}P NMR (162 MHz, Metanol-d_4) δ 3,82 (s). ^{19}F NMR (376 MHz, Methanol-d_4) δ -75,45 (d, J = 8,4 Hz).

[00510] Đồng phân rửa giải thứ hai **Hợp chất 84b:** LCMS: MS m/z = 725,7 [M+1], t_R = 1,00 phút; Hệ thống LC: Agilent 1260 Infinity II HPLC; Hệ thống MS: G6124B Single Quad; Cột: Kinetix 2,6 u C18 100A, 50 mm x 2,1 mm; Dung môi: axetonitril với axit axetic 0,1%, nước với axit axetic 0,1%; Gradien: 0-1,00 phút acetonitrile 10% -100%, 1,00-1,35 phút acetonitrile 100%, 1,35-1,36 phút acetonitrile 100-10% ở 2 µL/phút. ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d_4) δ 7,89 (s, 1H), 7,37 – 7,29 (m, 2H), 7,15 – 7,08 (m, 2H), 6,99 – 6,89 (m, 2H), 4,82 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 4,66 – 4,59 (m, 1H), 4,44 – 4,35 (m, 2H), 4,34 – 4,27 (m, 1H), 4,17 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 3,84 (dd, J = 9,6, 7,1 Hz, 1H), 1,98 (d, J = 25,3 Hz, 3H), 1,30 (d, J = 7,5 Hz, 12H). ^{31}P NMR (162 MHz, Metanol-d_4) δ 3,80 (s). ^{19}F NMR (376 MHz, Methanol-d_4) δ -75,46 (d, J = 8,5 Hz).

Ví dụ 85: [(2R,3R,4R,5R)-5-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-2-[[(4-tert-butylphenoxy)-[[(1S)-1-methyl-2-oxo-2-[4-(trifluoromethyl)cyclohexoxy]ethyl]amino]phosphoryl]oxymethyl]-5-cyano-4-(2-methylpropanoyloxy)tetrahydrofuran-3-yl] 2-methylpropanoate



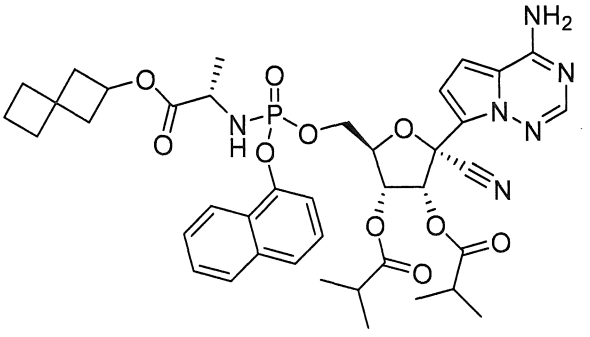
[00511] Hợp chất này được điều chế từ **Hợp chất 84** (11 mg, 0,07 mmol) theo quy trình dành cho Ví dụ 14. Các đồng phân riêng lẻ của **Hợp chất 85** được phân tách bằng HPLC điều chế (cột Gemini 5 um NX-C18 110A LC 100x30 mm, gradient acetonitrile 95% đến 0% trong nước).

[00512] Đồng phân rửa giải thứ nhất **Hợp chất 85a:** LCMS: MS m/z = 865,8 [M+1], t_R = 1,20 phút; Hệ thống LC: Agilent 1260 Infinity II HPLC; Hệ thống MS: G6124B

Single Quad; Cột: Kinetix 2,6 u C18 100A, 50 mm x 2,1 mm; Dung môi: axetonitril với axit axetic 0,1%, nước với axit axetic 0,1%; Gradien: 0-1,00 phút acetonitrile 10% - 100%, 1,00-1,35 phút acetonitrile 100%, 1,35-1,36 phút acetonitrile 100-10% ở 2 µL/phút. ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d_4) δ 7,88 (s, 1H), 7,37 – 7,31 (m, 2H), 7,13 – 7,05 (m, 2H), 6,94 – 6,86 (m, 2H), 6,29 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 5,58 (dd, J = 5,9, 3,7 Hz, 1H), 4,68 – 4,58 (m, 2H), 4,42 (tt, J = 6,3, 3,0 Hz, 2H), 3,81 – 3,70 (m, 1H), 2,66 (dp, J = 25,9, 7,0 Hz, 2H), 2,14 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 2,05 – 1,90 (m, 4H), 1,48 – 1,35 (m, 4H), 1,32 – 1,23 (m, 15H), 1,19 (dd, J = 7,0, 2,2 Hz, 9H). 31P NMR (162 MHz, Metanol-d4) δ 3,68 (s). 19F NMR (376 MHz, Methanol-d4) δ -75,46 (d, J = 8,3 Hz).

[00513] Đồng phân rửa giải thứ hai **Hợp chất 85b:** LCMS: MS m/z = 865,8 [M+1], t_R = 1,21 phút; Hệ thống LC: Agilent 1260 Infinity II HPLC; Hệ thống MS: G6124B Single Quad; Cột: Kinetix 2,6 u C18 100A, 50 mm x 2,1 mm; Dung môi: axetonitril với axit axetic 0,1%, nước với axit axetic 0,1%; Gradien: 0-1,00 phút acetonitrile 10% -100%, 1,00-1,35 phút acetonitrile 100%, 1,35-1,36 phút acetonitrile 100-10% ở 2 µL/phút. ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d_4) δ 7,88 (s, 1H), 7,29 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,10 – 7,02 (m, 2H), 6,93 – 6,82 (m, 2H), 6,14 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 5,57 (dd, J = 5,9, 3,7 Hz, 1H), 4,69 – 4,59 (m, 2H), 4,41 (dt, J = 6,6, 3,7 Hz, 2H), 3,90 – 3,79 (m, 1H), 2,67 (dp, J = 27,5, 7,0 Hz, 2H), 2,18 – 1,92 (m, 5H), 1,47 – 1,18 (m, 29H). ^{31}P NMR (162 MHz, Metanol-d_4) δ 3,61 (s). ^{19}F NMR (376 MHz, Methanol-d_4) δ -75,46 (d, J = 8,4 Hz).

Ví dụ 86: [(2R,3R,4R,5R)-5-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-cyano-2-[[[[(1S)-1-methyl-2-oxo-2-spiro[3.3]heptan-2-yloxy-ethyl]amino]-(1-naphthyloxy)phosphoryl]oxymethyl]-4-(2-methylpropanoyloxy)tetrahydrofuran-3-yl] 2-methylpropanoate

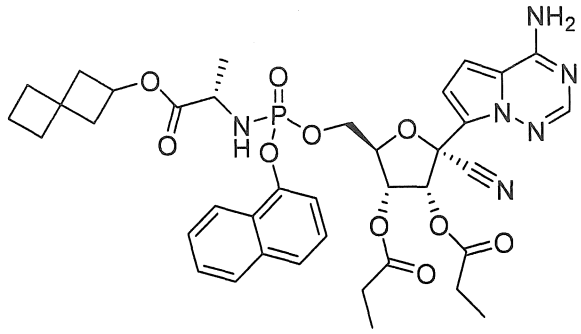


[00514] Hợp chất này được điều chế từ **Hợp chất 82** (13 mg, 0,08 mmol) theo quy trình dành cho Ví dụ 14. Các đồng phân riêng lẻ của **Hợp chất 86** được phân tách bằng HPLC điều chế (cột Gemini 5 um NX-C18 110A LC 100x30 mm, gradient acetonitrile 95% đến 0% trong nước).

[00515] Đồng phân rửa giải thứ nhất **Hợp chất 86a:** LCMS: MS *m/z* = 803,8 [M+1], t_R = 1,17 phút; Hệ thống LC: Agilent 1260 Infinity II HPLC; Hệ thống MS: G6124B Single Quad; Cột: Kinetix 2,6 u C18 100A, 50 mm x 2,1 mm; Dung môi: axetonitril với axit axetic 0,1%, nước với axit axetic 0,1%; Gradien: 0-1,00 phút acetonitrile 10% - 100%, 1,00-1,35 phút acetonitrile 100%, 1,35-1,36 phút acetonitrile 100-10% ở 2 µL/phút. ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d_4) δ 8,13 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,90 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,71 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,59 – 7,49 (m, 2H), 7,46 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,38 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,86 (s, 2H), 6,30 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 5,62 (dd, *J* = 6,0, 3,7 Hz, 1H), 4,87 (s, 2H), 4,66 (q, *J* = 7,3 Hz, 3H), 4,55 – 4,42 (m, 2H), 3,81 (p, *J* = 7,2 Hz, 1H), 2,64 (dq, *J* = 23,3, 7,0 Hz, 2H), 2,38 – 2,25 (m, 2H), 1,99 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 1,94 – 1,78 (m, 5H), 1,29 – 1,11 (m, 12H). ^{31}P NMR (162 MHz, Metanol-d_4) δ 3,93 (s).

[00516] Đồng phân rửa giải thứ hai **Hợp chất 86b:** LCMS: MS *m/z* = 803,8 [M+1], t_R = 1,19 phút; Hệ thống LC: Agilent 1260 Infinity II HPLC; Hệ thống MS: G6124B Single Quad; Cột: Kinetix 2,6 u C18 100A, 50 mm x 2,1 mm; Dung môi: axetonitril với axit axetic 0,1%, nước với axit axetic 0,1%; Gradien: 0-1,00 phút acetonitrile 10% -100%, 1,00-1,35 phút acetonitrile 100%, 1,35-1,36 phút acetonitrile 100-10% ở 2 µL/phút. ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d_4) δ 8,09 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,92 – 7,85 (m, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,68 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,56 – 7,38 (m, 3H), 7,32 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,76 – 6,69 (m, 2H), 6,18 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 5,60 (dd, *J* = 5,8, 3,5 Hz, 1H), 4,83 – 4,78 (m, 1H), 4,70 – 4,61 (m, 2H), 4,54 – 4,39 (m, 2H), 3,96 – 3,86 (m, 1H), 2,66 (dp, *J* = 19,5, 7,0 Hz, 2H), 2,42 – 2,32 (m, 2H), 2,06 – 1,79 (m, 8H), 1,33 – 1,15 (m, 14H). ^{31}P NMR (162 MHz, Metanol-d_4) δ 3,91 (s).

Ví dụ 87: spiro[3.3]heptan-2-yl (2S)-2-[[[(2R,3R,4R,5R)-5-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-cyano-3,4-di(propanoyloxy) tetrahydrofuran-2-yl]methoxy-(1-naphthyloxy)phosphoryl]amino]propanoate



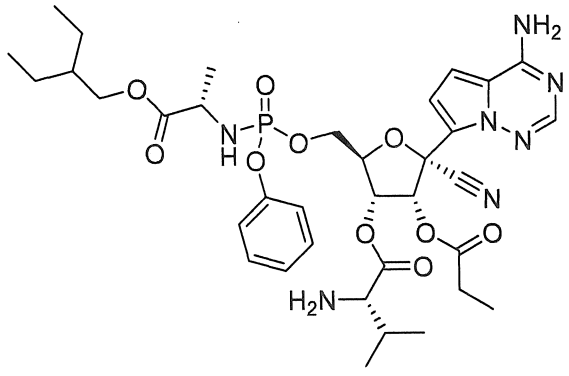
[00517] Hợp chất này được điều chế từ **Hợp chất 82** (13 mg, 0,10 mmol) theo quy trình dành cho Ví dụ 14. Các đồng phân riêng lẻ của **Hợp chất 87** được phân tách bằng HPLC điều chế (cột Gemini 5 um NX-C18 110A LC 100x30 mm, gradient acetonitrile 95% đến 0% trong nước).

[00518] Đồng phân rửa giải thứ nhất **Hợp chất 87a:** LCMS: MS *m/z* = 775,8 [M+1], t_R = 1,11 phút; Hệ thống LC: Agilent 1260 Infinity II HPLC; Hệ thống MS: G6124B Single Quad; Cột: Kinetix 2,6 u C18 100A, 50 mm x 2,1 mm; Dung môi: axetonitril với axit axetic 0,1%, nước với axit axetic 0,1%; Gradien: 0-1,00 phút acetonitrile 10% - 100%, 1,00-1,35 phút acetonitrile 100%, 1,35-1,36 phút acetonitrile 100-10% ở 2 µL/phút. ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d_4) δ 8,16 – 8,09 (m, 1H), 7,93 – 7,86 (m, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,71 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,54 (ddd, *J* = 7,6, 5,5, 1,7 Hz, 2H), 7,46 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,38 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,88 (q, *J* = 4,7 Hz, 2H), 6,33 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 5,63 (dd, *J* = 5,9, 4,0 Hz, 1H), 4,69 – 4,62 (m, 2H), 4,56 – 4,41 (m, 2H), 3,85 – 3,74 (m, 1H), 2,51 – 2,38 (m, 4H), 2,38 – 2,24 (m, 2H), 1,99 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H), 1,85 (ddd, *J* = 25,8, 13,6, 7,4 Hz, 6H), 1,33 – 1,10 (m, 9H). ^{31}P NMR (162 MHz, Metanol-d_4) δ 3,93 (s).

[00519] Đồng phân rửa giải thứ hai **Hợp chất 87b:** LCMS: MS *m/z* = 775,8 [M+1], t_R = 1,13 phút; Hệ thống LC: Agilent 1260 Infinity II HPLC; Hệ thống MS: G6124B Single Quad; Cột: Kinetix 2,6 u C18 100A, 50 mm x 2,1 mm; Dung môi: axetonitril với axit axetic 0,1%, nước với axit axetic 0,1%; Gradien: 0-1,00 phút acetonitrile 10% -100%, 1,00-1,35 phút acetonitrile 100%, 1,35-1,36 phút acetonitrile 100-10% ở 2 µL/phút. ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d_4) δ 8,09 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,88 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,69 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,57 – 7,38 (m, 3H), 7,32 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,81 – 6,71 (m, 2H), 6,22 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 5,61 (dd, *J* = 5,9, 3,9 Hz, 1H), 4,80 (q, *J* = 7,3 Hz, 2H), 4,68 – 4,64 (m, 1H), 4,53 – 4,39 (m, 2H), 3,90 (dt, *J* = 9,9, 7,1 Hz, 1H), 2,52 – 2,32

(m, 6H), 2,03 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 1,98 – 1,78 (m, 6H), 1,26 – 1,12 (m, 8H). ^{31}P NMR (162 MHz, Metanol-d_4) δ 3,94 (s).

Ví dụ 88: [(2R,3R,4R,5R)-5-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-cyano-2-[[[[(1S)-2-(2-ethylbutoxy)-1-methyl-2-oxo-ethyl]amino]-phenoxy-phosphoryl]oxymethyl]-4-propanoyloxy-tetrahydrofuran-3-yl] (2R)-2-amino-3-methyl-butanoate

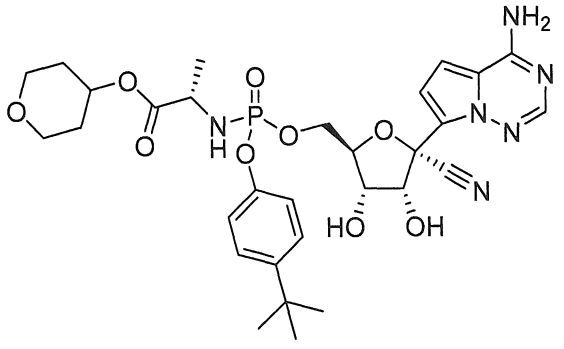


[00520] Lọ 2 dram sấy khô bằng lò được thêm 2-ethylbutyl ((S)-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-cyano-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yl)methoxy)(phenoxy)phosphoryl)-L-alaninate (được điều chế theo WO2016069825), sau đó là DMF (0,1 M), 1,2 đương lượng L-valine, 1,1 đương lượng DIC, và 2 đương lượng diisopropyl ethylamine ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp được khuấy trong 1 giờ, và 2,0 đương lượng anhydrit propionic được thêm. Hỗn hợp được khuấy trong 15 phút nữa. Hỗn hợp được tinh chế bằng HPLC điều chế đảo pha cơ bản.

[00521] LCMS: MS m/z = 758,8 [M+1], t_R = 1,00 phút; Hệ thống LC: Agilent 1260 Infinity II HPLC; Hệ thống MS: G6124B Single Quad; Cột: Kinetix 2,6 u C18 100A, 50 mm x 2,1 mm; Dung môi: axetonitril với axit axetic 0,1%, nước với axit axetic 0,1%; Gradien: 0-1,00 phút acetonitrile 10% -100%, 1,00-1,35 phút acetonitrile 100%, 1,35-1,36 phút acetonitrile 100-10% ở 2 μL/phút. Hỗn hợp đồng phân: ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d_4) δ 7,88 (s, 1H), 7,29 (dd, J = 8,7, 7,1 Hz, 2H), 7,21 – 7,12 (m, 3H), 6,86 (q, J = 4,7 Hz, 2H), 6,24 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 5,62 (dd, J = 5,8, 3,4 Hz, 1H), 4,91 – 4,86 (m, 1H), 4,65 (dd, J = 3,7, 1,9 Hz, 1H), 4,49 – 4,37 (m, 2H), 4,07 (dd, J = 10,9, 5,8 Hz, 1H), 4,00 – 3,93 (m, 1H), 3,93 – 3,84 (m, 1H), 3,40 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 2,47 (q, J = 7,4 Hz, 2H), 2,16 (td, J = 7,0, 5,3 Hz, 1H), 1,49 (dq, J = 12,1, 6,1 Hz, 1H), 1,42 – 1,26

(m, 7H), 1,15 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,02 (dd, J = 15,8, 6,9 Hz, 5H), 0,89 (t, J = 7,5 Hz, 6H). ^{31}P NMR (162 MHz, Metanol-d_4) δ 3,55 (s).

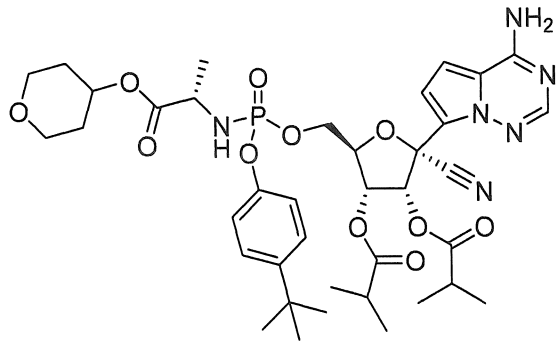
Ví dụ 89: tetrahydropyran-4-yl (2S)-2-[[[(3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-4-cyano-2,2-dimethyl-6,6a-dihydro-3aH-furo[3,4-d][1,3]dioxol-6-yl]methoxy-(4-tert-butylphenoxy)phosphoryl]amino]propanoate



[00522] Hợp chất này được điều chế từ tetrahydro-2H-pyran-4-yl ((4-(tert-butyl)phenoxy)(perfluorophenoxy)phosphoryl)-L-alaninate (100 mg, 0,18 mmol) theo quy trình dành cho Ví dụ 13. Tetrahydro-2H-pyran-4-yl ((4-(tert-butyl)phenoxy)(perfluorophenoxy)phosphoryl)-L-alaninate được điều chế từ tetrahydro-2H-pyran-4-yl L-alaninate theo quy trình dành cho Chất trung gian H2. Tetrahydro-2H-pyran-4-yl L-alaninate được điều chế từ tetrahydro-2H-pyran-4-ol theo quy trình chung dành cho Chất trung gian H1. LCMS: MS m/z = 699,7 [M+1], t_R = 0,82 phút, 699,7 [M+1], t_R = 0,84 phút; Hệ thống LC: Agilent 1260 Infinity II HPLC; Hệ thống MS: G6124B Single Quad; Cột: Kinetix 2,6 u C18 100A, 50 mm x 2,1 mm; Dung môi: axetonitril với axit axetic 0,1%, nước với axit axetic 0,1%; Gradien: 0-1,00 phút acetonitrile 10% -100%, 1,00-1,35 phút acetonitrile 100%, 1,35-1,36 phút acetonitrile 100-10% ở 2 µL/phút. Hỗn hợp đồng phân: ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d_4) δ 7,88 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,36 – 7,27 (m, 2H), 7,16 – 7,09 (m, 1H), 7,09 – 7,03 (m, 1H), 6,99 – 6,90 (m, 2H), 4,81 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 4,50 – 4,23 (m, 4H), 4,18 (td, J = 5,6, 1,6 Hz, 1H), 3,93 – 3,71 (m, 4H), 3,51 (dddd, J = 14,6, 11,9, 9,2, 3,2 Hz, 2H), 1,91 – 1,83 (m, 2H), 1,61 (ddp, J = 12,9, 8,6, 4,4 Hz, 2H), 1,33 – 1,24 (m, 12H). ^{31}P NMR (162 MHz, Metanol-d_4) δ 3,82 (s).

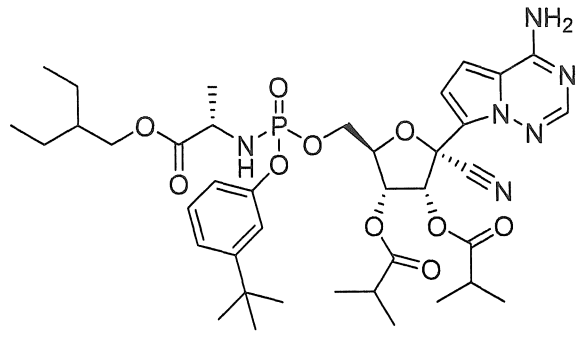
Ví dụ 90: [(2R,3R,4R,5R)-5-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-2-[[(4-tert-butylphenoxy)-[[(1S)-1-methyl-2-oxo-2-tetrahydropyran-4-yloxy-

ethyl]amino]phosphoryl]oxymethyl]-5-cyano-4-(2-methylpropanoyloxy)tetrahydrofuran-3-yl] 2-methylpropanoate



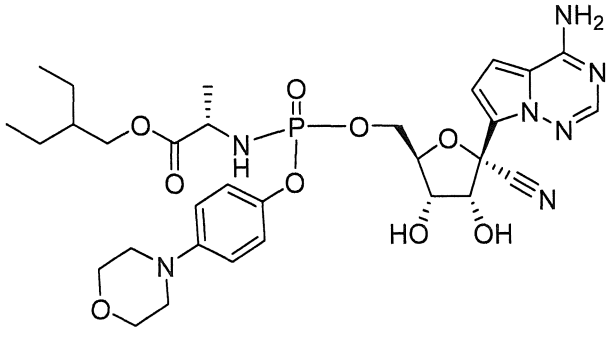
[00523] Hợp chất này được điều chế từ **Hợp chất 89** (12 mg, 0,08 mmol) theo quy trình dành cho Ví dụ 14. LCMS: MS *m/z* = 799,8 [M+1], t_R = 1,08 phút, 799,8 [M+1], t_R = 1,10 phút; Hệ thống LC: Agilent 1260 Infinity II HPLC; Hệ thống MS: G6124B Single Quad; Cột: Kinetix 2,6 u C18 100A, 50 mm x 2,1 mm; Dung môi: axetonitril với axit axetic 0,1%, nước với axit axetic 0,1%; Gradien: 0-1,00 phút acetonitrile 10% - 100%, 1,00-1,35 phút acetonitrile 100%, 1,35-1,36 phút acetonitrile 100-10% ở 2 µL/phút. Hỗn hợp đồng phân: ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d_4) δ 7,88 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,38 – 7,25 (m, 2H), 7,14 – 7,04 (m, 2H), 6,89 (ddd, *J* = 15,7, 10,3, 4,7 Hz, 2H), 6,28 (d, *J* = 5,9 Hz, 0,5H), 6,15 (d, *J* = 5,9 Hz, 0,5H), 5,57 (dd, *J* = 5,9, 3,7 Hz, 1H), 4,68 – 4,59 (m, 1H), 4,41 (tdd, *J* = 11,7, 8,0, 4,5 Hz, 2H), 3,95 – 3,78 (m, 3H), 3,53 (dq, *J* = 8,6, 2,8 Hz, 2H), 2,76 – 2,56 (m, 2H), 1,93 – 1,84 (m, 2H), 1,61 (dtq, *J* = 13,3, 8,9, 5,1, 4,3 Hz, 2H), 1,30 – 1,22 (m, 11H). ^{31}P NMR (162 MHz, Metanol-d_4) δ 3,67 (s).

Ví dụ 91: [(2R,3R,4R,5R)-5-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-2-[[(3-tert-butylphenoxy)-[[(1S)-2-(2-ethylbutoxy)-1-methyl-2-oxo-ethyl]amino]phosphoryl]oxymethyl]-5-cyano-4-(2-methylpropanoyloxy) tetrahydrofuran-3-yl] 2-methylpropanoate



[00524] Hợp chất này được điều chế từ **Ví dụ 68** (10 mg, 0,02 mmol) theo quy trình dành cho Ví dụ 14. LCMS: MS *m/z* = 799,9 [M+1], t_R = 1,23 phút, 799,9 [M+1], t_R = 1,25 phút; Hệ thống LC: Agilent 1260 Infinity II HPLC; Hệ thống MS: G6124B Single Quad; Cột: Kinetix 2,6 u C18 100A, 50 mm x 2,1 mm; Dung môi: axetonitril với axit axetic 0,1%, nước với axit axetic 0,1%; Gradien: 0-1,00 phút acetonitrile 10% -100%, 1,00-1,35 phút acetonitrile 100%, 1,35-1,36 phút acetonitrile 100-10% ở 2 µL/phút. Hỗn hợp đồng phân: ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d_4) δ 7,88 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,28 – 7,18 (m, 3H), 7,05 – 6,96 (m, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,86 (q, *J* = 4,7 Hz, 1H), 6,27 (dd, *J* = 24,7, 5,9 Hz, 1H), 5,58 (ddd, *J* = 9,3, 5,9, 3,9 Hz, 1H), 4,64 (ddd, *J* = 16,6, 3,9, 1,9 Hz, 1H), 4,52 – 4,36 (m, 2H), 4,10 – 3,80 (m, 3H), 2,74 – 2,58 (m, 2H), 1,55 – 1,15 (m, 29H), 0,93 – 0,83 (m, 6H). ^{31}P NMR (162 MHz, Metanol-d_4) δ 3,75 (s), 3,56 (s).

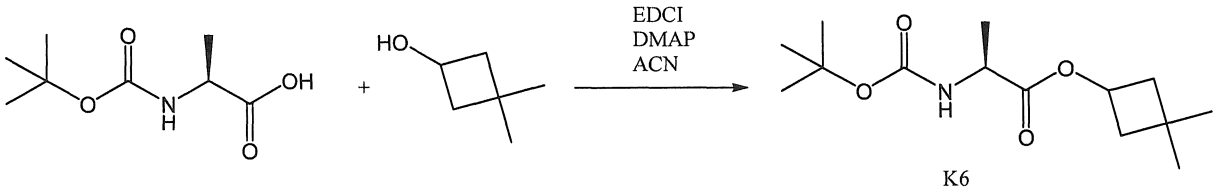
<u>Ví dụ 92: 2-ethylbutyl ((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-cyano-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yl)methoxy)(4-morpholinophenoxy)phosphoryl)-L-alaninate</u>



[00525] Ví dụ 92 được tổng hợp theo giải thích trong ví dụ 212, sử dụng 4-morpholinophenol thay cho pyridine-2-ol. Sản phẩm thu được là hỗn hợp chất đồng phân. LCMS: MS *m/z* = 688,3 [M+1], Hỗn hợp đồng phân: ^{1}H NMR (400 MHz,

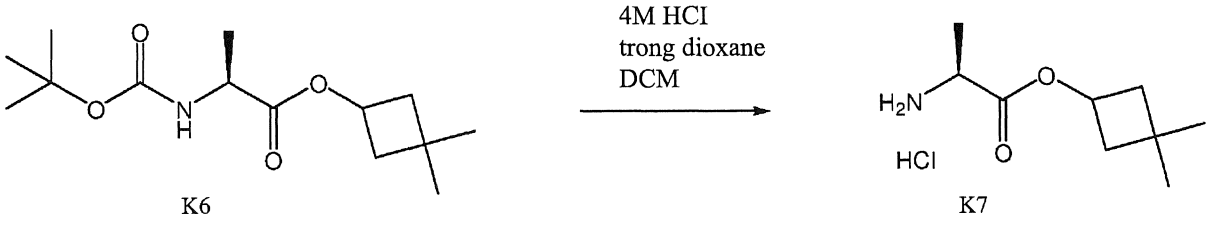
Methanol-d4) δ 7,90 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,13 – 7,05 (m, 1H), 7,05 – 7,00 (m, 1H), 6,99 – 6,89 (m, 3H), 6,89 – 6,80 (m, 2H), 4,77 (dd, J = 5,5, 3,5 Hz, 1H), 4,50 – 4,23 (m, 3H), 4,18 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 4,12 – 3,92 (m, 2H), 3,88 – 3,78 (m, 5H), 3,06 (q, J = 5,3 Hz, 4H), 1,48 (ddt, J = 15,9, 12,4, 6,2 Hz, 1H), 1,42 – 1,21 (m, 8H), 0,88 (td, J = 7,5, 4,6 Hz, 6H); 31P NMR (162 MHz, Metanol-d4) δ 4,11.

Chất trung gian K6: 3,3-dimethylcyclobutyl (tert-butoxycarbonyl)-L-alaninate



[00526] Hỗn hợp 3,3-dimethylcyclobutanol (1,00 g, 9,98 mmol), Boc-L-alanine (3,04 g, 15,0 mmol), và DMAP (2,44 g, 20,0 mmol) trong acetonitrile (15 mL) được thêm EDCI (3,10 g, 20,0 mmol). Sau đó, hỗn hợp được khuấy ở rt trong 3 giờ, được dập tắt bằng nước và được cô đặc *trong chân không*. Phần cặn được hòa tan trong EtOAc, rửa bằng nước muối, và lớp chứa được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ kết hợp được sấy khô bằng natri sulfat, cô đặc *trong chân không*, và được tinh chế bằng sắc ký trên gel silica (EtOAc 0 đến 20% trong DCM) để tạo ra **K6**. ^{1}H NMR (400 MHz, Acetonitrile-d3) δ 5,60 (s, 1H), 4,99 (m, 1H), 4,08 (dd, *J* = 8,5, 6,4 Hz, 1H), 2,27 – 2,19 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,43 (s, 9H), 1,31 (d, *J* = 7,3 Hz, 3H), 1,16 (d, *J* = 2,6 Hz, 6H).

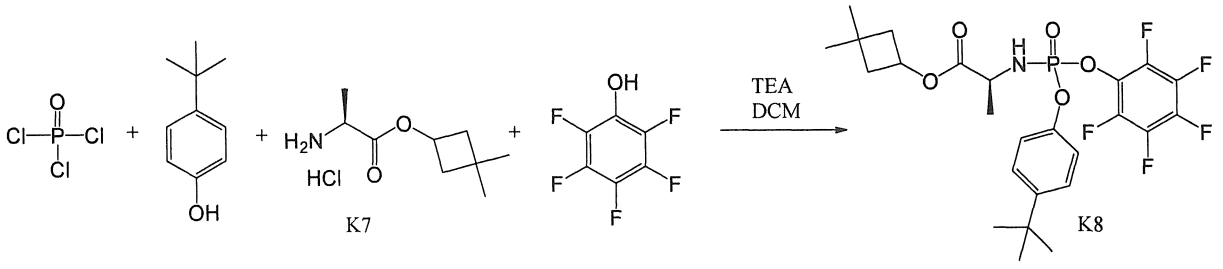
Chất trung gian K7: 3,3-dimethylcyclobutyl L-alaninate hyđroclorua



[00527] Hỗn hợp **K6** (2,40 g, 8,84 mmol) trong DCM (15 mL) được thêm HCL 4M trong dioxane (12 mL) từ từ ở rt. Hỗn hợp thu được được khuấy ở rt trong 3 giờ, cô đặc *trong chân không*, đồng bay hơi bằng DCM vài lần, và sấy khô trong chân không cao trong 15 giờ để tạo ra **K7**. ^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 8,79 (s, 3H), 5,12 (m,

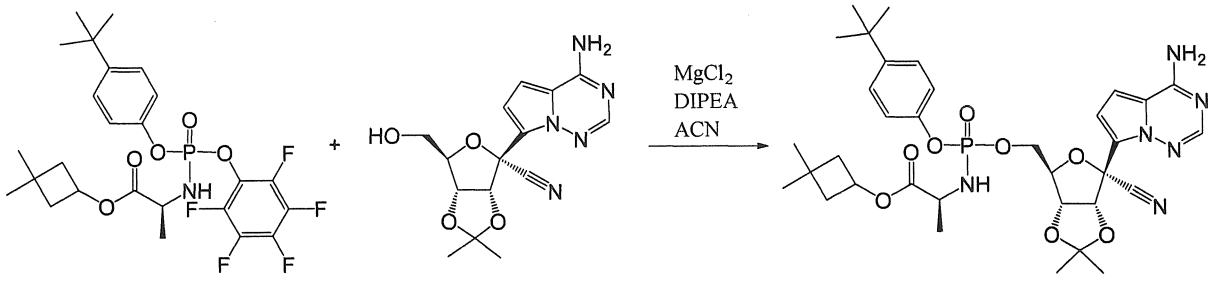
1H), 4,15 (s, 1H), 2,25 (m, 2H), 195 (ddd, J = 19,5, 12,5, 7,1 Hz, 2H), 1,73 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,18 (s, 3H), 1,15 (s, 3H).

Chất trung gian K8: -3,3-dimethylcyclobutyl ((4-(tert-butyl)phenoxy) (perfluorophenoxy)phosphoryl)-L-alaninate



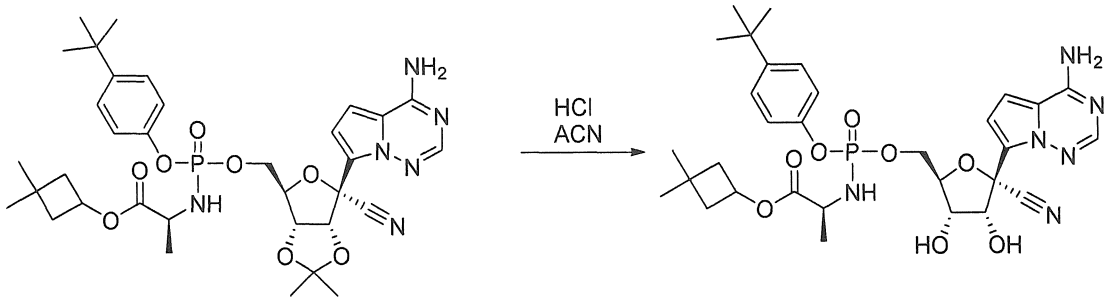
[00528] Dung dịch $POCl_3$ (0,790 mL, 8,48 mmol) trong DCM (40 mL) ở -78°C được thêm tBuPhOH (1,27 g, 8,48 mmol) theo từng phần. Sau đó, TEA (1,18 mL, 8,48 mmol) được thêm từng giọt. Hỗn hợp phản ứng được đặt dưới bể nước đá và khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để nguội đến -78°C và **K7**(1,76 g, 8,48 mmol) được thêm vào theo từng phần. Sau đó, TEA (2,36 mL, 16,96 mmol) được thêm vào trong 5 phút. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 15 phút rồi đặt dưới bể nước đá. Pentafluorophenol (1,56 g, 8,48 mmol) được thêm vào hỗn hợp phản ứng, sau đó là TEA (1,18 mL. 8,48 mmol) được thêm vào trong 2 phút. Hỗn hợp phản ứng được tiếp xúc với rt và khuấy trong 20 phút, pha loãng với DCM, rửa bằng nước, sấy khô qua natri sunfat, được lọc, và cô đặc *trong chân không*. Phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký trên gel silica (EtOAc 0-40% trong Hex) để thu được **K8** (2,70 g, 58%) ở dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, Acetonitrile-d3) δ 7,52 – 7,41 (m, 2H), 7,27 – 7,02 (m, 2H), 4,97 (dt, J = 10,9, 7,2 Hz, 1H), 4,82 – 4,54 (m, 1H), 4,17 – 3,94 (m, 1H), 2,22 (m, 3H), 1,89 – 1,78 (m, 2H), 1,38 (ddd, J = 7,1, 2,0, 1,0 Hz, 4H), 1,33 (d, J = 0,9 Hz, 9H), 1,15 (d, J = 1,3 Hz, 6H). ^{19}F NMR (376 MHz, Acetonitrile-d3) δ -155,28 – -155,69 (m), -162,73 (m), -165,29 (m). ^{31}P NMR (162 MHz, Axetonitril-d3) δ -0,29, -0,42. LCMS: MS m/z = 549,85 [M+1]; t_R = 2,10 phút; Hệ thống LC: Thermo Accela 1250 UHPLC. Hệ thống MS: Thermo LCQ Fleet; Cột: Phenomenex Kinetex 2,6 μ XB-C18 100A, 50 x 3,0 mm; Dung môi: axetonitril với axit formic 0,1%, nước với axit formic 0,1%; Gradien: 0 phút-1,8 phút acetonitrile 2-100%, 1,8 phút-1,85 phút acetonitrile 100%-2%, 1,85 phút-2,00 phút ACN 2% ở 1800 μL/phút.

Chất trung gian K9: 3,3-dimethylcyclobutyl ((((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-6-cyano-2,2-dimethyltetrahydrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-yl)methoxy)(4-(tert-butyl)phenoxy)phosphoryl)-L-alaninate



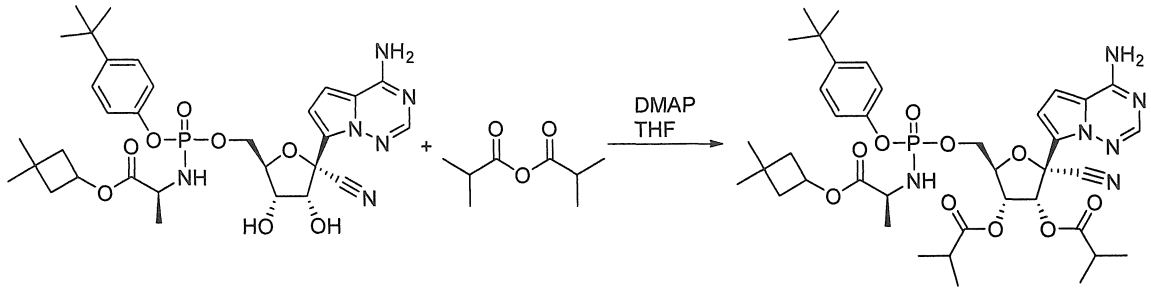
[00529] Dung dịch (3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-6-(hydroxymethyl)-2,2-dimethyltetrahydrofuro[3,4-d][1,3]dioxole-4-carbonitrile (1,60 g, 4,83 mmol) trong DCM, K8 (2,74 g, 4,98 mmol), và $MgCl_2$ (0,460 g, 4,83 mmol) trong ACN (5 mL) được thêm và khuấy trong 15 phút ở 50°C và sau đó DIPEA (2,10 mL, 12,10 mmol) được thêm. Hỗn hợp phản ứng được để nguội đến rt, pha loãng với ethyl acetate, rửa dung dịch natri bicacbonat bão hòa, sấy khô qua natri sulfat khan, và cô đặc *trong chân không*. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký trên gel silica (MeOH 0-20% trong DCM) thành K9. Hỗn hợp đồng phân: ^{1}H NMR (400 MHz, Acetonitrile-d3) δ 7,94 (s, 1H), 7,35 – 7,22 (m, 2H), 7,09 – 7,00 (m, 1H), 6,97 – 6,91 (m, 1,6H), 6,89 (d, J = 4,6 Hz, 0,4H), 6,82 (m, 1H), 6,37 (s, 2H), 5,27 (m, 1H), 4,98 – 4,88 (m, 1,6H), 4,89 – 4,83 (m, 0,4H), 4,65 – 4,55 (m, 1H), 4,28 – 4,18 (m, 1,6H), 4,15 – 4,04 (m, 1,4H), 3,89 – 3,73 (m, 1H), 2,27 – 2,13 (m, 2H), 1,87 – 1,75 (m, 2H), 1,71 (s, 1,8H), 1,70 (s, 1,2H), 1,41 (s, 1,8H), 1,37 (s, 1,2H), 1,32 - 1,20 (m, 12H), 1,14 (s, 6H). ^{31}P NMR (162 MHz, Axetonitril-d3) δ 2,96, 2,85. LCMS: MS m/z = 697,22 [M+1]; t_R = 1,90, 1,93 phút; Hệ thống LC: Thermo Accela 1250 UHPLC. Hệ thống MS: Thermo LCQ Fleet; Cột: Phenomenex Kinetex 2,6 μ XB-C18 100A, 50 x 3,0 mm; Dung môi: axetonitril với axit formic 0,1%, nước với axit formic 0,1%; Gradien: 0 phút-1,8 phút acetonitrile 2-100%, 1,8 phút-1,85 phút acetonitrile 100%-2%, 1,85 phút-2,00 phút ACN 2% ở 1800 μL/phút.

Ví dụ 93: 3,3-dimethylcyclobutyl ((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-cyano-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yl)methoxy)(4-(tert-butyl)phenoxy)phosphoryl)-L-alaninate



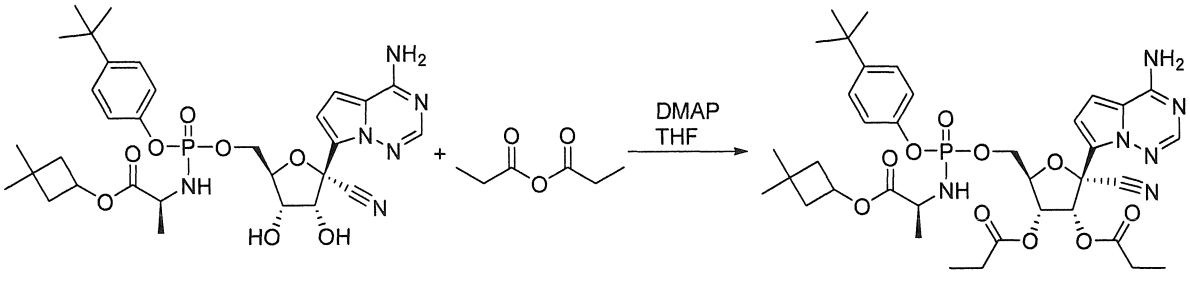
[00530] **Chất trung gian K9** (1,3 g, 1,87 mmol) được hòa tan trong ACN (10 mL) và HCl đậm đặc (2 mL) được thêm vào ở rt. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở rt trong 30 phút, pha loãng bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa (10 mL) và ethyl acetate (10 mL). Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan và được cô đặc *trong chân không*. Kết quả Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký trên gel silica (MeOH 0-30% trong DCM) để thu được **Ví dụ 93**. Hỗn hợp đồng phân: ^{1}H NMR (400 MHz, Acetonitrile-d3) δ 7,95 (s, 1H), 7,34 – 7,25 (m, 2H), 7,07 – 7,00 (m, 2H), 6,88 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H), 6,83 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H), 6,45 (s, 2H), 4,92 (m, 1H), 4,80 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 4,64 (t, *J* = 4,9 Hz, 1H), 4,40 (m, 1H), 4,35 – 4,11 (m, 4H), 3,86 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 3,79 (m, 1H), 2,22 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,29 (s, 9H), 1,22 (dd, *J* = 7,1, 1,0 Hz, 3H), 1,13 (s, 6H). ^{31}P NMR (162 MHz, Axetonitril-d3) δ 3,14. LCMS: MS *m/z* = 657,15 [M+1]; t_R = 1,68 phút; Hệ thống LC: Thermo Accela 1250 UHPLC. Hệ thống MS: Thermo LCQ Fleet; Cột: Phenomenex Kinetex 2,6 μ XB-C18 100A, 50 x 3,0 mm; Dung môi: axetonitril với axit formic 0,1%, nước với axit formic 0,1%; Gradien: 0 phút-1,8 phút acetonitrile 2-100%, 1,8 phút-1,85 phút acetonitrile 100%-2%, 1,85 phút-2,00 phút ACN 2% ở 1800 μL/phút. HPLC: t_R = 5,60 phút; Hệ thống HPLC: 1290 Infinity II; Cột: Phenomenex 2,6 μ C18 100A, 100 x 4,6 mm; Dung môi: Axetonitril với TFA 0,1%, nước với TFA 0,1%; Gradien: 0 phút-8,5 phút ACN 2-98% ở 1,5 mL/phút.

Ví dụ 94: (2R,3R,4R,5R)-2-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-((((4-(tert-butyl)phenoxy)(((S)-1-(3,3-dimethylcyclobutoxy)-1-oxopropan-2-yl)amino)phosphoryl)oxy)methyl)-2-cyanotetrahydrofuran-3,4-diyl bis(2-methylpropanoate)



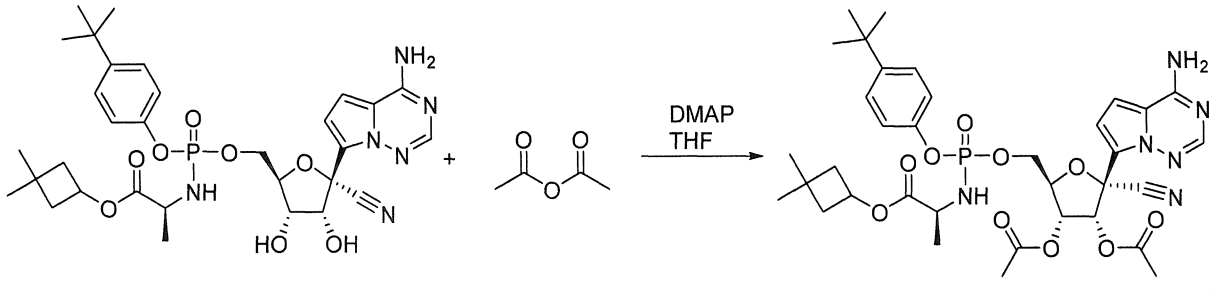
[00531] Dung dịch **Ví dụ 93** (50 mg, 0,0761 mmol) và anhyđrit isobutyric (0,0631 mL, 0,381 mmol) được thêm DMAP (1,38 mg, 0,0114 mmol) ở rt. Sau 20 phút, hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng HPLC điều chế (ACN 0 đến 100% trong 5 phút, sau đó ACN 100% trong 8 phút) để tạo ra **Ví dụ 94**. Hỗn hợp đồng phân: ^{1}H NMR (400 MHz, Acetonitrile-d3) δ 7,95 (s, 0,6H), 7,93 (s, 0,4H), 7,39 – 7,26 (m, 2H), 7,06 (m, 2H), 6,86 (m, 1H), 6,80 (m, 1H), 6,44 (s, 2H), 6,15 (d, *J* = 6,0 Hz, 0,4H), 6,09 (d, *J* = 5,9 Hz, 0,6H), 5,52 (m, 1H), 4,93 (m, 1H), 4,62 (m, 1H), 4,43 – 4,27 (m, 2H), 4,19 (m, 1H), 3,94 – 3,68 (m, 1H), 2,65 (m, 2H), 2,26 – 2,09 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,32 – 1,25 (m, 12H), 1,23 (m, 6H), 1,17 (m, 6H), 1,13 (m, 6H). ^{31}P NMR (162 MHz, Axetonitril-d3) δ 3,16, 2,95. LCMS: MS *m/z* = 797,41 [M+1]; t_R = 2,11 phút; Hệ thống LC: Thermo Accela 1250 UHPLC. Hệ thống MS: Thermo LCQ Fleet; Cột: Phenomenex Kinetex 2,6 μ XB-C18 100A, 50 x 3,0 mm; Dung môi: axetonitril với axit formic 0,1%, nước với axit formic 0,1%; Gradien: 0 phút-1,8 phút acetonitrile 2-100%, 1,8 phút-1,85 phút acetonitrile 100%-2%, 1,85 phút-2,00 phút ACN 2% ở 1800 μL/phút. HPLC: t_R = 7,23 phút (42%), 7,28 phút (58%); Hệ thống HPLC: 1290 Infinity II; Cột: Phenomenex 2,6 μ C18 100A, 100 x 4,6 mm; Dung môi: Axetonitril với TFA 0,1%, nước với TFA 0,1%; Gradien: 0 phút-8,5 phút ACN 2-98% ở 1,5 mL/phút.

Ví dụ 95: (2R,3R,4R,5R)-2-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-((((4-(tert-butyl)phenoxy)(((S)-1-(3,3-dimethylcyclobutoxy)-1-oxopropan-2-yl)amino)phosphoryl)oxy)methyl)-2-cyanotetrahydrofuran-3,4-diyl dipropionate



[00532] Dung dịch **Ví dụ 93** (50 mg, 0,0761 mmol) và anhyđrit propionic (0,0486 mL, 0,381 mmol) được thêm DMAP (1,41 mg, 0,0114 mmol) ở rt. Sau 20 phút, hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng HPLC điều chế (ACN 0 đến 100% trong nước trong 5 phút, ACN 100% trong 8 phút) để tạo ra **Ví dụ 95**. Hỗn hợp đồng phân: ^{1}H NMR (400 MHz, Acetonitrile-d3) δ 7,94 (s, 0,6H), 7,93 (s, 0,4H), 7,38 – 7,29 (m, 2H), 7,06 (m, 2H), 6,88 (m, 1H), 6,80 (m, 1H), 6,42 (s, 2H), 6,17 (d, *J* = 6,1 Hz, 0,4H), 6,11 (d, *J* = 6,0 Hz, 0,6H), 5,53 (m, 1H), 4,92 (m, 1H), 4,62 (m, 1H), 4,44 – 4,26 (m, 2H), 4,20 (dd, *J* = 11,6, 9,9 Hz, 0,6H), 4,12 (dd, *J* = 11,9, 10,1 Hz, 0,4H), 3,92 – 3,80 (m, 0,6H), 3,79 – 3,69 (m, 0,4H), 2,52 – 2,36 (m, 4H), 2,25 – 2,08 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,33 – 1,25 (m, 12H), 1,21 – 1,09 (m, 12H). ^{31}P NMR (162 MHz, Axetonitril-d3) δ 3,16, 2,95. LCMS: MS *m/z* = 769,29 [M+1]; t_R = 2,01 phút; Hệ thống LC: Thermo Accela 1250 UHPLC. Hệ thống MS: Thermo LCQ Fleet; Cột: Phenomenex Kinetex 2,6 μ XB-C18 100A, 50 x 3,0 mm; Dung môi: axetonitril với axit formic 0,1%, nước với axit formic 0,1%; Gradien: 0 phút-1,8 phút acetonitrile 2-100%, 1,8 phút-1,85 phút acetonitrile 100%-2%, 1,85 phút-2,00 phút ACN 2% ở 1800 μL/phút. HPLC: t_R = 6,81 phút (40%), 6,86 phút (60%); Hệ thống HPLC: 1290 Infinity II; Cột: Phenomenex 2,6 μ C18 100A, 100 x 4,6 mm; Dung môi: Axetonitril với TFA 0,1%, nước với TFA 0,1%; Gradien: 0 phút-8,5 phút ACN 2-98% ở 1,5 mL/phút.

Ví dụ 96: (2R,3R,4R,5R)-2-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-((((4-(tert-butyl)phenoxy)(((S)-1-(3,3-dimethylcyclobutoxy)-1-oxopropan-2-yl)amino)phosphoryl)oxy)methyl)-2-cyanotetrahydrofuran-3,4-diyl diacetate



[00533] Dung dịch **Ví dụ 93** (50 mg, 0,0761 mmol) và anhyđrit axetic (0,0360 mL, 0,381 mmol) được thêm DMAP (1,41 mg, 0,0114 mmol) ở rt. Sau 20 phút, hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng HPLC điều chế (ACN 0 đến 100% trong nước trong 5

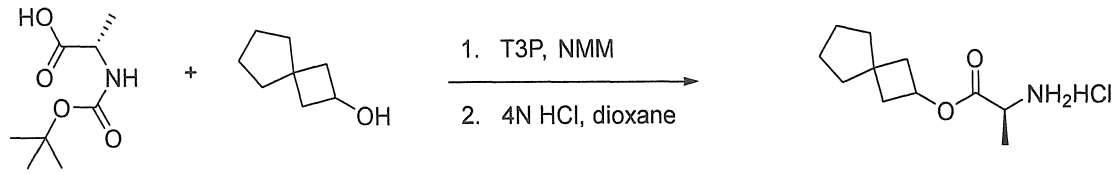
phút, ACN 100% trong 8 phút) để tạo ra **ví dụ 96**. Hỗn hợp chất đồng phân lập thể: ^{1}H NMR (400 MHz, Acetonitrile-d3) δ 7,94 (s, 0,6H), 7,93 (s, 0,4H), 7,33 (m 2H), 7,06 (m, 2H), 6,89 (m, 1H), 6,80 (m, 1H), 6,44 (s, 2H), 6,16 (d, *J* = 6,1 Hz, 0,4H), 6,10 (d, *J* = 6,0 Hz, 0,6H), 5,58 – 5,42 (m, 1H), 4,92 (dt, *J* = 13,3, 7,1 Hz, 1H), 4,67 – 4,58 (m, 1H), 4,41 – 4,27 (m, 2H), 4,17 (m, 1H), 3,93 – 3,70 (m, 1H), 2,18 - 2,15 (m, 2H), 2,14 (m, 3H), 2,12 (m, 3H), 1,80 (m, 2H), 1,32 - 1,26 (m, 10,8H), 1,19 - 1,08 (m, 7,2H). ^{31}P NMR (162 MHz, Axetonitril-d3) δ 3,18, 2,95. LCMS: MS *m/z* = 741,27 [M+1]; t_R = 1,90 phút; Hệ thống LC: Thermo Accela 1250 UHPLC. Hệ thống MS: Thermo LCQ Fleet; Cột: Phenomenex Kinetex 2,6 μ XB-C18 100A, 50 x 3,0 mm; Dung môi: axetonitril với axit formic 0,1%, nước với axit formic 0,1%; Gradien: 0 phút-1,8 phút acetonitrile 2-100%, 1,8 phút-1,85 phút acetonitrile 100%-2%, 1,85 phút-2,00 phút ACN 2% ở 1800 μL/phút. HPLC: t_R = 6,37 phút (40%), 6,42 phút (60%); Hệ thống HPLC: 1290 Infinity II; Cột: Phenomenex 2,6 μ C18 100A, 100 x 4,6 mm; Dung môi: Axetonitril với TFA 0,1%, nước với TFA 0,1%; Gradien: 0 phút-8,5 phút ACN 2-98% ở 1,5 mL/phút.

[00534] Các đồng phân riêng lẻ của **ví dụ 96** được phân tách bằng HPLC điều chế (cột Gemini 5 um NX-C18 110A LC 100x30 mm, gradient acetonitrile 95% đến 0% trong nước).

[00535] Dữ liệu **đỉnh 1 Ví dụ 96a** (đồng phân rửa giải nhanh hơn): LCMS: MS *m/z* = 741,2 [M+1], t_R = 1,09 phút; ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 7,86 (s, 1H), 7,38 – 7,29 (m, 2H), 7,14 – 7,06 (m, 2H), 6,92 (s, 2H), 6,28 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 5,55 (dd, J = 6,0, 4,2 Hz, 1H), 4,91 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 4,65 (dt, J = 3,7, 1,8 Hz, 1H), 4,42 (ddd, J = 14,7, 5,7, 3,5 Hz, 2H), 3,79 (dd, J = 9,2, 7,1 Hz, 1H), 2,23 – 2,08 (m, 8H), 1,81 (dt, J = 13,6, 7,4 Hz, 2H), 1,31 (s, 9H), 1,20 (dd, J = 7,1, 1,2 Hz, 3H), 1,12 (d, J = 4,1 Hz, 6H). ^{31}P NMR (162 MHz, Metanol-d4) δ 3,67.

[00536] Dữ liệu **đỉnh 2 Ví dụ 96b** (đồng phân rửa giải chậm hơn): LCMS: MS *m/z* = 629,2 [M+1], t_R = 1,11 phút; ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 7,88 (s, 1H), 7,33 – 7,26 (m, 2H), 7,13 – 7,03 (m, 2H), 6,90 (s, 2H), 6,19 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 5,55 (dd, *J* = 6,0, 4,3 Hz, 1H), 5,03 – 4,92 (m, 1H), 4,62 (dd, *J* = 3,8, 1,7 Hz, 1H), 4,39 (ddd, *J* = 15,6, 6,1, 3,9 Hz, 2H), 3,86 (dd, *J* = 9,7, 7,1 Hz, 1H), 2,24 – 2,11 (m, 8H), 1,89 – 1,76 (m, 2H), 1,37 – 1,26 (m, 12H), 1,13 (d, *J* = 4,5 Hz, 6H). ^{31}P NMR (162 MHz, Metanol-d4) δ 3,72.

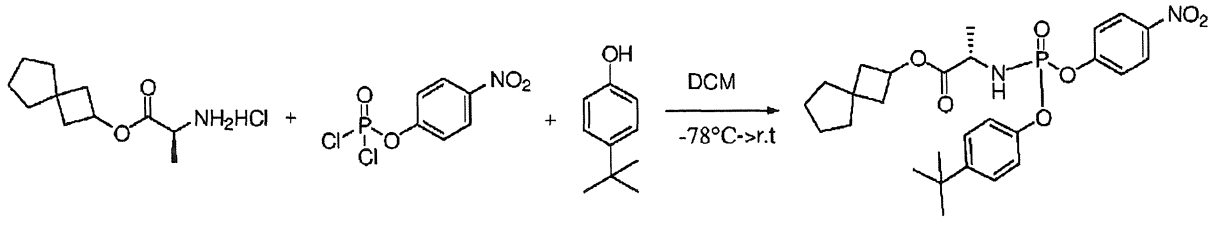
<u>Chất trung gian R1: Spiro[3.4]octan-2-yl L-alaninate</u> hydroclorua



[00537] Dung dịch được khuấy axit (825 mg, 4,4 mmol) và alcohol (500 mg, 4 mmol)) trong 50 ml điclometan khô được thêm trong môi trường argon n-methyl morpholine (1200 mg, 12 mmol), DMAP (100 mg, 0,08 mmol) và axit tri-propyl phosphonic anhydrit mạch vòng (50% trong etyl axetat) (3030 mg, 4,8 mmol) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng sau đó được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp sau phản ứng được rửa bằng nước, 2 x dung dịch axit xitric 10%, 2 x dung dịch NaHCO3 bão hòa và một lần bằng nước muối. Sấy khô qua Na2SO4, được lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh sử dụng hexane/ ethyl acetate làm dung môi rửa giải đạt tới 30% ethyl acetate/hexane. ^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 5,00 (p, J = 7,3 Hz, 2H), 4,25 (q, J = 7,3 Hz, 1H), 2,29 (ddt, J = 12,0, 7,4, 2,1 Hz, 2H), 1,97 (dddd, J = 14,7, 12,4, 6,2, 2,5 Hz, 2H), 1,67 – 1,49 (m, 8H), 1,44 (s, 9H), 1,37 (d, J = 7,2 Hz, 3H). LCMS: MS *m/z* = 298,2 [M+1].

Este được hòa tan HCl 4N/Dioxane và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Dung môi được chưng cất và phần cặn được xử lý bằng ete, được lọc kết tủa, rửa bằng ete và sấy khô trong chân không để thu được **Chất trung gian R1**. MS *m/z* = 198,2 [M+1].

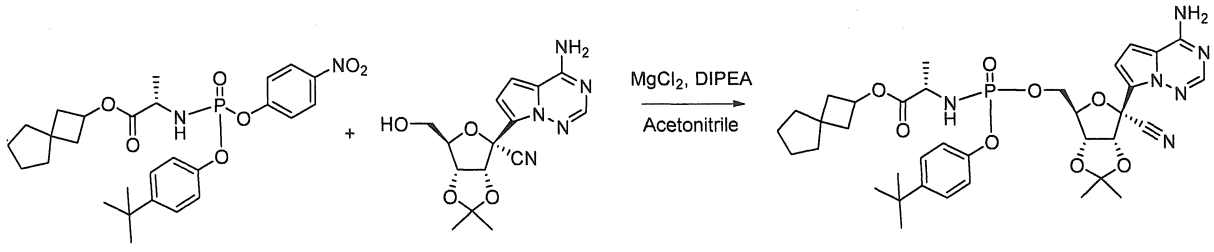
<u>Chất trung gian R2: Spiro[3.4]octan-2-yl ((4-(tert-butyl)phenoxy)(4-nitrophenoxy)phosphoryl)-L-alaninate</u>



[00538] Dung dịch 4-Nitrophenyl dichlorophosphate (1 đương lượng) trong DCM (5 mL), amine hyđroclorua (1đương lượng) được thêm hỗn hợp phản ứng được để nguội xuống 0°C. Dung dịch đã để nguội, TEA (1 đương lượng) được thêm vào và khuấy ở 0°C trong 1 giờ. Đối với hỗn hợp phản ứng ở 0°C, phenol được thêm vào, sau đó là TEA

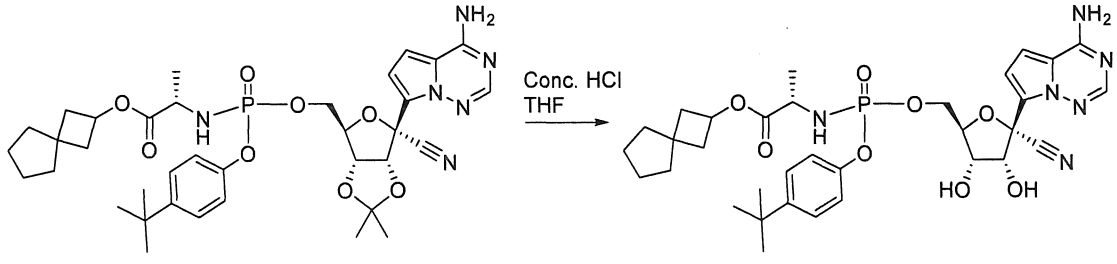
(1 đương lượng) và khuấy ở 0 - nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với ete và lọc để loại bỏ chất rắn. Dịch lọc cô đặc và sản phẩm được phân lập bằng sắc ký cột nhanh trên gel silica sử dụng hexane/ ethyl acetate làm dung môi rửa giải đạt tới 30% ethyl acetate/hexane. ^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 8,27 – 8,19 (m, 2H), 7,44 – 7,31 (m, 4H), 7,14 (ddt, J = 8,7, 7,3, 1,7 Hz, 2H), 4,96 (pd, J = 7,3, 1,8 Hz, 1H), 4,20 – 4,02 (m, 1H), 3,82 (t, J = 10,3 Hz, 1H), 2,27 (ddq, J = 10,6, 4,9, 1,8 Hz, 2H), 1,91 (ddt, J = 9,4, 7,3, 4,7 Hz, 2H), 1,71 – 1,48 (m, 8H), 1,41 (dd, J = 7,0, 2,3 Hz, 3H), 1,30 (d, J = 0,8 Hz, 9H). ^{31}P NMR (162 MHz, metanol-d_4) δ 2,89; LCMS: MS *m/z* = 531,2 [M+1].

Chất trung gian R3: Spiro[3.4]octan-2-yl ((((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-6-cyano-2,2-dimethyltetrahydrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-yl)methoxy)(4-(tert-butyl)phenoxy)phosphoryl)-L-alaninate



[00539] Chất trung gian R3 được tạo ra theo cách tương tự như chất trung gian A2, ngoại trừ chất trung gian R2 (290 mg, 0,55 mmol) ược sử dụng thay cho chất trung gian A1. **Chất trung gian R3** được phân lập sau khi sắc ký cột rửa giải bằng ethyl acetate/hexane (0-100%). LCMS: MS *m/z* = 723,4 [M+1].

Ví dụ 97: Spiro[3.4]octan-2-yl ((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-cyano-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yl)methoxy)(4-(tert-butyl)phenoxy)phosphoryl)-L-alaninate

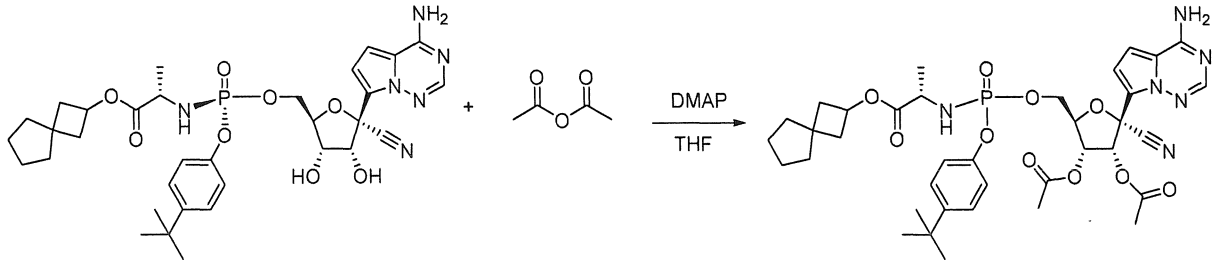


[00540] Dung dịch spiro[3.4]octan-2-yl ((((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-6-cyano-2,2-dimethyltetrahydrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-yl)methoxy)(4-(tert-butyl)phenoxy)phosphoryl)-L-alaninate (300 mg, 0,42 mmol) trong THF (5 mL) axit hydrochloric đậm đặc (0,400 mL, 4,2 mmol) được thêm khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Sau 2 giờ, phản ứng được pha loãng với ethyl acetate và trung hòa bằng dung dịch natri bicacbonat chứa nước bão hòa. Các lớp được tách ra, và các chất hữu cơ được rửa bằng nước, dung dịch natri clorua chứa nước bão hòa, sấy khô trên natri sunfat, được lọc và cô đặc. Sản phẩm được tinh chế bằng sắc ký nhanh để thu được hợp chất mong muốn theo đề mục là hỗn hợp đồng phân không đối quang 1:1. Chất liệu được tinh chế thêm bằng HPLC điều chế (cột Gemini 5 um NX-C18 110A LC 100x30 mm, gradient acetonitrile 95% đến 0% trong nước) để tách các đồng phân riêng lẻ.

[00541] Dung môi rửa giải thứ nhất **Ví dụ 97a**: ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 7,87 (s, 1H), 7,35 – 7,27 (m, 2H), 7,11 – 7,01 (m, 2H), 6,99 – 6,88 (m, 2H), 4,80 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 4,53 – 4,26 (m, 3H), 4,18 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 3,93 – 3,74 (m, 1H), 2,32 – 2,18 (m, 2H), 1,94 (ddd, J = 12,2, 8,9, 5,5 Hz, 2H), 1,68 – 1,49 (m, 8H), 1,29 (s, 9H), 1,25 (dd, J = 7,2, 1,2 Hz, 3H). ^{31}P NMR (162 MHz, metanol-d_4) δ 3,85; LCMS: MS *m/z* = 683,3 [M+1].

[00542] Dung môi rửa giải thứ hai **Ví dụ 97b:** ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 7,89 (s, 1H), 7,38 – 7,28 (m, 2H), 7,17 – 7,07 (m, 2H), 7,01 – 6,88 (m, 2H), 4,81 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 4,49 – 4,35 (m, 2H), 4,29 (ddd, J = 10,4, 5,9, 4,2 Hz, 1H), 4,18 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 3,85 (dq, J = 9,8, 7,1 Hz, 1H), 2,33 – 2,16 (m, 2H), 1,91 (ddd, J = 12,1, 7,1, 4,3 Hz, 2H), 1,66 – 1,49 (m, 8H), 1,37 – 1,25 (m, 12H); ^{31}P NMR (162 MHz, metanol-d_4) δ 3,80; LCMS: MS *m/z* = 683,3 [M+1].

Ví dụ 98: (2R,3R,4R,5R)-2-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-((((4-(tert-butyl)phenoxy)(((S)-1-oxo-1-(spiro[3.4]octan-2-yloxy)propan-2-yl)amino)phosphoryl)oxy)methyl)-2-cyanotetrahydrofuran-3,4-diyl diacetate

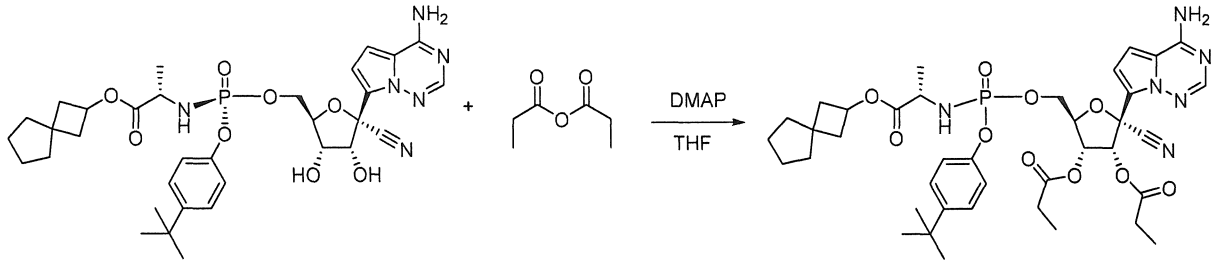


[00543] Hỗn hợp spiro[3.4]octan-2-yl ((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-cyano-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yl)methoxy)(4-(tert-butyl)phenoxy)phosphoryl)-L-alaninate (15 mg, 0,022 mmol) và 4-(dimethylamino)pyridine (2,7 mg, 0,022 mmol) trong tetrahydrofuran (1 mL) được thêm anhyđrit axetic (7 mg, 0,044 mmol) ở RT. Sau 30 phút, hỗn hợp phản ứng được dập tắt bằng vài giọt nước. Chất liệu được tinh chế bằng HPLC điều chế (cột Gemini 5 um NX-C18 110A LC 100x30 mm, gradient acetonitrile 95% đến 0% trong nước) để thu được sản phẩm là các đồng phân riêng lẻ.

[00544] Dung môi rửa giải thứ nhất **Ví dụ 98a:** ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 7,86 (s, 1H), 7,39 – 7,28 (m, 2H), 7,15 – 7,04 (m, 2H), 6,92 (s, 2H), 6,28 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 5,55 (dd, J = 6,0, 4,2 Hz, 1H), 4,74 – 4,58 (m, 1H), 4,42 (qdd, J = 11,6, 5,8, 3,6 Hz, 2H), 3,78 (dq, J = 9,3, 7,1 Hz, 1H), 2,30 – 2,19 (m, 2H), 2,15 (d, J = 12,5 Hz, 6H), 1,92 (ddt, J = 10,5, 6,2, 3,4 Hz, 2H), 1,65 – 1,50 (m, 8H), 1,31 (s, 9H), 1,19 (dd, J = 7,2, 1,2 Hz, 3H); ^{31}P NMR (162 MHz, metanol-d_4) δ 3,72; LCMS: MS *m/z* = 767,4 [M+1].

[00545] Dung môi rửa giải thứ hai **Ví dụ 98b:** ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 7,88 (s, 1H), 7,35 – 7,26 (m, 2H), 7,14 – 7,03 (m, 2H), 6,90 (s, 2H), 6,19 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 5,62 – 5,47 (m, 1H), 5,01 – 4,89 (m, 1H), 4,62 (qd, J = 4,1, 1,7 Hz, 1H), 4,52 – 4,27 (m, 3H), 3,86 (dq, J = 9,7, 7,0 Hz, 1H), 2,35 – 2,21 (m, 2H), 2,15 (d, J = 14,1 Hz, 6H), 2,03 – 1,88 (m, 3H), 1,67 – 1,47 (m, 8H), 1,36 – 1,24 (m, 12H). ^{31}P NMR (162 MHz, metanol-d_4) δ 3,68; LCMS: MS *m/z* = 767,4 [M+1].

<u>Ví dụ 99: (2R,3R,4R,5R)-2-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-((((4-(tert-butyl)phenoxy)(((S)-1-oxo-1-(spiro[3.4]octan-2-yloxy)propan-2-yl)amino)phosphoryl)oxy)methyl)-2-cyanotetrahydrofuran-3,4-diyl dipropionate</u>



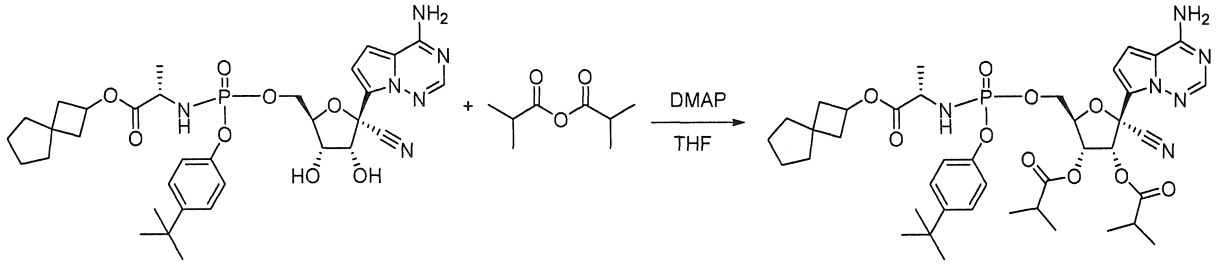
[00546] Hỗn hợp spiro[3.4]octan-2-yl ((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-cyano-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yl)methoxy)(4-(tert-

butyl)phenoxy)phosphoryl)-L-alaninate (15 mg, 0,022 mmol) và 4-(dimethylamino)pyridine (2,7 mg, 0,022 mmol) trong tetrahydrofuran (1 mL) được thêm anhyđrit propionic (7 mg, 0,044 mmol) ở RT. Sau 30 phút, hỗn hợp phản ứng được dập tắt bằng vài giọt nước. Hỗn hợp được tinh chế bằng HPLC điều chế (cột Gemini 5 um NX-C18 110A LC 100x30 mm, gradient acetonitrile 95% đến 0% trong nước) để thu được các đồng phân riêng lẻ.

[00547] Dung môi rửa giải thứ nhất **Ví dụ 99a:** ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 7,86 (s, 1H), 7,41 – 7,28 (m, 2H), 7,16 – 7,06 (m, 2H), 6,97 – 6,88 (m, 2H), 6,29 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 5,57 (dd, J = 6,0, 4,1 Hz, 1H), 4,65 (qd, J = 3,6, 2,0 Hz, 1H), 4,42 (qdd, J = 11,5, 5,8, 3,6 Hz, 2H), 3,79 (dq, J = 9,2, 7,1 Hz, 1H), 2,55 – 2,35 (m, 4H), 2,31 – 2,17 (m, 2H), 1,92 (tt, J = 10,9, 3,7 Hz, 2H), 1,68 – 1,44 (m, 9H), 1,31 (s, 10H), 1,25 – 1,10 (m, 10H). ^{31}P NMR (162 MHz, metanol-d_4) δ 3,73; LCMS: MS *m/z* = 795,4 [M+1].

[00548] Dung môi rửa giải thứ hai **Ví dụ 99b:** ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 7,87 (s, 1H), 7,35 – 7,25 (m, 2H), 7,13 – 7,02 (m, 2H), 6,97 – 6,85 (m, 2H), 6,19 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 5,57 (dd, J = 5,9, 4,1 Hz, 1H), 4,94 (q, J = 7,3 Hz, 1H), 4,62 (qd, J = 4,0, 1,7 Hz, 1H), 4,39 (qdd, J = 11,5, 6,1, 3,8 Hz, 2H), 3,86 (dq, J = 9,8, 7,1 Hz, 1H), 2,59 – 2,35 (m, 4H), 2,33 – 2,18 (m, 2H), 1,94 (dddd, J = 12,3, 6,1, 4,5, 1,8 Hz, 2H), 1,70 – 1,46 (m, 8H), 1,36 – 1,25 (m, 12H), 1,18 (dt, J = 18,9, 7,5 Hz, 6H). ^{31}P NMR (162 MHz, metanol-d_4) δ 3,70; LCMS: MS *m/z* = 795,4 [M+1].

<u>Ví dụ 100: (2R,3R,4R,5R)-2-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-((((4-(tert-butyl)phenoxy)(((S)-1-oxo-1-(spiro[3.4]octan-2-yloxy)propan-2-yl)amino)phosphoryl)oxy)methyl)-2-cyanotetrahydrofuran-3,4-diyl bis(2-methylpropanoate)</u>



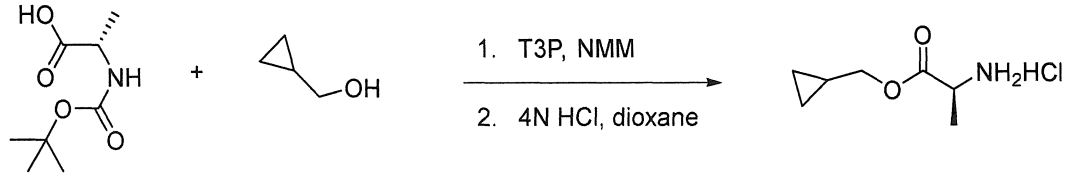
[00549] Hỗn hợp spiro[3.4]octan-2-yl ((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-cyano-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yl)methoxy)(4-(tert-butyl)phenoxy)phosphoryl)-L-alaninate (15 mg, 0,022 mmol) và 4-

(dimethylamino)pyridine (2,7 mg, 0,022 mmol) trong tetrahydrofuran (1 mL) được thêm anhyđrit isobutyric (7 mg, 0,044 mmol) ở RT. Sau 30 phút, hỗn hợp phản ứng được dập tắt bằng vài giọt nước. Hỗn hợp được tinh chế bằng HPLC điều chế (cột Gemini 5 um NX-C18 110A LC 100x30 mm, gradient acetonitrile 95% đến 0% trong nước) để thu được sản phẩm là các đồng phân riêng lẻ.

[00550] Dung môi rửa giải thứ nhất **Ví dụ 100a**: ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 7,87 (s, 1H), 7,38 – 7,24 (m, 2H), 7,14 – 7,04 (m, 2H), 6,95 – 6,84 (m, 2H), 6,28 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 5,56 (dd, J = 5,9, 3,8 Hz, 1H), 4,68 – 4,57 (m, 1H), 4,50 – 4,35 (m, 2H), 3,79 (dq, J = 9,2, 7,1 Hz, 1H), 2,66 (dp, J = 22,8, 7,0 Hz, 2H), 2,30 – 2,17 (m, 2H), 1,98 – 1,87 (m, 2H), 1,64 – 1,50 (m, 8H), 1,33 – 1,11 (m, 24H); ^{31}P NMR (162 MHz, metanol-d_4) δ 3,73; LCMS: MS *m/z* = 823,4 [M+1].

[00551] Dung môi rửa giải thứ hai **Ví dụ 100b**: ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 7,87 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,37 – 7,24 (m, 2H), 7,08 (ddd, J = 8,9, 7,8, 1,3 Hz, 2H), 6,99 – 6,82 (m, 2H), 6,16 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 5,56 (dd, J = 5,9, 3,8 Hz, 1H), 4,95 (q, J = 7,3 Hz, 1H), 4,61 (dd, J = 3,9, 1,8 Hz, 1H), 4,51 – 4,30 (m, 2H), 3,87 (dt, J = 9,8, 7,1 Hz, 1H), 2,66 (ddt, J = 24,3, 14,0, 7,0 Hz, 2H), 2,35 – 2,17 (m, 2H), 2,07 – 1,88 (m, 2H), 1,70 – 1,48 (m, 8H), 1,33 – 1,23 (m, 18H), 1,19 (d, J = 7,0 Hz, 6H). ^{31}P NMR (162 MHz, metanol-d_4) δ 3,73; LCMS: MS *m/z* = 823,4 [M+1].

<u>Chất trung gian R4: Cyclopropylmethyl L-alaninate</u> hyđroclorua

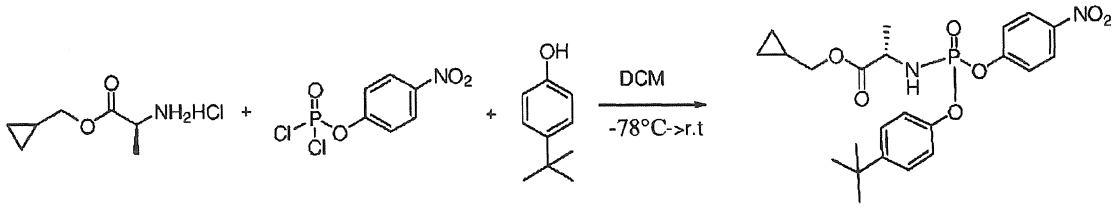


[00552] Dung dịch khuấy axit (825 mg, 4,4 mmol) và alcohol (500 mg, 4 mmol)) trong 50 ml điclometan khô được thêm trong môi trường argon n-methyl morpholine (1200 mg, 12 mmol), DMAP (100 mg, 0,08 mmol) và axit tri-propyl phosphonic anhydrit mạch vòng (50% trong ethyl acetate) (3030 mg, 4,8 mmol) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng sau đó được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp sau phản ứng được rửa bằng nước, 2 x dung dịch axit xitric 10%, 2 x dung dịch NaHCO3 bão hòa và một lần bằng nước muối. Sấy khô qua Na2SO4, được lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh sử dụng hexane/ ethyl acetate làm dung môi rửa

giải đạt tới 30% ethyl acetate/hexane. ^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 5,00 (p, J = 7,3 Hz, 2H), 4,25 (q, J = 7,3 Hz, 1H), 2,29 (ddt, J = 12,0, 7,4, 2,1 Hz, 2H), 1,97 (dddd, J = 14,7, 12,4, 6,2, 2,5 Hz, 2H), 1,67 – 1,49 (m, 8H), 1,44 (s, 9H), 1,37 (d, J = 7,2 Hz, 3H). LCMS: MS *m/z* = 298,2 [M+1].

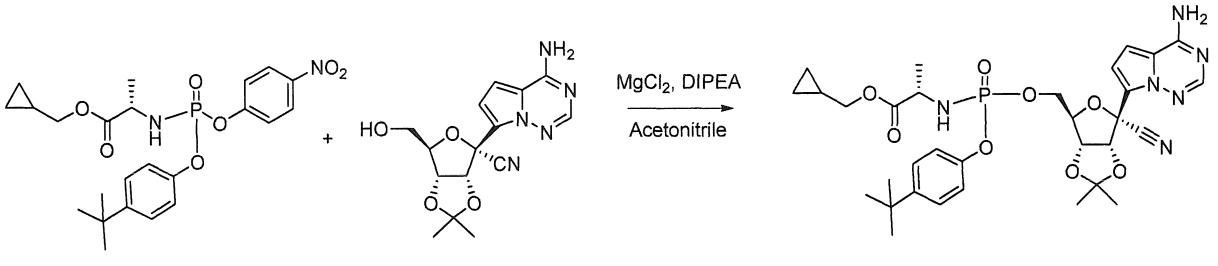
[00553] Este được hòa tan HCl 4N/Dioxane và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Dung môi được chưng cất và phần cặn được xử lý bằng ete, được lọc kết tủa, rửa bằng ete và sấy khô trong chân không để thu được **Chất trung gian R1**. MS *m/z* = 198,2 [M+1].

Chất trung gian R5: Cyclopropylmethyl ((4-(tert-butyl)phenoxy)(4-nitrophenoxy)phosphoryl)-L-alaninate



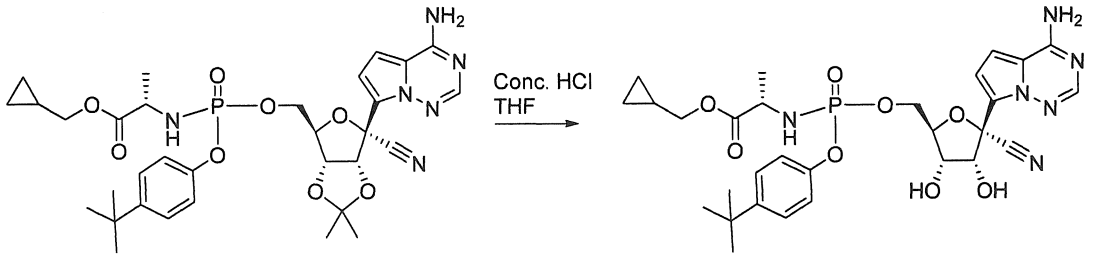
[00554] Dung dịch 4-Nitrophenyl dichlorophosphate (1 đương lượng) trong DCM (5 mL), amine hydroclorua (1 đương lượng) được thêm hỗn hợp phản ứng được để nguội xuống 0°C. Dung dịch đã để nguội, TEA (1 đương lượng) được thêm vào và khuấy ở 0°C trong 1 giờ. Đối với hỗn hợp phản ứng ở 0°C, phenol được thêm vào, sau đó là TEA (1 đương lượng) và khuấy ở 0 – nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với ete và lọc để loại bỏ chất rắn. Dịch lọc cô đặc và sản phẩm được phân lập bằng sắc ký cột nhanh trên gel silica sử dụng hexane/ ethyl acetate làm dung môi rửa giải đạt tới 30% ethyl acetate/hexane. LCMS: MS *m/z* = 477,2 [M+1].

Chất trung gian R6: Cyclopropylmethyl ((((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-6-cyano-2,2-dimethyltetrahydrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-yl)methoxy)(4-(tert-butyl)phenoxy)phosphoryl)-L-alaninate



[00555] **Chất trung gian R6** được tạo ra theo cách tương tự như chất trung gian A2, ngoại trừ chất trung gian R5 (180 mg, 0,4 mmol) được sử dụng thay cho chất trung gian A1. **Chất trung gian R6** được phân lập sau khi sắc ký cột rửa giải bằng ethyl acetate/hexane (0-100%). LCMS: MS *m/z* = 669,3 [M+1].

Ví dụ 101: Cyclopropyl methyl ((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-cyano-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yl)methoxy)(4-(tert-butyl)phenoxy)phosphoryl)-L-alaninate

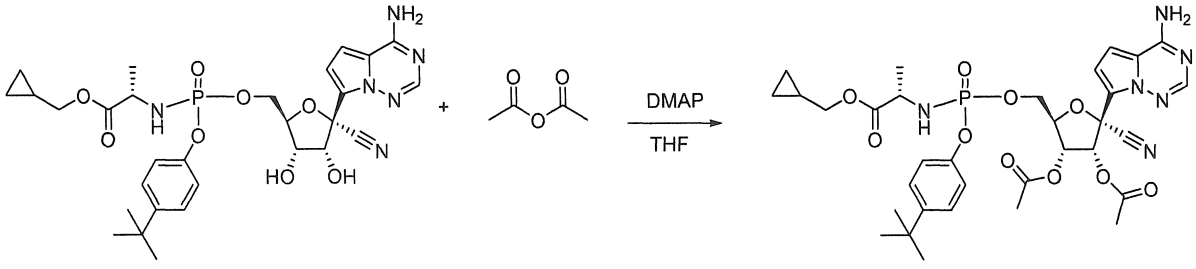


[00556] Dung dịch cyclopropylmethyl ((((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-6-cyano-2,2-dimethyltetrahydrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-yl)methoxy)(4-(tert-butyl)phenoxy)phosphoryl)-L-alaninate (200 mg, 0,3 mmol) trong THF (5 mL) axit hydrochloric đậm đặc (11,7 M, 0,400 mL, 4,2 mmol) được thêm và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Sau 2 giờ, phản ứng được pha loãng với ethyl acetate và trung hòa bằng dung dịch natri bicacbonat chứa nước bão hòa. Các lớp được tách ra, và các chất hữu cơ được rửa bằng nước, dung dịch natri clorua chứa nước bão hòa, sấy khô trên natri sunfat, được lọc và cô đặc. Sản phẩm được tinh chế bằng sắc ký nhanh để thu được hợp chất mong muốn theo đề mục là hỗn hợp đồng phân không đối quang 1:1. Một lượng nhỏ hợp chất được tinh chế thêm bằng HPLC điều chế (cột Gemini 5 um NX-C18 110A LC 100x30 mm, gradient acetonitrile 95% đến 0% trong nước) để thu được sản phẩm là các đồng phân riêng lẻ.

[00557] Dung môi rửa giải thứ nhất **Ví dụ 101a:** ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 7,87 (s, 1H), 7,34 – 7,24 (m, 2H), 7,10 – 7,00 (m, 2H), 6,93 (d, J = 1,1 Hz, 2H), 4,80 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 4,53 – 4,25 (m, 3H), 4,19 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 4,00 – 3,78 (m, 3H), 1,34 – 1,25 (m, 13H), 1,20 – 1,03 (m, 1H), 0,62 – 0,47 (m, 2H), 0,27 (dt, J = 6,1, 4,5 Hz, 2H); ^{31}P NMR (162 MHz, metanol-d_4) δ 3,91; LCMS: MS *m/z* = 629,20 [M+1].

[00558] Dung môi rửa giải thứ hai **Ví dụ 101b:** ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 7,89 (s, 1H), 7,35 – 7,29 (m, 2H), 7,14 – 7,08 (m, 2H), 6,96 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 4,86 – 4,78 (m, 1H), 4,48 – 4,35 (m, 2H), 4,35 – 4,24 (m, 1H), 4,20 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 3,97 – 3,80 (m, 4H), 1,30 (s, 12H), 1,19 – 0,99 (m, 1H), 0,60 – 0,47 (m, 2H), 0,25 (dt, J = 5,7, 4,4 Hz, 2H). ^{31}P NMR (162 MHz, metanol-d_4) δ 3,81; LCMS: MS *m/z* = 629,20 [M+1].

Ví dụ 102: (2R,3R,4R,5R)-2-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-((((4-(tert-butyl)phenoxy)(((S)-1-(cyclopropylmethoxy)-1-oxopropan-2-yl)amino)phosphoryl)oxy)methyl)-2-cyanotetrahydrofuran-3,4-diyl diacetate



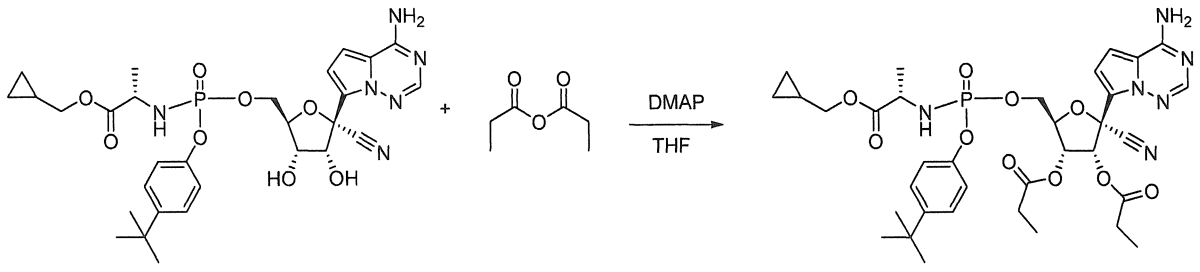
[00559] Hỗn hợp cyclopropylmethyl ((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-cyano-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yl)methoxy)(4-(tert-butyl)phenoxy)phosphoryl)-L-alaninate (15 mg, 0,022 mmol) và 4-(dimethylamino)pyridine (2,7 mg, 0,022 mmol) trong tetrahydrofuran (1 mL) được thêm anhyđrit axetic (7 mg, 0,044 mmol) ở nhiệt độ phòng. Sau 30 phút, hỗn hợp phản ứng được dập tắt bằng vài giọt nước. Phần cặn thô được tinh chế bằng HPLC điều chế (cột Gemini 5 um NX-C18 110A LC 100x30 mm, gradient acetonitrile 95% đến 0% trong nước) để thu được sản phẩm là các đồng phân đơn lẻ.

[00560] Dung môi rửa giải thứ nhất **Ví dụ 102a:** ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 7,86 (s, 1H), 7,41 – 7,27 (m, 2H), 7,09 (dd, J = 8,8, 1,4 Hz, 2H), 6,91 (s, 2H), 6,28 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 5,55 (dd, J = 6,0, 4,3 Hz, 1H), 4,64 (dt, J = 5,7, 2,8 Hz, 1H), 4,50 – 4,33 (m, 2H), 4,00 – 3,71 (m, 4H), 2,15 (d, J = 11,4 Hz, 7H), 1,30 (s, 11H), 1,20 (dd, J = 7,2, 1,2 Hz, 3H), 1,15 – 0,99 (m, 1H), 0,58 – 0,45 (m, 2H), 0,25 (dt, J = 6,0, 4,4 Hz, 2H); ^{31}P NMR (162 MHz, metanol-d_4) δ 3,73; LCMS: MS *m/z* = 713,30 [M+1].

[00561] Dung môi rửa giải thứ hai **Ví dụ 102b:** ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 7,87 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,40 – 7,23 (m, 2H), 7,08 (td, J = 9,4, 8,8, 1,3 Hz, 2H), 6,91 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 6,24 (dd, J = 36,7, 6,0 Hz, 1H), 5,55 (ddd, J = 6,1, 4,3, 2,0 Hz, 1H),

4,70 – 4,57 (m, 1H), 4,40 (ddtd, J = 17,5, 11,5, 6,1, 3,7 Hz, 2H), 3,99 – 3,75 (m, 3H), 2,15 (d, J = 14,2 Hz, 6H), 1,30 (d, J = 7,0 Hz, 12H), 1,10 (ddd, J = 7,8, 4,4, 3,0 Hz, 1H), 0,53 (dtd, J = 6,8, 5,5, 3,4 Hz, 2H), 0,26 (ddd, J = 6,1, 5,0, 2,7 Hz, 2H). ^{31}P NMR (162 MHz, metanol-d_4) δ 3,70; LCMS: MS *m/z* = 713,30 [M+1].

Ví dụ 103: (2R,3R,4R,5R)-2-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-((((4-(tert-butyl)phenoxy)(((S)-1-(cyclopropylmethoxy)-1-oxopropan-2-yl)amino)phosphoryl)oxy)methyl)-2-cyanotetrahydrofuran-3,4-diyl dipropionate



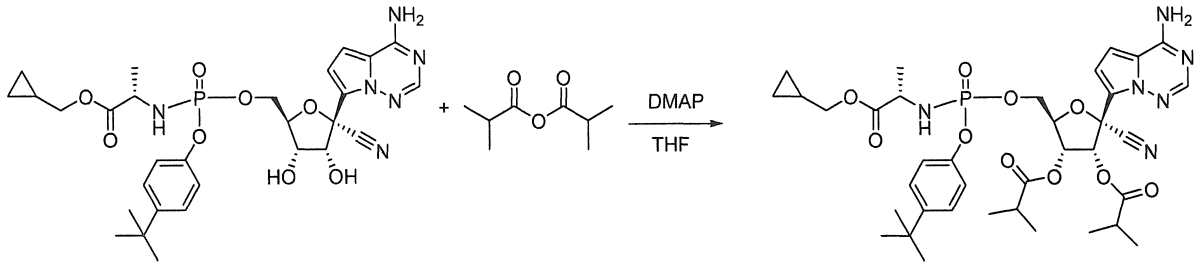
[00562] Hỗn hợp cyclopropylmethyl ((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-cyano-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yl)methoxy)(4-(tert-butyl)phenoxy)phosphoryl)-L-alaninate (15 mg, 0,022 mmol) và 4-(dimethylamino)pyridine (2,7 mg, 0,022 mmol) trong tetrahydrofuran (1 mL) được thêm anhyđrit propionic (7 mg, 0,044 mmol) ở nhiệt độ phòng. Sau 30 phút, hỗn hợp phản ứng được dập tắt bằng vài giọt nước. Phần cặn thô được tinh chế bằng HPLC điều chế (cột Gemini 5 um NX-C18 110A LC 100x30 mm, gradient acetonitrile 95% đến 0% trong nước) để thu được sản phẩm là các đồng phân riêng lẻ.

[00563] Dung môi rửa giải thứ nhất **Ví dụ 103a:** ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 7,87 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 7,35 – 7,23 (m, 2H), 7,14 – 7,02 (m, 2H), 6,97 – 6,85 (m, 2H), 6,19 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 5,57 (dd, J = 5,9, 4,1 Hz, 1H), 4,62 (qd, J = 3,9, 1,7 Hz, 1H), 4,40 (dddd, J = 17,4, 11,5, 6,1, 3,8 Hz, 2H), 4,03 – 3,76 (m, 3H), 2,55 – 2,35 (m, 4H), 1,34 – 1,26 (m, 12H), 1,18 (dt, J = 18,3, 7,5 Hz, 6H), 1,12 – 1,06 (m, 0H), 0,57 – 0,50 (m, 2H), 0,26 (t, J = 5,3 Hz, 2H); ^{31}P NMR (162 MHz, metanol-d_4) δ 3,75; LCMS: MS *m/z* = 755,20 [M+1].

[00564] Dung môi rửa giải thứ hai **Ví dụ 103b:** ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 7,87 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 7,35 – 7,23 (m, 2H), 7,14 – 7,02 (m, 2H), 6,97 – 6,85 (m, 2H), 6,19 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 5,57 (dd, J = 5,9, 4,1 Hz, 1H), 4,62 (qd, J = 3,9, 1,7 Hz, 1H), 4,40 (dddd, J = 17,4, 11,5, 6,1, 3,8 Hz, 2H), 4,03 – 3,76 (m, 3H), 2,55 – 2,35 (m, 4H),

1,34 – 1,26 (m, 12H), 1,18 (dt, J = 18,3, 7,5 Hz, 6H), 1,12 – 1,06 (m, 0H), 0,57 – 0,50 (m, 2H), 0,26 (t, J = 5,3 Hz, 2H). ^{31}P NMR (162 MHz, metanol-d_4) δ 3,68; LCMS: MS *m/z* = 755,20 [M+1].

Ví dụ 104: (2R,3R,4R,5R)-2-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-((((4-(tert-butyl)phenoxy)(((S)-1-(cyclopropylmethoxy)-1-oxopropan-2-yl)amino)phosphoryl)oxy)methyl)-2-cyanotetrahydrofuran-3,4-diyl bis(2-methylpropanoate)



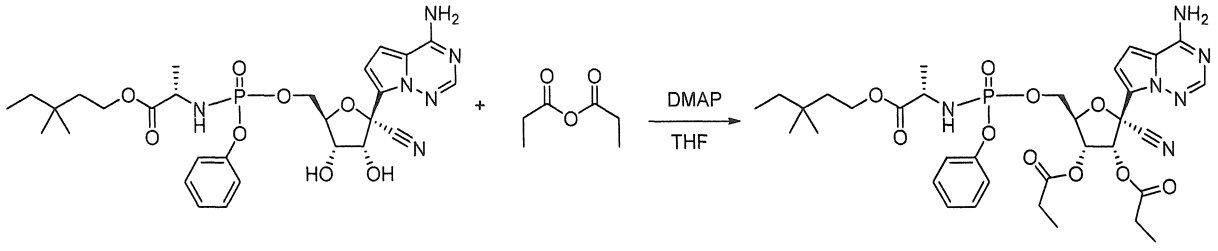
[00565] Hỗn hợp cyclopropylmethyl ((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-cyano-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yl)methoxy)(4-(tert-butyl)phenoxy)phosphoryl)-L-alaninate (15 mg, 0,022 mmol) và 4-(dimethylamino)pyridine (2,7 mg, 0,022 mmol) trong tetrahydrofuran (1 mL) được thêm anhyđrit isobutyric (7 mg, 0,044 mmol) ở nhiệt độ phòng. Sau 30 phút, hỗn hợp phản ứng được dập tắt bằng vài giọt nước. Phần cặn thô được tinh chế bằng HPLC điều chế (cột Gemini 5 um NX-C18 110A LC 100x30 mm, gradient acetonitrile 95% đến 0% trong nước) để thu được sản phẩm là các đồng phân riêng biệt.

[00566] Dung môi rửa giải thứ nhất **Ví dụ 104a:** ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d4) δ 7,87 (s, 1H), 7,38 – 7,29 (m, 2H), 7,14 – 7,04 (m, 2H), 6,96 – 6,83 (m, 2H), 6,28 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 5,56 (dd, J = 6,0, 3,8 Hz, 1H), 4,68 – 4,56 (m, 1H), 4,43 (qdd, J = 11,5, 5,6, 3,5 Hz, 2H), 4,01 – 3,73 (m, 4H), 2,65 (dp, J = 21,1, 7,0 Hz, 2H), 1,30 (s, 9H), 1,29 – 1,17 (m, 19H), 1,10 (ddd, J = 7,7, 4,7, 3,0 Hz, 1H), 0,60 – 0,45 (m, 2H), 0,26 (dt, J = 5,9, 4,4 Hz, 2H).^{31}P NMR (162 MHz, metanol-d_4) δ 3,68; LCMS: MS *m/z* = 769,3 [M+1].

[00567] Dung môi rửa giải thứ hai **Ví dụ 104b:** ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 7,87 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,40 – 7,21 (m, 2H), 7,09 (td, J = 9,2, 1,3 Hz, 2H), 6,96 – 6,80 (m, 2H), 6,22 (dd, J = 46,0, 6,0 Hz, 1H), 5,56 (dt, J = 5,9, 3,6 Hz, 1H), 4,62 (dqd, J = 7,5, 3,9, 2,1 Hz, 1H), 4,40 (qdd, J = 11,4, 6,0, 3,8 Hz, 2H), 4,02 – 3,79 (m, 3H), 2,82 –

2,53 (m, 2H), 1,34 – 1,21 (m, 19H), 1,19 (d, J = 7,0 Hz, 7H), 1,10 (td, J = 7,8, 3,8 Hz, 1H), 0,63 – 0,46 (m, 2H), 0,38 – 0,19 (m, 2H). ^{31}P NMR (162 MHz, metanol-d_4) δ 3,67; LCMS: MS *m/z* = 769,3 [M+1].

Ví dụ 105: (2R,3R,4R,5R)-2-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-2-cyano-5-((((((S)-1-((3,3-dimethylpentyl)oxy)-1-oxopropan-2-yl)amino)(phenoxy)phosphoryl)oxy)methyl)tetrahydrofuran-3,4-diyl dipropionate



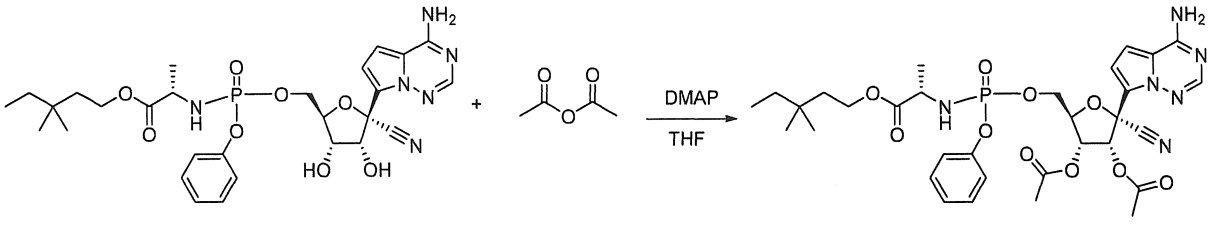
[00568] Hỗn hợp 3,3-dimethylpentyl ((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-cyano-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yl)methoxy)(phenoxy)phosphoryl)-L-alaninate, **Chất trung gian S4** (15 mg, 0,022 mmol) và 4-(dimethylamino)pyridine (2,7 mg, 0,022 mmol) trong tetrahydrofuran (1 mL) được thêm anhyđrit isobutyric (7 mg, 0,044 mmol) ở nhiệt độ phòng. Sau 30 phút, hỗn hợp phản ứng được dập tắt bằng vài giọt nước. Phần cặn thô được tinh chế bằng HPLC điều chế (cột Gemini 5 um NX-C18 110A LC 100x30 mm, gradient acetonitrile 95% đến 0% trong nước) để thu được sản phẩm là các đồng phân riêng lẻ.

[00569] Dung môi rửa giải thứ nhất **Ví dụ 105a:** ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 7,87 (s, 1H), 7,38 – 7,29 (m, 2H), 7,14 – 7,04 (m, 2H), 6,96 – 6,83 (m, 2H), 6,28 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 5,56 (dd, J = 6,0, 3,8 Hz, 1H), 4,68 – 4,56 (m, 1H), 4,43 (qdd, J = 11,5, 5,6, 3,5 Hz, 2H), 4,01 – 3,73 (m, 4H), 2,65 (dp, J = 21,1, 7,0 Hz, 2H), 1,30 (s, 9H), 1,29 – 1,17 (m, 19H), 1,10 (ddd, J = 7,7, 4,7, 3,0 Hz, 1H), 0,60 – 0,45 (m, 2H), 0,26 (dt, J = 5,9, 4,4 Hz, 2H). ^{31}P NMR (162 MHz, metanol-d_4) δ 3,66; LCMS: MS *m/z* = 729,30 [M+1].

[00570] Dung môi rửa giải thứ hai **Ví dụ 105b:** ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 7,86 (s, 1H), 7,28 (dd, J = 8,8, 7,1 Hz, 2H), 7,23 – 7,09 (m, 3H), 6,91 – 6,79 (m, 2H), 6,22 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 5,58 (dd, J = 5,8, 4,0 Hz, 1H), 4,69 – 4,57 (m, 1H), 4,53 – 4,31

(m, 2H), 4,12 (qt, J = 10,8, 7,5 Hz, 2H), 3,87 (dq, J = 9,9, 7,2 Hz, 1H), 2,55 – 2,33 (m, 5H), 1,51 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 1,37 – 1,09 (m, 13H), 0,93 – 0,78 (m, 10H); ^{31}P NMR (162 MHz, metanol-d_4) δ 3,53; LCMS: MS *m/z* = 729,30 [M+1].

Ví dụ 106: (2R,3R,4R,5R)-2-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-2-cyano-5-((((((S)-1-((3,3-dimethylpentyl)oxy)-1-oxopropan-2-yl)amino)(phenoxy)phosphoryl)oxy)methyl)tetrahydrofuran-3,4-diyl diacetate



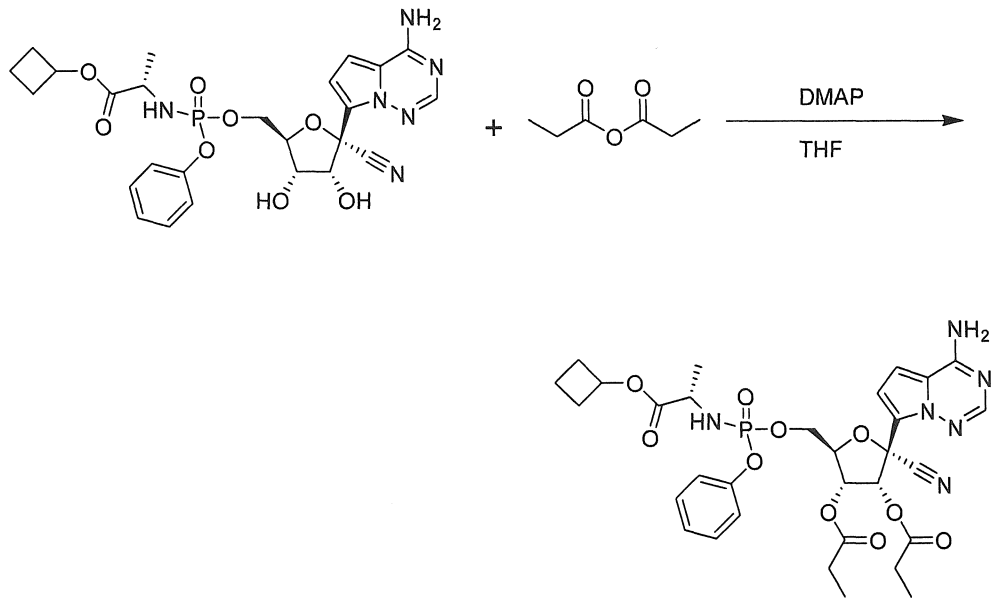
[00571] Hỗn hợp 3,3-dimethylpentyl ((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-cyano-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yl)methoxy)(phenoxy)phosphoryl)-L-alaninate, **Chất trung gian S4** (15 mg, 0,022 mmol) và 4-(dimethylamino)pyridine (2,7 mg, 0,022 mmol) trong tetrahydrofuran (1 mL) được thêm anhyđrit axetic (7 mg, 0,044 mmol) ở nhiệt độ phòng. Sau 30 phút, hỗn hợp phản ứng được dập tắt bằng vài giọt nước. Phần cặn thô được tinh chế bằng HPLC điều chế (cột Gemini 5 um NX-C18 110A LC 100x30 mm, gradient acetonitrile 95% đến 0% trong nước) để thu được sản phẩm là các đồng phân riêng lẻ.

[00572] Dung môi rửa giải thứ nhất **Ví dụ 106a:** ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 7,86 (s, 1H), 7,39 – 7,27 (m, 2H), 7,24 – 7,14 (m, 3H), 6,97 – 6,87 (m, 2H), 6,30 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 5,57 (dd, J = 6,0, 4,3 Hz, 1H), 4,65 (qd, J = 3,5, 1,9 Hz, 1H), 4,54 – 4,32 (m, 2H), 4,16 – 4,01 (m, 2H), 3,80 (dq, J = 9,2, 7,1 Hz, 1H), 2,15 (d, J = 12,2 Hz, 6H), 1,55 – 1,43 (m, 2H), 1,24 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 1,19 (dd, J = 7,2, 1,2 Hz, 3H), 0,86 (s, 6H), 0,82 (t, J = 7,5 Hz, 3H); ^{31}P NMR (162 MHz, metanol-d_4) δ 3,64; LCMS: MS *m/z* = 701,30 [M+1].

[00573] Dung môi rửa giải thứ hai **Ví dụ 106b:** ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 7,87 (s, 1H), 7,37 – 7,22 (m, 2H), 7,24 – 7,10 (m, 3H), 6,86 (s, 2H), 6,20 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 5,55 (dd, J = 5,9, 4,3 Hz, 1H), 4,63 (qd, J = 4,0, 1,7 Hz, 1H), 4,40 (qdd, J = 11,5, 6,0, 3,9 Hz, 2H), 4,21 – 4,01 (m, 2H), 3,87 (dq, J = 10,1, 7,1 Hz, 1H), 2,24 – 2,08 (m,

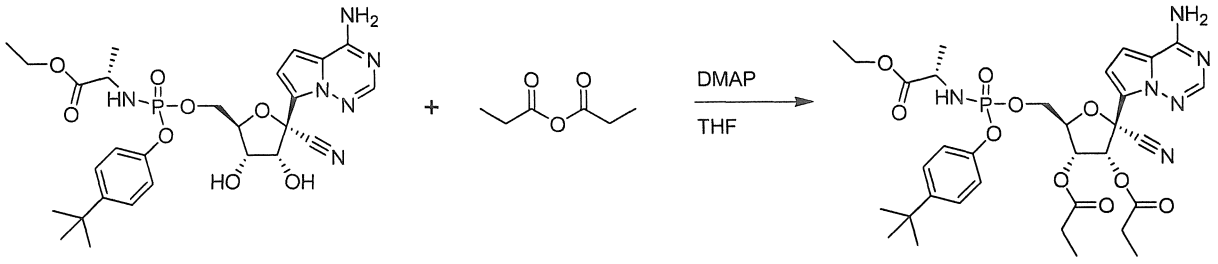
6H), 1,51 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 1,34 – 1,18 (m, 6H), 0,88 (s, 6H), 0,87 – 0,80 (m, 4H). ^{31}P NMR (162 MHz, metanol-d_4) δ 3,54; LCMS: MS *m/z* = 701,30 [M+1].

Ví dụ 107: (2R,3R,4R,5R)-2-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-2-cyano-5-((((((S)-1-cyclobutoxy-1-oxopropan-2-yl)amino)(phenoxy)phosphoryl)oxy)methyl)tetrahydrofuran-3,4-diyl dipropionate



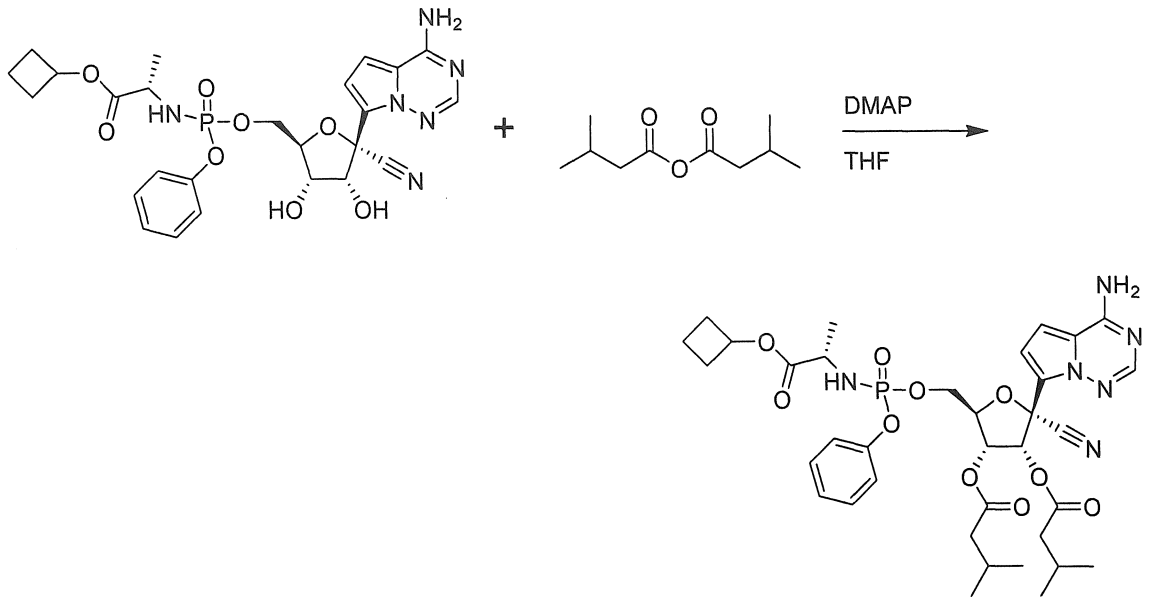
[00574] Hỗn hợp cyclobutyl ((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-cyano-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yl)methoxy)(phenoxy)phosphoryl)-L-alaninate (15 mg, 0,022 mmol) và 4-(dimethylamino)pyridine (2,7 mg, 0,022 mmol) trong tetrahydrofuran (1 mL) được thêm anhyđrit proprionoic (7 mg, 0,044 mmol) ở nhiệt độ phòng. Sau 30 phút, hỗn hợp phản ứng được dập tắt bằng vài giọt nước. Phần cặn thô được tinh chế bằng HPLC điều chế (cột Gemini 5 um NX-C18 110A LC 100x30 mm, gradient acetonitrile 95% đến 0% trong nước) để thu được sản phẩm là hỗn hợp đồng phân. Hỗn hợp chất đồng phân lập thể: ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d_4) δ 7,87 (s, 0,5H), 7,87 (s, 0,5H), 7,37 – 7,26 (m, 2H), 7,23 – 7,14 (m, 3H), 6,92 (s, 1H), 6,89 – 6,83 (m, 1H), 6,32 (d, *J* = 5,9 Hz, 0,5H), 6,23 (d, *J* = 5,9 Hz, 0,5H), 5,62 – 5,57 (m, 1H), 4,92 – 4,86 (m, 1H), 4,69 – 4,59 (m, 1H), 4,51 – 4,33 (m, 2H), 3,91 – 3,72 (m, 1H), 2,55 – 2,39 (m, 4H), 2,35 – 2,24 (m, 2H), 2,10 – 1,97 (m, 2H), 1,85 – 1,73 (m, 1H), 1,71 – 1,59 (m, 1H), 1,23 – 1,13 (m, 9H). ^{31}P NMR (162 MHz, Metanol-d_4) δ 3,76 – 3,48 (m). LCMS: MS *m/z* = 685,7, 685,7 [M+1], t_R = 0,97, 0,98 phút.

Ví dụ 108: (2R,3R,4R,5R)-2-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-((((4-(tert-butyl)phenoxy)(((S)-1-ethoxy-1-oxopropan-2-yl)amino)phosphoryl)oxy)methyl)-2-cyanotetrahydrofuran-3,4-diyl dipropionate



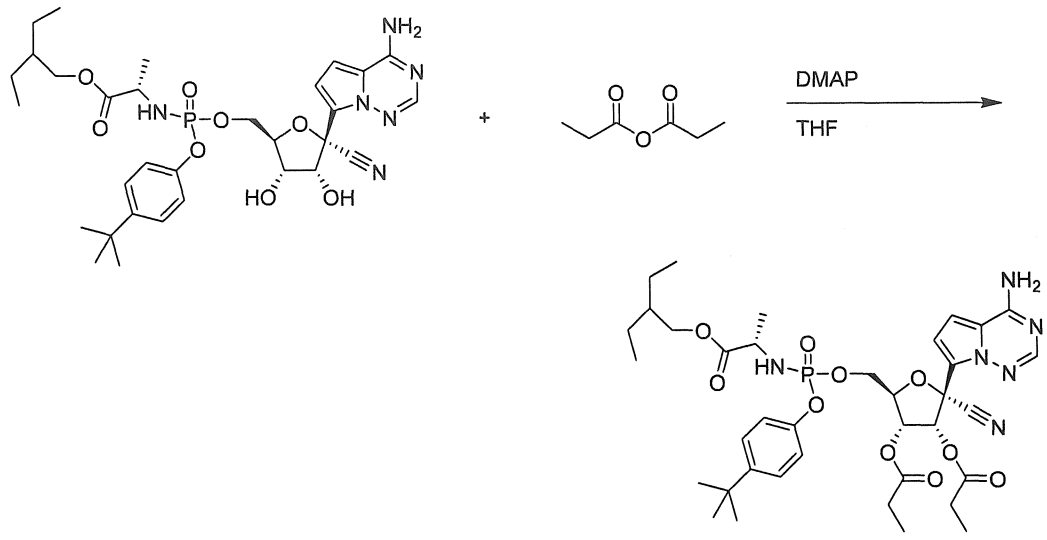
[00575] Ví dụ 108 được tạo ra theo cách tương tự như Ví dụ 107, ngoại trừ ethyl ((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-cyano-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yl)methoxy)(4-(tert-butyl)phenoxy)phosphoryl)-L-alaninate được sử dụng thay cho cyclobutyl ((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-cyano-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yl)methoxy)(phenoxy)phosphoryl)-L-alaninate. Hỗn hợp chất đồng phân lập thể: ^{1}H NMR ((400 MHz, Methanol-d4) δ 7,88 (s, 0,5H), 7,87 (s, 0,5H), 7,38 – 7,32 (m, 1H), 7,31 – 7,26 (m, 1H), 7,12 – 7,05 (m, 2H), 6,95 – 6,88 (m, 2H), 6,29 (d, J = 6,0 Hz, 0,5H), 6,19 (d, J = 5,9 Hz, 0,5H), 5,61 – 5,56 (m, 1H), 4,68 – 4,60 (m, 1H), 4,49 – 4,34 (m, 2H), 4,17 – 4,04 (m, 2H), 3,92 – 3,83 (m, 0,5H), 3,81 – 3,72 (m, 0,5H), 2,52 – 2,38 (m, 4H), 1,34 – 1,12 (m, 21H). 31P NMR (162 MHz, Metanol-d4) δ 3,86 – 3,58 (m). LCMS: MS m/z = 715,8, 715,8 [M+1], tR = 1,04, 1,05 phút.

Ví dụ 109: (2R,3R,4R,5R)-2-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-2-cyano-5-((((((S)-1-cyclobutoxy-1-oxopropan-2-yl)amino)(phenoxy)phosphoryl)oxy)methyl)tetrahydrofuran-3,4-diyl bis(3-methylbutanoate)



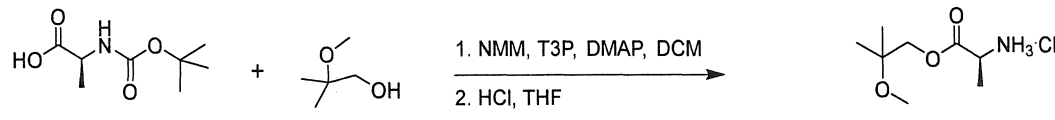
[00576] Ví dụ 109 được tạo ra theo cách tương tự như Ví dụ 107, ngoại trừ anhyđrit 3-methyl butanoic được sử dụng thay cho anhyđrit proprionoic. Hỗn hợp chất đồng phân lập thể: ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 7,88 (s, 0,5H), 7,87 (s, 0,5H), 7,36 - 7,26 (m, 2H), 7,22 – 7,15 (m, 3H), 6,93 – 6,90 (m, 1H), 6,88 – 6,84 (m, 1H), 6,37 (d, J = 5,9 Hz, 0,5H), 6,28 (d, J = 5,9 Hz, 0,5H), 5,62 - 5,56 (m, 1H), 4,92 – 4,88 (m, 1H), 4,66 – 4,58 (m, 1H), 4,51 – 4,34 (m, 2H), 3,90 – 3,74 (m, 1H), 2,36 – 1,97 (m, 10H), 1,84 – 1,73 (m, 1H), 1,70 – 1,58 (m, 1H), 1,31 – 1,27 (m, 1,5H), 1,21 – 1,17 (m, 1,5H), 1,05 – 0,99 (m, 6H), 0,97 – 0,92 (m, 6H). 31P NMR (162 MHz, Metanol-d4) δ 3,74 – 3,45 (m). LCMS: MS m/z = 741,8, 741,8 [M+1], tR = 1,11, 1,12 phút.

Ví dụ 110: (2R,3R,4R,5R)-2-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-((((4-(tert-butyl)phenoxy)(((S)-1-(2-ethylbutoxy)-1-oxopropan-2-yl)amino)phosphoryl)oxy)methyl)-2-cyanotetrahydrofuran-3,4-diyl dipropionate



[00577] Ví dụ 110 được tạo ra theo cách tương tự như Ví dụ 107, ngoại trừ 2-ethylbutyl ((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-cyano-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yl)methoxy)(4-(tert-butyl)phenoxy)phosphoryl)-L-alaninate được sử dụng thay cho cyclobutyl ((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-cyano-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yl)methoxy)(phenoxy)phosphoryl)-L-alaninate. Hỗn hợp chất đồng phân lập thể: ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 7,88 (s, 0,5H), 7,87 (s, 0,5H), 7,36 – 7,33 (m, 1H), 7,31 – 7,27 (m, 1H), 7,12 – 7,05 (m, 2H), 6,94 – 6,87 (m, 2H), 6,29 (d, J = 5,9 Hz, 0,5H), 6,18 (d, J = 5,9 Hz, 0,5H), 5,61 – 5,55 (m, 1H), 4,67 – 4,59 (m, 1H), 4,48 – 4,33 (m, 2H), 4,11 – 3,78 (m, 3H), 2,52 – 2,39 (m, 4H), 1,55 – 1,44 (m, 1H), 1,41 – 1,27 (m, 15H), 1,23 – 1,13 (m, 7H), 0,93 – 0,86 (m, 6H). 31P NMR (162 MHz, Metanol-d4) δ 3,81 – 3,55 (m). LCMS: MS m/z = 771,7, 771,7 [M+1], tR = 1,18, 1,20 phút.

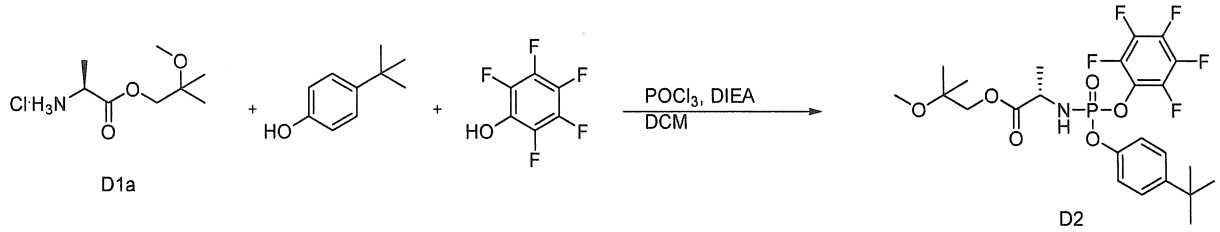
<u>Chất trung gian D1a: 2-methoxy-2-methylpropyl (tert-butoxycarbonyl)-L-alaninate</u> hyđroclorua



[00578] Dung dịch (tert-butoxycarbonyl)-L-alanine (2,54 g, 24,0 mmol) và 2-methyl, 2-methoxy-1-propanol (2,24 g, 22 mmol) trong DCM (50 mL) ở 0°C trong môi trường argon được thêm NMM (7,19 mL, 65,4 mmol). Sau 10 phút, DMAP (53 mg, 0,44 mmol) và T3P (15,6 mL, 26 mmol, 50% trong EtOAc) được thêm vào. Phản ứng

được để nóng đến nhiệt độ phòng và được khuấy trong 2 giờ. Phản ứng được rửa bằng nước (30 mL), dung dịch axit xitric chứa nước 10% (2 x 30 mL), dung dịch $NaHCO_3$ chứa nước bão hòa, sau đó là nước muối. Các chất hữu cơ được nạp vào 40 g gel silica và được rửa bằng hỗn hợp điclometan:ethylacetate theo tỷ lệ 3:1. Phần cặn được đưa vào hỗn hợp THF:HCl đậm đặc theo tỷ lệ 4:1. Sau 30 phút, phản ứng được cô đặc để thu được chất trung gian D1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,66 (s, 3H), 4,17 – 4,07 (m, 2H), 4,00 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 3,12 (s, 3H), 1,44 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,16 – 1,10 (m, 6H).

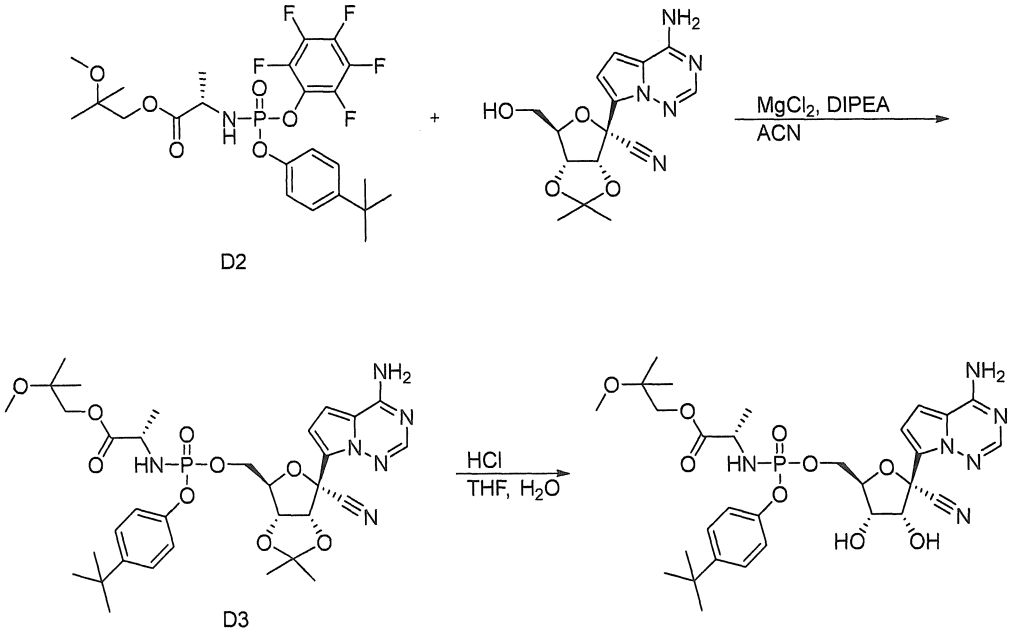
<u>Chất trung gian D2: 2-methoxy-2-methylpropyl ((4-(tert-butyl)phenoxy)(perfluorophenoxy)phosphoryl)-L-alaninate</u>



[00579] Dung dịch phốt pho (V) oxyclorua (5,00 g, 32,6 mmol) trong điclometan (80 mL) trong môi trường argon được thêm 4-*tert*-butylphenol (4,90 g, 32,6 mmol) ở -78°C. *N,N* -diisopropylethylamine (5,68 mL, 32,6 mmol) được thêm vào từ từ trong 5 phút. Sau 15 phút, phản ứng được để nóng đến 0°C. Sau 15 phút, phản ứng được làm nguội đến -78°C. **D1a** (6,84 g, 32,6 mmol) được thêm. *N,N* -diisopropylethylamine (11,4 mL, 65,2 mmol) được thêm vào từ từ trong 5 phút. Sau 30 phút, 2,3,4,5,6-pentafluorophenol (6,0 g, 32,6 mmol) được thêm vào. *N,N* -diisopropylethylamine (5,68 mL, 32,6 mmol) được thêm vào từ từ trong 5 phút. Sau 15 phút, phản ứng được để nóng đến nhiệt độ phòng. Sau 30 phút, phản ứng được axit hóa bằng axit axetic (5 mL). Phản ứng được rửa bằng nước (50 mL). Các chất hữu cơ được làm khô bằng natri sulfate, lọc và cô đặc. Sản phẩm được tinh chế bằng sắc ký trên gel silica (ethyl acetate 0-20% trong hexane) để thu được chất trung gian **D2**. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,44 – 7,38 (m, 2H), 7,20 – 7,11 (m, 2H), 6,97 – 6,87 (m, 1H), 4,06 – 3,87 (m, 3H), 3,09 (s, 3H), 1,36 – 1,29 (m, 3H), 1,30 – 1,24 (m, 9H), 1,09 (s, 6H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -153,99 – -154,53 (m, 2F), -160,66 – -161,08 (m, 1F), -163,49

– -163,83 (m, 2F). ^{31}P NMR (162 MHz, DMSO-d_6) δ 0,85 – 0,45 (m). LCMS: MS m/z = 554,7 [M+1], tR = 1,21 phút.

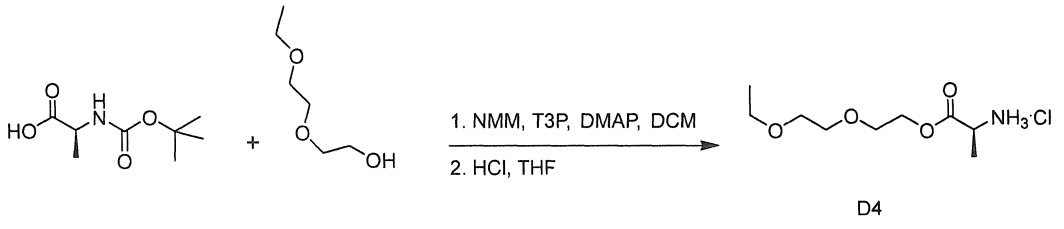
Ví dụ 111: 2-methoxy-2-methylpropyl ((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-cyano-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yl)methoxy)(4-(tert-butyl)phenoxy)phosphoryl)-L-alaninate



[00580] Hỗn dịch D2, 0,366 g, 0,664 mmol), (3aR,4R,6R,6aR)-4-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-6-(hydroxymethyl)-2,2-dimethyltetrahydrofuro[3,4-d][1,3]dioxole-4-carbonitrile (Được điều chế theo WO2017049060, 0,200 g, 0,604 mmol) và magie clorua (0,058 g, 0,604 mmol) trong axetonitril (6 mL) trong môi trường argon được thêm N,N-diisopropylethylamine (0,263 mL, 1,51 mmol) ở 0°C. Sau 10 phút, phản ứng được đun nóng đến 50°C. Sau 2 giờ, phản ứng được để nguội đến nhiệt độ phòng, pha loãng bằng etyl axetat và các chất hữu cơ được rửa bằng nước, sấy khô qua natri sunfat, được lọc và cô đặc để thu được chất trung gian D3 (LCMS: MS *m/z* = 701,8 và 701,8 [M+1], t_R = 1,01 và 1,03 phút; Hệ thống LC: Agilent 1260 Infinity II HPLC; Hệ thống MS: G6124B Single Quad; Cột: Kinetix 2,6 u C18 100A, 50 mm x 2,1 mm; Dung môi: axetonitril với axit axetic 0,1%, nước với axit axetic 0,1%; Gradien: 0-1,00 phút acetonitrile 10% -100%, 1,00-1,35 phút acetonitrile 100%, 1,35-1,36 phút acetonitrile 100-10% ở 2 µL/phút). Chất trung gian D3 được đưa vào trong tetrahydrofuran (2 mL) và axit hydrochloric đậm đặc (11,7 M,

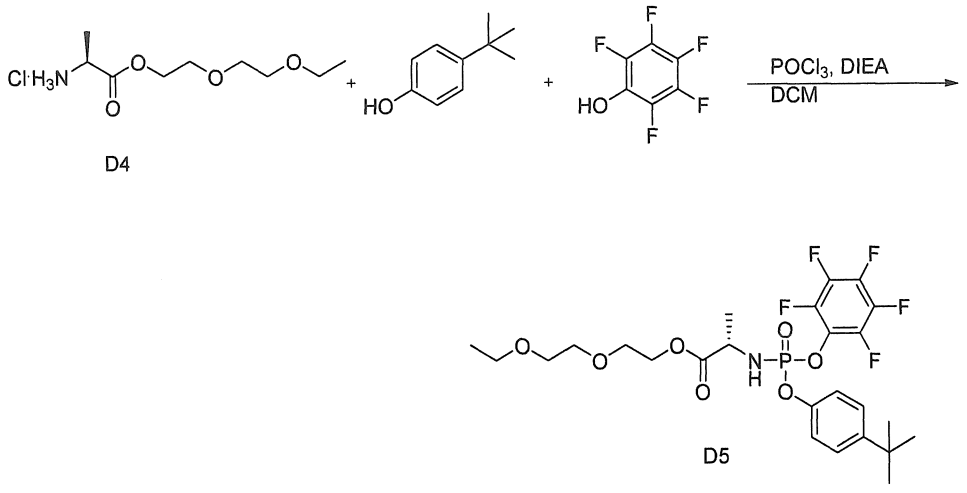
0,400 mL, 4,66 mmol) được thêm. Sau 2 giờ, phản ứng được pha loãng với ethyl acetate và trung hòa bằng dung dịch natri bicacbonat chứa nước bão hòa. Các lớp được tách ra, và các chất hữu cơ được rửa bằng nước, dung dịch natri clorua chứa nước bão hòa, sấy khô trên natri sunfat, được lọc và cô đặc. Sản phẩm được tinh chế bằng sắc ký HPLC (acetonitrile 0-100% trong nước) để thu được hợp chất mong muốn theo đề mục. Hỗn hợp chất đồng phân lập thể: ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 7,89 (s, 0,5H), 7,87 (s, 0,5H), 7,35 – 7,28 (m, 2H), 7,13 – 7,09 (m, 1H), 7,08 – 7,04 (m, 1H), 6,98 – 6,91 (m, 2H), 4,82 – 4,78 (m, 1H), 4,48 – 4,27 (m, 3H), 4,21 – 4,14 (m, 1H), 4,07 – 4,03 (m, 1H), 4,01 – 3,89 (m, 2H), 3,22 – 3,19 (m, 3H), 1,35 – 1,26 (m, 12H), 1,19 – 1,15 (m, 6H). 31P NMR (162 MHz, Metanol-d4) δ 3,81 – 3,59 (m). LCMS: MS m/z = 661,9, 661,9 [M+1], tR = 0,87, 0,88 phút.

<u>Chất trung gian D4: 2-(2-ethoxyethoxy)ethyl L-alaninate</u> hydroclorua



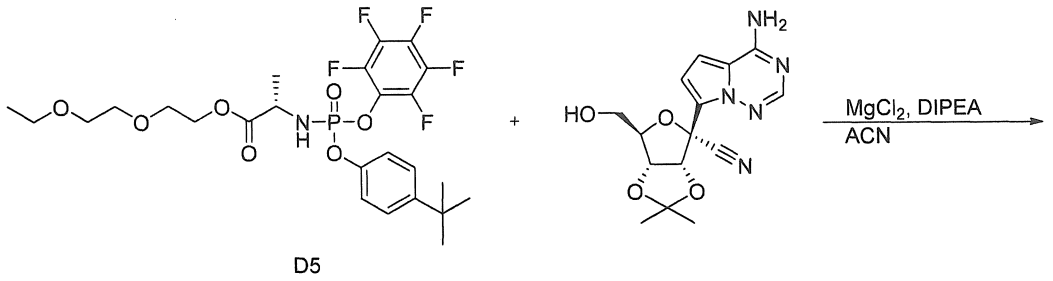
[00581] Chất trung gian D4 được tạo ra theo cách tương tự như chất trung gian D1, ngoại trừ 2-(2-ethoxyethoxy)ethyl alcohol được sử dụng thay cho 2-methyl, 2-methoxy-propanol. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,66 (s, 3H), 4,36 – 4,28 (m, 1H), 4,27 – 4,20 (m, 1H), 4,10 – 4,00 (m, 1H), 3,65 (t, J = 4,7 Hz, 2H), 3,56 – 3,52 (m, 2H), 3,49 – 3,39 (m, 4H), 1,43 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,10 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

<u>Chất trung gian D5: 2-(2-ethoxyethoxy)ethyl ((4-(tert-butyl)phenoxy)(perfluorophenoxy)phosphoryl)-L-alaninate</u>

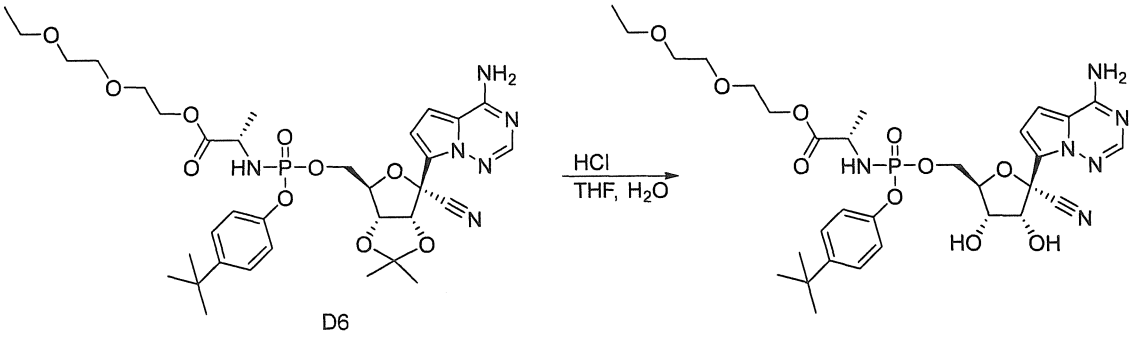


[00582] Chất trung gian D5 được tạo ra theo cách tương tự như chất trung gian D2, ngoại trừ chất trung gian D4 được sử dụng thay cho chất trung gian D1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,45 – 7,40 (m, 2H), 7,21 – 7,10 (m, 2H), 6,96 – 6,86 (m, 1H), 4,22 – 4,08 (m, 2H), 4,05 – 3,93 (m, 1H), 3,60 – 3,56 (m, 2H), 3,52 – 3,48 (m, 2H), 3,46 – 3,36 (m, 4H), 1,32 – 1,29 (m, 3H), 1,28 – 1,25 (m, 9H), 1,08 (t, J = 7,0 Hz, 3H). ^{31}P NMR (162 MHz, DMSO-d_6) δ 2,72 – -4,57 (m). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -154,10 – -154,35 (m, 2F), -160,70 – -161,09 (m, 1F), -163,50 – -163,90 (m, 2F). LCMS: MS m/z = 584,4 [M+1], tR = 1,19 phút.

<u>Ví dụ 112: 2-(2-ethoxyethoxy)ethyl ((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-cyano-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yl)methoxy)(4-(tert-butyl)phenoxy)phosphoryl)-L-alaninate</u>



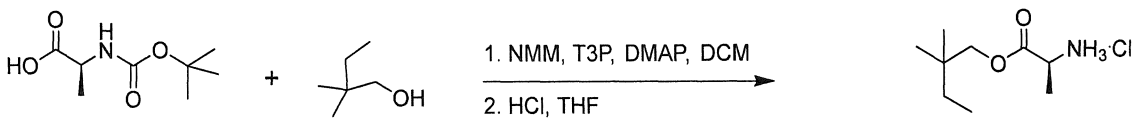
D5



D6

[00583] Hợp chất 112 được tạo ra theo cách tương tự như hợp chất 111, ngoại trừ chất trung gian D5 được sử dụng thay cho chất trung gian D2. Chất trung gian D6: 2-(2-ethoxyethoxy)ethyl ((((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-6-cyano-2,2-dimethyltetrahydrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-yl)methoxy)(4-(tert-butyl)phenoxy)phosphoryl)-L-alaninate. LCMS: MS m/z = 731,4,8, 731,4 [M+1], tR = 0,98, 1,00 phút. **Hợp chất 112:** Hỗn hợp chất đồng phân lập thể: ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 7,89 (s, 0,5H), 7,88 (s, 0,5H), 7,35 – 7,29 (m, 2H), 7,14 – 7,05 (m, 2H), 6,99 – 6,90 (m, 2H), 4,84 – 4,78 (m, 1H), 4,66 (s, 1H), 4,47 – 4,15 (m, 5H), 3,92 – 3,81 (m, 1H), 3,71 – 3,47 (m, 8H), 1,33 – 1,22 (m, 12H), 1,20 – 1,15 (m, 3H). 31P NMR (162 MHz, Metanol-d4) δ 3,97 – 3,59 (m). LCMS: MS m/z = 691,8, 691,8 [M+1], tR = 0,85, 0,86 phút.

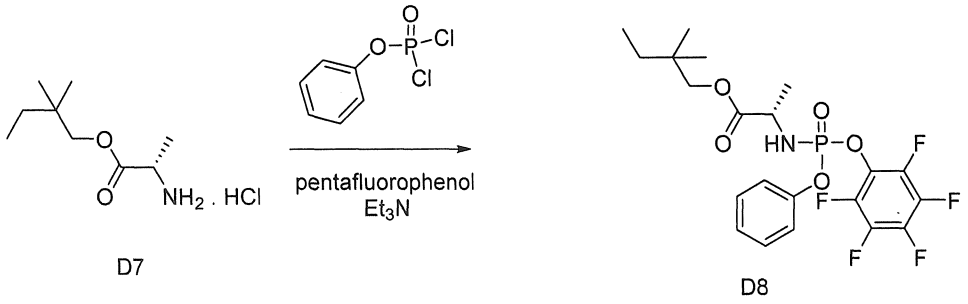
<u>Chất trung gian D7: 2,2-dimethylbutyl L-alaninate</u> hyđroclorua



[00584] Chất trung gian D7 được tạo ra theo cách tương tự như chất trung gian D1, ngoại trừ 2,2-dimehtylbutanol được sử dụng thay cho 2-methyl, 2-methoxy-1-propanol.

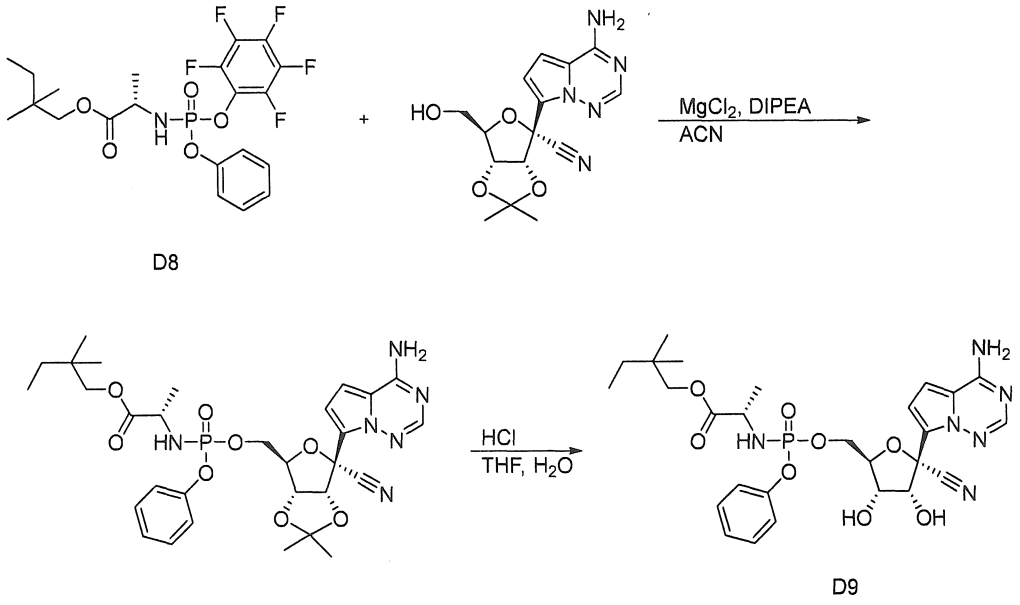
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,51 (s, 3H), 4,12 (q, J = 7,2 Hz, 1H), 3,96 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 3,83 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 1,44 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,29 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 0,88 (s, 6H), 0,81 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

Chất trung gian D8: 2,2-dimethylbutyl ((perfluorophenoxy)(phenoxy)phosphoryl)-L-alaninate



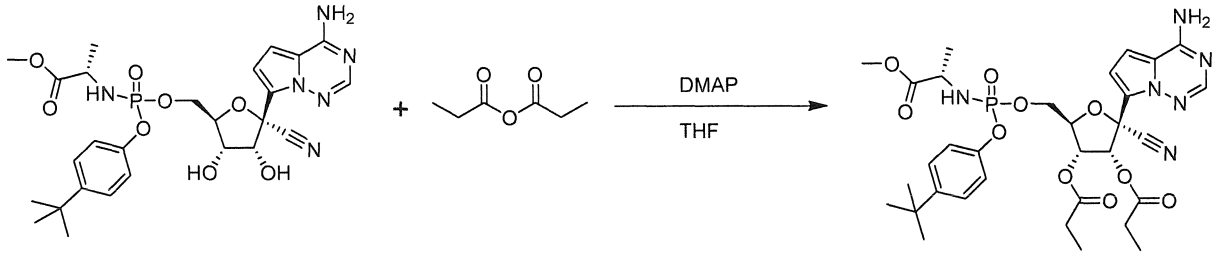
[00585] Chất trung gian D7 (18,3 g, 59,93 mmol) được hòa tan trong dichloromethane (100 mL) và phenyl dichlorophosphate (9,81 mL, 65,92 mmol), sau đó là triethylamine (18,28 mL, 131,84 mmol) được thêm theo trình tự ở 0°C. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến 0°C và pentaflophenol (11,03 g, 59,93 mmol), sau đó là trietylamin (10,80 mL, 78,05 mmol) được thêm lần lượt và hỗn hợp thu được sau đó được để nóng về nhiệt độ phòng. Sau 3 giờ, hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến 0°C và chất rắn được lọc ra, dịch lọc được rửa bằng dung dịch amoniac clorua bão hòa trong nước (100 mL), nước (100 mL) và nước muối (50 mL). Các chất hữu cơ được sấy khô qua natri sulfat và lọc qua lớp gel silica dày 3 cm, rửa bằng hỗn hợp etyl axetat và diclometan tỉ lệ 1:1 (100 mL). Các chất hữu cơ kết hợp được cô đặc lại dưới áp suất giảm. Sản phẩm được tinh chế bằng sắc ký trên gel silica (EtOAc 0-20% trong Hex) để thu được hợp chất mong muốn theo đề mục **Chất trung gian D8**. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,45 – 7,40 (m, 2H), 7,28 – 7,20 (m, 3H), 6,98 – 6,90 (m, 1H), 4,08 – 3,98 (m, 1H), 3,84 – 3,72 (m, 2H), 1,35 – 1,29 (m, 3H), 1,28 – 1,21 (m, 2H), 0,83 (s, 6H), 0,76 (t, J = 7,5 Hz, 3H). ^{31}P NMR (162 MHz, DMSO-d_6) δ 0,65 – 0,34 (m). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -154,02 – -154,46 (m, 2F), -160,59 – -160,88 (m, 1F), -163,39 – -163,85 (m, 2F). LCMS: MS m/z = 496,6 [M+1], tR = 1,22 phút.

Chất trung gian D9: 2,2-dimethylbutyl ((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-cyano-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yl)methoxy)(phenoxy)phosphoryl)-L-alaninate



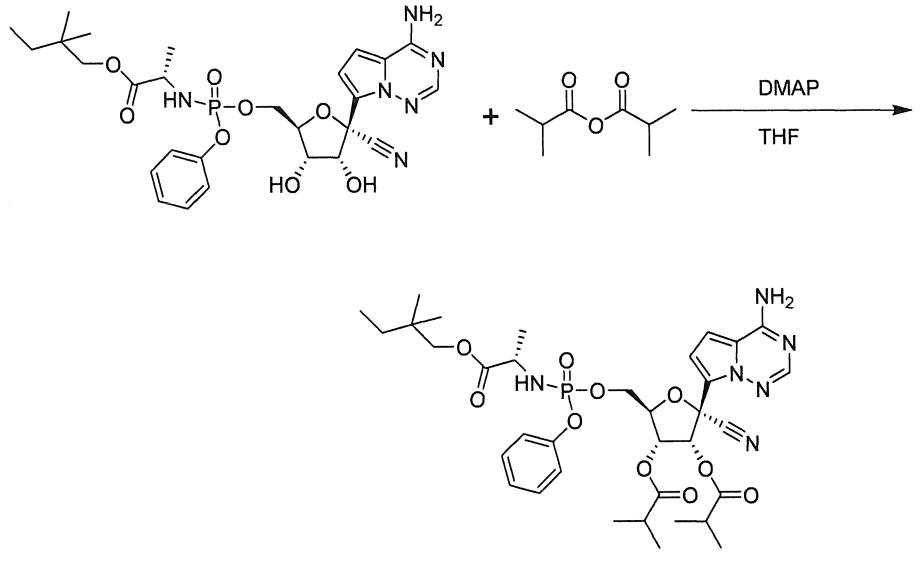
[00586] Chất trung gian D9 được tạo ra theo cách tương tự như hợp chất 130, ngoại trừ chất trung gian D8 được sử dụng thay cho chất trung gian D2. Chất trung gian D9: LCMS: MS m/z = 643,4, 643,4 [M+1], tR = 1,00, 1,02 phút. Hỗn hợp đồng phân lập thể: ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 7,88 (s, 0,5H), 7,87 (s, 0,5H), 7,35 – 7,27 (m, 2H), 7,23 – 7,14 (m, 3H), 6,95 – 6,89 (m, 2H), 4,82 – 4,79 (m, 1H), 4,48 – 4,27 (m, 3H), 4,23 – 4,16 (m, 1H), 3,98 – 3,84 (m, 2H), 3,81 – 3,70 (m, 1H), 1,36 – 1,25 (m, 5H), 0,91 – 0,78 (m, 9H). 31P NMR (162 MHz, Metanol-d4) δ 3,90 – 3,57 (m). LCMS: MS m/z = 603,9, 603,9 [M+1], tR = 0,85, 0,87 phút.

Ví dụ 113: (2R,3R,4R,5R)-2-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-((((4-(tert-butyl)phenoxy)(((S)-1-methoxy-1-oxopropan-2-yl)amino)phosphoryl)oxy)methyl)-2-cyanotetrahydrofuran-3,4-diyl dipropionate



[00587] Hợp chất 113 được tạo ra theo cách tương tự như hợp chất 107, ngoại trừ Hợp chất 15 được sử dụng thay cho cyclobutyl ((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-cyano-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yl)methoxy)(phenoxy)phosphoryl)-L-alaninate. Hỗn hợp chất đồng phân lập thể: ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 7,88 (s, 0,5H), 7,86 (s, 0,5H), 7,38 – 7,33 (m, 1H), 7,31 – 7,27 (m, 1H), 7,13 – 7,05 (m, 2H), 6,95 – 6,87 (m, 2H), 6,30 (d, J = 6,0 Hz, 0,5H), 6,19 (d, J = 5,9 Hz, 0,5H), 5,62 - 5,57 (m, 1H), 4,69 – 4,62 (m, 1H), 4,49 – 4,32 (m, 2H), 3,93 – 3,84 (m, 0,5H), 3,82 – 3,72 (m, 0,5H), 3,68 – 3,63 (m, 3H), 2,54 – 2,39 (m, 4H), 1,35-1,10 (m, 18H). 31P NMR (162 MHz, Metanol-d4) δ 3,78 – 3,56 (m). LCMS: MS m/z = 701,8, 701,8 [M+1], tR = 1,02, 1,03 phút.

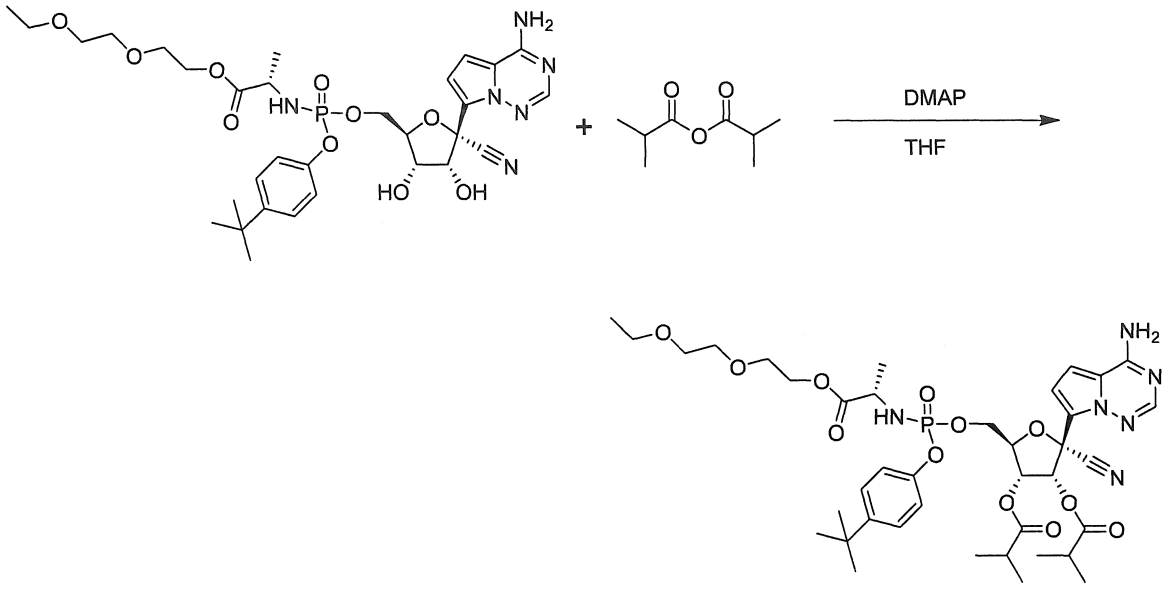
Ví dụ 114: (2R,3R,4R,5R)-2-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-2-cyano-5-((((((S)-1-(2,2-dimethylbutoxy)-1-oxopropan-2-yl)amino)(phenoxy)phosphoryl)oxy)methyl)tetrahydrofuran-3,4-diyl bis(2-methylpropanoate)



[00588] Ví dụ 114 được tạo ra theo cách tương tự như Ví dụ 107, ngoại trừ **Chất trung gian D9** được sử dụng thay cho cyclobutyl ((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-cyano-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yl)methoxy)(phenoxy)phosphoryl)-L-alaninate và anhyđrit 2-methylproprionic được sử dụng thay cho anhyđrit proprionic. Hỗn hợp chất đồng phân lập thể: ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 7,87 (s, 1H), 7,36 – 7,25 (m, 2H), 7,21 – 7,13 (m, 3H), 6,92 – 6,89 (m,

1H), 6,86 (d, J = 4,6 Hz, 0,5H), 6,83 (d, J = 4,7 Hz, 0,5H), 6,29 (d, J = 5,9 Hz, 0,5H), 6,20 (d, J = 5,9 Hz, 0,5H), 5,60 – 5,54 (m, 1H), 4,67 – 4,58 (m, 1H), 4,51 – 4,37 (m, 2H), 3,99 – 3,83 (m, 2H), 3,80 – 3,74 (m, 1H), 2,74 – 2,59 (m, 2H), 1,35 – 1,15 (m, 17H), 0,89 – 0,80 (m, 9H). 31P NMR (162 MHz, Metanol-d4) δ 3,79 – 3,38 (m). LCMS: MS m/z = 743,7, 743,7 [M+1], tR = 1,12 phút.

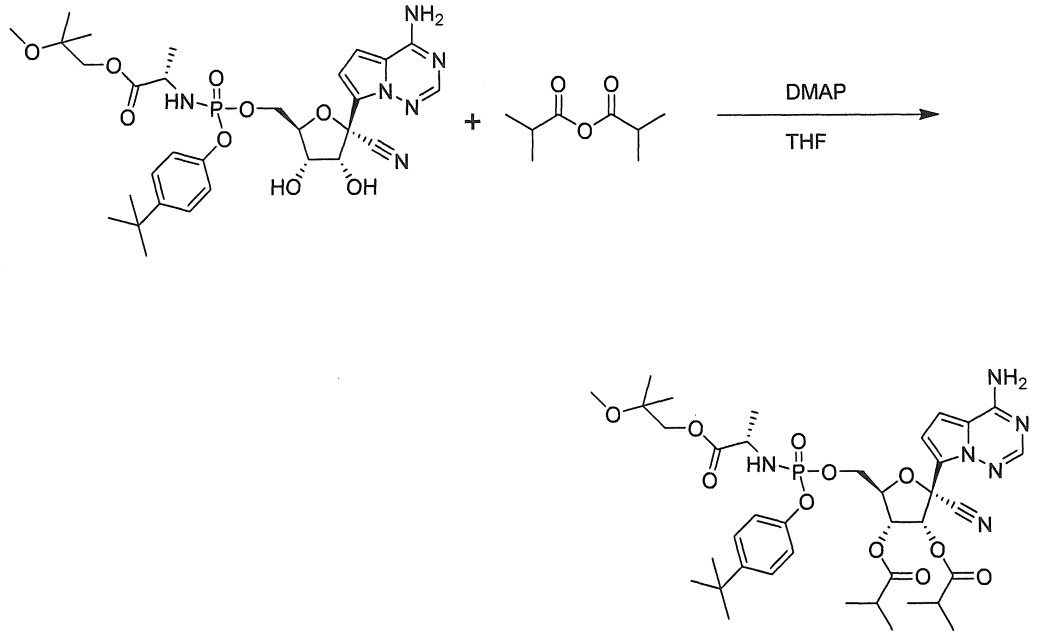
Ví dụ 115: (2R,3R,4R,5R)-2-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-((((4-(tert-butyl)phenoxy)(((S)-1-(2-(2-ethoxyethoxy)ethoxy)-1-oxopropan-2-yl)amino)phosphoryl)oxy)methyl)-2-cyanotetrahydrofuran-3,4-diyl bis(2-methylpropanoate)



[00589] Ví dụ 115 được tạo ra theo cách tương tự như ví dụ 112, ngoại trừ ví dụ 131 được sử dụng thay cho ví dụ 132. Hỗn hợp chất đồng phân lập thể: ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 7,89 – 7,86 (m, 1H), 7,37 – 7,33 (m, 1H), 7,31 – 7,27 (m, 1H), 7,12 – 7,05 (m, 2H), 6,94 – 6,86 (m, 2H), 6,28 (d, J = 5,9 Hz, 0,5H), 6,16 (d, J = 6,0 Hz, 0,5H), 5,60 – 5,53 (m, 1H), 4,67 – 4,58 (m, 1H), 4,47 – 4,36 (m, 2H), 4,27 – 4,17 (m, 2H), 3,96 – 3,85 (m, 0,5H), 3,82 – 3,73 (m, 0,5H), 3,71 – 3,47 (m, 8H), 2,78 – 2,53 (m, 2H), 1,33 – 1,14 (m, 27H). ^{31}P NMR (162 MHz, Metanol-d4) δ 3,76 – 3,46 (m). LCMS: MS m/z = 831,8 [M+1], tR = 1,12 phút.

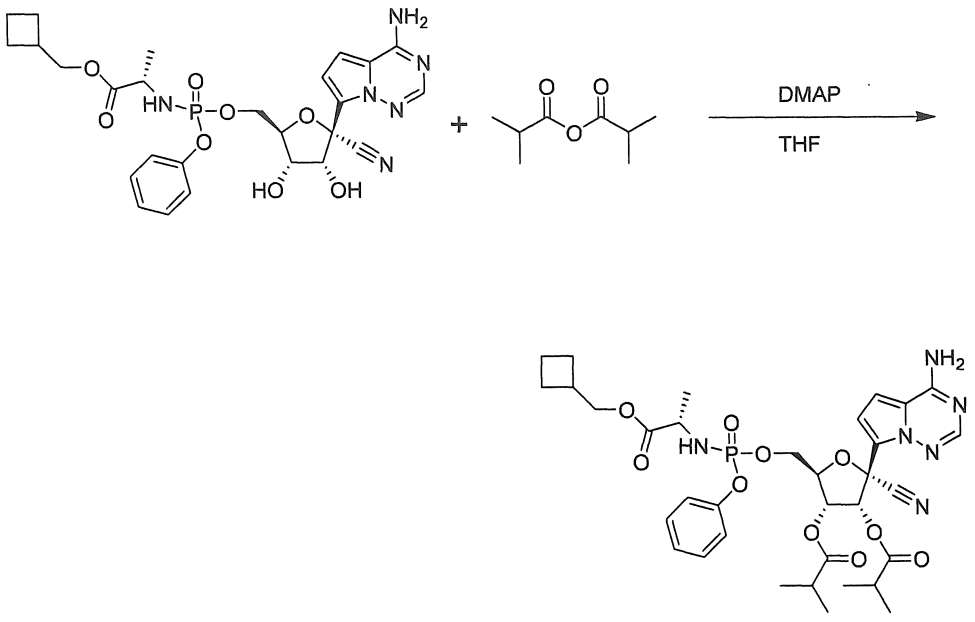
Ví dụ 116: (2R,3R,4R,5R)-2-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-((((4-(tert-butyl)phenoxy)(((S)-1-(2-methoxy-2-methylpropoxy)-1-oxopropan-2-

yl)amino)phosphoryl)oxy)methyl)-2-cyanotetrahydrofuran-3,4-diyl bis(2-methylpropanoate)



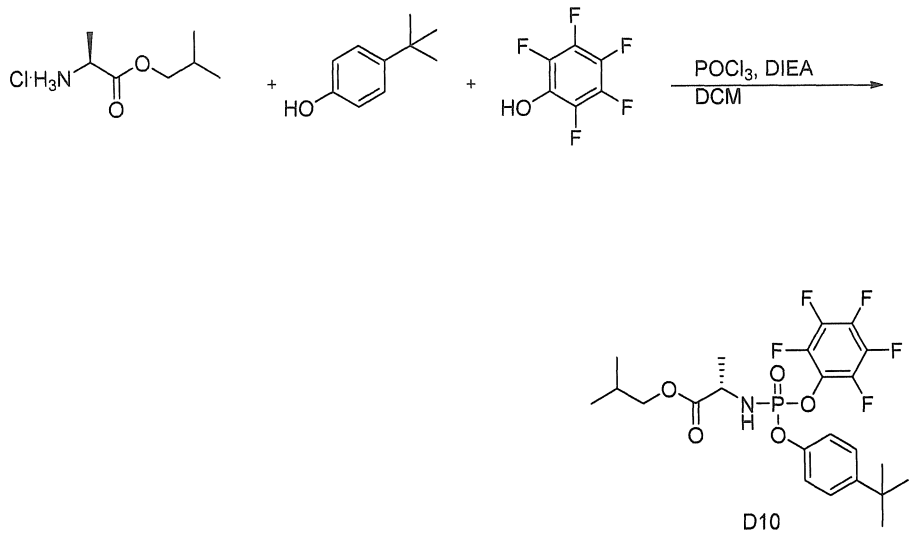
[00590] Ví dụ 116 được tạo ra theo cách tương tự như ví dụ 114, ngoại trừ ví dụ 111 được sử dụng thay cho Chất trung gian D9. Hỗn hợp chất đồng phân lập thể: ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 7,88 (s, 0,5H), 7,88 (s, 0,5H), 7,36 – 7,32 (m, 1H), 7,30 – 7,26 (m, 1H), 7,12 – 7,05 (m, 2H), 6,93 – 6,85 (m, 2H), 6,27 (d, J = 5,9 Hz, 0,5H), 6,14 (d, J = 5,9 Hz, 0,5H), 5,58 – 5,54 (m, 1H), 4,67 – 4,60 (m, 1H), 4,49 – 4,36 (m, 2H), 4,10 – 4,03 (m, 1H), 4,00 – 3,84 (m, 2H), 3,22 – 3,20 (m, 3H), 2,73 – 2,59 (m, 2H), 1,35 – 1,22 (m, 18H), 1,21 – 1,16 (m, 12H). 31P NMR (162 MHz, Metanol-d4) δ 3,79 – 3,48 (m). LCMS: MS m/z = 801,8 [M+1], tR = 1,13 phút.

Ví dụ 117: (2R,3R,4R,5R)-2-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-2-cyano-5-((((((S)-1-(cyclobutylmethoxy)-1-oxopropan-2-yl)amino)(phenoxy)phosphoryl)oxy)methyl)tetrahydrofuran-3,4-diyl bis(2-methylpropanoate)



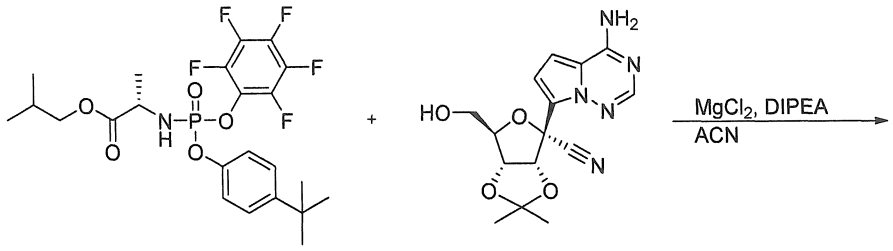
[00591] Ví dụ 117 được tạo ra theo cách tương tự như ví dụ 114, ngoại trừ ví dụ cyclobutylmethyl ((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-cyano-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yl)methoxy)(phenoxy)phosphoryl)-L-alaninate được sử dụng thay cho Chất trung gian D9. Hỗn hợp chất đồng phân lập thể: ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 7,89 – 7,86 (m, 1H), 7,37 – 7,26 (m, 2H), 7,22 – 7,13 (m, 3H), 6,93 – 6,89 (m, 1H), 6,87 (d, J = 4,7 Hz, 0,5H), 6,83 (d, J = 4,6 Hz, 0,5H), 6,30 (d, J = 5,9 Hz, 0,5H), 6,20 (d, J = 5,8 Hz, 0,5H), 5,61 – 5,56 (m, 1H), 4,69 – 4,60 (m, 1H), 4,51 – 4,34 (m, 2H), 4,12 – 3,97 (m, 2H), 3,93 – 3,77 (m, 1H), 2,74 – 2,55 (m, 2H), 2,10 – 1,71 (m, 4H), 1,34 – 1,14 (m, 18H). 31P NMR (162 MHz, Metanol-d4) δ 3,82 – 3,40 (m). LCMS: MS m/z = 727,8, 727,8 [M+1], tR = 1,08, 1,10 phút.

Chất trung gian D10: isobutyl ((4-(tert-butyl)phenoxy)(perfluorophenoxy)phosphoryl)-L-alaninate

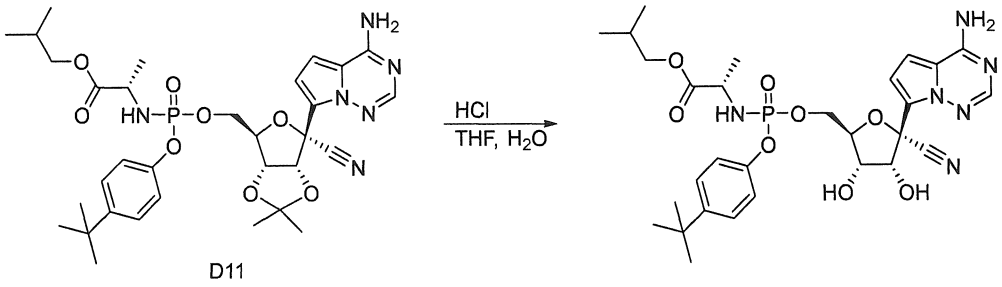


[00592] Chất trung gian D10 được tạo ra theo cách tương tự như chất trung gian D2, ngoại trừ isobutyl (2S)-2-aminopropanoate hyđroclorua được sử dụng thay cho chất trung gian D1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,46 – 7,34 (m, 2H), 7,21 – 7,10 (m, 2H), 6,93 – 6,80 (m, 1H), 4,05 – 3,94 (m, 1H), 3,88 – 3,74 (m, 2H), 1,89 – 1,77 (m, 1H), 1,35 – 1,20 (m, 12H), 0,93 – 0,79 (m, 6H). ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO-d_6) δ -153,98 – -154,44 (m, 2F), -160,71 – -161,09 (m, 1F), -163,46 – -163,83 (m, 2F). ^{31}P NMR (162 MHz, DMSO-d_6) δ 1,11 – 0,33 (m). LCMS: MS m/z = 524,3 [M+1], tR = 1,08, 1,23 phút.

Ví dụ 118: isobutyl ((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-cyano-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yl)methoxy)(4-(tert-butyl)phenoxy)phosphoryl)-L-alaninate



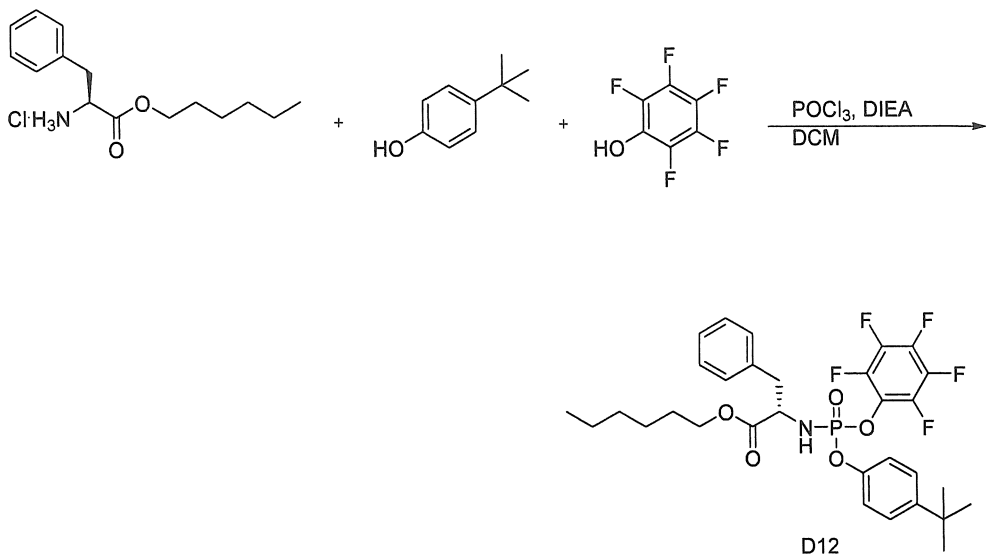
D10



D11

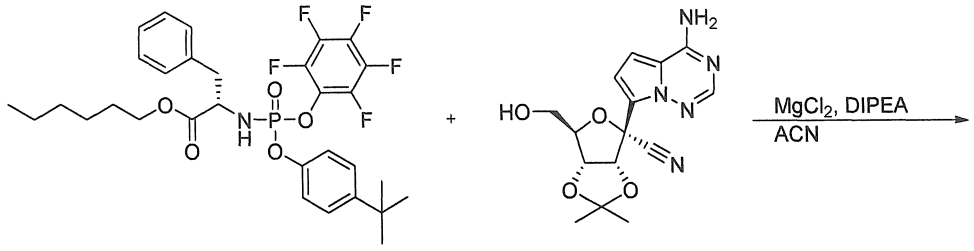
[00593] Ví dụ 118 (hỗn hợp đồng phân 1:1 ở phosphorus) được tạo ra theo cách tương tự như ví dụ 111, ngoại trừ chất trung gian D10 được sử dụng thay cho chất trung gian D2. Chất trung gian D11: LCMS: MS m/z = 671,3, 671,3 [M+1], tR = 1,06, 1,09 phút. Hợp chất 118: Hỗn hợp chất đồng phân lập thể: ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 7,89 (s, 0,5H), 7,87 (s, 0,5H), 7,35 – 7,29 (m, 2H), 7,13 – 7,09 (m, 1H), 7,08 – 7,04 (m, 1H), 6,98 – 6,91 (m, 2H), 4,82 – 4,79 (m, 1H), 4,49 – 4,36 (m, 2H), 4,35 – 4,26 (m, 1H), 4,20 – 4,17 (m, 1H), 3,94 – 3,78 (m, 3H), 1,94 – 1,84 (m, 1H), 1,33 – 1,26 (m, 12H), 0,94 – 0,89 (m, 6H). 31P NMR (162 MHz, Metanol-d4) δ 3,95 – 3,73 (m). LCMS: MS m/z = 631,9, 631,9 [M+1], tR = 0,92, 0,94 phút.

<u>Chất trung gian D12: hexyl ((4-(tert-butyl)phenoxy) (perfluorophenoxy)phosphoryl)-L-phenylalaninate</u>

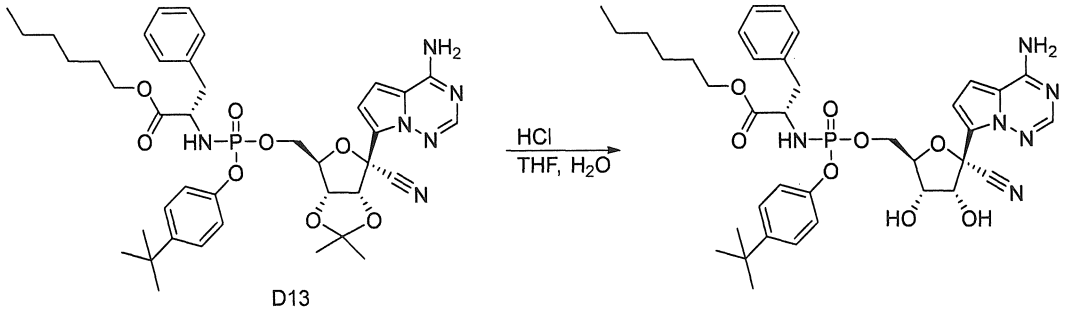


[00594] Chất trung gian D12 được tạo ra theo cách tương tự như chất trung gian D2, ngoại trừ hexyl L-phenylalaninate hyđroclorua được sử dụng thay cho chất trung gian D1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,38 – 7,30 (m, 2H), 7,30 – 7,10 (m, 5H), 7,09 – 6,94 (m, 3H), 4,11 – 4,02 (m, 1H), 3,99 – 3,89 (m, 2H), 3,09 – 2,79 (m, 2H), 1,51 – 1,01 (m, 17H), 0,89 – 0,77 (m, 3H). ^{31}P NMR (162 MHz, DMSO-d_6) δ 0,83 – 0,02 (m). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -153,86 – -154,36 (m, 2F), -160,58 – -161,08 (m, 1F), -163,24 – -163,94 (m, 2F). LCMS: MS m/z = 628,2 [M+1], tR = 1,40 phút.

Ví dụ 119: hexyl ((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-cyano-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yl)methoxy)(4-(tert-butyl)phenoxy)phosphoryl)-L-phenylalaninate



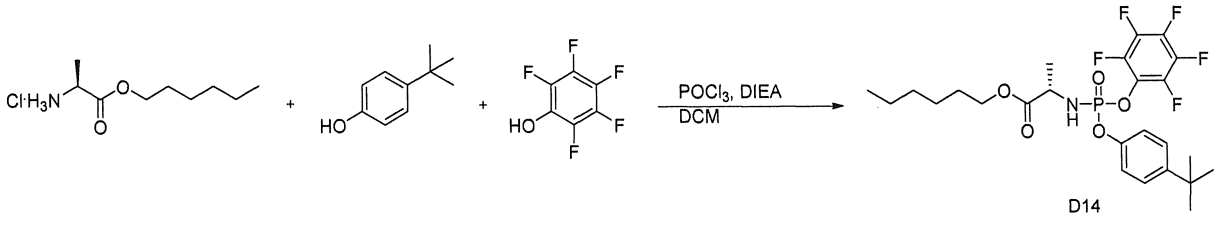
D12



D13

[00595] Ví dụ 119 được tạo ra theo cách tương tự như ví dụ 111, ngoại trừ chất trung gian D12 được sử dụng thay cho chất trung gian D2. Chất trung gian D13: LCMS: MS m/z = 775,2, 775,2 [M+1], tR = 1,22, 1,24 phút. **Ví dụ 119**; Hỗn hợp chất đồng phân lập thể: ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 7,88 (s, 0,5H), 7,87 (s, 0,5H), 7,29 – 7,14 (m, 7H), 7,01 – 6,91 (m, 4H), 4,77 (d, J = 5,5 Hz, 0,5H), 4,74 (d, J = 5,4 Hz, 0,5H), 4,31 – 4,24 (m, 1H), 4,18 – 3,90 (m, 6H), 3,05 – 2,96 (m, 1H), 2,88 – 2,80 (m, 1H), 1,56 – 1,44 (m, 2H), 1,35 – 1,19 (m, 15H), 0,92 – 0,83 (m, 3H). 31P NMR (162 MHz, Metanol-d4) δ 3,81 – 3,61 (m, 0,5P), 3,46 – 3,26 (m, 0,5P). LCMS: MS m/z = 735,8, 735,8 [M+1], tR = 1,10, 1,11 phút.

<u>Chất trung gian D14: hexyl ((4-(tert-butyl)phenoxy)(perfluorophenoxy)phosphoryl)-L-alaninate</u>

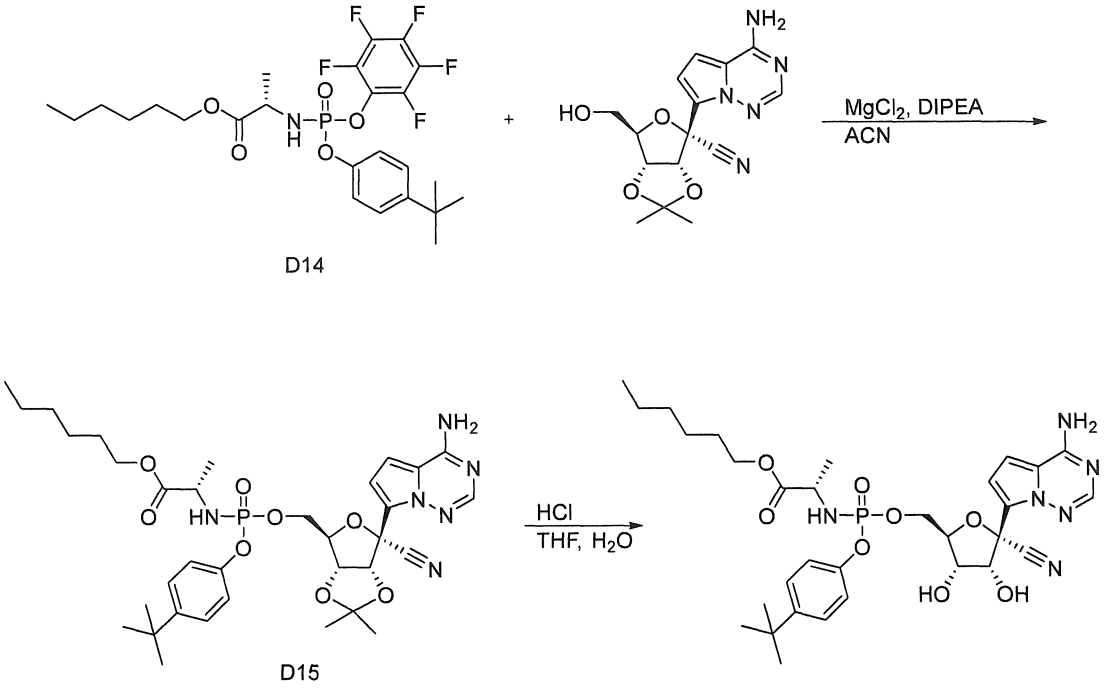


D14

[00596] Chất trung gian D14 được tạo ra theo cách tương tự như chất trung gian D2, ngoại trừ hexyl L-alaninate hyđroclorua được sử dụng thay cho chất trung gian D1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,45 – 7,39 (m, 2H), 7,20 – 7,10 (m, 2H), 6,93 – 6,80

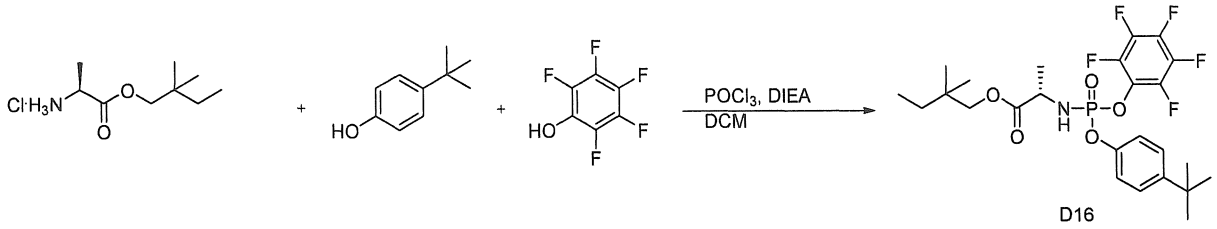
(m, 1H), 4,07 – 3,92 (m, 3H), 1,57 – 1,47 (m, 2H), 1,35 – 1,19 (m, 18H), 0,89 – 0,78 (m, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -154,05 – -154,46 (m, 2F), -160,63 – -161,18 (m, 1F), -163,37 – -163,90 (m, 2F). ^{31}P NMR (162 MHz, DMSO-d_6) δ 0,79 – 0,40 (m). LCMS: MS m/z = 552,2 [M+1], tR = 1,36 phút.

Ví dụ 120: hexyl ((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-cyano-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yl)methoxy)(4-(tert-butyl)phenoxy)phosphoryl)-L-alaninate



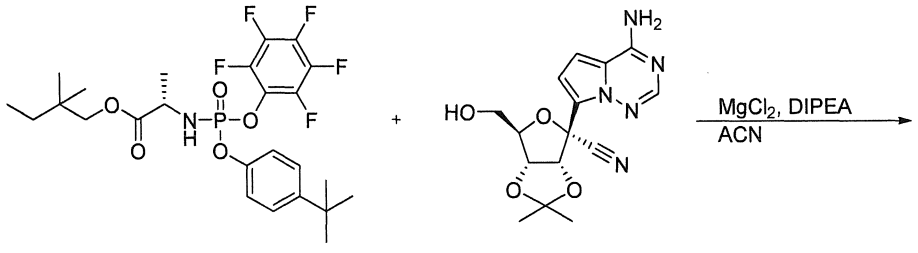
[00597] Ví dụ 120 được tạo ra theo cách tương tự như ví dụ 111, ngoại trừ chất trung gian D14 được sử dụng thay cho chất trung gian D2. Chất trung gian D15: LCMS: MS m/z = 699,3, 699,3 [M+1], tR = 1,14, 1,17 phút. **Hợp chất 120:** Hỗn hợp chất đồng phân lập thể: ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 7,89 (s, 0,5H), 7,88 (s, 0,5H), 7,36 – 7,28 (m, 2H), 7,14 – 7,09 (m, 1H), 7,08 – 7,04 (m, 1H), 6,99 – 6,91 (m, 2H), 4,83 – 4,77 (m, 1H), 4,48 – 4,36 (m, 2H), 4,35 – 4,24 (m, 1H), 4,20 – 4,15 (m, 1H), 4,13 – 3,97 (m, 2H), 3,94 – 3,79 (m, 1H), 1,65 – 1,53 (m, 2H), 1,39 – 1,22 (m, 18H), 0,92 – 0,86 (m, 3H). 31P NMR (162 MHz, Metanol-d4) δ 4,00 – 3,73 (m). LCMS: MS m/z = 659,8, 659,8 [M+1], tR = 1,01, 1,03 phút.

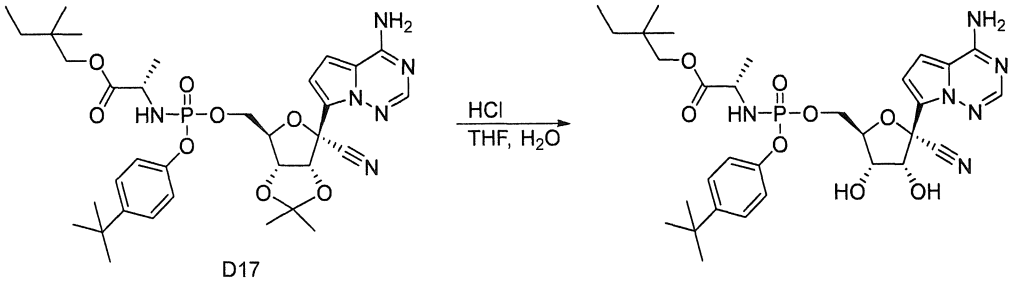
Chất trung gian D16: 2,2-dimethylbutyl ((4-(tert-butyl)phenoxy)(perfluorophenoxy)phosphoryl)-L-alaninate



[00598] Chất trung gian D16 được tạo ra theo cách tương tự như chất trung gian D2, ngoại trừ 2,2-dimethylbutyl L-alaninate hyđroclorua được sử dụng thay cho chất trung gian D1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,44 – 7,39 (m, 2H), 7,19 – 7,11 (m, 2H), 6,92 – 6,83 (m, 1H), 4,06 – 3,97 (m, 1H), 3,82 – 3,72 (m, 2H), 1,34 – 1,31 (m, 3H), 1,29 – 1,22 (m, 11H), 0,84 – 0,81 (m, 6H), 0,77 (t, J = 7,5 Hz, 3H). ^{19}F NMR (377 MHz, DMSO-d_6) δ -153,96 – -154,42 (m, 2F), -160,68 – -161,08 (m, 1F), -163,52 – -163,90 (m, 2F). LCMS: MS m/z = 552,3 [M+1], tR = 1,34.

<u>Ví dụ 121: 2,2-dimethylbutyl ((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-cyano-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yl)methoxy)(4-(tert-butyl)phenoxy)phosphoryl)-L-alaninate</u>

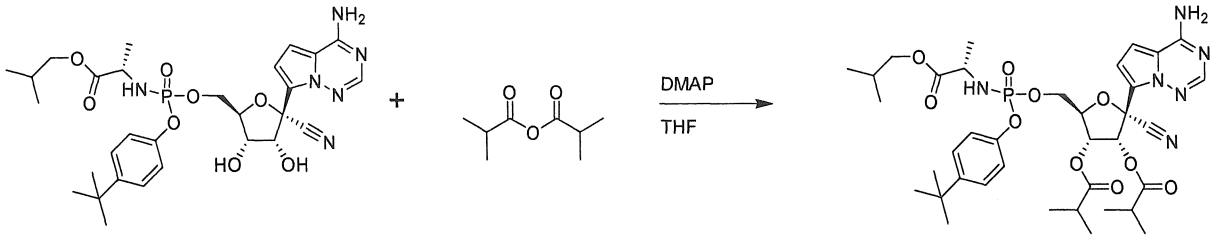




[00599] Ví dụ 121 được tạo ra theo cách tương tự như ví dụ 111, ngoại trừ chất trung gian D16 được sử dụng thay cho chất trung gian D2. Chất trung gian D17: LCMS: MS m/z = 699,3, 699,3 [M+1], tR = 1,13, 1,15 phút. Hợp chất 121, Hỗn hợp đồng phân lập

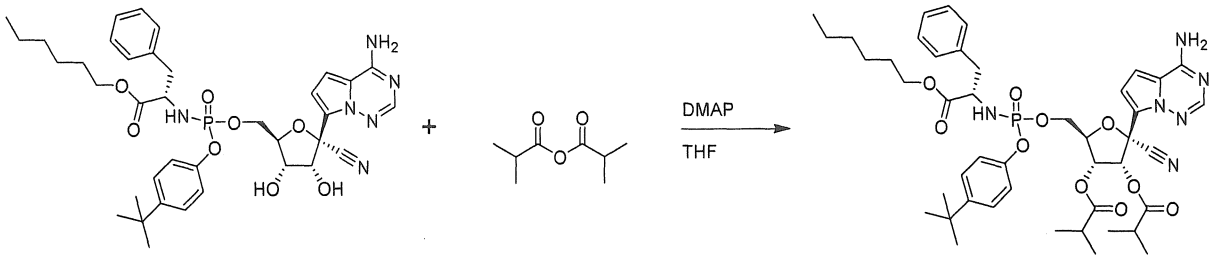
thể: ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 7,90 (s, 0,5H), 7,88 (s, 0,5H), 7,35 – 7,27 (m, 2H), 7,14 – 7,09 (m, 1H), 7,08 – 7,04 (m, 1H), 6,98 – 6,93 (m, 2H), 4,82 – 4,78 (m, 1H), 4,48 – 4,27 (m, 3H), 4,20 – 4,15 (m, 1H), 3,97 – 3,83 (m, 2H), 3,81 – 3,72 (m, 1H), 1,37 – 1,25 (m, 14H), 0,91 – 0,80 (m, 9H). 31P NMR (162 MHz, Metanol-d4) δ 3,99 – 3,71 (m). LCMS: MS m/z = 659,8, 659,8 [M+1], tR = 0,99, 1,00 phút.

Ví dụ 122: (2R,3R,4R,5R)-2-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-((((4-(tert-butyl)phenoxy)(((S)-1-isobutoxy-1-oxopropan-2-yl)amino)phosphoryl)oxy)methyl)-2-cyanotetrahydrofuran-3,4-diyl bis(2-methylpropanoate)



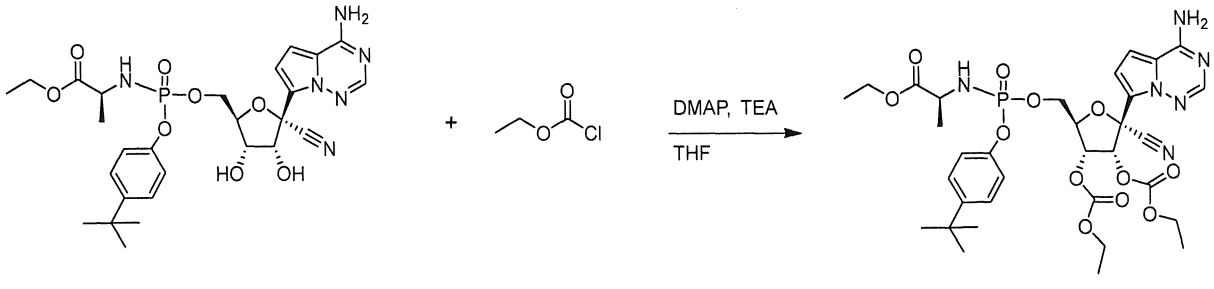
[00600] Ví dụ 122 được tạo ra theo cách tương tự như ví dụ 114, ngoại trừ ví dụ 118 được sử dụng thay cho Chất trung gian D9. Hỗn hợp chất đồng phân lập thể: ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 7,88 (s, 0,5H), 7,87 (s, 0,5H), 7,36 – 7,32 (m, 1H), 7,31 – 7,26 (m, 1H), 7,13 – 7,05 (m, 2H), 6,94 – 6,85 (m, 2H), 6,28 (d, J = 5,9 Hz, 0,5H), 6,16 (d, J = 5,9 Hz, 0,5H), 5,59 – 5,54 (m, 1H), 4,68 – 4,59 (m, 1H), 4,49 – 4,35 (m, 2H), 3,96 – 3,78 (m, 3H), 2,75 – 2,58 (m, 2H), 1,97 – 1,84 (m, 1H), 1,34 – 1,18 (m, 24H), 0,95 – 0,90 (m, 6H). 31P NMR (162 MHz, Metanol-d4) δ 3,81 – 3,56 (m). LCMS: MS m/z = 771,8, 771,8 [M+1], tR = 1,18, 1,20 phút.

Ví dụ 123: (2R,3R,4R,5R)-2-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-((((4-(tert-butyl)phenoxy)(((S)-1-(hexyloxy)-1-oxo-3-phenylpropan-2-yl)amino)phosphoryl)oxy)methyl)-2-cyanotetrahydrofuran-3,4-diyl bis(2-methylpropanoate)



[00601] Ví dụ 123 được tạo ra theo cách tương tự như ví dụ 114, ngoại trừ ví dụ 119 được sử dụng thay cho Chất trung gian D9. Hỗn hợp chất đồng phân lập thể: ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 7,88 (s, 0,5H), 7,86 (s, 0,5H), 7,29 – 7,17 (m, 6H), 7,11 – 7,06 (m, 1H), 7,02 – 6,82 (m, 4H), 6,30 (d, J = 6,0 Hz, 0,5H), 6,13 (d, J = 5,9 Hz, 0,5H), 5,49 – 5,45 (m, 0,5H), 5,45 – 5,41 (m, 0,5H), 4,52 – 4,46 (m, 1H), 4,29 – 3,94 (m, 5H), 3,08 - 3,01 (m, 0,5H), 3,00 - 2,93 (m, 0,5H), 2,88 – 2,77 (m, 1H), 2,76 – 2,56 (m, 2H), 1,57 – 1,48 (m, 2H), 1,32 – 1,15 (m, 27H), 0,93 – 0,85 (m, 3H). 31P NMR (162 MHz, Metanol-d4) δ 3,84 – 3,46 (m, 0,5P), 3,39 – 2,94 (m, 0,5P). LCMS: MS m/z = 875,5 [M+1], tR = 1,32 phút.

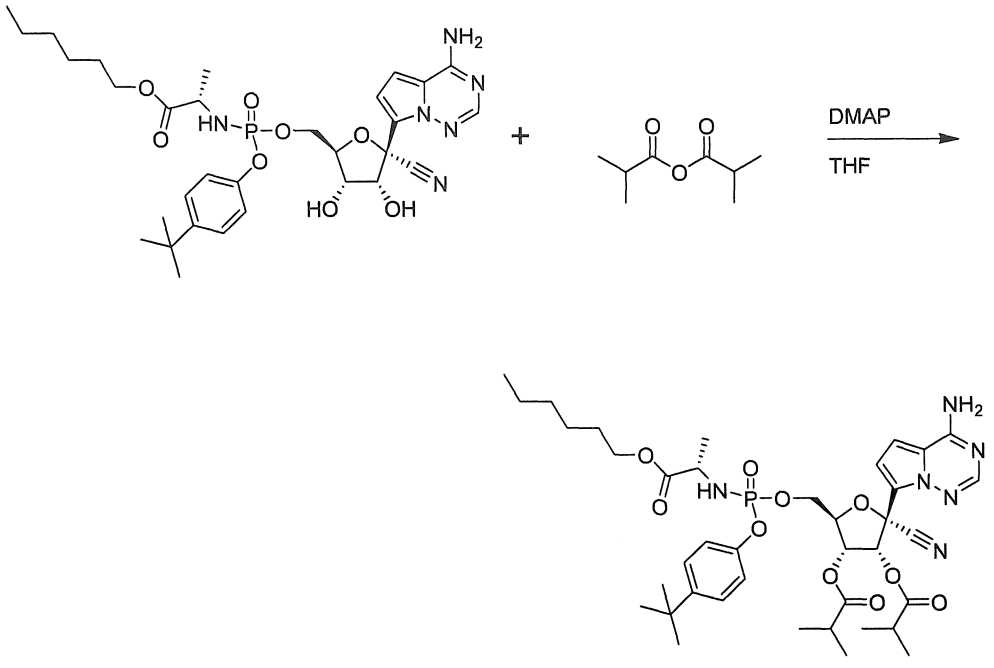
Ví dụ 124: ethyl ((((2R,3R,4R,5R)-5-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-cyano-3,4-bis((ethoxycarbonyl)oxy)tetrahydrofuran-2-yl)methoxy)(4-(tert-butyl)phenoxy)phosphoryl)-L-alaninate



[00602] Dung dịch ethyl ((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-cyano-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yl)methoxy)(4-(tert-butyl)phenoxy)phosphoryl)-L-alaninate (20 mg, 0,03 mmol) trong THF (2 mL) được thêm TEA (9 μL, 0,06 mmol) và DMAP (0,5 mg, 0,005 mmol). Sau 5 phút, ethyl carbonochloridate (0,07 mL, 0,07 mmol) được thêm vào dưới dạng dung dịch trong THF (0,5 mL). Sau 30 phút, phản ứng được dập tắt bằng nước (0,5 mL) và được cô đặc. Sản phẩm được tinh chế bằng máy sắc ký HPLC (ACN 5-99% trong nước) để thu được ví dụ 124. Hỗn hợp chất đồng phân lập thể: ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 7,88 (s,

0,5H), 7,87 (s, 0,5H), 7,38 – 7,33 (m, 1H), 7,32 – 7,27 (m, 1H), 7,12 – 7,06 (m, 2H), 6,97 – 6,90 (m, 2H), 6,20 (d, J = 6,0 Hz, 0,5H), 6,11 (d, J = 6,0 Hz, 0,5H), 5,50 – 5,45 (m, 1H), 4,69 – 4,63 (m, 1H), 4,52 – 4,34 (m, 2H), 4,31 – 4,04 (m, 6H), 3,94 – 3,83 (m, 0,5H), 3,82 – 3,73 (m, 0,5H), 1,40 – 1,17 (m, 21H). 31P NMR (162 MHz, Metanol-d4) δ 3,88 – 3,61 (m). LCMS: MS m/z = 747,8, 747,8 [M+1], tR = 1,04, 1,05 phút.

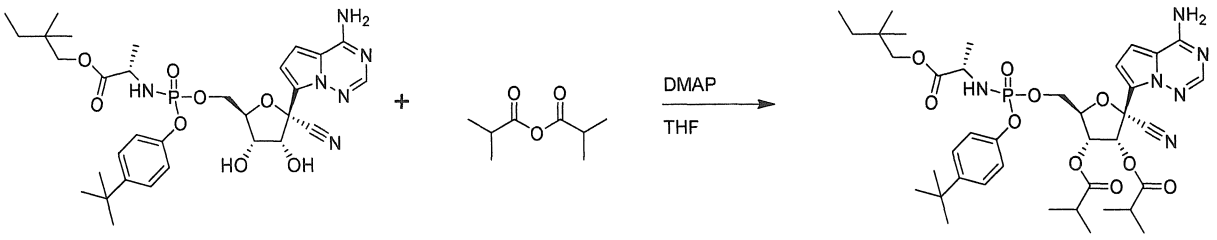
Ví dụ 125: (2R,3R,4R,5R)-2-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-((((4-(tert-butyl)phenoxy)(((S)-1-(hexyloxy)-1-oxopropan-2-yl)amino)phosphoryl)oxy)methyl)-2-cyanotetrahydrofuran-3,4-diyl bis(2-methylpropanoate)



[00603] Ví dụ 125 được tạo ra theo cách tương tự như ví dụ 114, ngoại trừ ví dụ 120 được sử dụng thay cho Chất trung gian D9. Hỗn hợp chất đồng phân lập thể: ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 7,89 – 7,86 (m, 1H), 7,37 – 7,32 (m, 1H), 7,31 – 7,26 (m, 1H), 7,13 – 7,05 (m, 2H), 6,95 – 6,84 (m, 2H), 6,28 (d, J = 5,9 Hz, 0,5H), 6,16 (d, J = 5,9 Hz, 0,5H), 5,59 – 5,53 (m, 1H), 4,68 – 4,59 (m, 1H), 4,49 – 4,33 (m, 2H), 4,14 – 4,00 (m, 2H), 3,94 – 3,84 (m, 0,5H), 3,84 – 3,75 (m, 0,5H), 2,76 – 2,59 (m, 2H), 1,66 – 1,54 (m, 2H), 1,41 – 1,14 (m, 30H), 0,94 – 0,86 (m, 3H). 31P NMR (162 MHz, Metanol-d4) δ 3,82 – 3,57 (m). LCMS: MS m/z = 799,6, 799,6 [M+1], tR = 1,26, 1,27 phút.

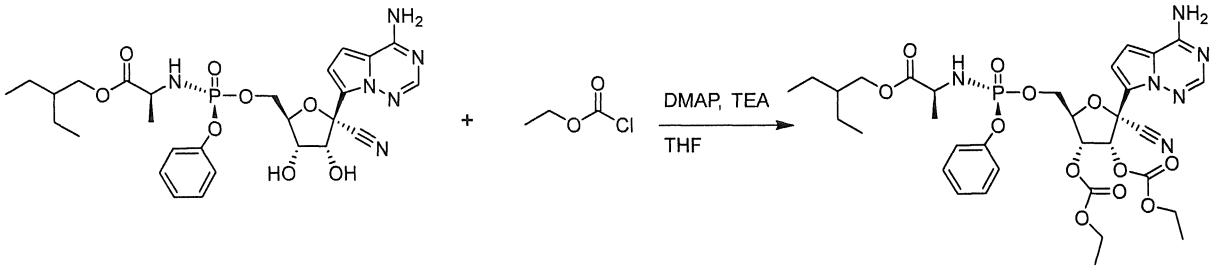
Ví dụ 126: (2R,3R,4R,5R)-2-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-((((4-(tert-butyl)phenoxy)(((S)-1-(2,2-dimethylbutoxy)-1-oxopropan-2-

yl)amino)phosphoryl)oxy)methyl)-2-cyanotetrahydrofuran-3,4-diyl bis(2-methylpropanoate)



[00604] Ví dụ 126 được tạo ra theo cách tương tự như ví dụ 114, ngoại trừ ví dụ 121 được sử dụng thay cho Chất trung gian D9. Hỗn hợp chất đồng phân lập thể: ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 7,88 (s, 0,5H), 7,87 (s, 0,5H), 7,36 – 7,32 (m, 1H), 7,31 – 7,26 (m, 1H), 7,14 – 7,04 (m, 2H), 6,94 – 6,84 (m, 2H), 6,27 (d, J = 5,9 Hz, 0,5H), 6,15 (d, J = 5,9 Hz, 0,5H), 5,59 – 5,53 (m, 1H), 4,68 – 4,58 (m, 1H), 4,49 – 4,35 (m, 2H), 3,98 – 3,83 (m, 2H), 3,81 – 3,73 (m, 1H), 2,75 – 2,59 (m, 2H), 1,36 – 1,17 (m, 26H), 0,91 – 0,81 (m, 9H). 31P NMR (162 MHz, Metanol-d4) δ 3,82 – 3,58 (m). LCMS: MS m/z = 799,8, 799,8 [M+1], tR = 1,25, 1,26 phút.

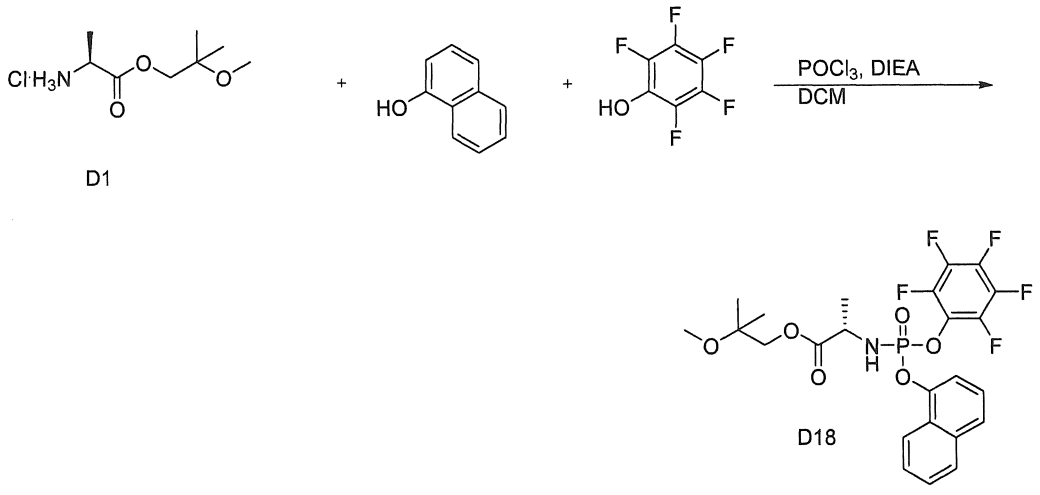
Ví dụ 127: 2-ethylbutyl ((S)-(((2R,3R,4R,5R)-5-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-cyano-3,4-bis((ethoxycarbonyl)oxy)tetrahydrofuran-2-yl)methoxy)(phenoxy)phosphoryl)-L-alaninate



[00605] Ví dụ 127 được tạo ra theo cách tương tự như ví dụ 124, ngoại trừ 2-ethylbutyl ((S)-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-cyano-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yl)methoxy)(phenoxy)phosphoryl)-L-alaninate được sử dụng thay cho ethyl ((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-cyano-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yl)methoxy)(4-(tert-butyl)phenoxy)phosphoryl)-L-alaninate. Đồng phân riêng lẻ: ^{1}H NMR (400 MHz,

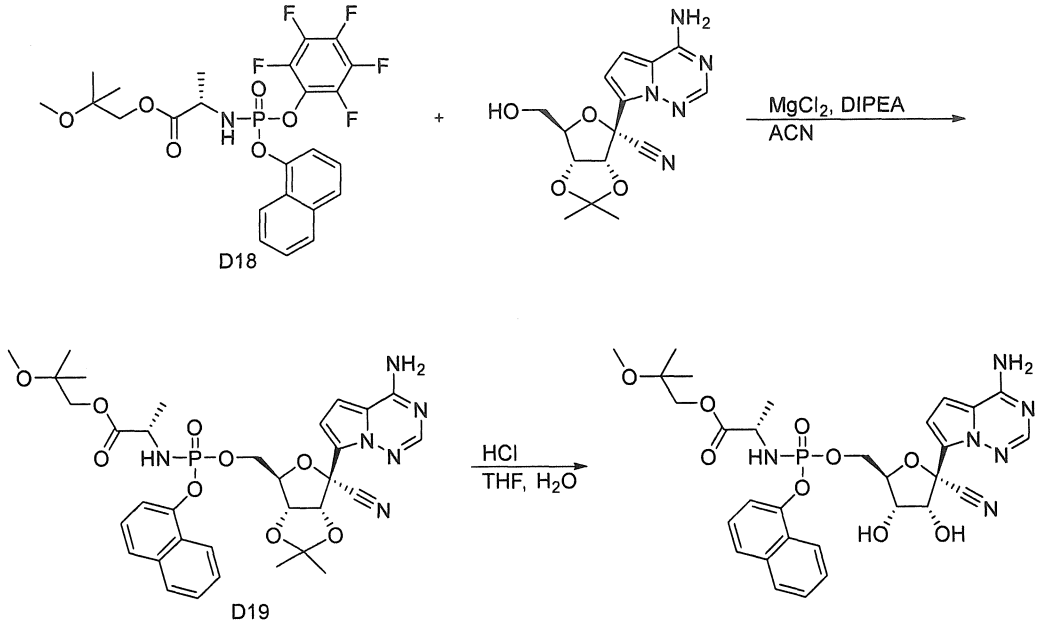
Methanol-d4) δ 7,87 (s, 1H), 7,34 – 7,26 (m, 2H), 7,22 – 7,13 (m, 3H), 6,93 – 6,87 (m, 2H), 6,13 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 5,49 – 5,45 (m, 1H), 4,67 – 4,57 (m, 1H), 4,49 – 4,35 (m, 2H), 4,31 – 4,14 (m, 4H), 4,09 – 4,02 (m, 1H), 4,01 – 3,86 (m, 2H), 1,54 – 1,45 (m, 1H), 1,40 – 1,26 (m, 13H), 0,89 (t, J = 7,4 Hz, 6H). 31P NMR (162 MHz, Metanol-d4) δ 3,73 – 3,36 (m). LCMS: MS m/z = 747,7 [M+1], tR = 1,06 phút.

Chất trung gian D18: 2-methoxy-2-methylpropyl ((naphthalen-1-yloxy)(perfluorophenoxy)phosphoryl)-L-alaninate



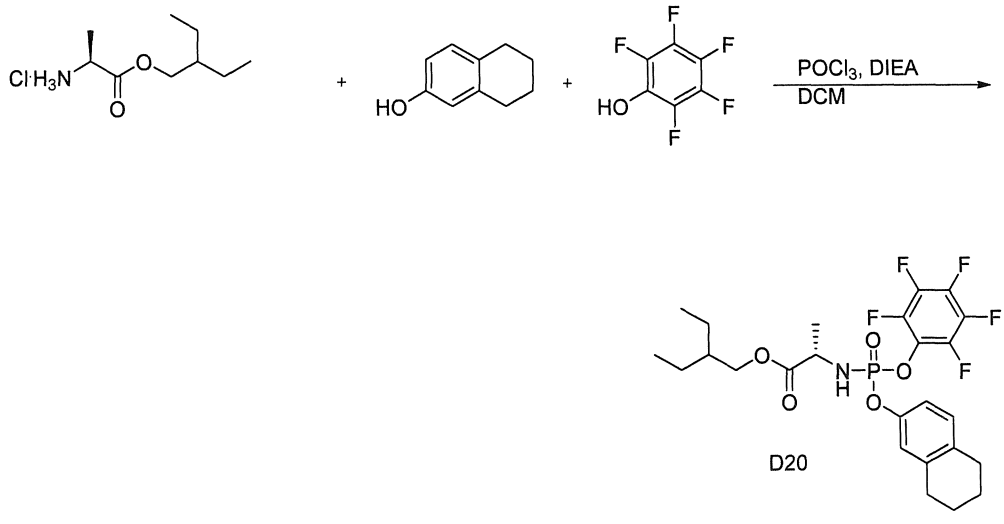
[00606] Chất trung gian D18 được tạo ra theo cách tương tự như chất trung gian D2, ngoại trừ naphthalen-1-ol được sử dụng thay cho chất trung gian 4-*tert*-butylphenol. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,16 – 8,08 (m, 1H), 8,02 – 7,98 (m, 1H), 7,85 – 7,81 (m, 1H), 7,67 – 7,49 (m, 4H), 7,18 – 7,07 (m, 1H), 4,19 – 3,84 (m, 3H), 3,07 (d, J = 5,9 Hz, 3H), 1,39 – 1,33 (m, 3H), 1,11 – 1,06 (m, 6H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -153,84 – -154,48 (m, 2F), -160,47 – -160,91 (m, 1F), -163,31 – -163,75 (m, 2F). ^{31}P NMR (162 MHz, DMSO-d_6) δ 1,25 – 0,97 (m, 0,5P), 0,83 – 0,55 (m, 0,5P).

Ví dụ 128: 2-methoxy-2-methylpropyl ((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-cyano-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yl)methoxy)(naphthalen-1-yloxy)phosphoryl)-L-alaninate



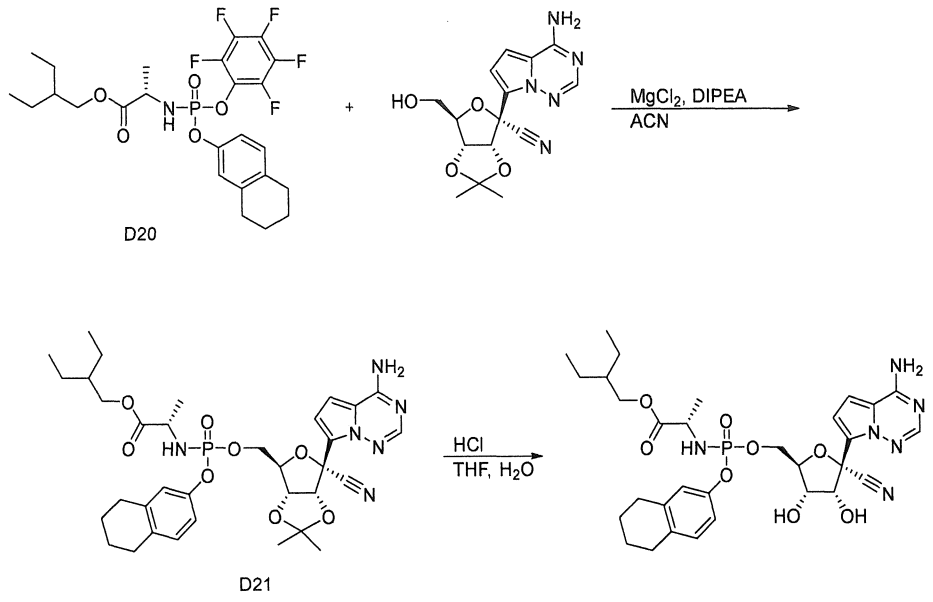
[00607] Ví dụ 128 được tạo ra theo cách tương tự như ví dụ 111, ngoại trừ chất trung gian D18 được sử dụng thay cho chất trung gian D2. Chất trung gian D19: LCMS: MS m/z = 695,3 [M+1], tR = 1,24 phút. Hợp chất 128, Hỗn hợp đồng phân lập thể: ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 8,16 – 8,08 (m, 1H), 7,91 – 7,81 (m, 2H), 7,72 – 7,66 (m, 1H), 7,56 – 7,42 (m, 3H), 7,39 – 7,32 (m, 1H), 6,89 – 6,80 (m, 2H), 4,71 (d, J = 5,4 Hz, 0,5H), 4,68 (d, J = 5,6 Hz, 0,5H), 4,60 (s, 1H), 4,55 – 4,34 (m, 2H), 4,24 - 4,17 (m, 1H), 4,06 – 3,88 (m, 3H), 3,18 (s, 3H), 1,33 – 1,30 (m, 1,5H), 1,29 – 1,25 (m, 1,5H), 1,16 – 1,12 (m, 6H). 31P NMR (162 MHz, Metanol-d4) δ 4,20 – 4,05 (m). LCMS: MS m/z = 694,8, 694,8 [M+1], tR = 0,92, 0,94 phút.

<u>Chất trung gian D20: 2-ethylbutyl ((perfluorophenoxy)((5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-yl)oxy)phosphoryl)-L-alaninate</u>



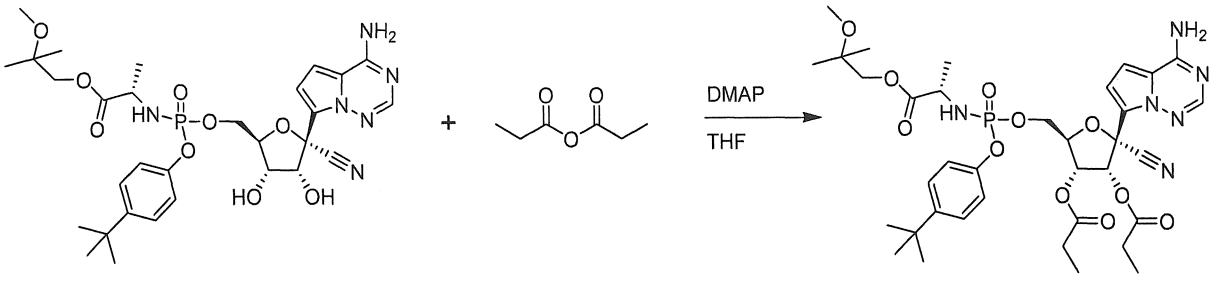
[00608] Chất trung gian D20 được tạo ra theo cách tương tự như chất trung gian D2, ngoại trừ 5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-ol được sử dụng thay cho chất trung gian 4-*tert*-butylphenol và 2-ethylbutyl L-alaninate hyđroclorua được sử dụng thay cho D1. ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d_4) δ 8,01 – 7,87 (m, 2H), 7,80 – 7,60 (m, 2H), 4,86 – 4,73 (m, 3H), 3,56 – 3,51 (m, 2H), 3,47 – 3,38 (m, 1H), 2,58 – 2,46 (m, 4H), 2,31 – 2,20 (m, 1H), 2,17 – 2,05 (m, 7H), 1,68 – 1,58 (m, 6H). ^{19}F NMR (376 MHz, Methanol-d_4) δ -152,85 – -153,56 (m, 2F), -159,72 – -160,49 (m, 1F), -162,40 – -163,07 (m, 2F). ^{31}P NMR (162 MHz, Metanol-*d*4) δ 1,25 – 0,84 (m).

Ví dụ 129: 2-ethylbutyl ((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-cyano-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yl)methoxy)((5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-yl)oxy)phosphoryl)-L-alaninate



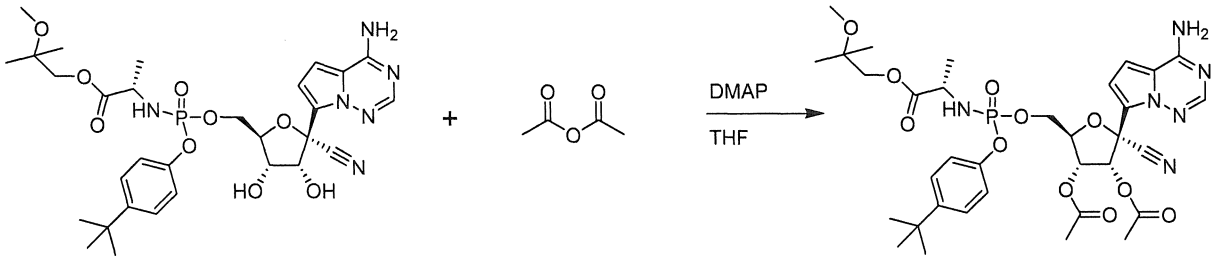
[00609] Ví dụ 129 được tạo ra theo cách tương tự như ví dụ 111, ngoại trừ chất trung gian D20 được sử dụng thay cho chất trung gian D2. Hỗn hợp chất đồng phân lập thể: ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 7,89 – 7,85 (m, 1H), 6,96 – 6,77 (m, 5H), 4,81 – 4,75 (m, 1H), 4,45 – 4,35 (m, 2H), 4,35 – 4,25 (m, 1H), 4,23 - 4,18 (m, 1H), 4,06 – 3,82 (m, 3H), 2,74 – 2,61 (m, 4H), 1,80 – 1,70 (m, 4H), 1,51 – 1,39 (m, 1H), 1,37 – 1,25 (m, 7H), 0,92 – 0,83 (m, 6H). 31P NMR (162 MHz, Metanol-d4) δ 3,95 – 3,64 (m). LCMS: MS m/z = 696,8, 696,8 [M+1], tR = 1,12, 1,14 phút.

Ví dụ 130: (2R,3R,4R,5R)-2-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-((((4-(tert-butyl)phenoxy)(((S)-1-(2-methoxy-2-methylpropoxy)-1-oxopropan-2-yl)amino)phosphoryl)oxy)methyl)-2-cyanotetrahydrofuran-3,4-diyl dipropionate



[00610] Ví dụ 130 được tạo ra theo cách tương tự như Ví dụ 107, ngoại trừ ví dụ 111 được sử dụng thay cho cyclobutyl ((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-cyano-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yl)methoxy)(phenoxy)phosphoryl)-L-alaninate. Hỗn hợp chất đồng phân lập thể: ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 7,91 – 7,83 (m, 1H), 7,38 – 7,22 (m, 2H), 7,16 – 7,02 (m, 2H), 7,01 – 6,86 (m, 2H), 6,28 (d, J = 6,0 Hz, 0,5H), 6,18 (d, J = 5,9 Hz, 0,5H), 5,64 – 5,49 (m, 1H), 4,70 – 4,53 (m, 1H), 4,48 – 4,27 (m, 2H), 4,22 – 4,02 (m, 1H), 4,00 – 3,84 (m, 2H), 3,24 – 3,17 (m, 3H), 2,54 – 2,38 (m, 2H), 2,41 – 2,28 (m, 2H), 1,37 – 1,07 (m, 24H). 31P NMR (162 MHz, Metanol-d4) δ 3,80 – 3,49 (m). LCMS: MS m/z = 772,8, 772,8 [M+1], tR = 1,07, 1,09 phút.

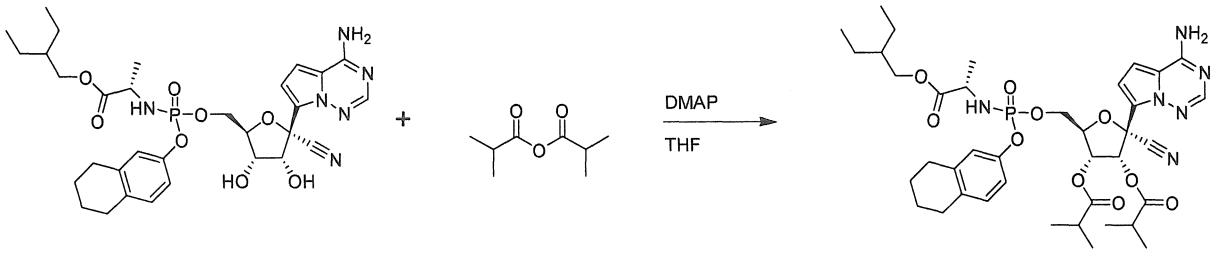
Ví dụ 131: (2R,3R,4R,5R)-2-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-((((4-(tert-butyl)phenoxy)(((S)-1-(2-methoxy-2-methylpropoxy)-1-oxopropan-2-yl)amino)phosphoryl)oxy)methyl)-2-cyanotetrahydrofuran-3,4-diyl diacetate



[00611] Ví dụ 131 được tạo ra theo cách tương tự như ví dụ 130, ngoại trừ anhyđrit axetic được sử dụng thay cho anhyđrit proprionic. Hỗn hợp chất đồng phân lập thể: ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 7,92 – 7,86 (m, 1H), 7,40 – 7,24 (m, 2H), 7,14 – 7,04

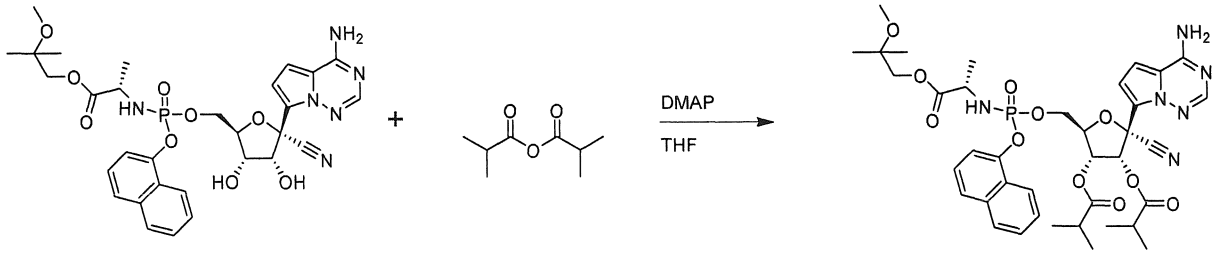
(m, 2H), 6,95 – 6,86 (m, 2H), 6,27 (d, J = 6,0 Hz, 0,5H), 6,17 (d, J = 6,0 Hz, 0,5H), 5,60 – 5,51 (m, 1H), 4,68 – 4,60 (m, 1H), 4,48 – 4,36 (m, 2H), 4,09 – 4,03 (m, 1H), 3,99 – 3,84 (m, 2H), 3,21 – 3,20 (m, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 1,33 – 1,28 (m, 12H), 1,20 – 1,14 (m, 6H). 31P NMR (162 MHz, Metanol-d4) δ 3,81 – 3,57 (m). LCMS: MS m/z = 800,8 [M+1], tR = 1,13 phút.

Ví dụ 132: (2R,3R,4R,5R)-2-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-2-cyano-5-((((((S)-1-(2-ethylbutoxy)-1-oxopropan-2-yl)amino)((5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-yl)oxy)phosphoryl)oxy)methyl) tetrahydrofuran-3,4-diyl bis(2-methylpropanoate)



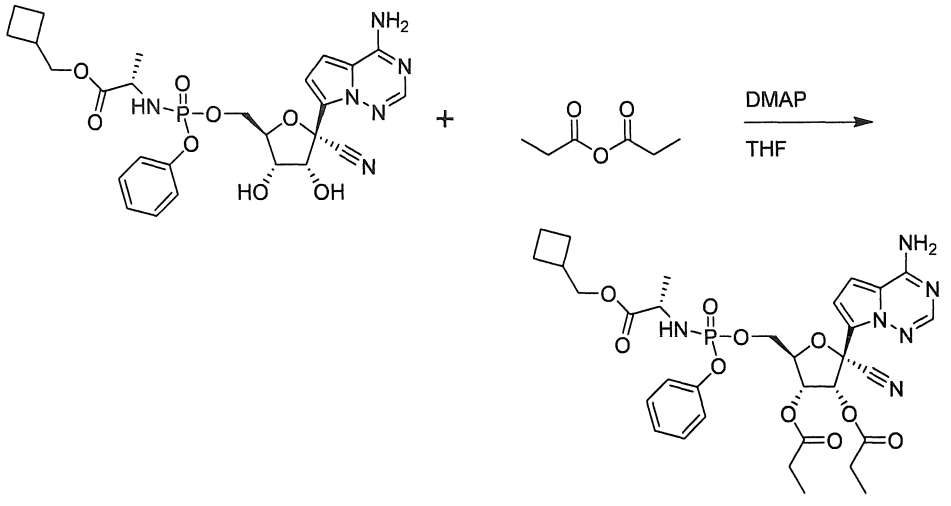
[00612] Ví dụ 132 được tạo ra theo cách tương tự như ví dụ 114, ngoại trừ ví dụ 129 được sử dụng thay cho Chất trung gian D9. Hỗn hợp chất đồng phân lập thể: ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 7,89 – 7,84 (m, 1H), 6,98 – 6,79 (m, 5H), 6,25 (d, J = 5,9 Hz, 0,5H), 6,15 (d, J = 5,9 Hz, 0,5H), 5,58 – 5,51 (m, 1H), 4,67 – 4,62 (m, 0,5H), 4,62 – 4,58 (m, 0,5H), 4,48 – 4,34 (m, 2H), 4,13 – 3,95 (m, 2H), 3,95 – 3,87 (m, 0,5H), 3,86 – 3,77 (m, 0,5H), 2,75 – 2,56 (m, 6H), 1,83 – 1,70 (m, 4H), 1,55 – 1,44 (m, 1H), 1,41 – 1,30 (m, 6H), 1,29 – 1,15 (m, 13H), 0,93 – 0,85 (m, 6H). 31P NMR (162 MHz, Metanol-d4) δ 3,77 – 3,49 (m). LCMS: MS m/z = 796,80, 796,8 [M+1], tR = 1,24, 1,25 phút.

Ví dụ 133: (2R,3R,4R,5R)-2-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-2-cyano-5-((((((S)-1-(2-methoxy-2-methylpropoxy)-1-oxopropan-2-yl)amino)(naphthalen-1-yloxy)phosphoryl)oxy)methyl)tetrahydrofuran-3,4-diyl bis(2-methylpropanoate)



[00613] Ví dụ 133 được tạo ra theo cách tương tự như ví dụ 114, ngoại trừ ví dụ 128 được sử dụng thay cho Chất trung gian D9. Hỗn hợp chất đồng phân lập thể: ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 8,15 – 8,07 (m, 1H), 7,91 – 7,85 (m, 1H), 7,82 (s, 0,5H), 7,80 (s, 0,5H), 7,73 – 7,65 (m, 1H), 7,57 – 7,28 (m, 4H), 6,86 (s, 1H), 6,76 – 6,71 (m, 1H), 6,30 (d, J = 5,9 Hz, 0,5H), 6,17 (d, J = 5,9 Hz, 0,5H), 5,63 – 5,56 (m, 1H), 4,69 – 4,63 (m, 1H), 4,57 – 4,45 (m, 2H), 4,08 – 3,84 (m, 3H), 3,20 – 3,14 (m, 3H), 2,75 – 2,57 (m, 2H), 1,33 – 1,11 (m, 21H). 31P NMR (162 MHz, Metanol-d4) δ 4,11 – 3,89 (m, 0,5P), 3,87 – 3,67 (m, 0,5P).

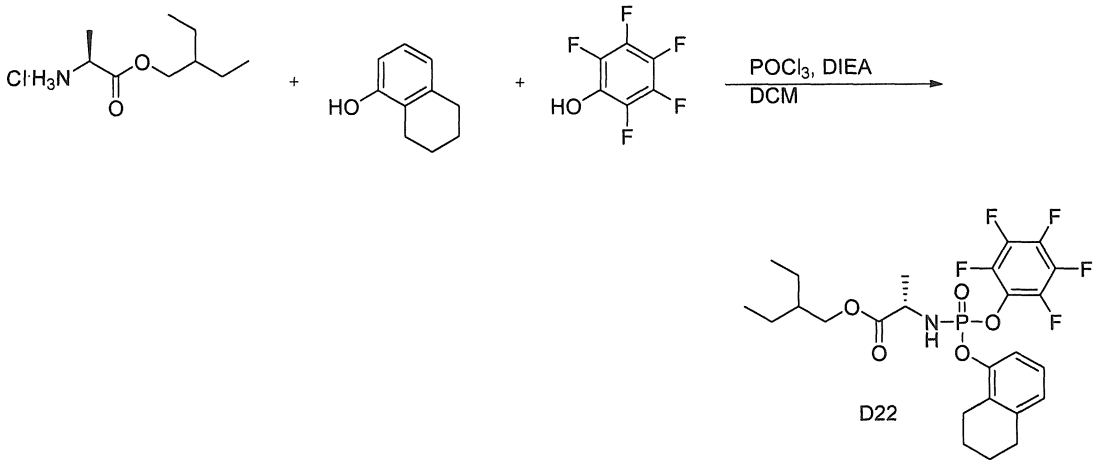
Ví dụ 134: (2R,3R,4R,5R)-2-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-2-cyano-5-((((((S)-1-(cyclobutylmethoxy)-1-oxopropan-2-yl)amino)(phenoxy)phosphoryl)oxy)methyl)tetrahydrofuran-3,4-diyl dipropionate



[00614] Ví dụ 134 được tạo ra theo cách tương tự như ví dụ 107, ngoại trừ cyclobutylmethyl ((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-cyano-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yl)methoxy)(phenoxy)phosphoryl)-L-alaninateđược sử dụng thay cho cyclobutyl ((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-cyano-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yl)methoxy)(phenoxy)phosphoryl)-L-alaninate. Hỗn hợp chất đồng phân lập thể: ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 7,90-7,83 (m, 1H), 7,36-7,25 (m, 2H), 7,24-7,10 (m, 3H), 6,97 – 6,82 (m, 2H), 6,32 (d, J = 6,0 Hz, 0,5H), 6,22 (d, J = 6,0 Hz, 0,5H), 5,63 – 5,55 (m, 1H), 4,64 – 4,59 (m, 1H), 4,49 – 4,35 (m, 2H), 4,12 – 3,96 (m, 3H), 2,66 – 2,56

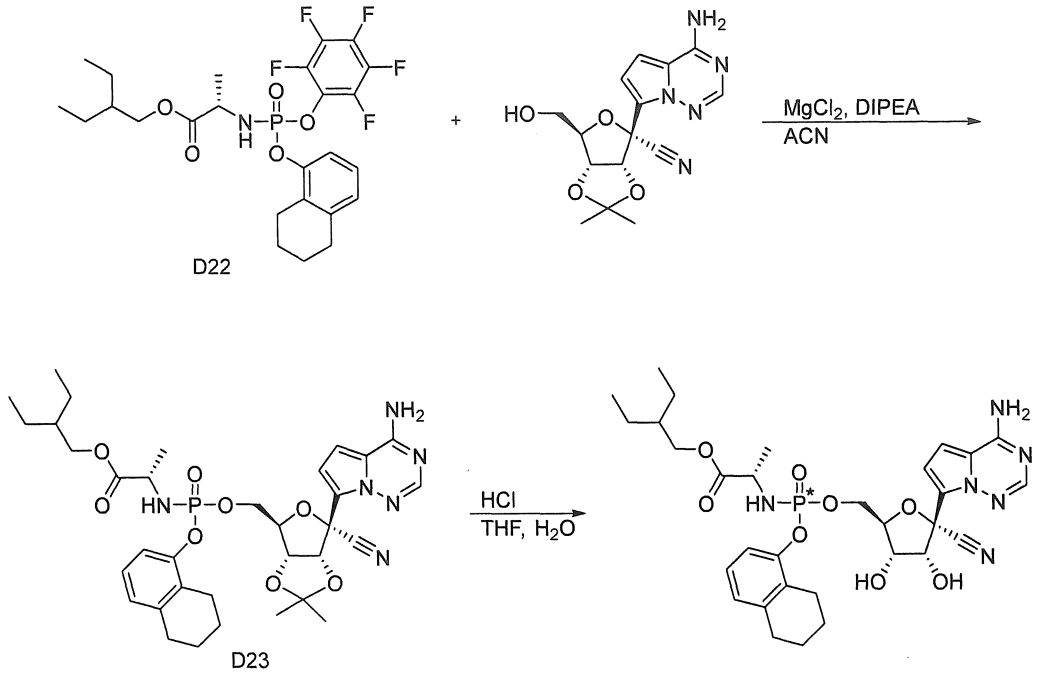
(m, 1H), 2,55 – 2,40 (m, 4H), 2,03 (s, 2H), 1,96 – 1,85 (m, 2H), 1,81 – 1,72 (m, 2H), 1,39 – 1,28 (m, 3H), 1,23 – 1,11 (m, 6H). 31P NMR (162 MHz, Metanol-d4) δ 3,90 – 3,73 (m).

Chất trung gian D22: 2-ethylbutyl ((perfluorophenoxy)((5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-yl)oxy)phosphoryl)-L-alaninate



[00615] Chất trung gian D22 được tạo ra theo cách tương tự như chất trung gian D20, ngoại trừ 5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-1-ol được sử dụng thay cho 5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-ol.

Ví dụ 135 và Ví dụ 136: 2-ethylbutyl ((S)-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-cyano-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yl)methoxy)((5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-1-yl)oxy)phosphoryl)-L-alaninate



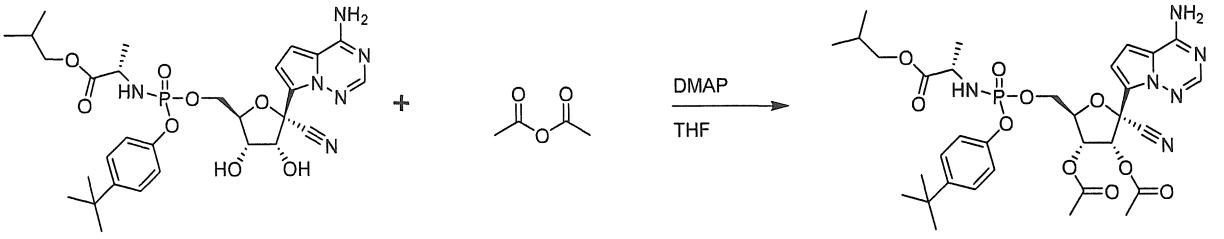
[00616] Ví dụ 135 và 136 được tạo ra theo cách tương tự như ví dụ 111, ngoại trừ chất trung gian D22 được sử dụng thay cho chất trung gian D2. Chất trung gian D23: LCMS: MS m/z = 698,3, 698,3, tR = 1,12, 1,14 phút.

[00617] Các đồng phân riêng lẻ được phân tách bằng HPLC điều chế (cột Gemini 5 um NX-C18 110A LC 100x30 mm, gradient acetonitrile 95% đến 0% trong nước).

[00618] Ví dụ 135, đỉnh rửa giải thứ nhất: 1H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 7,85 (s, 1H), 7,08 – 7,03 (m, 1H), 7,00 – 6,94 (m, 1H), 6,92 – 6,84 (m, 3H), 4,76 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,46 – 4,37 (m, 2H), 4,36 – 4,27 (m, 1H), 4,25 – 4,19 (m, 1H), 4,08 – 3,95 (m, 2H), 3,93 – 3,80 (m, 1H), 2,80 – 2,58 (m, 4H), 1,84 – 1,68 (m, 4H), 1,55 – 1,45 (m, 1H), 1,40 – 1,31 (m, 4H), 1,30 – 1,25 (m, 3H), 0,93 – 0,86 (m, 6H). 31P NMR (162 MHz, Metanol-d4) δ 3,81 – 3,59 (m). LCMS: MS m/z = 657,2, tR = 0,96 phút.

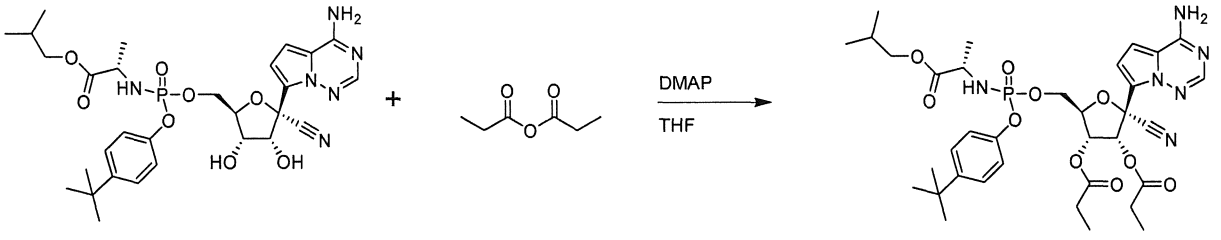
[00619] Ví dụ 136, đỉnh rửa giải thứ hai: 1H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 7,88 (s, 1H), 7,10 – 7,04 (m, 1H), 6,98 – 6,93 (m, 1H), 6,91 – 6,84 (m, 3H), 4,74 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 4,42 – 4,34 (m, 2H), 4,33 – 4,25 (m, 1H), 4,19 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 4,08 – 4,01 (m, 1H), 4,00 – 3,89 (m, 2H), 2,79 – 2,68 (m, 4H), 1,83 – 1,71 (m, 4H), 1,52 – 1,42 (m, 1H), 1,39 – 1,29 (m, 7H), 0,88 (t, J = 7,5 Hz, 6H). 31P NMR (162 MHz, Metanol-d4) δ 3,77 – 3,55 (m). LCMS: MS m/z = 657,2, tR = 0,98 phút.

Ví dụ 137: (2R,3R,4R,5R)-2-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-((((4-(tert-butyl)phenoxy)(((S)-1-isobutoxy-1-oxopropan-2-yl)amino)phosphoryl)oxy)methyl)-2-cyanotetrahydrofuran-3,4-diyl diacetate



[00620] Ví dụ 137 được tạo ra theo cách tương tự như Ví dụ 107, ngoại trừ ví dụ 118 được sử dụng thay cho cyclobutyl ((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-cyano-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yl)methoxy)(phenoxy)phosphoryl)-L-alaninate và anhyđrit axetic được sử dụng thay cho anhyđrit 3-methyl butanoic. Hỗn hợp chất đồng phân lập thể: ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 7,88 (s, 0,5H), 7,86 (s, 0,5H), 7,36 – 7,32 (m, 1H), 7,31 – 7,26 (m, 1H), 7,11 – 7,05 (m, 2H), 6,94 – 6,89 (m, 2H), 6,28 (d, J = 6,0 Hz, 0,5H), 6,19 (d, J = 6,0 Hz, 0,5H), 5,58 – 5,52 (m, 1H), 4,66 – 4,58 (m, 1H), 4,49 – 4,32 (m, 2H), 3,95 – 3,77 (m, 3H), 2,18 – 2,16 (m, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,95 – 1,83 (m, 1H), 1,33 – 1,28 (m, 10,5H), 1,23 – 1,19 (m, 1,5H), 0,91 (t, J = 6,5 Hz, 6H). 31P NMR (162 MHz, Metanol-d4) δ 3,85 – 3,58 (m). LCMS: MS m/z = 715,2, 715,2 [M+1], tR = 1,04, 1,06 phút.

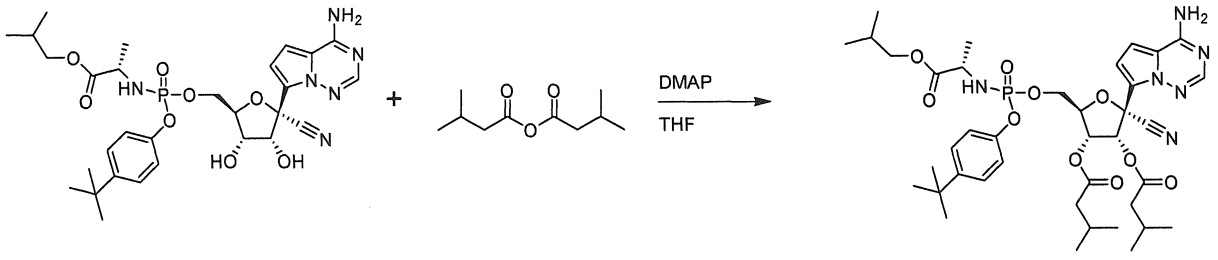
Ví dụ 138: (2R,3R,4R,5R)-2-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-((((4-(tert-butyl)phenoxy)(((S)-1-isobutoxy-1-oxopropan-2-yl)amino)phosphoryl)oxy)methyl)-2-cyanotetrahydrofuran-3,4-diyl dipropionate



[00621] Ví dụ 138 được tạo ra theo cách tương tự như ví dụ 137, ngoại trừ anhyđrit proprionic được sử dụng thay cho anhyđrit axetic. Hỗn hợp chất đồng phân lập thể: ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 7,87 (s, 0,5H), 7,86 (s, 0,5H), 7,37 – 7,32 (m, 1H), 7,31 – 7,26 (m, 1H), 7,13 – 7,04 (m, 2H), 6,94 – 6,87 (m, 2H), 6,29 (d, J = 6,0 Hz, 0,5H), 6,19 (d, J = 6,0 Hz, 0,5H), 5,61 – 5,53 (m, 1H), 4,71 – 4,57 (m, 1H), 4,48 – 4,33 (m, 2H), 3,96 – 3,76 (m, 3H), 2,52 – 2,40 (m, 4H), 1,96 – 1,85 (m, 1H), 1,34 – 1,11 (m,

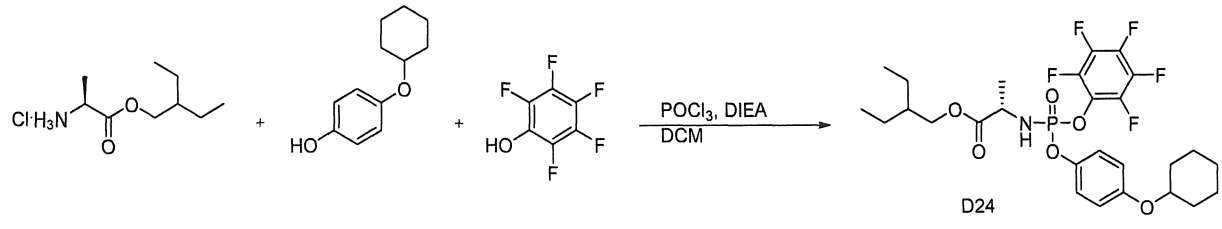
18H), 0,91 (t, J = 6,7 Hz, 6H). 31P NMR (162 MHz, Metanol-d4) δ 3,81 – 3,58 (m). LCMS: MS m/z = 743,2, 743,2 [M+1], tR = 1,12, 1,13 phút.

Ví dụ 139: (2R,3R,4R,5R)-2-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-((((4-(tert-butyl)phenoxy)(((S)-1-isobutoxy-1-oxopropan-2-yl)amino)phosphoryl)oxy)methyl)-2-cyanotetrahydrofuran-3,4-diyl bis(3-methylbutanoate)



[00622] Ví dụ 139 được tạo ra theo cách tương tự như ví dụ 137, ngoại trừ anhyđrit 3-methyl butanoic được sử dụng thay cho anhyđrit axetic. Hỗn hợp chất đồng phân lập thể: ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 7,88 (s, 0,5H), 7,86 (s, 0,5H), 7,37 – 7,32 (m, 1H), 7,31 – 7,27 (m, 1H), 7,13 – 7,06 (m, 2H), 6,93 – 6,87 (m, 2H), 6,36 (d, J = 6,0 Hz, 0,5H), 6,25 (d, J = 6,0 Hz, 0,5H), 5,60 – 5,54 (m, 1H), 4,66 – 4,57 (m, 1H), 4,51 – 4,34 (m, 2H), 3,95 – 3,78 (m, 3H), 2,36 – 2,27 (m, 4H), 2,22 – 2,04 (m, 2H), 1,97 – 1,85 (m, 1H), 1,34 – 1,27 (m, 10,5H), 1,24 – 1,20 (m, 1,5H), 1,05 – 1,00 (m, 6H), 0,97 – 0,89 (m, 12H). 31P NMR (162 MHz, Metanol-d4) δ 3,79 – 3,54 (m). LCMS: MS m/z = 799,4, 799,4 [M+1], tR = 1,14, 1,16 phút.

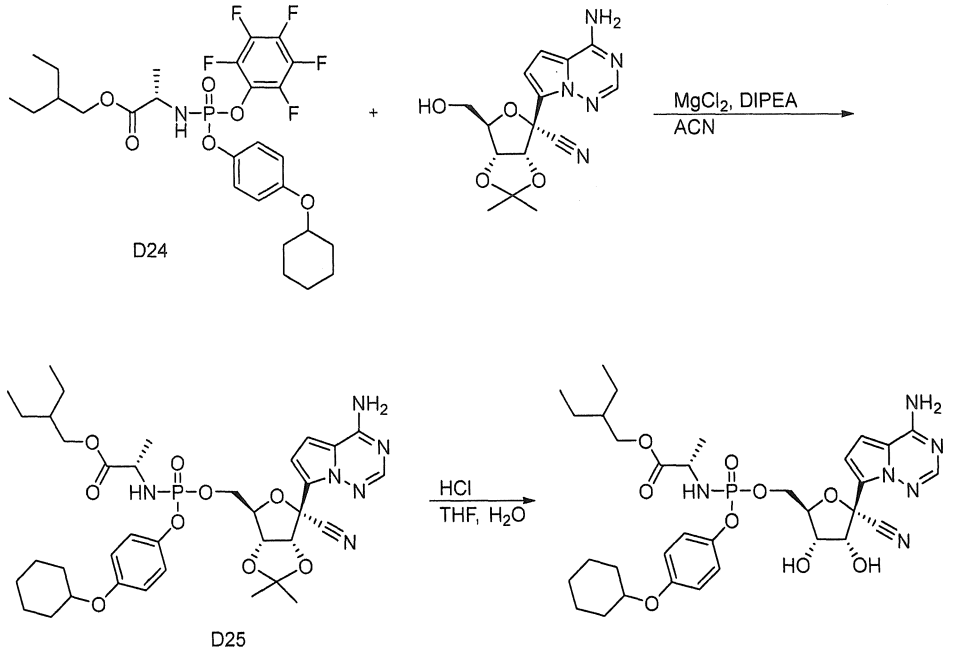
Chất trung gian D24: 2-ethylbutyl ((4-(cyclohexyloxy)phenoxy)(perfluorophenoxy)phosphoryl)-L-alaninate



[00623] Chất trung gian D24 được tạo ra theo cách tương tự như chất trung gian D20, ngoại trừ 4-(cyclohexyloxy)phenol được sử dụng thay cho 5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-ol. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,16 – 7,09 (m, 2H), 6,97

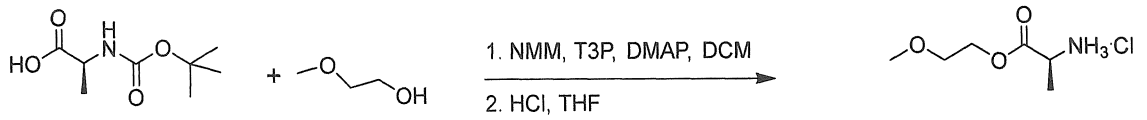
– 6,92 (m, 2H), 6,88 – 6,79 (m, 1H), 4,33 – 4,24 (m, 1H), 4,11 – 3,90 (m, 3H), 1,94 – 1,88 (m, 2H), 1,74 – 1,66 (m, 2H), 1,58 – 1,22 (m, 14H), 0,88 – 0,78 (m, 6H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -154,09 – -154,51 (m, 2F), -160,59 – -161,06 (m, 1F), -163,44 – -163,95 (m, 2F). ^{31}P NMR (162 MHz, DMSO-d_6) δ 1,17 – 0,78 (m). LCMS: MS m/z = 594,2 [M+1], tR = 1,37 phút.

Ví dụ 140: 2-ethylbutyl ((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-cyano-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yl)methoxy)(4-(cyclohexyloxy)phenoxy)phosphoryl)-L-alaninate



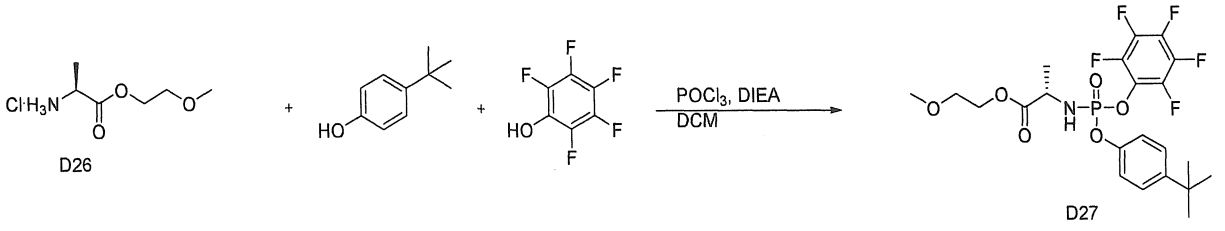
[00624] Ví dụ 140 được tạo ra theo cách tương tự như ví dụ 111, ngoại trừ chất trung gian D24 được sử dụng thay cho chất trung gian D2. Hỗn hợp chất đồng phân lập thể: ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 7,89 (s, 0,5H), 7,88 (s, 0,5H), 7,13 – 7,06 (m, 1H), 7,06 – 7,01 (m, 1H), 6,97 – 6,90 (m, 2H), 6,85 – 6,76 (m, 2H), 4,81 – 4,76 (m, 1H), 4,47 – 4,35 (m, 2H), 4,34 – 4,14 (m, 2H), 4,09 – 3,82 (m, 3H), 3,37-3,35 (m, 1H), 2,01 – 1,90 (m, 2H), 1,84 – 1,74 (m, 2H), 1,65 – 1,55 (m, 1H), 1,55 – 1,22 (m, 13H), 0,96 – 0,84 (m, 6H). 31P NMR (162 MHz, Metanol-d4) δ 4,23 – 3,99 (m). LCMS: MS m/z = 701,3, 701,3 [M+1], tR = 1,03, 1,05 phút.

Chất trung gian D26: 2-methoxyethyl L-alaninate hydroclorua



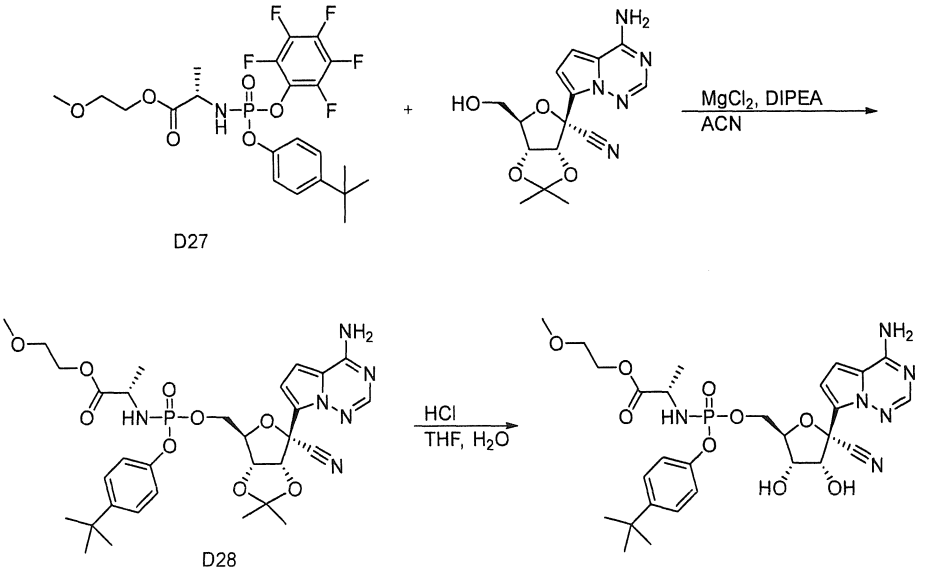
[00625] Ví dụ D26 được tạo ra theo cách tương tự như chất trung gian D1, ngoại trừ 2-methoxyethanol được sử dụng thay cho 2-methyl, 2-methoxy-1-propanol. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,46 (s, 3H), 4,35 – 4,26 (m, 2H), 4,17 – 4,07 (m, 1H), 3,38 (s, 2H), 3,27 (s, 3H), 1,41 (d, J = 7,1 Hz, 3H).

Chất trung gian D27: 2-methoxyethyl ((4-(tert-butyl)phenoxy)(perfluorophenoxy)phosphoryl)-L-alaninate



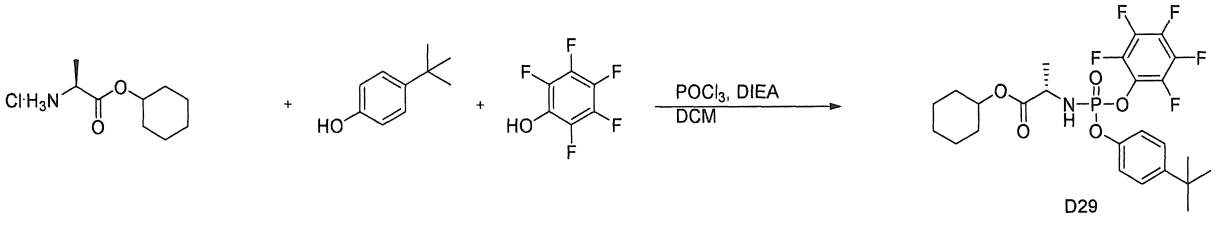
[00626] Chất trung gian D27 được tạo ra theo cách tương tự như chất trung gian D2, ngoại trừ chất trung gian D26 được sử dụng thay cho chất trung gian D1. LCMS: MS m/z = 526,1 [M+1], tR = 1,16 phút.

Ví dụ 141: 2-methoxyethyl ((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-cyano-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yl)methoxy)(4-(tert-butyl)phenoxy)phosphoryl)-L-alaninate



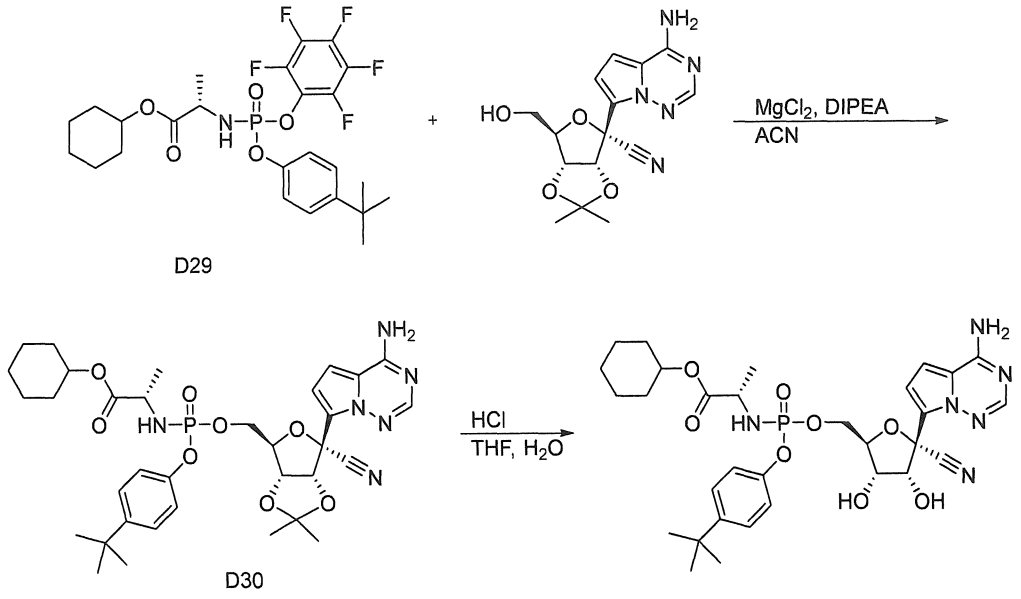
[00627] Ví dụ 141 được tạo ra theo cách tương tự như ví dụ 130, ngoại trừ chất trung gian D27 được sử dụng thay cho chất trung gian D2. Chất trung gian D28: LCMS: MS m/z = 673,2, 673,2 [M+1], tR = 0,94, 0,97 phút. Hợp chất 141, Hỗn hợp đồng phân lập thể: ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 7,89 (s, 0,5H), 7,87 (s, 0,5H), 7,35 – 7,26 (m, 2H), 7,12 – 7,04 (m, 2H), 6,97 – 6,90 (m, 2H), 4,83-4,58 (m, 1H), 4,48 – 4,37 (m, 2H), 4,35 – 4,27 (m, 1H), 4,25 – 4,15 (m, 3H), 3,96 – 3,83 (m, 1H), 3,62 – 3,55 (m, 2H), 3,38 – 3,34 (m, 3H), 1,33 – 1,25 (m, 12H). 31P NMR (162 MHz, Metanol-d4) δ 4,00 – 3,79 (m, 0,5P), 3,78 – 3,64 (m, 0,5P). LCMS: MS m/z = 633,2, 633,2 [M+1], tR = 0,81, 0,82 phút.

Chất trung gian D29: cyclohexyl ((4-(tert-butyl)phenoxy)(perfluorophenoxy)phosphoryl)-L-alaninate



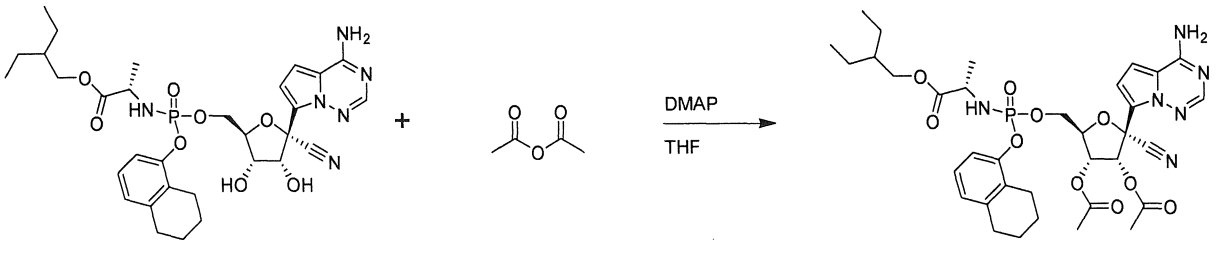
[00628] Chất trung gian D29 được tạo ra theo cách tương tự như chất trung gian D2, ngoại trừ chất trung gian cyclohexyl L-alaninate hyđroclorua được sử dụng thay cho chất trung gian D1. LCMS: MS m/z = 550,2 [M+1], tR = 1,33 phút.

Ví dụ 142: cyclohexyl ((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-cyano-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yl)methoxy)(4-(tert-butyl)phenoxy)phosphoryl)-L-alaninate



[00629] Ví dụ 142 được tạo ra theo cách tương tự như ví dụ 130, ngoại trừ chất trung gian D29 được sử dụng thay cho chất trung gian D2. Hỗn hợp chất đồng phân lập thể: ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 7,90 (s, 0,67H), 7,88 (s, 0,33H), 7,36 – 7,27 (m, 2H), 7,14 – 7,09 (m, 1,33H), 7,08 – 7,03 (m, 0,67H), 6,99 – 6,92 (m, 2H), 4,83 – 4,79 (m, 1H), 4,74 – 4,66 (m, 1H), 4,50 – 4,36 (m, 2H), 4,36 – 4,26 (m, 1H), 4,20 – 4,15 (m, 1H), 3,93 – 3,78 (m, 1H), 1,84 – 1,64 (m, 4H), 1,59 – 1,49 (m, 1H), 1,47 – 1,22 (m, 17H). 31P NMR (162 MHz, Metanol-d4) δ 3,95 – 3,74 (m). LCMS: MS m/z = 657,2, 657,2 [M+1], tR = 0,96, 0,98 phút.

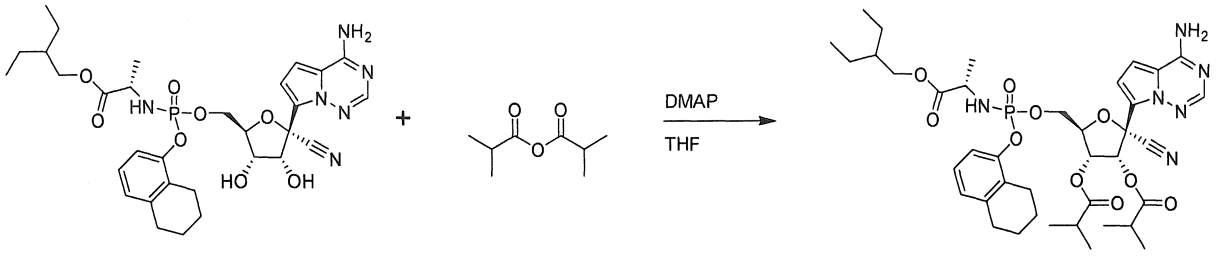
Ví dụ 143: (2R,3R,4R,5R)-2-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-2-cyano-5-((((S)-(((S)-1-(2-ethylbutoxy)-1-oxopropan-2-yl)amino)((5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-1-yl)oxy)phosphoryl)oxy)methyl)tetrahydrofuran-3,4-diyl diacetate



[00630] Ví dụ 143 được tạo ra theo cách tương tự như Ví dụ 107, ngoại trừ ví dụ 135 được sử dụng thay cho cyclobutyl ((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-cyano-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-

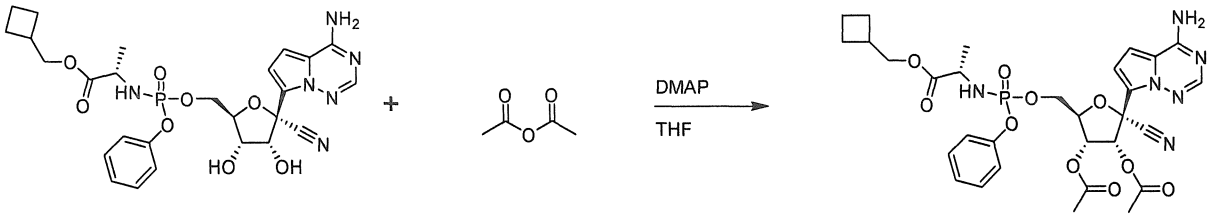
yl)methoxy)(phenoxy)phosphoryl)-L-alaninate và anhyđrit axetic được sử dụng thay cho anhyđrit 3-methyl butanoic. Hỗn hợp chất đồng phân lập thể: ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 7,84 (s, 1H), 7,11 – 7,06 (m, 1H), 7,02 – 6,96 (m, 1H), 6,93 – 6,85 (m, 3H), 6,28 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 5,58 – 5,53 (m, 1H), 4,67 – 4,62 (m, 1H), 4,49 – 4,42 (m, 1H), 4,40 – 4,33 (m, 1H), 4,06 – 4,00 (m, 1H), 3,99 – 3,93 (m, 1H), 3,90 – 3,78 (m, 1H), 2,79 – 2,72 (m, 2H), 2,71 – 2,65 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,84 – 1,72 (m, 4H), 1,53 – 1,43 (m, 1H), 1,38 – 1,29 (m, 4H), 1,23 – 1,19 (m, 3H), 0,91 – 0,83 (m, 6H). 31P NMR (162 MHz, Metanol-d4) δ 3,75 – 3,51 (m). LCMS: MS m/z = 771,3 [M+1], tR = 1,10 phút.

Ví dụ 144: (2R,3R,4R,5R)-2-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-2-cyano-5-((((S)-(((S)-1-(2-ethylbutoxy)-1-oxopropan-2-yl)amino)((5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-1-yl)oxy)phosphoryl)oxy)methyl)tetrahydrofuran-3,4-diyl bis(2-methylpropanoate)



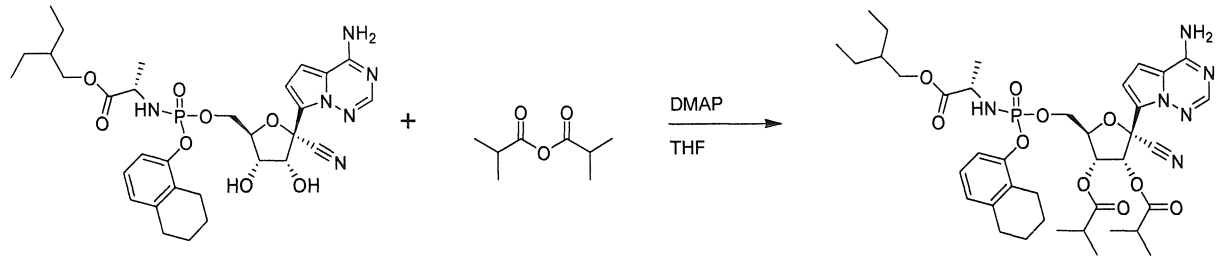
[00631] Ví dụ 144 được tạo ra theo cách tương tự như Ví dụ 107, ngoại trừ ví dụ 135 được sử dụng thay cho cyclobutyl ((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-cyano-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yl)methoxy)(phenoxy)phosphoryl)-L-alaninate và anhyđrit 2-methylpropanoic được sử dụng thay cho anhyđrit 3-methyl butanoic. Hỗn hợp chất đồng phân lập thể: ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 7,85 (s, 1H), 7,11 – 7,06 (m, 1H), 7,01 – 6,96 (m, 1H), 6,92 – 6,86 (m, 3H), 6,27 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 5,59 – 5,56 (m, 1H), 4,66 – 4,62 (m, 1H), 4,49 – 4,42 (m, 1H), 4,41 – 4,34 (m, 1H), 4,05 – 4,00 (m, 1H), 3,99 – 3,94 (m, 1H), 3,89 – 3,80 (m, 1H), 2,79 – 2,73 (m, 2H), 2,72 – 2,57 (m, 4H), 1,81 – 1,72 (m, 4H), 1,53 – 1,44 (m, 1H), 1,40 – 1,30 (m, 4H), 1,28 – 1,17 (m, 15H), 0,91 – 0,85 (m, 6H). 31P NMR (162 MHz, Metanol-d4) δ 3,72 – 3,49 (m). LCMS: MS m/z = 797,3 [M+1], tR = 1,23 phút.

Ví dụ 145: (2R,3R,4R,5R)-2-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-2-cyano-5-((((((S)-1-(cyclobutylmethoxy)-1-oxopropan-2-yl)amino)(phenoxy)phosphoryl)oxy)methyl)tetrahydrofuran-3,4-diyl diacetate



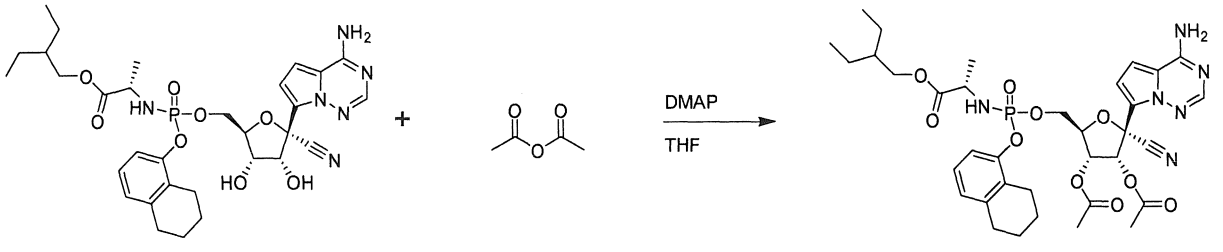
[00632] Ví dụ 145 được tạo ra theo cách tương tự như Ví dụ 107, ngoại trừ cyclobutylmethyl ((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-cyano-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yl)methoxy)(phenoxy)phosphoryl)-L-alaninateđược sử dụng thay cho cyclobutyl ((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-cyano-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yl)methoxy)(phenoxy)phosphoryl)-L-alaninate và anhyđrit axetic được sử dụng thay cho anhyđrit 3-methyl butanoic. Hỗn hợp chất đồng phân lập thể: ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 7,87 (s, 0,33H), 7,86 (s, 0,67H), 7,36 – 7,25 (m, 2H), 7,22 – 7,14 (m, 3H), 6,95 – 6,90 (m, 1,33H), 6,88 – 6,84 (m, 0,67H), 6,30 (d, J = 6,0 Hz, 0,67H), 6,21 (d, J = 5,9 Hz, 0,33H), 5,59 – 5,53 (m, 1H), 4,68 – 4,59 (m, 1H), 4,50 – 4,33 (m, 2H), 4,10 – 4,03 (m, 1H), 4,02 – 3,96 (m, 1H), 3,94 – 3,75 (m, 1H), 2,66 – 2,53 (m, 1H), 2,19 – 2,12 (m, 6H), 2,08 – 1,68 (m, 6H), 1,33 – 1,27 (m, 1H), 1,23 – 1,17 (m, 2H). 31P NMR (162 MHz, Metanol-d4) δ 3,78 – 3,40 (m).

Ví dụ 146: (2R,3R,4R,5R)-2-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-2-cyano-5-((((R)-(((S)-1-(2-ethylbutoxy)-1-oxopropan-2-yl)amino)((5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-1-yl)oxy)phosphoryl)oxy)methyl)tetrahydrofuran-3,4-diyl bis(2-methylpropanoate)



[00633] Ví dụ 146 được tạo ra theo cách tương tự như Ví dụ 107, ngoại trừ ví dụ 135 được sử dụng thay cho cyclobutyl ((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-cyano-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yl)methoxy)(phenoxy)phosphoryl)-L-alaninate và anhyđrit 2-methylpropanoic được sử dụng thay cho anhyđrit 3-methyl butanoic. Hỗn hợp chất đồng phân lập thể: ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 7,86 (s, 1H), 7,07 – 7,02 (m, 1H), 6,96 – 6,90 (m, 1H), 6,89 – 6,84 (m, 2H), 6,82 – 6,78 (m, 1H), 6,15 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 5,57 – 5,52 (m, 1H), 4,60 – 4,55 (m, 1H), 4,43 – 4,36 (m, 2H), 4,1 0 – 4,05 (m, 1H), 4,02 – 3,96 (m, 1H), 3,96 – 3,87 (m, 1H), 2,78 – 2,59 (m, 6H), 1,76 – 1,69 (m, 4H), 1,55 – 1,46 (m, 1H), 1,41 – 1,30 (m, 7H), 1,29 – 1,23 (m, 6H), 1,21 – 1,16 (m, 6H), 0,89 (t, J = 7,5 Hz, 6H). 31P NMR (162 MHz, Metanol-d4) δ 3,61 – 3,41 (m). LCMS: MS m/z = 797,3 [M+1], tR = 1,25 phút.

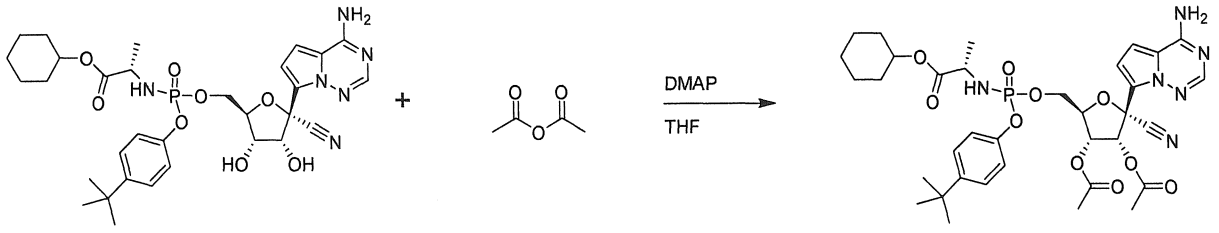
Ví dụ 147: (2R,3R,4R,5R)-2-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-2-cyano-5-((((R)-(((S)-1-(2-ethylbutoxy)-1-oxopropan-2-yl)amino)((5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-1-yl)oxy)phosphoryl)oxy)methyl)tetrahydrofuran-3,4-diyl diacetate



[00634] Ví dụ 147 được tạo ra theo cách tương tự như Ví dụ 107, ngoại trừ ví dụ 136 được sử dụng thay cho cyclobutyl ((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-cyano-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yl)methoxy)(phenoxy)phosphoryl)-L-alaninate và anhyđrit axetic được sử dụng thay cho anhyđrit 3-methyl butanoic. Hỗn hợp chất đồng phân lập thể: ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 7,86 (s, 1H), 7,07 – 7,02 (m, 1H), 6,96 – 6,90 (m, 1H), 6,88 – 6,83 (m, 3H), 6,17 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 5,55 – 5,50 (m, 1H), 4,62 – 4,56 (m, 1H), 4,43 – 4,31 (m, 2H), 4,10 – 4,02 (m, 1H), 4,01 – 3,95 (m, 1H), 3,94 – 3,88 (m, 1H), 2,78 – 2,72 (m, 2H), 2,68 – 2,61 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,77 – 1,69 (m, 4H), 1,50 (p, J = 6,1 Hz,

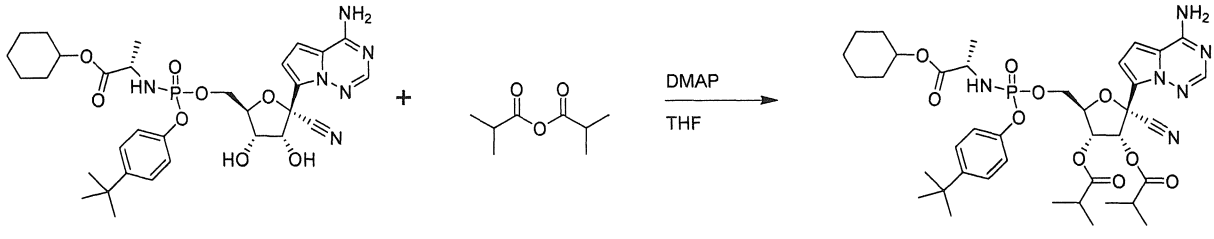
1H), 1,40 – 1,28 (m, 7H), 0,89 (t, J = 7,5 Hz, 6H). 31P NMR (162 MHz, Metanol-d4) δ 3,64 – 3,41 (m). LCMS: MS m/z = 741,2 [M+1], tR = 1,10 phút.

Ví dụ 148: (2R,3R,4R,5R)-2-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-((((4-(tert-butyl)phenoxy)(((S)-1-(cyclohexyloxy)-1-oxopropan-2-yl)amino)phosphoryl)oxy)methyl)-2-cyanotetrahydrofuran-3,4-diyl diacetate



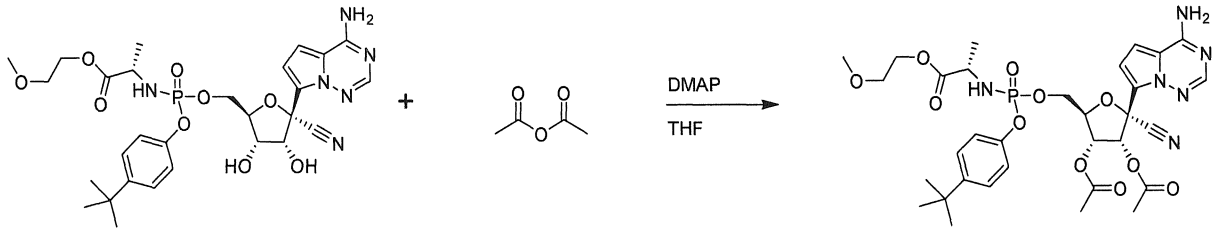
[00635] Ví dụ 148 được tạo ra theo cách tương tự như Ví dụ 107, ngoại trừ ví dụ 142 được sử dụng thay cho cyclobutyl ((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-cyano-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yl)methoxy)(phenoxy)phosphoryl)-L-alaninate và anhyđrit axetic được sử dụng thay cho anhyđrit 3-methyl butanoic. Hỗn hợp chất đồng phân lập thể: ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 7,88 (s, 0,67H), 7,86 (s, 0,33H), 7,37 – 7,32 (m, 0,67H), 7,31 – 7,26 (m, 1,33H), 7,14 – 7,04 (m, 2H), 6,95 – 6,87 (m, 2H), 6,27 (d, J = 6,0 Hz, 0,33H), 6,19 (d, J = 5,9 Hz, 0,66H), 5,58 – 5,50 (m, 1H), 4,75 – 4,59 (m, 2H), 4,50 – 4,33 (m, 2H), 3,92 – 3,82 (m, 0,67H), 3,82 – 3,73 (m, 0,33H), 2,19 – 2,11 (m, 6H), 1,84 – 1,67 (m, 4H), 1,59 – 1,50 (m, 1H), 1,47 – 1,18 (m, 17H). 31P NMR (162 MHz, Metanol-d4) δ 3,88 – 3,56 (m). LCMS: MS m/z = 741,2, 741,2 [M+1], tR = 1,09, 1,10 phút.

Ví dụ 149: (2R,3R,4R,5R)-2-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-((((4-(tert-butyl)phenoxy)(((S)-1-(cyclohexyloxy)-1-oxopropan-2-yl)amino)phosphoryl)oxy)methyl)-2-cyanotetrahydrofuran-3,4-diyl bis(2-methylpropanoate)



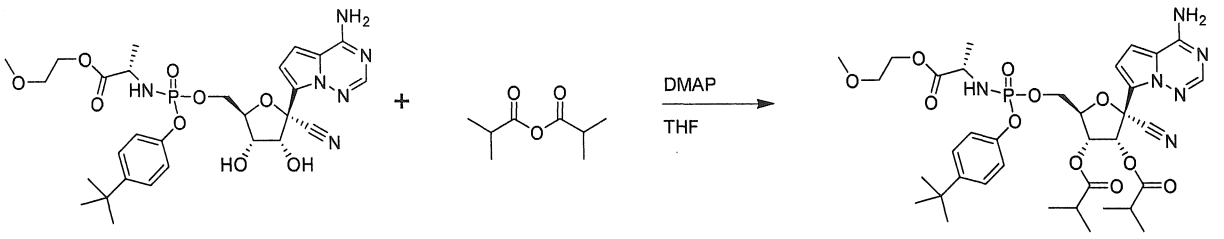
[00636] Ví dụ 149 được tạo ra theo cách tương tự như Ví dụ 107, ngoại trừ ví dụ 142 được sử dụng thay cho cyclobutyl ((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-cyano-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yl)methoxy)(phenoxy)phosphoryl)-L-alaninate và anhyđrit 2-methylpropanoic được sử dụng thay cho anhyđrit 3-methyl butanoic. Hỗn hợp chất đồng phân lập thể: ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 7,91 – 7,85 (m, 1H), 7,38 – 7,31 (m, 0,66H), 7,31 – 7,26 (m, 1,33H), 7,13 – 7,05 (m, 2H), 6,94 – 6,85 (m, 2H), 6,27 (d, J = 5,9 Hz, 0,33H), 6,17 (d, J = 5,9 Hz, 0,66H), 5,60 – 5,53 (m, 1H), 4,79 – 4,56 (m, 2H), 4,50 – 4,34 (m, 2H), 3,92 – 3,83 (m, 0,66H), 3,83 – 3,74 (m, 0,33H), 2,74 – 2,59 (m, 2H), 1,86 – 1,68 (m, 4H), 1,59 – 1,13 (m, 30H). 31P NMR (162 MHz, Metanol-d4) δ 3,87 – 3,63 (m). LCMS: MS m/z = 797,3, 797,3 [M+1], tR = 1,22, 1,24 phút.

Ví dụ 150: (2R,3R,4R,5R)-2-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-((((4-(tert-butyl)phenoxy)(((S)-1-(2-methoxyethoxy)-1-oxopropan-2-yl)amino)phosphoryl)oxy)methyl)-2-cyanotetrahydrofuran-3,4-diyl diacetate



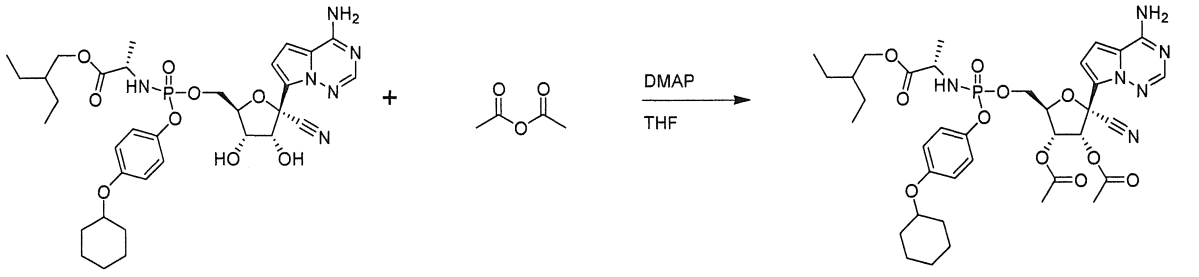
[00637] Ví dụ 150 được tạo ra theo cách tương tự như Ví dụ 107, ngoại trừ ví dụ 141 được sử dụng thay cho cyclobutyl ((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-cyano-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yl)methoxy)(phenoxy)phosphoryl)-L-alaninate và anhyđrit axetic được sử dụng thay cho anhyđrit 3-methyl butanoic. Hỗn hợp chất đồng phân lập thể: ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 7,88 (s, 0,5H), 7,87 (s, 0,5H), 7,36 – 7,32 (m, 1H), 7,30 – 7,26 (m, 1H), 7,12 – 7,05 (m, 2H), 6,94 – 6,89 (m, 2H), 6,28 (d, J = 6,0 Hz, 0,5H), 6,19 (d, J = 6,0 Hz, 0,5H), 5,57 – 5,52 (m, 1H), 4,67 – 4,60 (m, 1H), 4,49 – 4,34 (m, 2H), 4,27 – 4,15 (m, 2H), 3,95 – 3,87 (m, 0,5H), 3,87 – 3,79 (m, 0,5H), 3,60 – 3,54 (m, 2H), 3,38 – 3,34 (m, 3H), 2,19 – 2,16 (m, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,33 – 1,18 (m, 12H). 31P NMR (162 MHz, Metanol-d4) δ 3,80 – 3,47 (m). LCMS: MS m/z = 717,2 [M+1], tR = 0,94 phút.

Ví dụ 151: (2R,3R,4R,5R)-2-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-((((4-(tert-butyl)phenoxy)(((S)-1-(2-methoxyethoxy)-1-oxopropan-2-yl)amino)phosphoryl)oxy)methyl)-2-cyanotetrahydrofuran-3,4-diyl bis(2-methylpropanoate)



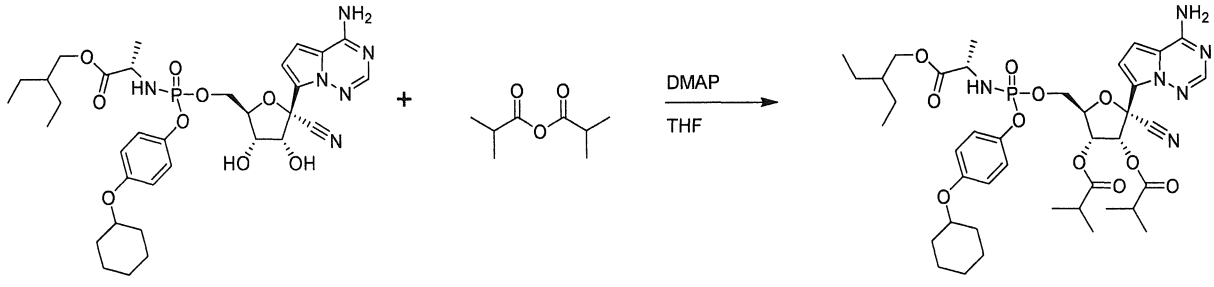
[00638] Ví dụ 151 được tạo ra theo cách tương tự như Ví dụ 107, ngoại trừ ví dụ 141 được sử dụng thay cho cyclobutyl ((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-cyano-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yl)methoxy)(phenoxy)phosphoryl)-L-alaninate và anhyđrit 2-methylproprionic được sử dụng thay cho anhyđrit 3-methyl butanoic. Hỗn hợp chất đồng phân lập thể: ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 7,89 – 7,87 (m, 1H), 7,36 – 7,33 (m, 1H), 7,31 – 7,26 (m, 1H), 7,13 – 7,05 (m, 2H), 6,93 – 6,85 (m, 2H), 6,28 (d, J = 5,9 Hz, 0,5H), 6,16 (d, J = 5,9 Hz, 0,5H), 5,59 – 5,53 (m, 1H), 4,66 – 4,60 (m, 1H), 4,49 – 4,35 (m, 2H), 4,25 – 4,17 (m, 2H), 3,97 – 3,87 (m, 0,5H), 3,87 – 3,78 (m, 0,5H), 3,61 – 3,54 (m, 2H), 3,36-3,34 (m, 3H), 2,74 – 2,59 (m, 2H), 1,34 – 1,16 (m, 24H). 31P NMR (162 MHz, Metanol-d4) δ 3,82 – 3,50 (m). LCMS: MS m/z = 773,2, 773,2 [M+1], tR = 1,09, 1,10 phút.

Ví dụ 152: (2R,3R,4R,5R)-2-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-2-cyano-5-((((4-(cyclohexyloxy)phenoxy)(((S)-1-(2-ethylbutoxy)-1-oxopropan-2-yl)amino)phosphoryl)oxy)methyl)tetrahydrofuran-3,4-diyl diacetate



[00639] Ví dụ 152 được tạo ra theo cách tương tự như Ví dụ 107, ngoại trừ ví dụ 140 được sử dụng thay cho cyclobutyl ((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-cyano-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yl)methoxy)(phenoxy)phosphoryl)-L-alaninate và anhyđrit axetic được sử dụng thay cho anhyđrit 3-methyl butanoic. Hỗn hợp chất đồng phân lập thể: ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 7,88 (s, 0,5H), 7,87 (s, 0,5H), 7,11-7,02 (m, 2H), 6,93 – 6,75 (m, 4H), 6,28 (d, J = 6,0 Hz, 0,5H), 6,18 (d, J = 5,9 Hz, 0,5H), 5,56 – 5,51 (m, 1H), 4,66 – 4,58 (m, 1H), 4,49 – 4,32 (m, 2H), 4,28 – 4,17 (m, 1H), 4,09 – 3,95 (m, 2H), 3,94 – 3,77 (m, 1H), 2,19 – 2,11 (m, 6H), 2,01 – 1,89 (m, 2H), 1,85 – 1,75 (m, 2H), 1,65 – 1,55 (m, 1H), 1,54 – 1,17 (m, 13H), 0,93 – 0,85 (m, 6H). 31P NMR (162 MHz, Metanol-d4) δ 4,11 – 3,86 (m). LCMS: MS m/z = 785,2, 785,3 [M+1], tR = 1,14, 1,16 phút.

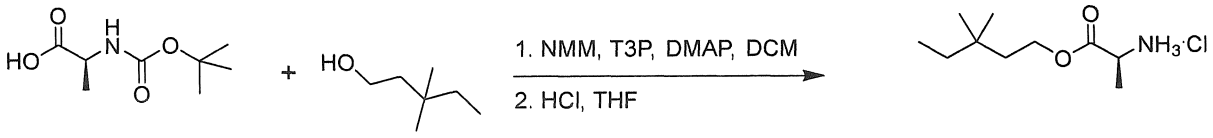
Ví dụ 153: (2R,3R,4R,5R)-2-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-2-cyano-5-((((4-(cyclohexyloxy)phenoxy)(((S)-1-(2-ethylbutoxy)-1-oxopropan-2-yl)amino)phosphoryl)oxy)methyl)tetrahydrofuran-3,4-diyl bis(2-methylpropanoate)



[00640] Ví dụ 153 được tạo ra theo cách tương tự như Ví dụ 107, ngoại trừ ví dụ 140 được sử dụng thay cho cyclobutyl ((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-cyano-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yl)methoxy)(phenoxy)phosphoryl)-L-alaninate và anhyđrit 2-methylproprionic được sử dụng thay cho anhyđrit 3-methyl butanoic. Hỗn hợp chất đồng phân lập thể: ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 7,88 (s, 1H), 7,11 – 7,02 (m, 2H), 6,94 – 6,81 (m, 3H), 6,80 – 6,75 (m, 1H), 6,28 (d, J = 6,0 Hz, 0,5H), 6,15 (d, J = 6,0 Hz, 0,5H), 5,58 – 5,53 (m, 1H), 4,65 – 4,57 (m, 1H), 4,48 – 4,33 (m, 2H), 4,28 – 4,17 (m, 1H), 4,10 – 3,96 (m, 2H), 3,95 – 3,78 (m, 1H), 2,74 – 2,59 (m, 2H), 2,00 – 1,91 (m, 2H), 1,84 – 1,75 (m, 2H), 1,64 – 1,56 (m, 1H), 1,54 – 1,29 (m, 12H), 1,29 – 1,15 (m, 13H), 0,93 – 0,84 (m, 6H). 31P

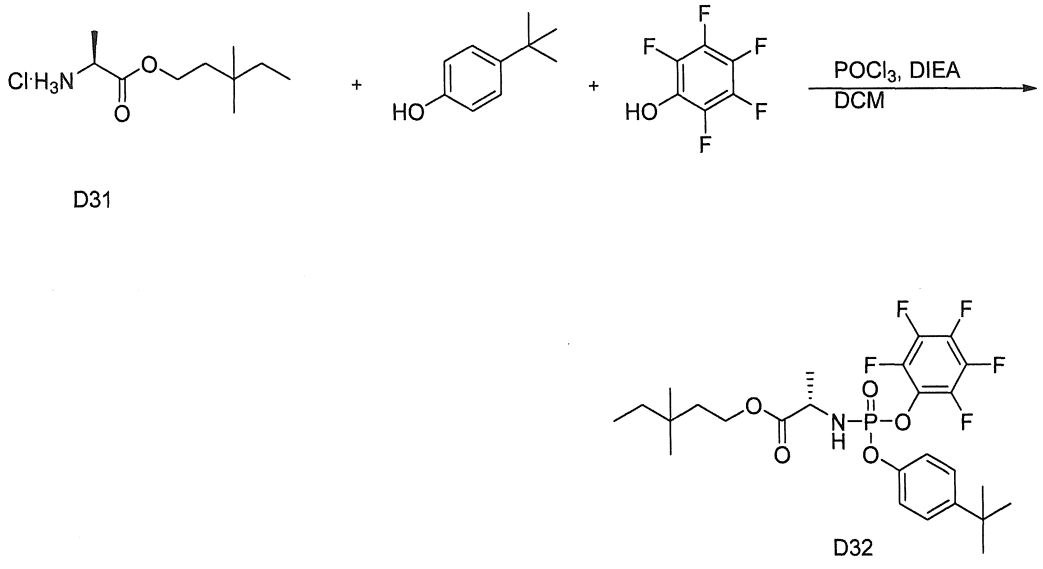
NMR (162 MHz, Metanol-d4) δ 4,09 – 3,81 (m). LCMS: MS m/z = 841,3, 841,3 [M+1], tR = 1,27, 1,29 phút.

Chất trung gian D31: 3,3-dimethylpentyl L-alaninate hydroclorua



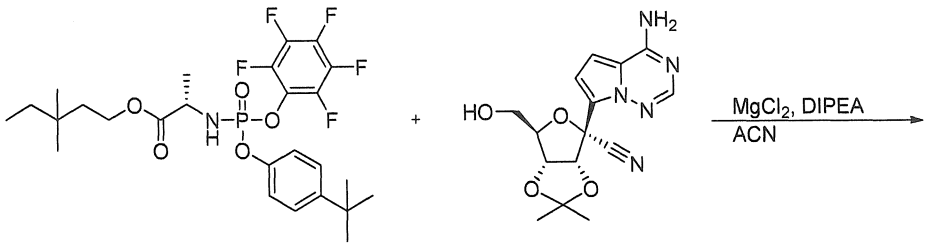
[00641] Ví dụ D31 được tạo ra theo cách tương tự như chất trung gian D1, ngoại trừ 3,3-dimethylpentanol được sử dụng thay cho 2-methyl, 2-methoxy-1-propanol. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,59 – 8,50 (m, 3H), 4,25 – 4,13 (m, 2H), 4,09 – 4,01 (m, 1H), 1,53 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 1,41 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,24 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 0,87 (s, 6H), 0,81 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

Chất trung gian D32: 3,3-dimethylpentyl ((4-(tert-butyl)phenoxy)(perfluorophenoxy)phosphoryl)-L-alaninate

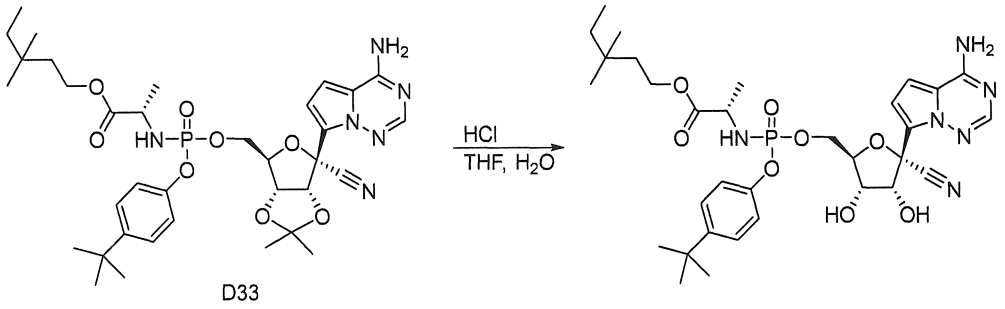


[00642] Chất trung gian D32 được tạo ra theo cách tương tự như chất trung gian D2, ngoại trừ chất trung gian D31 được sử dụng thay cho chất trung gian D1. LCMS: MS m/z = 566,1 [M+1], tR = 1,38 phút.

Ví dụ 154: 3,3-dimethylpentyl ((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-cyano-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yl)methoxy)(4-(tert-butyl)phenoxy)phosphoryl)-L-alaninate



D32



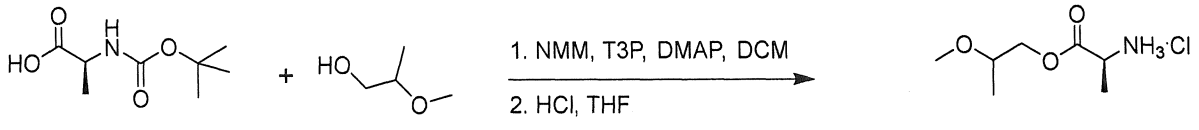
D33

[00643] Ví dụ 154 được tạo ra theo cách tương tự như ví dụ 111, ngoại trừ chất trung gian D33 được sử dụng thay cho chất trung gian D2.

[00644] Chất trung gian D33: LCMS: MS m/z = 713,3, 713,3 [M+1], tR = 1,16, 1,18 phút.

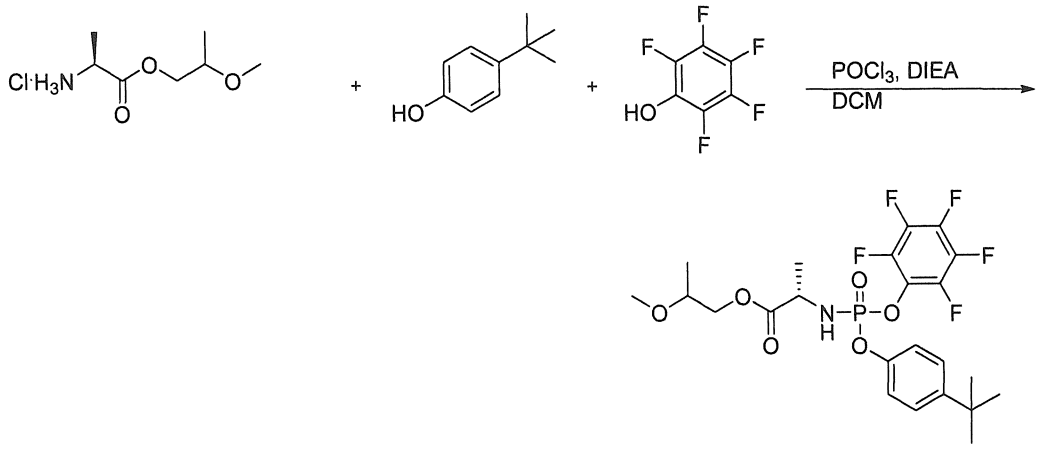
[00645] Hợp chất 154, Hỗn hợp chất đồng phân lập thể: ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 7,89 (s, 0,5H), 7,87 (s, 0,5H), 7,36 – 7,28 (m, 2H), 7,14 – 7,10 (m, 1H), 7,08 – 7,04 (m, 1H), 6,97 – 6,91 (m, 2H), 4,83 – 4,79 (m, 1H), 4,48 – 4,37 (m, 2H), 4,36 – 4,26 (m, 1H), 4,22 – 4,15 (m, 1H), 4,14 – 4,04 (m, 2H), 3,96 – 3,80 (m, 1H), 1,58 – 1,47 (m, 2H), 1,35 – 1,21 (m, 14H), 0,91 – 0,77 (m, 9H). 31P NMR (162 MHz, Metanol-d4) δ 3,96 – 3,68 (m). LCMS: MS m/z = 673,2, 673,2 [M+1], tR = 1,02, 1,06 phút.

<u>Chất trung gian D34: 2-methoxypropyl L-alaninate</u> hydroclorua



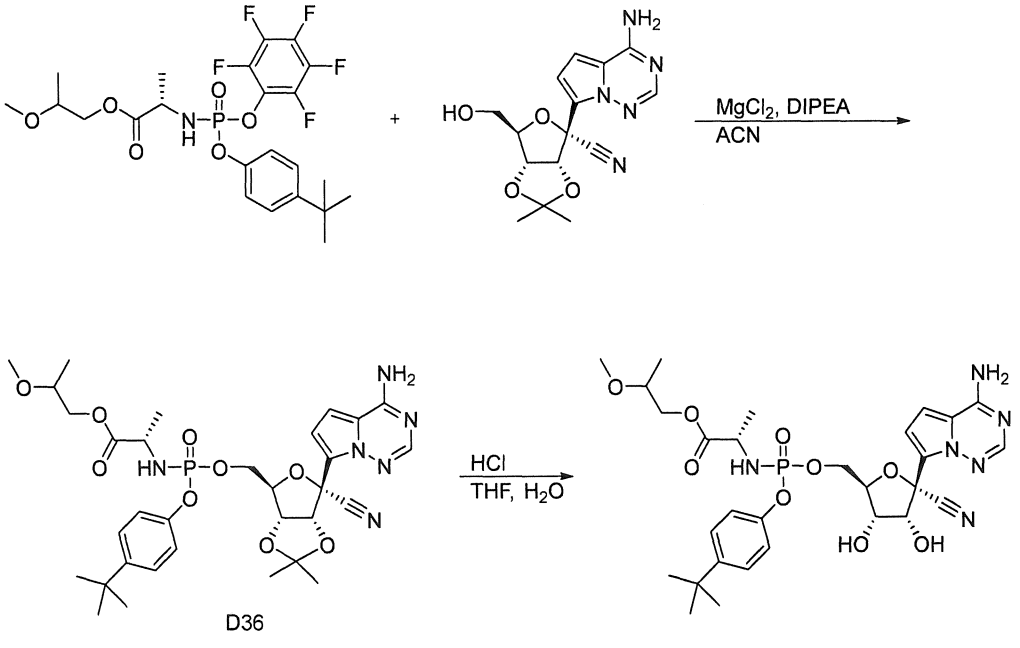
[00646] Chất trung gian D34 được tạo ra theo cách tương tự như chất trung gian D1, ngoại trừ 2-methoxypropanol được sử dụng thay cho 2-methyl, 2-methoxy-1-propanol. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,46 (s, 3H), 4,11 – 3,90 (m, 3H), 3,54 – 3,46 (m, 1H), 3,35 (s, 1H), 3,25 (s, 3H), 1,24 (d, J = 7,4 Hz, 3H), 1,10 – 1,06 (m, 3H).

Chất trung gian D35: 2-methoxypropyl ((4-(tert-butyl)phenoxy)(perfluorophenoxy)phosphoryl)-L-alaninate



[00647] Chất trung gian D35 được tạo ra theo cách tương tự như chất trung gian D2, ngoại trừ chất trung gian D34 được sử dụng thay cho chất trung gian D1. LCMS: MS m/z = 540,1 [M+1], tR = 1,19 phút.

Ví dụ 155: 2-methoxypropyl ((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-cyano-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yl)methoxy)(4-(tert-butyl)phenoxy)phosphoryl)-L-alaninate

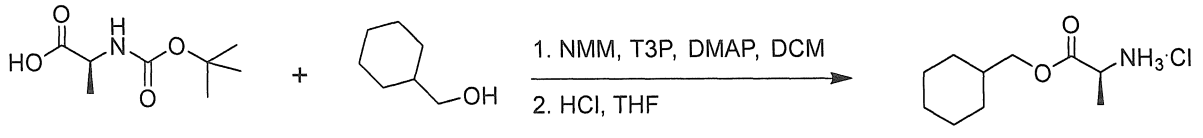


[00648] Ví dụ 155 được tạo ra theo cách tương tự như ví dụ 111, ngoại trừ chất trung gian D35 được sử dụng thay cho chất trung gian D2.

[00649] Chất trung gian D36: LCMS: MS m/z = 687,2, 687,2 [M+1], tR = 0,98, 1,00 phút.

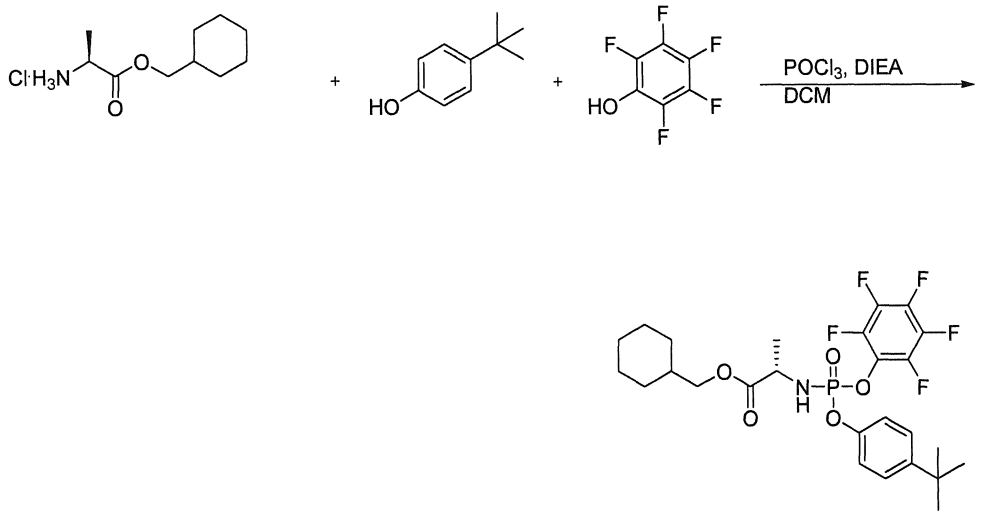
[00650] Hợp chất 176, Hỗn hợp chất đồng phân lập thể: ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 7,89 (s, 0,5H), 7,87 (s, 0,5H), 7,34 – 7,28 (m, 2H), 7,12 – 7,08 (m, 1H), 7,08 – 7,04 (m, 1H), 6,98 – 6,90 (m, 2H), 4,84 – 4,79 (m, 1H), 4,48 – 4,27 (m, 3H), 4,22 – 4,16 (m, 1H), 4,13 – 3,86 (m, 3H), 3,60 – 3,51 (m, 1H), 3,35 – 3,32 (m, 3H), 1,34 – 1,26 (m, 12H), 1,16 – 1,09 (m, 3H). 31P NMR (162 MHz, Metanol-d4) δ 4,01 – 3,61 (m). LCMS: MS m/z = 647,2, 647,2 [M+1], tR = 0,84, 0,86 phút.

Chất trung gian D37: cyclohexylmethyl L-alaninate hydroclorua



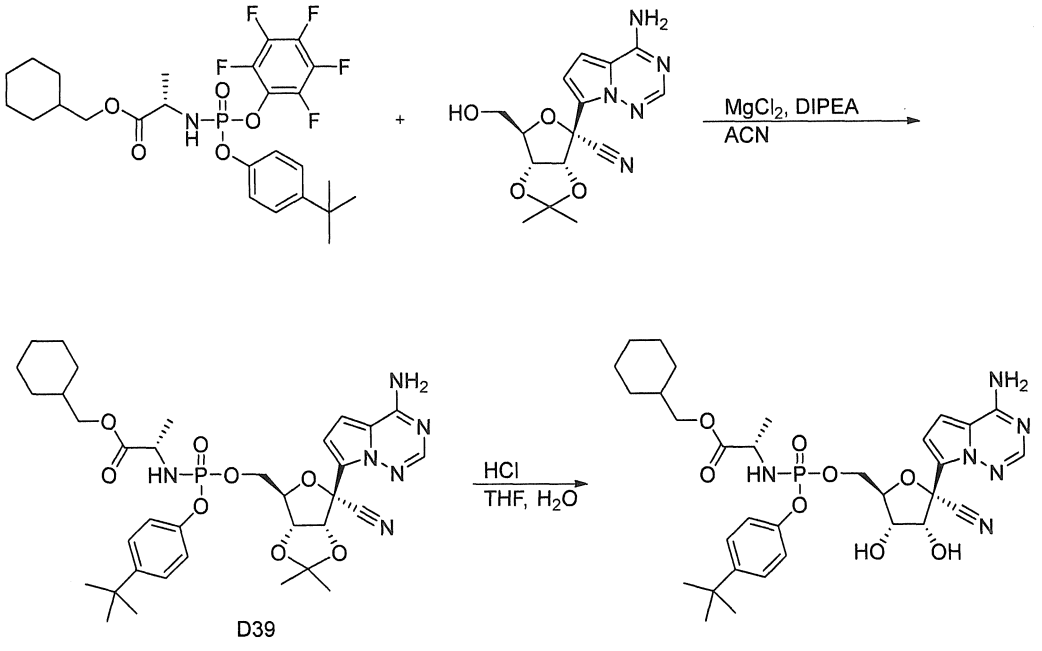
[00651] Chất trung gian D37 được tạo ra theo cách tương tự như chất trung gian D1, ngoại trừ cyclohexylmethanol được sử dụng thay cho 2-methyl, 2-methoxy-1-propanol. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,58 (s, 3H), 4,05 – 3,94 (m, 1H), 3,94 – 3,85 (m, 1H), 3,82 – 3,76 (m, 1H), 1,71 – 1,53 (m, 5H), 1,28 – 1,10 (m, 5H), 1,01 – 0,89 (m, 2H).

Chất trung gian D38: cyclohexylmethyl ((4-(tert-butyl)phenoxy) (perfluorophenoxy)phosphoryl)-L-alaninate



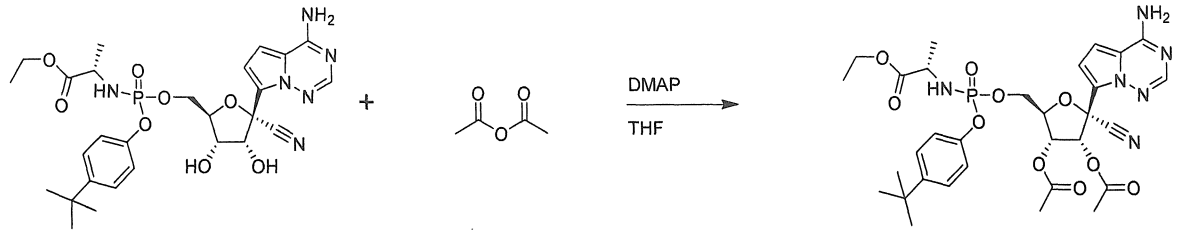
[00652] Chất trung gian D38 được tạo ra theo cách tương tự như chất trung gian D2, ngoại trừ chất trung gian D37 được sử dụng thay cho chất trung gian D1. LCMS: MS m/z = 564,1 [M+1], tR = 1,36 phút.

Ví dụ 156: cyclohexylmethyl ((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-cyano-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yl)methoxy)(4-(tert-butyl)phenoxy)phosphoryl)-L-alaninate



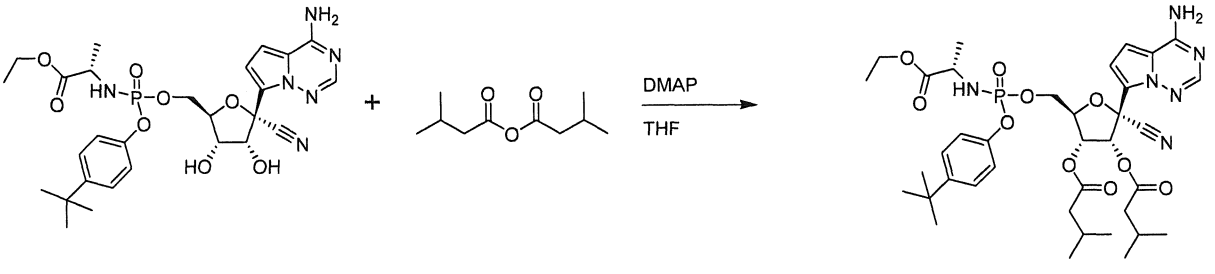
[00653] Ví dụ 156 được tạo ra theo cách tương tự như ví dụ 111, ngoại trừ chất trung gian D38 được sử dụng thay cho chất trung gian D2. Chất trung gian D39: LCMS: MS m/z = 711,3, 711,3 [M+1], tR = 1,14, 1,17 phút. Hợp chất 177, Hỗn hợp đồng phân lập thể: ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 7,89 (s, 0,5H), 7,88 (s, 0,5H), 7,36 – 7,28 (m, 2H), 7,13 – 7,09 (m, 1H), 7,08 – 7,04 (m, 1H), 6,99 – 6,90 (m, 2H), 4,83 – 4,79 (m, 1H), 4,49 – 4,26 (m, 3H), 4,23 – 4,16 (m, 1H), 3,95 – 3,79 (m, 3H), 1,80 – 1,52 (m, 6H), 1,38 – 1,14 (m, 15H), 1,05 – 0,86 (m, 2H). 31P NMR (162 MHz, Metanol-d4) δ 4,04 – 3,57 (m). LCMS: MS m/z = 671,3, 671,3 [M+1], tR = 1,01, 1,04 phút.

Ví dụ 157: (2R,3R,4R,5R)-2-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-((((4-(tert-butyl)phenoxy)(((S)-1-ethoxy-1-oxopropan-2-yl)amino)phosphoryl)oxy)methyl)-2-cyanotetrahydrofuran-3,4-diyl diacetate



[00654] Ví dụ 157 được tạo ra theo cách tương tự như Ví dụ 107, ngoại trừ Ví dụ 17 được sử dụng thay cho cyclobutyl ((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-cyano-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yl)methoxy)(phenoxy)phosphoryl)-L-alaninate và anhyđrit axetic được sử dụng thay cho anhyđrit 3-methyl butanoic. Hỗn hợp chất đồng phân lập thể: ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 7,88 (s, 0,5H), 7,86 (s, 0,5H), 7,36 – 7,32 (m, 1H), 7,30 – 7,26 (m, 1H), 7,12 – 7,04 (m, 2H), 6,93 – 6,88 (m, 2H), 6,28 (d, J = 6,0 Hz, 0,5H), 6,19 (d, J = 6,0 Hz, 0,5H), 5,58 – 5,53 (m, 1H), 4,67 – 4,59 (m, 1H), 4,49 – 4,33 (m, 2H), 4,17 – 4,04 (m, 2H), 3,92 – 3,82 (m, 0,5H), 3,81 – 3,72 (m, 0,5H), 2,19 – 2,16 (m, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,33 – 1,16 (m, 15H). 31P NMR (162 MHz, Metanol-d4) δ 3,85 – 3,60 (m). LCMS: MS m/z = 687,2, 687,2 [M+1], tR = 0,96, 0,98 phút.

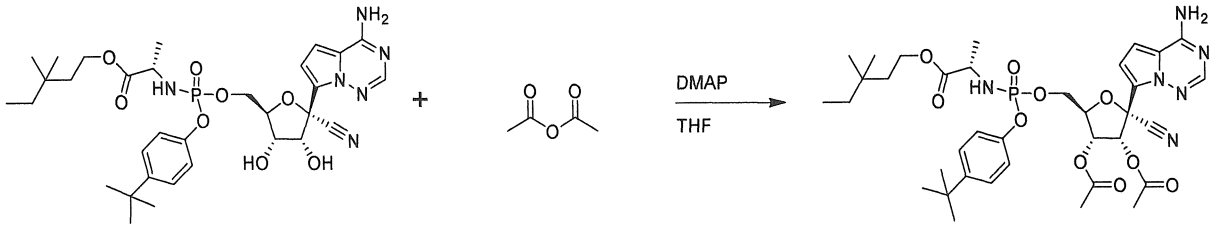
Ví dụ 158: (2R,3R,4R,5R)-2-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-((((4-(tert-butyl)phenoxy)(((S)-1-ethoxy-1-oxopropan-2-yl)amino)phosphoryl)oxy)methyl)-2-cyanotetrahydrofuran-3,4-diyl bis(3-methylbutanoate)



[00655] Ví dụ 158 được tạo ra theo cách tương tự như Ví dụ 107, ngoại trừ Ví dụ 17 được sử dụng thay cho cyclobutyl ((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-cyano-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yl)methoxy)(phenoxy)phosphoryl)-L-alaninate. Hỗn hợp chất đồng phân lập thể: ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 7,88 (s, 0,5H), 7,86 (s, 0,5H), 7,37 – 7,32 (m, 1H),

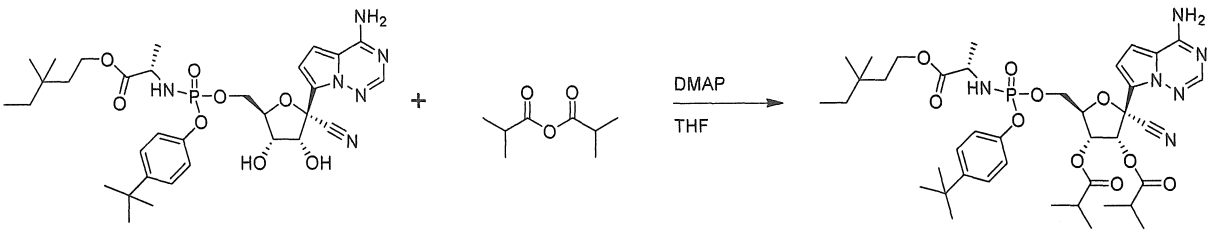
7,31 – 7,27 (m, 1H), 7,13 – 7,06 (m, 2H), 6,93 – 6,88 (m, 2H), 6,36 (d, J = 6,0 Hz, 0,5H), 6,26 (d, J = 6,0 Hz, 0,5H), 5,60-5,56 (m, 1H), 4,65 – 4,58 (m, 1H), 4,50 – 4,34 (m, 2H), 4,17 – 4,05 (m, 2H), 3,92 – 3,83 (m, 0,5H), 3,82 – 3,73 (m, 0,5H), 2,36 – 2,26 (m, 4H), 2,22 – 2,03 (m, 2H), 1,32 – 1,17 (m, 15H), 1,05 – 1,00 (m, 6H), 0,98 – 0,92 (m, 6H). 31P NMR (162 MHz, Metanol-d4) δ 3,81 – 3,45 (m). LCMS: MS m/z = 771,3 [M+1], tR = 1,19 phút.

Ví dụ 159: (2R,3R,4R,5R)-2-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-((((4-(tert-butyl)phenoxy)(((S)-1-((3,3-dimethylpentyl)oxy)-1-oxopropan-2-yl)amino)phosphoryl)oxy)methyl)-2-cyanotetrahydrofuran-3,4-diyl diacetate



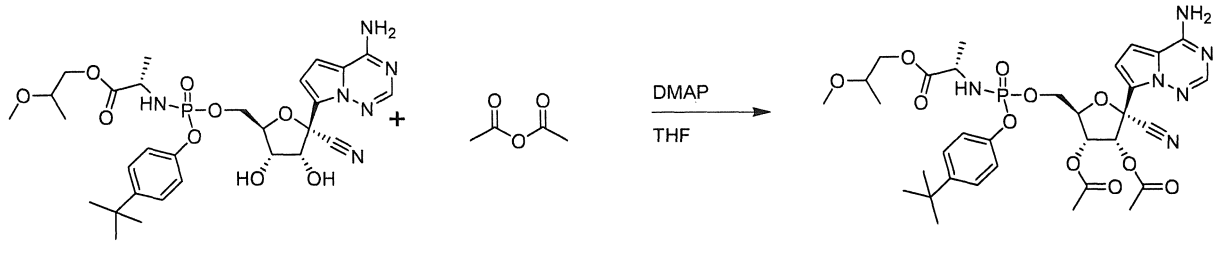
[00656] Ví dụ 159 được tạo ra theo cách tương tự như Ví dụ 107, ngoại trừ ví dụ 154 được sử dụng thay cho cyclobutyl ((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-cyano-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yl)methoxy)(phenoxy)phosphoryl)-L-alaninate và anhyđrit axetic được sử dụng thay cho anhyđrit 3-methyl butanoic. Hỗn hợp chất đồng phân lập thể: ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 7,88 (s, 0,5H), 7,86 (s, 0,5H), 7,36 – 7,32 (m, 1H), 7,31 – 7,27 (m, 1H), 7,12 – 7,05 (m, 2H), 6,92 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,28 (d, J = 6,0 Hz, 0,5H), 6,18 (d, J = 5,9 Hz, 0,5H), 5,58 – 5,52 (m, 1H), 4,67 – 4,60 (m, 1H), 4,50 – 4,33 (m, 2H), 4,19 – 4,06 (m, 2H), 3,93 – 3,75 (m, 1H), 2,18 – 2,16 (m, 3H), 2,15 – 2,12 (m, 3H), 1,56 – 1,47 (m, 2H), 1,32 – 1,19 (m, 14H), 0,91 – 0,80 (m, 9H). 31P NMR (162 MHz, Metanol-d4) δ 3,87 – 3,53 (m). LCMS: MS m/z = 757,3, 757,3 [M+1], tR = 1,14, 1,18 phút.

Ví dụ 160: (2R,3R,4R,5R)-2-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-((((4-(tert-butyl)phenoxy)(((S)-1-((3,3-dimethylpentyl)oxy)-1-oxopropan-2-yl)amino)phosphoryl)oxy)methyl)-2-cyanotetrahydrofuran-3,4-diyl bis(2-methylpropanoate)



[00657] Ví dụ 160 được tạo ra theo cách tương tự như Ví dụ 107, ngoại trừ ví dụ 154 được sử dụng thay cho cyclobutyl ((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-cyano-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yl)methoxy)(phenoxy)phosphoryl)-L-alaninate và anhyđrit 2-methylproprionic được sử dụng thay cho anhyđrit 3-methyl butanoic. Hỗn hợp chất đồng phân lập thể: ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 7,88 (s, 0,5H), 7,87 (s, 0,5H), 7,37 – 7,32 (m, 1H), 7,31 – 7,27 (m, 1H), 7,12-7,05 (m, 2H), 6,95 – 6,85 (m, 2H), 6,28 (d, J = 5,9 Hz, 0,5H), 6,16 (d, J = 5,9 Hz, 0,5H), 5,58 – 5,54 (m, 1H), 4,67 – 4,59 (m, 1H), 4,50 – 4,34 (m, 2H), 4,21 – 4,06 (m, 2H), 3,93 – 3,77 (m, 1H), 2,74 – 2,59 (m, 2H), 1,58 – 1,48 (m, 2H), 1,33 – 1,16 (m, 26H), 0,91 – 0,79 (m, 9H). 31P NMR (162 MHz, Metanol-d4) δ 3,84 – 3,50 (m). LCMS: MS m/z = 813,4, 813,4 [M+1], tR = 1,27, 1,28 phút.

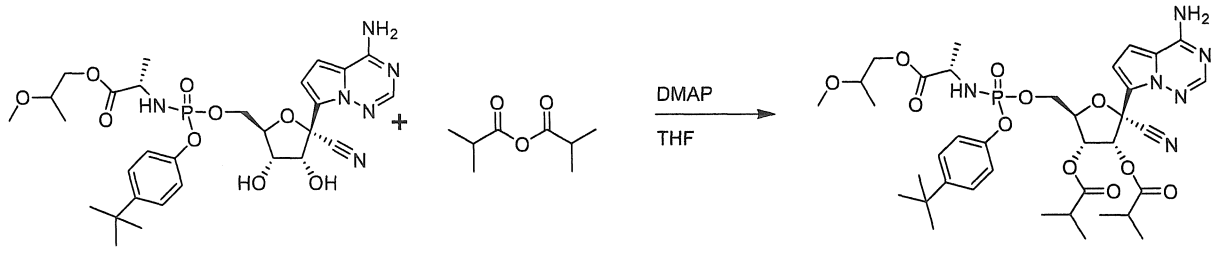
Ví dụ 161: (2R,3R,4R,5R)-2-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-((((4-(tert-butyl)phenoxy)(((2S)-1-(2-methoxypropoxy)-1-oxopropan-2-yl)amino)phosphoryl)oxy)methyl)-2-cyanotetrahydrofuran-3,4-diyl diacetate



[00658] Ví dụ 161 được tạo ra theo cách tương tự như Ví dụ 107, ngoại trừ ví dụ 155 được sử dụng thay cho cyclobutyl ((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-cyano-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yl)methoxy)(phenoxy)phosphoryl)-L-alaninate và anhyđrit axetic được sử dụng thay cho anhyđrit 3-methyl butanoic. Hỗn hợp chất đồng phân lập thể: ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 7,88 (s, 0,5H), 7,86 (s, 0,5H), 7,36 – 7,32 (m, 1H), 7,30 – 7,26 (m, 1H), 7,12 – 7,03 (m, 2H), 6,93 – 6,89 (m, 2H), 6,30 – 6,26 (m, 0,5H), 6,20 – 6,16 (m, 0,5H),

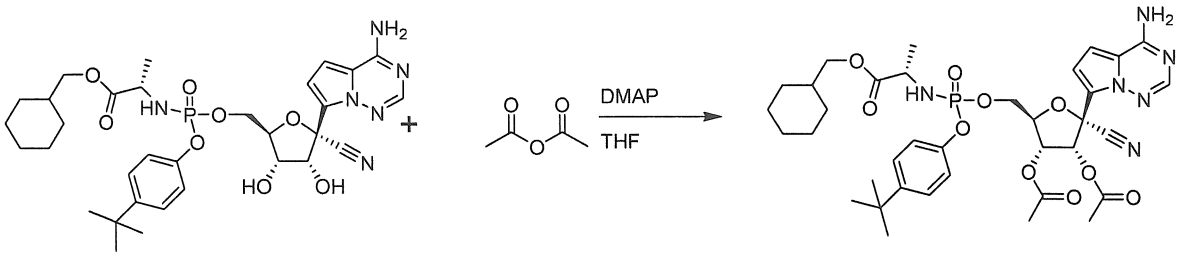
5,57 – 5,53 (m, 1H), 4,67 – 4,61 (m, 1H), 4,50 – 4,33 (m, 2H), 4,16 – 3,96 (m, 2H), 3,95 – 3,80 (m, 1H), 3,60 – 3,52 (m, 1H), 3,36 – 3,34 (m, 3H), 2,19 – 2,16 (m, 3H), 2,15 – 2,12 (m, 3H), 1,34 – 1,27 (m, 10,5H), 1,25 – 1,19 (m, 1,5H), 1,17 – 1,10 (m, 3H). 31P NMR (162 MHz, Metanol-d4) δ 3,77 – 3,45 (m). LCMS: MS m/z = 731,2, 731,2 [M+1], tR = 0,96, 0,99 phút.

Ví dụ 162: (2R,3R,4R,5R)-2-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-((((4-(tert-butyl)phenoxy)(((2S)-1-(2-methoxypropoxy)-1-oxopropan-2-yl)amino)phosphoryl)oxy)methyl)-2-cyanotetrahydrofuran-3,4-diyl bis(2-methylpropanoate)



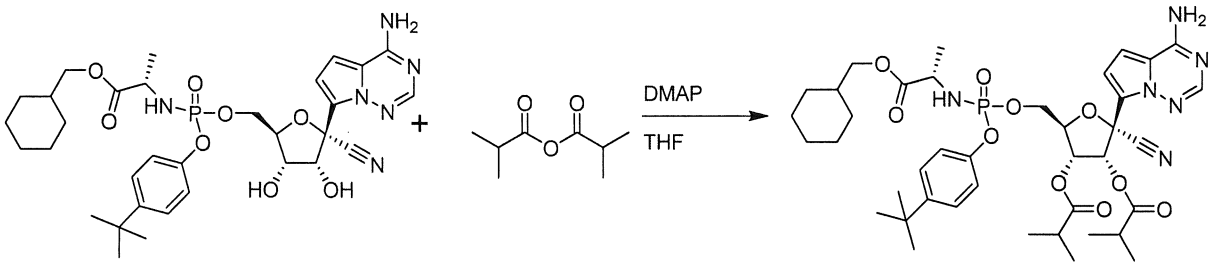
[00659] Ví dụ 162 được tạo ra theo cách tương tự như Ví dụ 107, ngoại trừ ví dụ 155 được sử dụng thay cho cyclobutyl ((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-cyano-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yl)methoxy)(phenoxy)phosphoryl)-L-alaninate và anhyđrit 2-methylproprionic được sử dụng thay cho anhyđrit 3-methyl butanoic. Hỗn hợp chất đồng phân lập thể: ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 7,88 (s, 0,5H), 7,87 (d, J = 0,7 Hz, 0,5H), 7,36 – 7,32 (m, 1H), 7,30 – 7,26 (m, 1H), 7,12 – 7,05 (m, 2H), 6,93 – 6,86 (m, 2H), 6,29 – 6,27 (m, 0,5H), 6,17 – 6,15 (m, 0,5H), 5,59-5,54 (m, 1H), 4,67 – 4,59 (m, 1H), 4,49 – 4,35 (m, 2H), 4,16 – 3,97 (m, 2H), 3,96 – 3,80 (m, 1H), 3,62 – 3,52 (m, 1H), 3,38 – 3,34 (m, 3H), 2,75 – 2,58 (m, 2H), 1,34 – 1,17 (m, 24H), 1,16 – 1,11 (m, 3H). 31P NMR (162 MHz, Metanol-d4) δ 3,84 – 3,41 (m). LCMS: MS m/z = 787,3, 787,3 [M+1], tR = 1,11, 1,13 phút.

Ví dụ 163: (2R,3R,4R,5R)-2-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-((((4-(tert-butyl)phenoxy)(((S)-1-(cyclohexylmethoxy)-1-oxopropan-2-yl)amino)phosphoryl)oxy)methyl)-2-cyanotetrahydrofuran-3,4-diyl diacetate



[00660] Ví dụ 163 được tạo ra theo cách tương tự như Ví dụ 107, ngoại trừ ví dụ 156 được sử dụng thay cho cyclobutyl ((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-cyano-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yl)methoxy)(phenoxy)phosphoryl)-L-alaninate và anhyđrit axetic được sử dụng thay cho anhyđrit 3-methyl butanoic. Hỗn hợp chất đồng phân lập thể: ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 7,88 (s, 0,5H), 7,86 (s, 0,5H), 7,37 – 7,32 (m, 1H), 7,32 – 7,27 (m, 1H), 7,14 – 7,04 (m, 2H), 6,94 – 6,88 (m, 2H), 6,29 (d, J = 6,0 Hz, 0,5H), 6,19 (d, J = 6,0 Hz, 0,5H), 5,59 – 5,51 (m, 1H), 4,68 – 4,58 (m, 1H), 4,48 – 4,33 (m, 2H), 3,96 – 3,76 (m, 3H), 2,20 – 2,10 (m, 6H), 1,78 – 1,54 (m, 6H), 1,37 – 1,12 (m, 15H), 1,04 – 0,89 (m, 2H). 31P NMR (162 MHz, Metanol-d4) δ 3,94 – 3,46 (m). LCMS: MS m/z = 755,3, 755,2 [M+1], tR = 1,13, 1,14 phút.

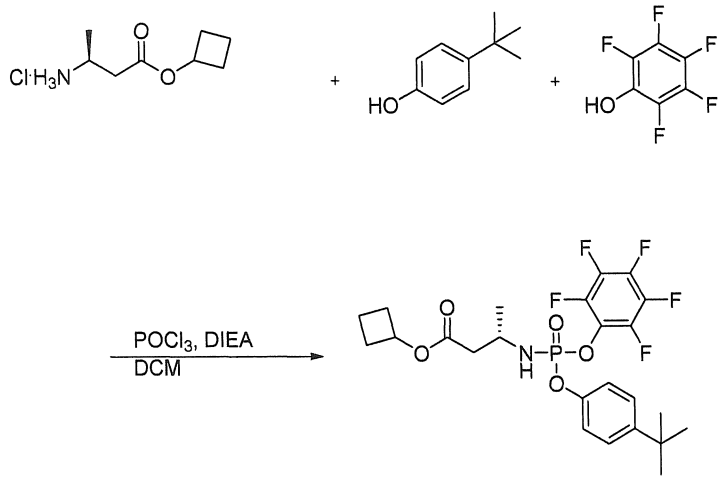
Ví dụ 164: (2R,3R,4R,5R)-2-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-((((4-(tert-butyl)phenoxy)(((S)-1-(cyclohexylmethoxy)-1-oxopropan-2-yl)amino)phosphoryl)oxy)methyl)-2-cyanotetrahydrofuran-3,4-diyl bis(2-methylpropanoate)



[00661] Ví dụ 164 được tạo ra theo cách tương tự như Ví dụ 107, ngoại trừ ví dụ 156 được sử dụng thay cho cyclobutyl ((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-cyano-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yl)methoxy)(phenoxy)phosphoryl)-L-alaninate và anhyđrit 2-methylproprionic được sử dụng thay cho anhyđrit 3-methyl butanoic. Hỗn hợp chất đồng phân lập thể: ^{1}H NMR

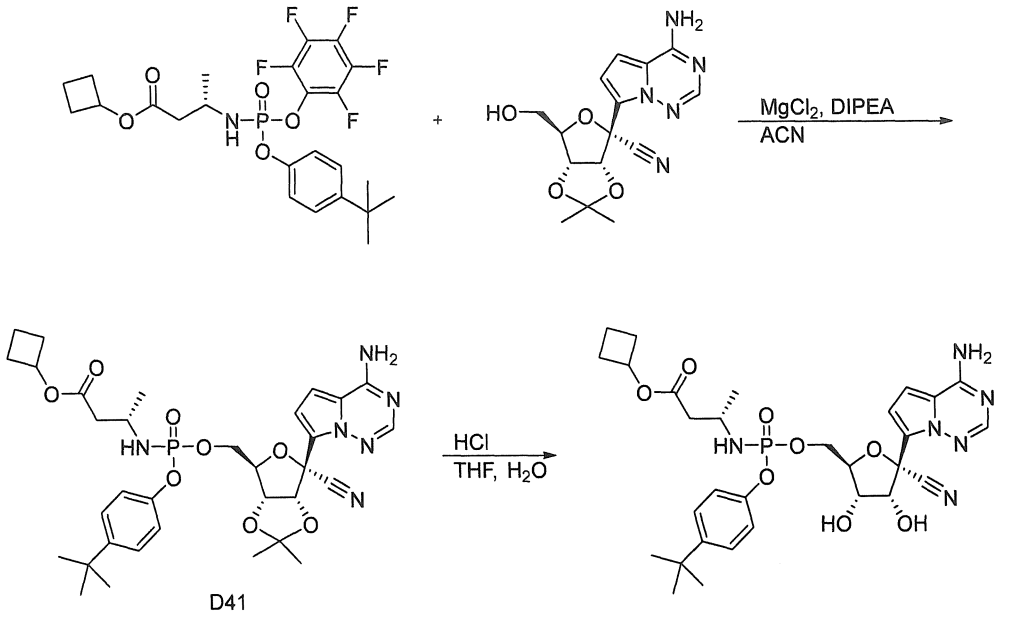
(400 MHz, Methanol-d4) δ 7,88 (s, 0,5H), 7,87 (s, 0,5H), 7,37 – 7,33 (m, 1H), 7,31 – 7,27 (m, 1H), 7,13 – 7,05 (m, 2H), 6,93 – 6,85 (m, 2H), 6,29 (d, J = 5,9 Hz, 0,5H), 6,16 (d, J = 5,9 Hz, 0,5H), 5,58 – 5,54 (m, 1H), 4,67 – 4,58 (m, 1H), 4,48 – 4,33 (m, 2H), 3,95 – 3,78 (m, 3H), 2,74 – 2,58 (m, 2H), 1,77 – 1,57 (m, 6H), 1,34 – 1,15 (m, 27H), 1,05 – 0,89 (m, 2H). 31P NMR (162 MHz, Metanol-d4) δ 3,81 – 3,51 (m). LCMS: MS m/z = 811,3, 811,3 [M+1], tR = 1,26, 1,27 phút.

Chất trung gian D40: cyclobutyl (3S)-3-(((4-(tert-butyl)phenoxy)(perfluorophenoxy)phosphoryl)amino)butanoate



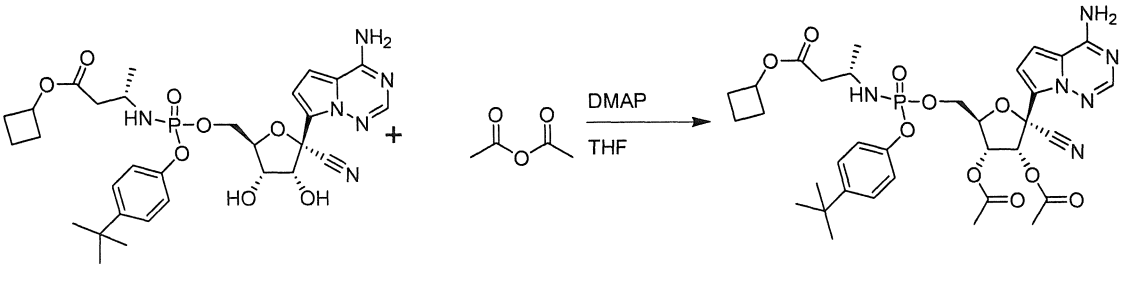
[00662] Chất trung gian D40 được tạo ra theo cách tương tự như chất trung gian D2, ngoại trừ cyclobutyl (S)-3-aminobutanoate được sử dụng thay cho chất trung gian D1. LCMS: MS m/z = 536,1 [M+1], tR = 1,26 phút.

Ví dụ 165: cyclobutyl (3S)-3-(((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-cyano-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yl)methoxy)(4-(tert-butyl)phenoxy)phosphoryl)amino)butanoate



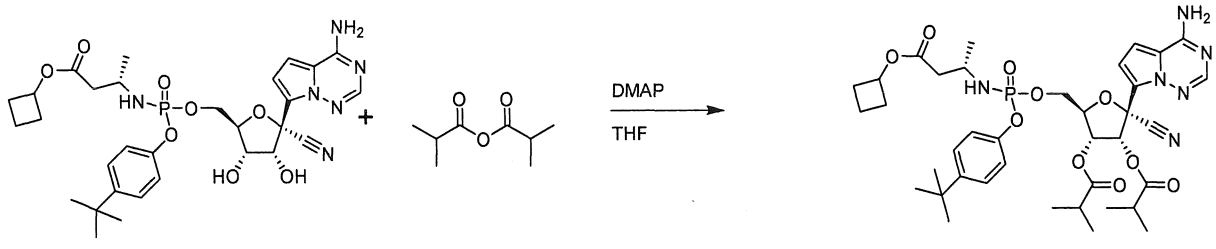
[00663] Ví dụ 165 được tạo ra theo cách tương tự như ví dụ 111, ngoại trừ chất trung gian D40 được sử dụng thay cho chất trung gian D2. Chất trung gian D41: LCMS: MS m/z = 683,2, 683,2 [M+1], tR = 1,04, 1,07 phút. Hợp chất 165, Hỗn hợp đồng phân lập thể: ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 7,89 (s, 0,5H), 7,87 (s, 0,5H), 7,36 – 7,24 (m, 2H), 7,13 – 7,04 (m, 2H), 6,99 – 6,89 (m, 2H), 4,98 – 4,88 (m, 1H), 4,83 (d, J = 5,5 Hz, 0,5H), 4,78 (d, J = 5,4 Hz, 0,5H), 4,42 – 4,33 (m, 2H), 4,33 – 4,25 (m, 1H), 4,24 – 4,20 (m, 0,5H), 4,15 – 4,11 (m, 0,5H), 3,73 – 3,62 (m, 1H), 2,48 – 2,23 (m, 4H), 2,12 – 1,96 (m, 2H), 1,84 – 1,71 (m, 1H), 1,69 – 1,55 (m, 1H), 1,30 (s, 4,5H), 1,28 (s, 4,5H), 1,15 (d, J = 6,6 Hz, 1,5H), 1,11 (d, J = 6,6 Hz, 1,5H). 31P NMR (162 MHz, Metanol-d4) δ 4,58 – 4,22 (m). LCMS: MS m/z = 643,2, 643,2 [M+1], tR = 0,90, 0,93 phút.

Ví dụ 166: (2R,3R,4R,5R)-2-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-((((4-(tert-butyl)phenoxy)(((S)-4-cyclobutoxy-4-oxobutan-2-yl)amino)phosphoryl)oxy)methyl)-2-cyanotetrahydrofuran-3,4-diyl diacetate



[00664] Ví dụ 166 được tạo ra theo cách tương tự như Ví dụ 107, ngoại trừ ví dụ 165 được sử dụng thay cho cyclobutyl ((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-cyano-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yl)methoxy)(phenoxy)phosphoryl)-L-alaninate và anhyđrit axetic được sử dụng thay cho anhyđrit 3-methyl butanoic. Hỗn hợp chất đồng phân lập thể: ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 7,88 (s, 0,5H), 7,86 (s, 0,5H), 7,36 – 7,31 (m, 1H), 7,29 – 7,25 (m, 1H), 7,13 – 7,08 (m, 1H), 7,07 – 7,01 (m, 1H), 6,94 – 6,88 (m, 2H), 6,27 (d, J = 6,0 Hz, 0,5H), 6,20 (d, J = 6,0 Hz, 0,5H), 5,60 (dd, J = 6,0, 4,3 Hz, 0,5H), 5,52 (dd, J = 6,0, 4,3 Hz, 0,5H), 4,96 – 4,89 (m, 1H), 4,67 – 4,61 (m, 1H), 4,44 – 4,31 (m, 2H), 3,72 – 3,57 (m, 1H), 2,49 – 2,23 (m, 4H), 2,19 – 2,11 (m, 6H), 2,09 – 1,97 (m, 2H), 1,83 – 1,72 (m, 1H), 1,70 – 1,55 (m, 1H), 1,33 – 1,27 (m, 9H), 1,15 (d, J = 6,6 Hz, 1,5H), 1,06 (d, J = 6,6 Hz, 1,5H). 31P NMR (162 MHz, Metanol-d4) δ 4,40 – 4,14 (m). LCMS: MS m/z = 727,2 [M+1], tR = 1,04 phút.

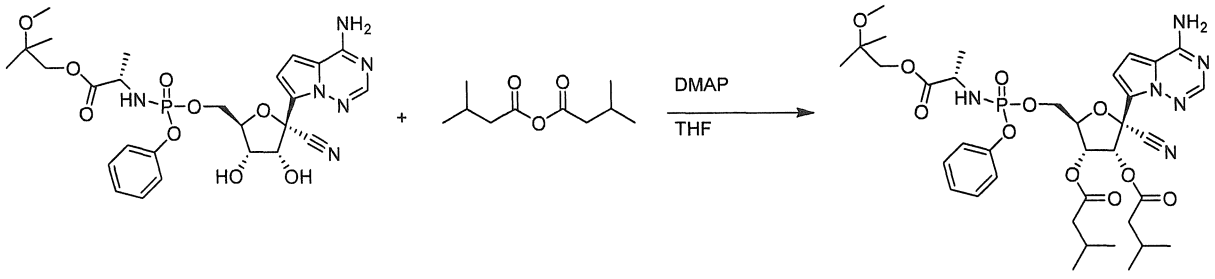
Ví dụ 167: (2R,3R,4R,5R)-2-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-((((4-(tert-butyl)phenoxy)(((S)-4-cyclobutoxy-4-oxobutan-2-yl)amino)phosphoryl)oxy)methyl)-2-cyanotetrahydrofuran-3,4-diyl bis(2-methylpropanoate)



[00665] Ví dụ 167 được tạo ra theo cách tương tự như Ví dụ 107, ngoại trừ ví dụ 165 được sử dụng thay cho cyclobutyl ((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-cyano-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yl)methoxy)(phenoxy)phosphoryl)-L-alaninate và anhyđrit 2-methylproprionic được sử dụng thay cho anhyđrit 3-methyl butanoic. Hỗn hợp chất đồng phân lập thể: ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 7,88 (s, 0,5H), 7,87 (s, 0,5H), 7,37 – 7,32 (m, 1H), 7,30 – 7,24 (m, 1H), 7,14 – 7,10 (m, 1H), 7,07 – 7,02 (m, 1H), 6,93 – 6,86 (m, 2H), 6,27 (d, J = 6,0 Hz, 0,5H), 6,18 (d, J = 5,9 Hz, 0,5H), 5,62 (dd, J = 5,9, 3,8 Hz, 0,5H), 5,52 (dd, J = 5,9, 3,8 Hz, 0,5H), 4,96 – 4,87 (m, 1H), 4,65 – 4,57 (m, 1H), 4,43 – 4,32 (m, 2H), 3,73

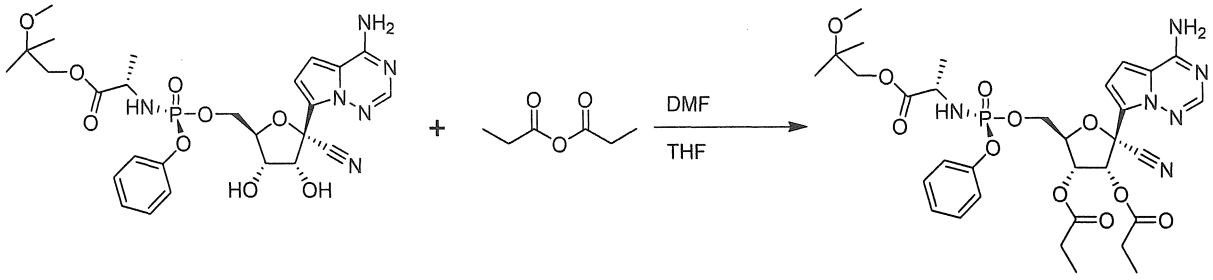
– 3,58 (m, 1H), 2,75 – 2,59 (m, 2H), 2,50 – 2,23 (m, 4H), 2,11 – 1,97 (m, 2H), 1,84 – 1,72 (m, 1H), 1,68 – 1,56 (m, 1H), 1,38 – 1,03 (m, 24H). 31P NMR (162 MHz, Metanol-d4) δ 4,36 – 4,12 (m). LCMS: MS m/z = 783,3 [M+1], tR = 1,18 phút.

Ví dụ 168: (2R,3R,4R,5R)-2-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-2-cyano-5-((((S)-(((S)-1-(2-methoxy-2-methylpropoxy)-1-oxopropan-2-yl)amino)(phenoxy)phosphoryl)oxy)methyl)tetrahydrofuran-3,4-diyl bis(3-methylbutanoate)



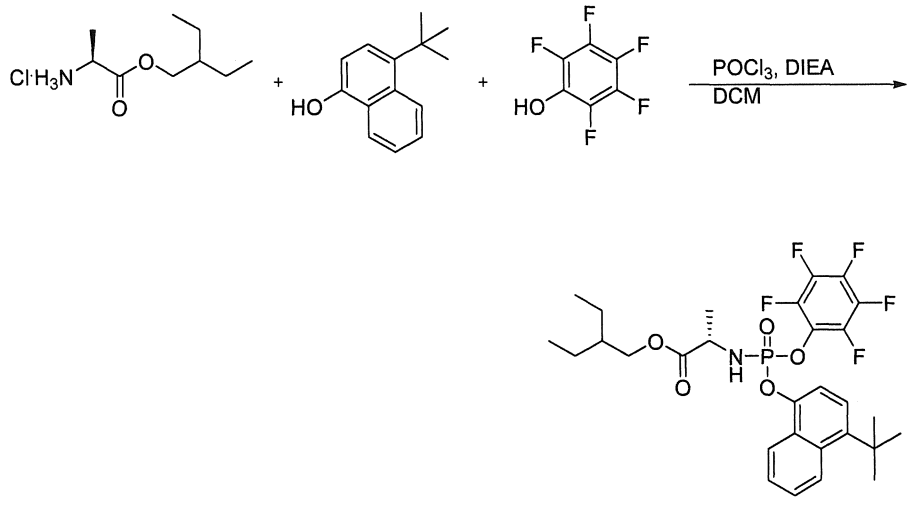
[00666] Ví dụ 168 được tạo ra theo cách tương tự như Ví dụ 109, ngoại trừ 2-methoxy-2-methylpropyl ((S)-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-cyano-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yl)methoxy)(phenoxy)phosphoryl)-L-alaninate (Ví dụ 24) được sử dụng thay cho cyclobutyl ((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-cyano-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yl)methoxy)(phenoxy)phosphoryl)-L-alaninate. Hỗn hợp chất đồng phân lập thể: ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 7,88 (s, 1H), 7,32 - 7,26 (m, 2H), 7,20 – 7,13 (m, 3H), 6,88 – 6,84 (m, 2H), 6,26 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 5,60 – 5,56 (m, 1H), 4,64 – 4,59 (m, 1H), 4,46 – 4,36 (m, 2H), 4,09 – 4,05 (m, 1H), 3,99 – 3,90 (m, 2H), 3,21 (s, 3H), 2,37 – 2,02 (m, 6H), 1,35 – 1,31 (m, 3H), 1,19 – 1,16 (m, 6H), 1,05 – 1,01 (m, 6H), 0,97 – 0,93 (m, 6H). 31P NMR (162 MHz, Metanol-d4) δ 3,58 – 3,28 (m). LCMS: MS m/z = 773,8 [M+1], tR = 1,08 phút.

Ví dụ 169: (2R,3R,4R,5R)-2-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-2-cyano-5-((((S)-(((S)-1-(2-methoxy-2-methylpropoxy)-1-oxopropan-2-yl)amino)(phenoxy)phosphoryl)oxy)methyl)tetrahydrofuran-3,4-diyl dipropionate



[00667] Ví dụ 169 được tạo ra theo cách tương tự như Ví dụ 107, ngoại trừ 2-methoxy-2-methylpropyl ((S)-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-cyano-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yl)methoxy)(phenoxy)phosphoryl)-L-alaninate (Ví dụ 24) được sử dụng thay cho cyclobutyl ((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-cyano-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yl)methoxy)(phenoxy)phosphoryl)-L-alaninate. Hỗn hợp chất đồng phân lập thể: ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 7,89 (s, 0,5H), 7,87 (s, 0,5H), 7,35 – 7,25 (m, 2H), 7,23 – 7,12 (m, 3H), 6,95 – 6,88 (m, 1H), 6,88 – 6,83 (m, 1H), 6,21 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 5,61 – 5,55 (m, 1H), 4,70 – 4,61 (m, 1H), 4,46 – 4,35 (m, 2H), 4,10 – 4,03 (m, 1H), 3,99 – 3,91 (m, 2H), 3,24 – 3,17 (m, 3H), 2,54 – 2,32 (m, 4H), 1,35 – 1,29 (m, 3H), 1,24 – 1,10 (m, 12H). 31P NMR (162 MHz, Metanol-d4) δ 3,70 – 3,32 (m). LCMS: MS m/z = 717,8 [M+1], tR = 0,94 phút.

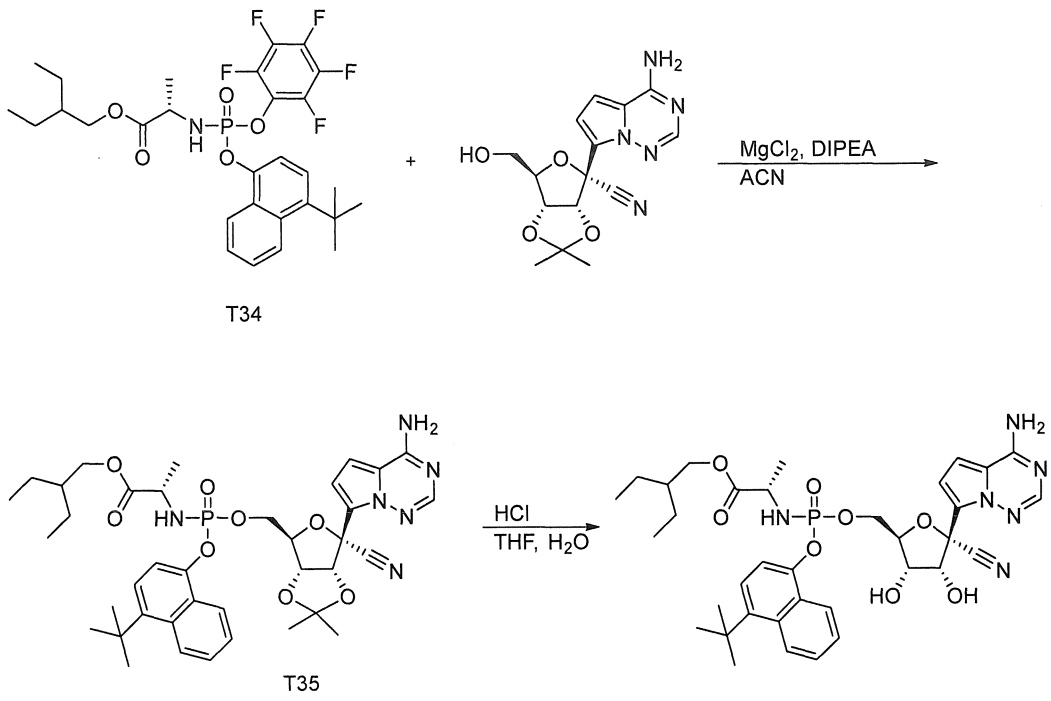
<u>Chất trung gian T34: 2-ethylbutyl (((4-(tert-butyl)naphthalen-1-yl)oxy)(perfluorophenoxy)phosphoryl)-L-alaninate</u>



T34

[00668] Chất trung gian **T34** được tạo ra theo cách tương tự như chất trung gian **A1**, ngoại trừ 4-(tert-butyl)naphthalen-1-ol (653 mg, 3,26 mmol) được sử dụng thay cho 4-*tert*-butylphenol. ^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 8,06 (t, J = 2,4 Hz, 1H), 7,83 (dd, J = 8,7, 1,6 Hz, 1H), 7,73 – 7,50 (m, 3H), 7,38 (td, J = 7,9, 2,2 Hz, 1H), 4,29 (dt, J = 15,9, 8,1 Hz, 1H), 4,20 – 3,99 (m, 2H), 1,59 – 1,23 (m, 17H), 0,95 – 0,81 (m, 6H). ^{19}F NMR (376 MHz, Chloroform-d) δ -153,54 (tt, J = 18,6, 3,7 Hz), -159,77 (d, J = 3,8 Hz), -162,18 – -162,78 (m).

Ví dụ 170: 2-ethylbutyl ((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-cyano-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yl)methoxy)((4-(tert-butyl)naphthalen-1-yl)oxy)phosphoryl)-L-alaninate



[00669] Chất trung gian **T35** được tạo ra theo cách tương tự như chất trung gian **A2**, ngoại trừ chất trung gian **T34** (1,4 g, 2,33 mmol) được sử dụng thay cho chất trung gian **A1**. LCMS: MS *m/z* = 749,2 và 749,2 [M+1], t_R = 1,20 phút và 1,22 phút.

[00670] **Ví dụ 170** được tạo ra theo cách tương tự như **Ví dụ 13**, ngoại trừ chất trung gian **T35** (600 mg, 0,801 mmol) được sử dụng thay cho chất trung gian **A2**. Hỗn hợp chất đồng phân lập thể: LCMS: MS *m/z* = 709,2 và 709,2 [M+1], t_R = 1,07phút và 1,08phút; ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 8,08 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,82 (dd, J = 13,7, 4,9 Hz, 2H), 7,71 – 7,60 (m, 2H), 7,39 (dt, J = 7,7, 1,3 Hz, 1H), 7,29 (t, J = 7,9 Hz,

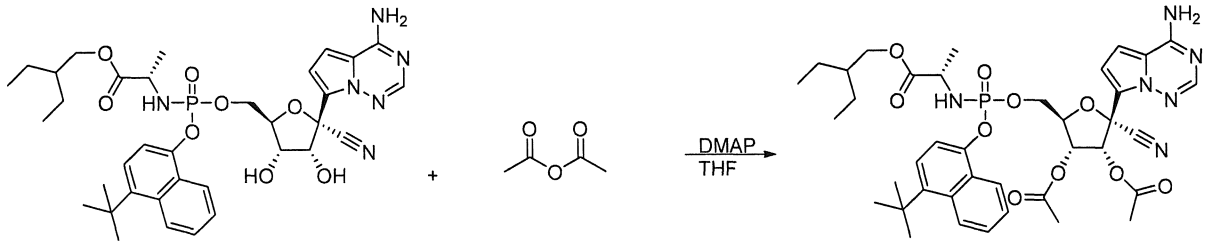
1H), 6,93 – 6,78 (m, 2H), 4,77 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 4,56 – 4,35 (m, 3H), 4,26 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 4,07 – 3,87 (m, 3H), 1,46 – 1,23 (m, 17H), 0,82 (td, J = 7,4, 2,0 Hz, 6H). ^{31}P NMR (162 MHz, Metanol-d4) δ 4,20.

[00671] Các đồng phân riêng lẻ của **Ví dụ 170** được phân tách bằng HPLC điều chế (cột Gemini 5 um NX-C18 110A LC 100x30 mm, gradient acetonitrile 95% đến 0% trong nước).

[00672] Dữ liệu **đỉnh 1 Ví dụ 170a** (đồng phân rửa giải nhanh hơn): LCMS: MS *m/z* = 709,4 [M+1], t_R = 1,07phút; ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 8,08 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,89 – 7,75 (m, 2H), 7,71 – 7,60 (m, 2H), 7,39 (dt, J = 7,7, 1,3 Hz, 1H), 7,29 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 6,92 – 6,78 (m, 2H), 4,77 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 4,59 – 4,48 (m, 1H), 4,42 (dt, J = 10,9, 5,9 Hz, 2H), 4,26 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 4,03 – 3,86 (m, 3H), 1,47 – 1,22 (m, 17H), 0,83 (tt, J = 7,5, 2,8 Hz, 6H). ^{31}P NMR (162 MHz, Metanol-d4) δ 4,20.

[00673] Dữ liệu **đỉnh 2 Ví dụ 170b** (đồng phân rửa giải chậm hơn): LCMS: MS *m/z* = 709,2 [M+1], t_R = 1,08phút; ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 8,14 – 8,04 (m, 1H), 7,87 – 7,79 (m, 2H), 7,65 (ddd, J = 13,4, 8,5, 1,5 Hz, 2H), 7,43 (dt, J = 7,7, 1,3 Hz, 1H), 7,30 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 6,90 – 6,73 (m, 2H), 4,68 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 4,53 – 4,31 (m, 3H), 4,19 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 4,07 – 3,87 (m, 3H), 1,47 – 1,21 (m, 17H), 0,84 (td, J = 7,5, 1,5 Hz, 6H). ^{31}P NMR (162 MHz, Metanol-d4) δ 4,05.

Ví dụ 171: (2R,3R,4R,5R)-2-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-(((((4-(tert-butyl)naphthalen-1-yl)oxy)(((S)-1-(2-ethylbutoxy)-1-oxopropan-2-yl)amino)phosphoryl)oxy)methyl)-2-cyanotetrahydrofuran-3,4-diyl diacetate



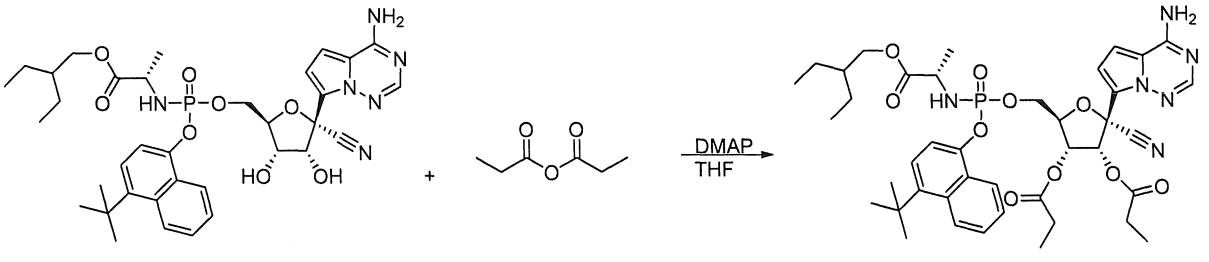
[00674] **Ví dụ 171** được tạo ra theo cách tương tự như **Ví dụ 33**, ngoại trừ **ví dụ 170** (86 mg, 0,121 mmol) được sử dụng thay cho **31.**

[00675] Các đồng phân riêng lẻ của **Ví dụ 171** được phân tách bằng HPLC điều chế (cột Gemini 5 um NX-C18 110A LC 100x30 mm, gradient acetonitrile 95% đến 0% trong nước).

[00676] Dữ liệu **đỉnh 1 Ví dụ 171a** (đồng phân rửa giải nhanh hơn): LCMS: MS *m/z* = 793,2 [M+1], t_R = 1,18 phút; ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 8,09 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,69 – 7,59 (m, 2H), 7,43 (dt, J = 7,6, 1,3 Hz, 1H), 7,31 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 6,94 – 6,83 (m, 2H), 6,33 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 5,63 (dd, J = 6,0, 4,4 Hz, 1H), 4,69 (dd, J = 4,0, 1,7 Hz, 1H), 4,60 – 4,43 (m, 2H), 4,03 – 3,83 (m, 3H), 2,15 (d, J = 12,0 Hz, 6H), 1,44 – 1,20 (m, 17H), 0,81 (td, J = 7,5, 2,0 Hz, 6H). ^{31}P NMR (162 MHz, Metanol-d4) δ 4,09.

[00677] Dữ liệu **đỉnh 2 Ví dụ 171b** (đồng phân rửa giải chậm hơn): LCMS: MS *m/z* = 793,2 [M+1], t_R = 1,19 phút; ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 8,09 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,65 (ddd, J = 15,4, 8,6, 1,5 Hz, 2H), 7,40 (dt, J = 7,7, 1,2 Hz, 1H), 7,26 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 6,86 – 6,76 (m, 2H), 6,20 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 5,55 (dd, J = 5,9, 4,5 Hz, 1H), 4,68 – 4,58 (m, 1H), 4,47 (ddd, J = 11,3, 5,9, 3,9 Hz, 2H), 4,05 – 3,87 (m, 3H), 2,13 (d, J = 3,7 Hz, 6H), 1,43 – 1,24 (m, 17H), 0,84 (qd, J = 7,5, 1,5 Hz, 6H). ^{31}P NMR (162 MHz, Metanol-d4) δ 3,99.

Ví dụ 172: (2R,3R,4R,5R)-2-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-(((((4-(tert-butyl)naphthalen-1-yl)oxy)(((S)-1-(2-ethylbutoxy)-1-oxopropan-2-yl)amino)phosphoryl)oxy)methyl)-2-cyanotetrahydrofuran-3,4-diyl dipropionate



[00678] **Ví dụ 172** (43 mg, 43%) được tạo ra theo cách tương tự như **Ví dụ 32**, ngoại trừ **Ví dụ 170** (86 mg, 0,121 mmol) được sử dụng thay cho **31.**

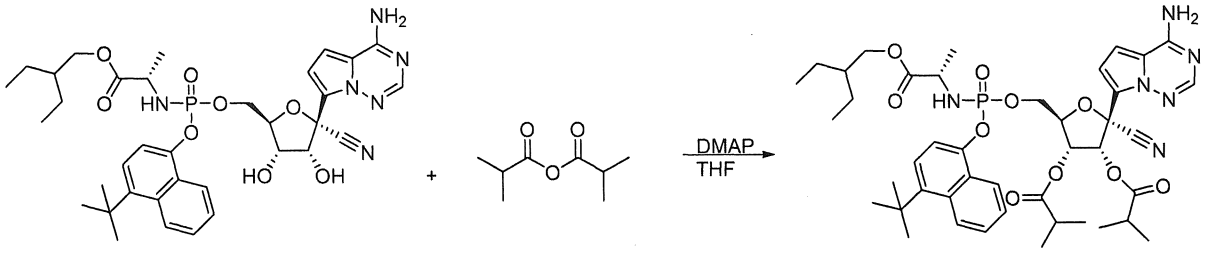
[00679] Các đồng phân riêng lẻ của **Ví dụ 172** được phân tách bằng HPLC điều chế (cột Gemini 5 um NX-C18 110A LC 100x30 mm, gradient acetonitrile 95% đến 0% trong nước).

[00680] Dữ liệu **đỉnh 1 Ví dụ 172a** (đồng phân rửa giải nhanh hơn): LCMS: MS *m/z* = 821,4 [M+1], t_R = 1,25 phút; ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 8,09 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,87 – 7,73 (m, 2H), 7,69 – 7,59 (m, 2H), 7,43 (dt, J = 7,7, 1,2 Hz, 1H), 7,30 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 6,94 – 6,83 (m, 2H), 6,34 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 5,65 (dd, J = 6,0, 4,1 Hz,

1H), 4,69 (dt, J = 4,1, 2,1 Hz, 1H), 4,62 – 4,44 (m, 2H), 4,03 – 3,84 (m, 3H), 2,53 – 2,37 (m, 4H), 1,43 – 1,12 (m, 23H), 0,81 (td, J = 7,4, 2,0 Hz, 7H). ^{31}P NMR (162 MHz, Metanol-d4) δ 4,09.

[00681] Dữ liệu **đỉnh 2 Ví dụ 172b** (đồng phân rửa giải chậm hơn): LCMS: MS *m/z* = 821,3 [M+1], t_R = 1,26 phút; ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 8,09 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,84 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 7,70 – 7,61 (m, 2H), 7,40 (dt, J = 7,8, 1,3 Hz, 1H), 7,26 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 6,82 (s, 2H), 6,19 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 5,58 (dd, J = 5,8, 4,3 Hz, 1H), 4,68 – 4,59 (m, 1H), 4,47 (ddd, J = 10,8, 5,7, 2,4 Hz, 2H), 4,07 – 3,87 (m, 3H), 2,53 – 2,33 (m, 4H), 1,58 – 0,98 (m, 23H), 0,97 – 0,58 (m, 6H). ^{31}P NMR (162 MHz, Metanol-d4) δ 3,98.

Ví dụ 173 (2R,3R,4R,5R)-2-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-(((((4-(tert-butyl)naphthalen-1-yl)oxy)(((S)-1-(2-ethylbutoxy)-1-oxopropan-2-yl)amino)phosphoryl)oxy)methyl)-2-cyanotetrahydrofuran-3,4-diyl bis(2-methylpropanoate)



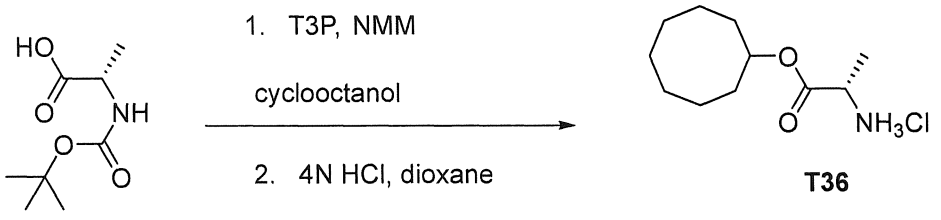
[00682] **Ví dụ 173** được tạo ra theo cách tương tự như **Ví dụ 14**, ngoại trừ **Ví dụ 170** (86 mg, 0,121 mmol) được sử dụng thay cho **A3.** Hỗn hợp chất đồng phân lập thể: LCMS: MS *m/z* = 849,8 và 849,8 [M+1], t_R = 1,30 phút và 1,32 phút; ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 8,09 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,88 – 7,76 (m, 2H), 7,72 – 7,61 (m, 2H), 7,42 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 7,28 (dt, J = 16,2, 7,9 Hz, 1H), 6,92 – 6,75 (m, 2H), 6,26 (dd, J = 57,3, 5,9 Hz, 1H), 5,61 (ddd, J = 29,7, 5,9, 3,8 Hz, 1H), 4,73 – 4,39 (m, 3H), 4,08 – 3,87 (m, 3H), 2,73 – 2,56 (m, 2H), 1,50 – 1,01 (m, 29H), 0,92 – 0,70 (m, 6H). ^{31}P NMR (162 MHz, Metanol-d4) δ 4,01.

[00683] Các đồng phân riêng lẻ của **Ví dụ 173** được phân tách bằng HPLC điều chế (cột Gemini 5 um NX-C18 110A LC 100x30 mm, gradient acetonitrile 95% đến 0% trong nước).

[00684] Dữ liệu **đỉnh 1 Ví dụ 173a** (đồng phân rửa giải nhanh hơn): LCMS: MS *m/z* = 849,5 [M+1], t_R = 1,30 phút; ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 8,09 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,88 – 7,75 (m, 2H), 7,72 – 7,59 (m, 2H), 7,43 (dt, J = 7,7, 1,3 Hz, 1H), 7,30 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 6,93 – 6,81 (m, 2H), 6,33 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 5,65 (dd, J = 6,0, 3,8 Hz, 1H), 4,69 (dt, J = 4,0, 2,0 Hz, 1H), 4,60 – 4,45 (m, 2H), 3,99 – 3,84 (m, 3H), 2,64 (dq, J = 21,1, 7,0 Hz, 2H), 1,43 – 1,15 (m, 29H), 0,81 (td, J = 7,5, 2,0 Hz, 6H). ^{31}P NMR (162 MHz, Metanol-d4) δ 4,07.

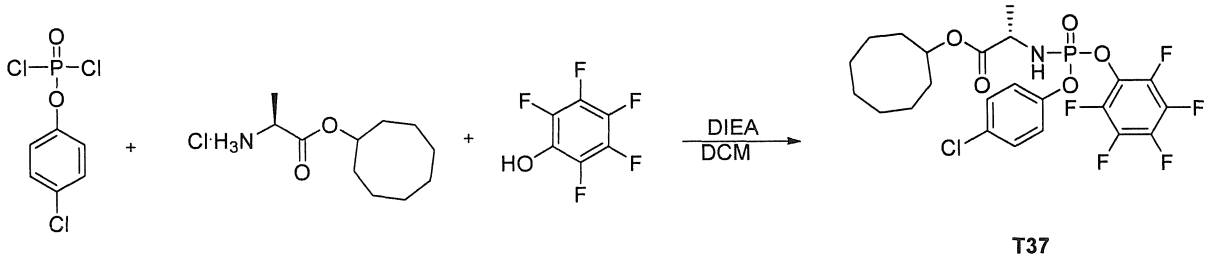
[00685] Dữ liệu **đỉnh 2 Ví dụ 173b** (đồng phân rửa giải chậm hơn): LCMS: MS *m/z* = 849,3 [M+1], t_R = 1,32 phút; ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 8,09 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 9,4 Hz, 2H), 7,72 – 7,60 (m, 2H), 7,40 (dt, J = 7,7, 1,2 Hz, 1H), 7,26 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 0,7 Hz, 2H), 6,19 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 5,57 (dd, J = 5,9, 3,9 Hz, 1H), 4,62 (dd, J = 3,9, 1,9 Hz, 1H), 4,48 (td, J = 6,0, 3,9 Hz, 2H), 4,08 – 3,86 (m, 3H), 2,64 (dt, J = 13,8, 6,9 Hz, 2H), 1,56 – 1,07 (m, 27H), 0,92 – 0,69 (m, 6H). ^{31}P NMR (162 MHz, Metanol-d4) δ 3,96.

Chất trung gian T36: cyclooctyl L-alaninate hydrocloruas



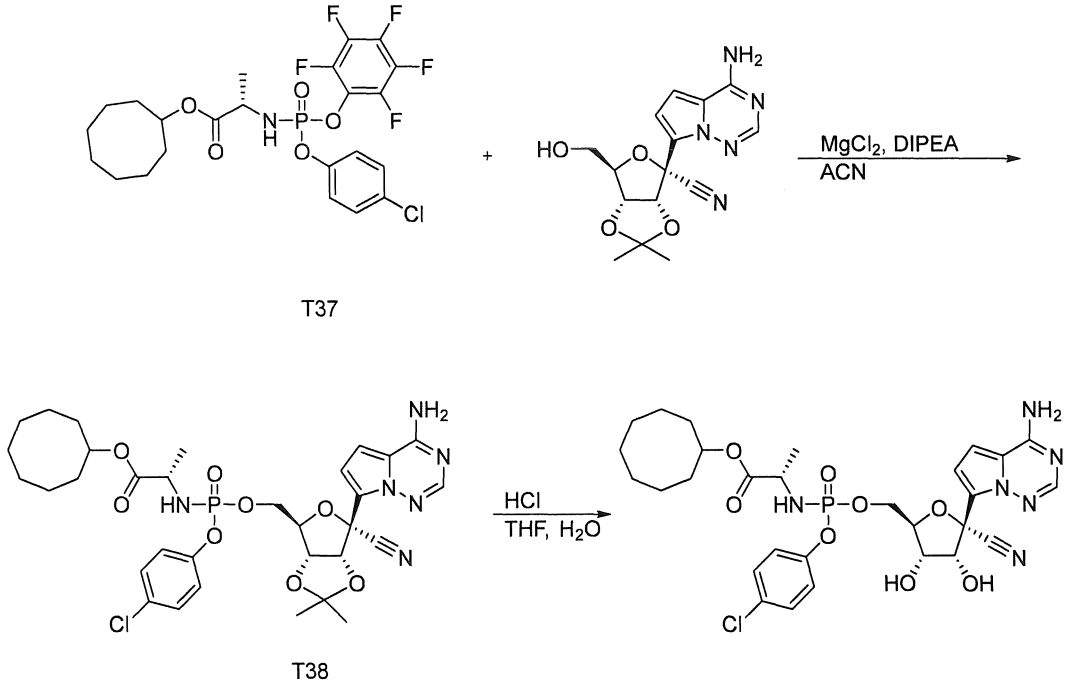
[00686] Chất trung gian **T36** được tạo ra theo cách tương tự như **T3**, ngoại trừ cyclooctanol (2,0 g, 15,6 mmol) được sử dụng thay cho Rac-(1r,3s)-3-butylcyclobutan-1-ol, cis.

Chất trung gian T37: cyclooctyl ((4-chlorophenoxy)(perfluorophenoxy)phosphoryl)-L-alaninate



[00687] Dung dịch 1-chloro-4-dichlorophosphoryl-benzene (1,7 g, 7,41 mmol) trong dichloromethane (19 mL) ở -78°C được thêm **T36** (1,75 g, 7,41 mmol), sau đó là N-ethyl-N-isopropyl-propan-2-amine (2 đương lượng, 2,6 mL) theo từng giọt trong khoảng thời gian 5 phút. Phản ứng được để nóng đến 0°C trong 1 giờ. 2,3,4,5,6-pentafluorophenol (456 mg, 3,14 mmol) được thêm vào, sau đó là 1 đương lượng (1,3 mL) N-ethyl-N-isopropyl-propan-2-amine dropwise. Sau 30 phút, phản ứng được để nóng đến 0°C rồi đến nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa bằng axit axetic (1,5 mL) và rửa bằng nước. Chiết xuất hữu cơ được sấy khô qua natri sunfat, được lọc và cô đặc trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký trên gel silica rửa (ethyl acetate 0-20-40-80% trong hexane) để thu được **T37** (3,0 g, 62%). ^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 7,36 – 6,97 (m, 4H), 5,06 – 4,83 (m, 1H), 4,24 – 4,01 (m, 1H), 1,88 – 1,25 (m, 17H). ^{19}F NMR (376 MHz, Chloroform-d) δ -153,29 – -154,02 (m), -159,72 (td, J = 21,9, 3,7 Hz), -162,06 – -163,08 (m).

<u>Ví dụ 174: Cyclooctyl ((((2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-cyano-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yl)methoxy)(4-chlorophenoxy)phosphoryl)-L-alaninate</u>



[00688] Chất trung gian **T38** được tạo ra theo cách tương tự như chất trung gian **T2**, ngoại trừ chất trung gian **T37** (2,0 g, 3,60 mmol) được sử dụng thay cho chất trung gian **T1**. LCMS: MS *m/z* = 703,2 và 703,2 [M+1], t_R = 1,10 phút và 1,12 phút.

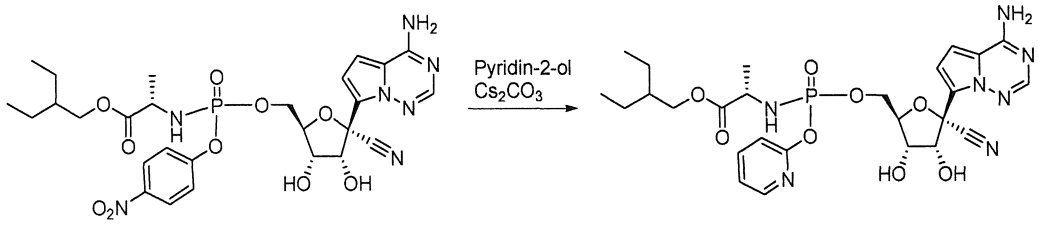
[00689] **Ví dụ 174** được tạo ra theo cách tương tự như **Ví dụ 31**, ngoại trừ **T38** (2,5 g, 3,56 mmol) được sử dụng thay cho **T2**.

[00690] Các đồng phân riêng lẻ của **Ví dụ 174** được phân tách bằng HPLC điều chế (cột Gemini 5 um NX-C18 110A LC 100x30 mm, gradient acetonitrile 95% đến 0% trong nước).

[00691] Dữ liệu **đỉnh 1 Ví dụ 174a** (đồng phân rửa giải nhanh hơn): LCMS: MS *m/z* = 663,2 [M+1], t_R = 0,95 phút; ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 7,87 (s, 1H), 7,33 – 7,26 (m, 2H), 7,19 – 7,12 (m, 2H), 7,00 – 6,87 (m, 2H), 4,83 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 4,50 – 4,29 (m, 4H), 4,23 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 3,80 (dd, J = 9,2, 7,1 Hz, 1H), 1,90 – 1,40 (m, 14H), 1,25 (dd, J = 7,2, 1,2 Hz, 3H). ^{31}P NMR (162 MHz, Metanol-d4) δ 3,76.

[00692] Dữ liệu **đỉnh 2 Ví dụ 174b** (đồng phân rửa giải chậm hơn): LCMS: MS *m/z* = 663,1 [M+1], t_R = 0,96 phút; ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 7,88 (s, 1H), 7,35 – 7,24 (m, 2H), 7,24 – 7,14 (m, 2H), 6,96 – 6,85 (m, 2H), 4,81 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 4,47 – 4,28 (m, 3H), 4,19 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 3,84 (dd, J = 9,7, 7,0 Hz, 1H), 1,75 – 1,40 (m, 14H), 1,29 (dd, J = 7,1, 1,0 Hz, 3H). ^{31}P NMR (162 MHz, Metanol-d4) δ 3,84.

<u>Ví dụ 175: 2-ethylbutyl ((S)-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-cyano-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yl)methoxy)(pyridin-2-yloxy)phosphoryl)-L-alaninate</u>



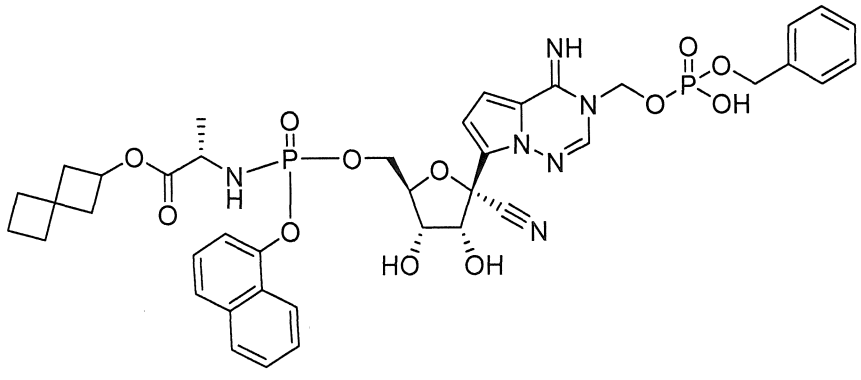
[00693] Ví dụ 175 được tổng hợp bằng cách xử lý 2-ethylbutyl ((S)-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-aminopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-cyano-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yl)methoxy)(4-nitrophenoxy)phosphoryl)-L-alaninate bằng pyridine-2-ol với cesium carbonate trong acetonitrile. Nguyên liệu ban đầu được điều chế theo giải thích trong ví dụ 105, bắt đầu bằng 2-ethylbutyl (bis(4-nitrophenoxy)phosphoryl)-L-alaninate.

[00694] Các đồng phân riêng lẻ của **Hợp chất 175** được phân tách bằng HPLC điều chế (cột Gemini 5 um NX-C18 110A LC 100x30 mm, gradient acetonitrile 95% đến 0% trong nước).

[00695] Đỉnh 1: Ví dụ 175a, LCMS: MS *m/z* = 644,3 [M+1], ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 8,23 – 8,16 (m, 1H), 7,87 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,79 (ddtt, J = 7,2, 5,1, 2,1, 1,0 Hz, 1H), 7,19 (dt, J = 7,0, 4,9 Hz, 1H), 7,03 – 6,97 (m, 1H), 6,93 – 6,84 (m, 2H), 5,38 (dd, J = 20,6, 6,5 Hz, 1H), 5,08 (ddd, J = 11,0, 6,6, 3,2 Hz, 1H), 4,63 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 4,49 – 4,31 (m, 2H), 4,01 (ddt, J = 19,4, 8,6, 5,5 Hz, 2H), 3,95 – 3,81 (m, 1H), 1,43 (d, J = 3,1 Hz, 3H), 1,39 – 1,24 (m, 7H), 0,95 – 0,81 (m, 6H); ^{31}P NMR (162 MHz, Metanol-d4) δ 2,96.

[00696] Đỉnh 2:Ví dụ 175b, LCMS: MS *m/z* = 644,3 [M+1], ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 8,18 – 8,10 (m, 2H), 7,84 (s, 1H), 7,34 (dd, J = 9,2, 1,1 Hz, 1H), 7,32 – 7,25 (m, 1H), 6,96 – 6,85 (m, 2H), 5,39 (dd, J = 22,1, 6,7 Hz, 1H), 5,04 (dd, J = 6,7, 3,5 Hz, 1H), 4,60 (dtd, J = 21,4, 4,4, 3,9, 1,1 Hz, 1H), 4,41 (ddd, J = 7,0, 4,3, 2,8 Hz, 2H), 4,05 (ddd, J = 10,7, 5,7, 4,8 Hz, 1H), 4,01 – 3,86 (m, 2H), 1,72 (d, J = 1,5 Hz, 3H), 1,53 – 1,44 (m, 1H), 1,42 (d, J = 2,8 Hz, 3H), 1,39 – 1,28 (m, 8H), 0,88 (td, J = 7,5, 1,0 Hz, 6H); ^{31}P NMR (162 MHz, Metanol-d4) δ 3,23 (dd, J = 16,8, 8,9 Hz).

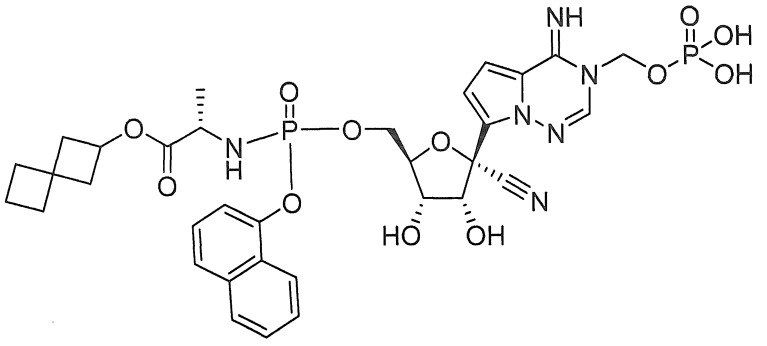
Ví dụ 176: spiro[3.3]heptan-2-yl ((((2R,3S,4R,5R)-5-(3-((((benzyloxy)(hydroxy)phosphoryl)oxy)methyl)-4-imino-3,4-dihydropyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-cyano-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yl)methoxy)(naphthalen-1-yloxy)phosphoryl)-L-alaninate



[00697] Ví dụ 176 được tổng hợp theo giải thích trong Chất trung gian M1, nhưng bắt đầu bằng **Hợp chất 82b**. Đồng phân riêng lẻ: LCMS: MS *m/z* = 863,2 [M+1], ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 8,16 (s, 1H), 8,14 – 8,09 (m, 1H), 7,94 – 7,87 (m, 1H), 7,74

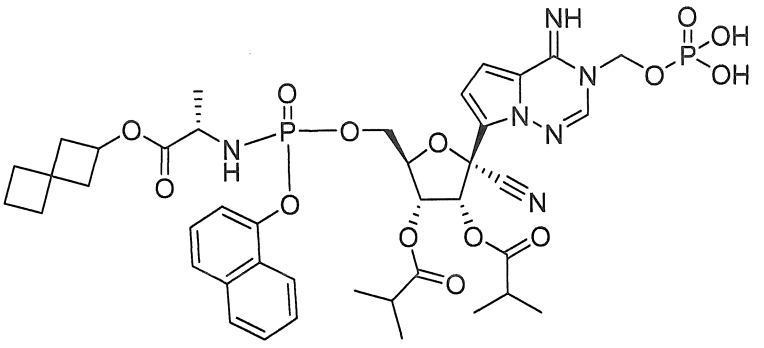
– 7,69 (m, 1H), 7,54 (tt, J = 6,9, 5,3 Hz, 2H), 7,46 (dt, J = 7,6, 1,3 Hz, 1H), 7,39 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,28 – 7,22 (m, 2H), 7,22 – 7,10 (m, 4H), 6,98 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 5,64 (d, J = 12,9 Hz, 2H), 4,90 (d, J = 8,1 Hz, 3H), 4,77 (p, J = 7,3 Hz, 1H), 4,60 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 4,52 (ddd, J = 11,5, 6,5, 2,4 Hz, 1H), 4,47 – 4,31 (m, 2H), 4,16 (dd, J = 6,6, 5,2 Hz, 1H), 3,95 (dq, J = 9,7, 7,1 Hz, 1H), 2,37 (ddt, J = 12,1, 7,3, 2,6 Hz, 2H), 2,05 – 1,98 (m, 2H), 1,97 – 1,86 (m, 4H), 1,86 – 1,76 (m, 2H), 1,32 (dd, J = 7,1, 1,1 Hz, 4H); ^{31}P NMR (162 MHz, Metanol-d4) δ 4,18 (d, J = 8,8 Hz), -0,40 (td, J = 12,9, 6,7 Hz).

Ví dụ 177: spiro[3.3]heptan-2-yl ((((2R,3S,4R,5R)-5-cyano-3,4-dihydroxy-5-(4-imino-3-((phosphonooxy)methyl)-3,4-dihydropyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)tetrahydrofuran-2-yl)methoxy)(naphthalen-1-yloxy)phosphoryl)-L-alaninate



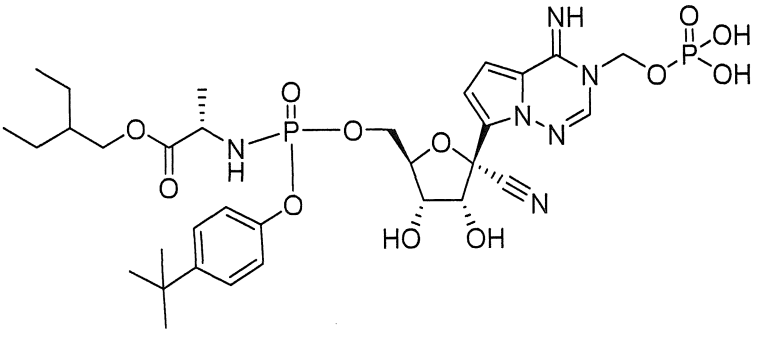
[00698] Ví dụ 177 được tổng hợp theo giải thích trong Ví dụ 28 nhưng bắt đầu từ **Hợp chất 176**. Đồng phân riêng lẻ: LCMS: MS *m/z* = 773,1 [M+1], ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 8,23 (s, 1H), 8,14 – 8,07 (m, 1H), 7,91 (dd, J = 7,4, 1,9 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,61 – 7,49 (m, 2H), 7,48 – 7,35 (m, 2H), 7,24 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 5,69 (d, J = 11,4 Hz, 2H), 4,77 (p, J = 7,3 Hz, 1H), 4,65 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 4,50 (ddd, J = 11,4, 6,5, 2,4 Hz, 1H), 4,45 – 4,30 (m, 2H), 4,17 (dd, J = 6,3, 5,2 Hz, 1H), 3,95 (dq, J = 9,9, 7,1 Hz, 1H), 2,37 (ddt, J = 12,1, 7,5, 2,6 Hz, 2H), 2,07 – 1,97 (m, 2H), 1,97 – 1,87 (m, 4H), 1,87 – 1,77 (m, 2H), 1,32 (dd, J = 7,1, 1,1 Hz, 3H); ^{31}P NMR (162 MHz, Metanol-d4) δ 4,17, 1,05 (t, J = 11,4 Hz).

Ví dụ 178: (2R,3R,4R,5R)-2-cyano-2-(4-imino-3-((phosphonooxy)methyl)-3,4-dihydropyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5-((((naphthalen-1-yloxy)(((S)-1-oxo-1-(spiro[3.3]heptan-2-yloxy)propan-2-yl)amino)phosphoryl)oxy)methyl)tetrahydrofuran-3,4-diyl bis(2-methylpropanoate)



[00699] Ví dụ 178 được tổng hợp theo quy trình được giải thích trong ví dụ 176 và 177 bắt đầu từ ví dụ 86a. Đồng phân riêng lẻ: LCMS: MS *m/z* = 913,2 [M+1], ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 8,18 (s, 1H), 8,06 – 8,00 (m, 1H), 7,88 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,53 (ddd, J = 8,2, 6,8, 1,3 Hz, 1H), 7,49 – 7,40 (m, 2H), 7,38 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,35 – 7,28 (m, 1H), 7,02 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 6,08 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 5,67 – 5,53 (m, 3H), 4,78 – 4,63 (m, 2H), 4,60 – 4,46 (m, 2H), 3,91 (dq, J = 9,4, 7,1 Hz, 1H), 2,65 (dp, J = 24,0, 7,0 Hz, 2H), 2,32 (ddt, J = 12,1, 7,8, 2,5 Hz, 2H), 2,07 – 1,95 (m, 2H), 1,91 (dd, J = 8,2, 5,6 Hz, 2H), 1,87 – 1,73 (m, 4H), 1,34 – 1,21 (m, 9H), 1,18 (d, J = 7,0 Hz, 6H); ^{31}P NMR (162 MHz, Metanol-d4) δ 3,55 (q, J = 6,5 Hz), 1,04 (t, J = 11,0 Hz).

Ví dụ 179: 2-ethylbutyl ((4-(tert-butyl)phenoxy)(((2R,3S,4R,5R)-5-cyano-3,4-dihydroxy-5-(4-imino-3-((phosphonooxy)methyl)-3,4-dihydropyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)tetrahydrofuran-2-yl)methoxy)phosphoryl)-L-alaninate



[00700] Ví dụ 179 được tổng hợp theo quy trình được giải thích trong ví dụ 176 và 177 bắt đầu từ **ví dụ 13b**. Đồng phân riêng lẻ: LCMS: MS *m/z* = 769,2 [M+1], ^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d4) δ 8,33 (s, 1H), 7,48 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,44 – 7,34 (m, 2H),

7,21 – 7,10 (m, 3H), 5,79 (d, J = 11,6 Hz, 2H), 4,70 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 4,51 – 4,36 (m, 2H), 4,30 (ddd, J = 12,1, 5,8, 3,0 Hz, 1H), 4,11 (dd, J = 6,7, 5,1 Hz, 1H), 4,06 (dd, J = 10,9, 5,8 Hz, 1H), 4,01 – 3,87 (m, 2H), 2,70 (dd, J = 10,6, 0,8 Hz, 0H), 1,52 (td, J = 12,8, 6,5 Hz, 1H), 1,41 – 1,33 (m, 7H), 1,32 (s, 9H), 0,89 (t, J = 7,5 Hz, 6H). ^{31}P NMR (162 MHz, Metanol-d4) δ 3,95 (q, J = 6,5 Hz), 0,93 (t, J = 11,5 Hz).

Ví dụ 180. Xét nghiệm kháng vi rút RSV

[00701] Dòng tế bào HEp-2 được mua từ ATCC (Manassas, VA Cat # CCL-23) và được duy trì trong Môi trường thiết yếu tối thiểu của Dulbecco (DMEM) với GlutaMAX™ (Gibco, Carlsbad, CA Cat # 10569- 010) bổ sung 10% huyết thanh trong thai bò (FBS) được bất hoạt bằng nhiệt (Hyclone, Logan, UT, Cat #SH30396.03), 100 đơn vị/mL penicillin và 100 đơn vị/mL streptomycin (Gibco, Carlsbad, CA Cat #15140-122). Các tế bào được cấy truyền 2-3 lần mỗi tuần để duy trì mật độ hợp dòng phụ và được sử dụng cho các thí nghiệm ở lần cấy truyền 5-20. Vi rút được tạo viên trực tiếp A2 chủng vi rút hợp bào hô hấp (RSV) (2 – 8 x10^7 $TCID_{50}$/ml) được mua từ ViraPur (San Diego, CA). Hiệu lực kháng vi rút chống lại RSV được xác định trong các tế bào HEp-2 theo cách sau.

[00702] Tế bào HEp-2 được tạo hỗn dịch trong DMEM + GlutaMAX (bổ sung 10% FBS và 1% Penicillin/Streptomycin) và được cấy giống vào 96 đĩa lỗ (3 x 10^3 / lỗ). Sau khi ủ trong 4 giờ ở 37°C + CO_2 5%, các dung dịch pha loãng hợp chất nối tiếp gấp ba lần được thêm vào mỗi lỗ bằng cách sử dụng bộ phân phối kỹ thuật số HP D300e. Sau đó, các tế bào bị nhiễm vi rút RSV A2 được pha loãng trong DMEM + GlutaMAX ở MOI = 4 và ủ trong 4 ngày ở 37°C và CO_2 5%. Thể tích cuối cùng trong mỗi lỗ là 200 µL. Các lỗ không bị nhiễm và chưa được xử lý được đưa vào làm đối chứng cho khả năng sống của tế bào 100%. Sau khi ủ, 100 µL lớp bề mặt dung dịch nuôi cấy được lấy ra khỏi mỗi lỗ và thay bằng 100 µL thuốc thử CellTiter-Glo (Promega, Madison, WI, Cat # G7573). Những đĩa này sau đó được lắc mạnh trong 2 phút, sau đó được ủ trong 10 phút ở 25°C. Hiệu ứng gây bệnh tế bào do vi rút gây ra sau đó được đánh giá bằng cách đo tín hiệu phát quang bằng cách sử dụng đầu đọc đĩa Envision. Các giá trị được chuẩn hóa cho các đối chứng DMSO không bị nhiễm và bị nhiễm (tương ứng là 0% và 100% nhiễm) và dữ liệu phù hợp bằng cách sử dụng phân tích hồi quy phi tuyến tính sử dụng XLfit4. Giá trị EC_{50} cho mỗi hợp chất sau đó được xác định là nồng độ làm

giảm 50% hiệu ứng gây bệnh tế bào do RSV gây ra. Giá trị (nM) của các hợp chất được lấy làm ví dụ được trình bày trong Bảng 1 và Bảng 2 dưới đây.

Ví dụ 181. Xét nghiệm kháng vi rút SARS-CoV-2

[00703] 1,2 × 10^4 tế bào A549-hACE2 trong môi trường DMEM không có màu đỏ 50 µl phenol bổ sung 2% FBS được cấy giống vào mỗi lỗ của đĩa 96 lỗ màu trắng đục (Corning, Cat# 3916). Vào ngày hôm sau, các dung dịch pha loãng hợp chất nối tiếp gấp 2 lần được điều chế trong DMSO. Các hợp chất được pha loãng thêm gấp 100 lần trong môi trường nuôi cấy FBS 2%. Dịch nuôi cấy tế bào được lấy ra và ủ với 50 µl dung dịch hợp chất pha loãng và 50 µl vi rút SARS-**CoV2**-Nano (MOI 0,025). Tại thời điểm 48 giờ sau khi lây nhiễm, 50 µl chất nền Nano luciferase (Promega, Cat# N1150) được thêm vào mỗi lỗ. Tín hiệu Luciferase được đo bằng đầu đọc vi đĩa đa chế độ Synergy™ Neo2 (BioTek). Các tín hiệu luciferase tương đối được tính toán bằng cách bình thường hóa các tín hiệu luciferase của các nhóm được xử lý bằng hợp chất thành tín hiệu của các nhóm được xử lý DMSO (được biểu thị bằng tỷ lệ phần trăm). Các tín hiệu luciferase tương đối (trục Y) với giá trị log10 của nồng độ hợp chất (trục X) được vẽ đồ thị trong phần mềm GraphPad Prism 8. EC_{50} (nồng độ hợp chất để giảm 50% tín hiệu luciferase) được tính toán bằng cách sử dụng mô hình hồi quy phi tuyến tính (bốn tham số). Giá trị (nM) của các hợp chất được lấy làm ví dụ được trình bày trong Bảng 1 và Bảng 2 dưới đây.

Ví dụ 182. Xét nghiệm CC_{50}

[00704] Tế bào học của các hợp chất trong tế bào HEp-2 được xác định theo cách sau. Tế bào HEp-2 được tạo hỗn dịch trong DMEM + GlutaMAX (bổ sung 10% FBS và 1% Penicillin/Streptomycin) và được cấy giống vào 96 đĩa lỗ (3 x 10^3 / lỗ). Sau khi ủ trong 4 giờ ở 37°C + CO_2 5%, các dung dịch pha loãng hợp chất nối tiếp gấp ba lần được thêm vào mỗi lỗ bằng cách sử dụng bộ phân phối kỹ thuật số HP D300e. Sau đó, các tế bào được ủ trong 4 ngày ở 37°C và CO_2 5%. Thể tích cuối cùng trong mỗi lỗ là 200 µL. Các lỗ chưa được xử lý được đưa vào làm đối chứng cho khả năng sống của tế bào 100%, trong khi các hợp chất được xử lý bằng 5 uM puromycin được đưa vào làm đối chứng cho khả năng sống 0%. Sau khi ủ, 100 µL lớp bề mặt dung dịch nuôi cấy được lấy ra khỏi mỗi lỗ và thay bằng 100 µL thuốc thử CellTiter-Glo (Promega, Madison, WI, Cat # G7573). Những đĩa này sau đó được lắc mạnh trong 2 phút, sau đó được ủ trong 10 phút ở 25°C. Hiệu ứng gây bệnh tế bào do hợp chất gây ra sau đó được đánh

giá bằng cách đo tín hiệu phát quang bằng cách sử dụng đầu đọc đĩa Envision. Các giá trị được chuẩn hóa cho các đối chứng được xử lý bằng DMSO và puromycin không được điều trị (tương ứng là khả năng sống 100% và 0%) và dữ liệu phù hợp bằng cách sử dụng phân tích hồi quy phi tuyến tính sử dụng XLfit4. Sau đó, giá trị CC_{50} cho mỗi hợp chất được xác định là nồng độ làm giảm 50% khả năng sống của tế bào. Kết quả (nM) được trình bày trong Bảng 1 và 2 dưới đây.

Ví dụ 183: Xét nghiệm 384 lỗ Hep-2 RSV2 (EC50-HEP2-384)

[00705] Dòng tế bào HEp-2 được mua từ ATCC (Manassas, VA, Cat # CCL-23) và được duy trì trong Môi trường thiết yếu tối thiểu của Dulbecco (DMEM) (Corning, New York, NY, Cat # 15-018CM) được bổ sung 10% huyết thanh trong thai bò (FBS) (Hyclone, Logan, UT, Cat # SH30071-03) và 1X Penicillin-Streptomycin-L-Glutamine (Corning, New York, NY, Cat #30-009-CI). Các tế bào được cấy truyền 2 lần mỗi tuần để duy trì mật độ hợp dòng phụ và được sử dụng cho các thí nghiệm ở lần cấy truyền 5-20. Vi rút được tạo viên trực tiếp A2 chủng vi rút hợp bào hô hấp (RSV) (> 1 x107 TCID50/ml) được mua từ Microbiologics (Saint Cloud, MN). Hiệu lực kháng vi rút chống lại RSV được xác định trong các tế bào HEp-2 theo cách sau.

[00706] Các hợp chất được điều chế trong các đĩa polypropylene 384 lỗ (Greiner, Monroe, NC, Cat# 784201) với 8 hợp chất cho mỗi đĩa trong các bản sao theo nhóm 4 ở 10 mức nồng độ pha loãng nối tiếp (1:3). Sau đó, các hợp chất được pha loãng nối tiếp được chuyển sang vi đĩa polypropylene 384 lỗ đủ tiêu chuẩn Echo 2.0 (Labcyte, San Jose, CA, Cat # PP-0200-BC) bằng cách sử dụng trạm pipet Biomek FX. 100nL hợp chất cho mỗi lỗ được đặt vào đĩa nuôi cấy mô 384 lỗ (Greiner, Monroe, NC, Cat# 781091) bằng Dụng cụ truyền âm Labcyte Echo.

[00707] Tế bào HEp-2 được tạo hỗn dịch trong DMEM (được bổ sung 10% FBS và 1X Penicillin-Streptomycin-L-Glutamine) ở 50.000 tế bào trên mỗi mL (1.000 tế bào cho mỗi lỗ trong 20 uL), sau đó bị nhiễm vi rút RSV A2 được pha loãng trong DMEM (bổ sung 10% FBS và 1X Penicillin-Streptomycin-L-Glutamine) ở MOI = 4. Ngay sau khi bổ sung vi rút, hỗn dịch tế bào Hep-2 bị nhiễm RSV được thêm vào mỗi đĩa hợp chất 384 lỗ ở mức 20 uL cho mỗi lỗ bằng cách sử dụng bộ phân phối Biotek MultiFlo. Các đĩa xét nghiệm được ủ trong 4 ngày ở 37°C và CO2 5%. Khi kết thúc quá trình ủ, thuốc thử CellTiter-Glo (Promega, Madison, WI, Cat # G7573) được điều chế theo quy trình bộ kit CTG. Đĩa xét nghiệm và thuốc thử được cân bằng đến nhiệt độ phòng trong

30 phút. Thuốc thử CellTiter Glo được Biomek FX thêm vào mỗi đĩa ở mức 16 uL cho mỗi lỗ khi dùng pipet và trộn 3 lần để gây ly giải tế bào. Các đĩa được quay tròn với tốc độ 1.000 vòng/phút trong 1 phút. Hiệu ứng gây bệnh tế bào do vi rút gây ra được đánh giá bằng cách đo tín hiệu phát quang bằng cách sử dụng đầu đọc đĩa Envision. EV0984 được sử dụng làm đối chứng dương và DMSO được sử dụng làm đối chứng âm. Các giá trị được chuẩn hóa cho các đối chứng dương tính và âm (tương ứng là 0% và 100% nhiễm) và dữ liệu phù hợp bằng cách sử dụng phân tích hồi quy phi tuyến tính bằng công cụ đáp ứng liều Gilead. Giá trị EC50 cho mỗi hợp chất sau đó được xác định là nồng độ làm giảm 50% hiệu ứng gây bệnh tế bào do RSV gây ra.

Ví dụ 184: Xét nghiệm 384 lỗ Hep-2 RSV-Luc5 (EC50_RSVFLUC_Hep2-384)

[00708] Dòng tế bào HEp-2 được mua từ ATCC (Manassas, VA, Cat # CCL-23) và được duy trì trong Môi trường thiết yếu tối thiểu của Dulbecco (DMEM) (Corning, New York, NY, Cat # 15-018CM) được bổ sung 10% huyết thanh trong thai bò (FBS) (Hyclone, Logan, UT, Cat # SH30071-03) và 1X Penicillin-Streptomycin-L-Glutamine (Corning, New York, NY, Cat #30-009-CI). Các tế bào được cấy truyền 2 lần mỗi tuần để duy trì mật độ hợp dòng phụ và được sử dụng cho các thí nghiệm ở lần cấy truyền 5-20. Vi rút được tạo viên trực tiếp của vi rút hợp bào hô hấp tái tổ hợp với luciferase (RSV-Luc5) (> 1 x107 TCID50/ml) được mua từ Microbiologics (Saint Cloud, MN). Khả năng sao chép của vi rút được xác định trong các tế bào HEp-2 theo cách sau.

[00709] Các hợp chất được điều chế trong các đĩa polypropylene 384 lỗ (Greiner, Monroe, NC, Cat# 784201) với 8 hợp chất cho mỗi đĩa trong các bản sao theo nhóm 4 ở 10 mức nồng độ pha loãng nối tiếp (1:3).

[00710] Tế bào HEp-2 được tạo hỗn dịch trong DMEM (bổ sung 10% FBS và 1X Penicillin-Streptomycin-L-Glutamine) và 60uL trong số 4.000 tế bào cho mỗi lỗ được cấy giống vào các đĩa 384 lỗ (Greiner, Monroe, NC, Cat# 781080) bằng cách sử dụng bộ phân phối Biotek MultiFlo. Sau khi ủ qua đêm ở 37°C và CO2 5%, 0,4uL dung dịch pha loãng hợp chất nối tiếp gấp ba lần được thêm vào mỗi lỗ bằng cách sử dụng trạm pipet Biomek FX. Vi rút RSV-Luc5 được pha loãng trong DMEM (bổ sung 10% FBS và 1X Penicillin-Streptomycin-L-Glutamine) ở MOI = 0,5. Hỗn dịch vi rút được thêm vào mỗi đĩa hợp chất 384 lỗ ở mức 20uL cho mỗi lỗ bằng cách sử dụng bộ phân phối Biotek MultiFlo. Các đĩa xét nghiệm được ủ trong 3 ngày ở 37°C và CO2 5%. Khi kết thúc quá trình ủ, thuốc thử One-Glo (Promega, Madison, WI, Cat #E6120) được điều

chế. Đĩa xét nghiệm và thuốc thử được cân bằng đến nhiệt độ phòng trong 30 phút. 50uL cho mỗi lỗ môi trường được loại bỏ khỏi đĩa xét nghiệm và 40 uL cho mỗi lỗ của thuốc thử One-Glo được Biomek FX thêm vào mỗi đĩa. Các đĩa được đặt ở nhiệt độ phòng trong 15 phút. Khả năng sao chép vi rút sau đó được đánh giá bằng cách đo tín hiệu phát quang bằng cách sử dụng đầu đọc đĩa Envision. Remdesivir được sử dụng làm đối chứng dương và DMSO được sử dụng làm đối chứng âm. Các giá trị được chuẩn hóa cho các đối chứng dương tính và âm (tương ứng là 0% và 100% khả năng sao chép) và dữ liệu phù hợp bằng cách sử dụng phân tích hồi quy phi tuyến tính bằng công cụ đáp ứng liều Gilead. Giá trị EC50 cho mỗi hợp chất sau đó được xác định là nồng độ làm giảm 50% khả năng sao chép của vi rút.

Ví dụ 185: Xét nghiệm 96 lỗ NHBE RSV-Fluc (EC50 RSVFluc NHBE 96)

Nuôi cấy Tế bào

[00711] Tế bào biểu mô phế quản bình thường của người (NHBE), người hiến tặng 32027, được mua từ Lonza (Walkersville, MD Cat # CC-2540) và được duy trì trong môi trường phát triển tế bào biểu mô phế quản (BEGM) (Lonza, Walkersville, MD, Cat# CC-3170) với tất cả các chất bổ sung được cung cấp trong BulletKit ở 37°C với CO_2 5%. Các tế bào NHBE được cấy truyền 2-3 lần mỗi tuần để duy trì mật độ hợp dòng phụ và được sử dụng cho các thí nghiệm ở lần cấy truyền 2-4.

Vi-rút

[00712] Vi rút hợp bào hô hấp tái tổ hợp biểu hiện protein firefly luciferase (RSV-Fluc), được mua bởi ViraTree (RTP, NC, #R145) và được nhân lên bởi Virapur (San Diego, CA).

Xét nghiệm kháng vi-rút

[00713] Tế bào NHBE (5,0 x 10^3 tế bào/lỗ) được cấy giống trong các đĩa 96 lỗ có vách trắng/đáy trong (Corning) với môi trường nuôi cấy đến thể tích cuối cùng là 100 µL và ủ trong 24 giờ ở 37°C với $CO_2$5%. Vào ngày hôm sau, dung dịch pha loãng nối tiếp gấp ba lần (bắt đầu ở mức 0,23 nM và kết thúc ở mức 500 nM) của các hợp chất hòa tan trong DMSO được thêm vào các lỗ bằng cách sử dụng bộ phân phối kỹ thuật số HP D300e khi chuẩn hóa đến nồng độ DMSO cao nhất trong tất cả các lỗ (> 0,1% thể tích cuối cùng). Sau đó, các tế bào được nhiễm RSV-Fluc được pha loãng với môi trường BEGM ở MOI 0,1 để có thể tích cuối cùng là 200 µL môi trường/lỗ. Các lỗ không bị nhiễm và chưa được xử lý được đưa vào làm đối chứng. Sau khi ủ với hợp chất và vi rút

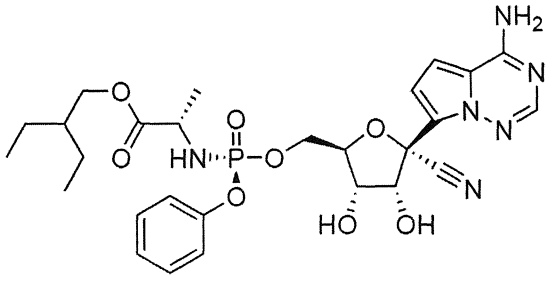
trong ba ngày ở 37°C với CO_2 5%, 100 µL lớp bề mặt dung dịch nuôi cấy bị lấy ra khỏi mỗi lỗ và thay bằng 100 µL thuốc thử ONE-Glo luciferase (Promega, Madison, WI, Cat# E6110). Các đĩa được trộn nhẹ nhàng bằng cách lắc mạnh trong 10 phút ở nhiệt độ phòng và tín hiệu phát quang được đo bằng đầu đọc đĩa Envision (PerkinElmer). Các giá trị được chuẩn hóa cho các đối chứng DMSO không bị nhiễm và bị nhiễm (tương ứng với 0% và 100% nhiễm). Dữ liệu phù hợp bằng cách sử dụng phân tích hồi quy phi tuyến tính sử dụng XLfit4. EC_{50} sau đó được xác định là nồng độ làm giảm 50% tín hiệu firefly luciferase. Dữ liệu tổng hợp được tạo ra dựa trên ít nhất hai lần lặp lại thí nghiệm độc lập, mỗi lần chứa các bản sao kỹ thuật cho mỗi nồng độ.

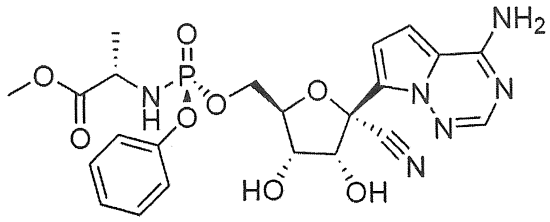
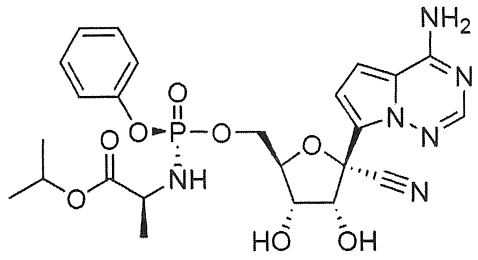
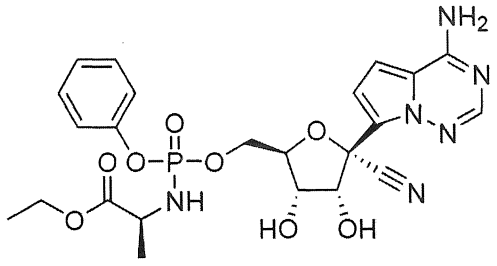
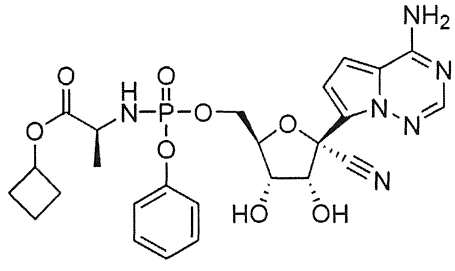
Bảng 1: Hoạt tính kháng vi rút của các hợp chất được lấy làm ví dụ

Ví dụ số	EC_{50}-RSV-HEP-2-96 (nM)	SARS-CoV-2 EC_{50} (nM)	RSV CC_{50} (nM)	EC50 RSV HEP2 384 (nM)	EC50 RSVFluc-Hep2 384 (nM)
1	121,7	-	5486		
2	84,4	-	8408		
3	44,119	113,2	5823		18,3
4	93,9		5583		
5	109	-	9542		
6	192,6	-	26391		
7	77,9	241,4	12558		
8	156,5		>40000		
9	227,8		>50000		
10	52,93		10336		
11	67,2	76,8	12825		
12	165,7	-	30885		
13	34,5	88,9	3797	58,8	20,1
13a				91,2	52,1
13b				33,4	26,7
14	29	-	2730		
15	184,8	-	22931		
16	9,3	83,8	2838		
17	164	-	20789		

18	7,7494		2615	83,4	
18a				65,4	
18b				75,0	
19	687,3	-	26513		
20	444,1	-	5178		
21	19,8	122,7	3110	58,8	29,4
21a				92,0	
21b				34,7	
22	>4715	-	>50000		
23	75. 9	-	5643		
24	1474,6	-	>50000		
25	11,1	121,7	4778		
26a	1156,4	-	>45000		
26b	603,4	-	2404		
27	958,2	-	5855		
28	31	-	7451		21,5
29	10,7	65,1	2652	62,2	36,9
30	7,3	-	2313	39,7	27,1

Bảng 2: Hoạt tính kháng vi rút của các hợp chất được lấy làm ví dụ khác

Hợp chất	**EC_{50}-RSV-HEP-2-96 (nM)**	**SARS-CoV-2 EC_{50} (nM)**	**RSV CC_{50} (nM)**
	14,9	110	6077

	143,9	-	48533
	363,9	-	>96000
	295,9	-	>70000
	75,1	-	34179

Bảng 3: Hoạt tính kháng vi rút của các hợp chất được lấy làm ví dụ khác trong Tế bào HEP-2

Ví dụ	**EC_{50} RSV HEP2 96 (nM)**	**EC_{50} RSV HEP2 384 (nM)**	**EC_{50} RSVFluc-Hep2 384 (nM)**
Ví dụ 31		53,23	
Ví dụ 31a		29,24	
Ví dụ 31b		41,06	
Ví dụ 32a		25,39	

Ví dụ 32b		30,00	
Ví dụ 33a		22,72	
Ví dụ 33b		27,16	
Ví dụ 34		1498,40	
Ví dụ 35		185,18	
Ví dụ 36		101,75	
Ví dụ 37		187,42	
Ví dụ 38		137,92	
Ví dụ 39		1602,40	
Ví dụ 40		226,18	
Ví dụ 41		141,84	
Ví dụ 42a		68,30	
Ví dụ 42b		68,83	
Ví dụ 43		62,83	
Ví dụ 44		56,02	18,32
Ví dụ 44a			21,67
Ví dụ 44b			22,90
Ví dụ 45		31,09	19,02
Ví dụ 45a		60,37	22,72
Ví dụ 45b		23,88	6,87
Ví dụ 46		52,33	19,26
Ví dụ 46a			30,22
Ví dụ 46b			30,03
Ví dụ 47a		41,64	
Ví dụ 47b		68,26	
Ví dụ 48a		34,05	
Ví dụ 48b		55,43	
Ví dụ 50a	21,28		
Ví dụ 50b	8,52		
Ví dụ 51a	66,07		
Ví dụ 51b	86,80		
Ví dụ 52a	20,46		
Ví dụ 52b	25,44		

Ví dụ 53a	38,11		
Ví dụ 53b	21,23		
Ví dụ 54a	13,05		
Ví dụ 54b	20,92		
Chất trung gian P7a-1	224,36		
Chất trung gian P7a-2	65,09		
Ví dụ 55a	7,09		
Ví dụ 55b	7,44		
Chất trung gian P8a	20,28		
Ví dụ 56a	35,52		
Ví dụ 56b	74,73		
Ví dụ 57		186,29	
Ví dụ 58		71,54	
Ví dụ 59	25,29		
Ví dụ 60	64,05		
Ví dụ 61	36,73	72,41	
Ví dụ 62	70,63		
Ví dụ 63a	104,24		
Ví dụ 63b	98,56		
Ví dụ 64	57,88		
Ví dụ 65	335,73		
Ví dụ 66	61,87		
Chất trung gian S1	93,30		
Ví dụ 67	17,98		
Ví dụ 68a	60,81		
Ví dụ 68b	34,44		
Chất trung gian S2	84,85		
Chất trung gian S3-a	28,25		
Chất trung gian S3-b	18,78	67,95	

Ví dụ 69a	22,08		
Ví dụ 69b	36,86		
Ví dụ 70	48,98		
Ví dụ 71	1788,50		
Ví dụ 72	555,65		
Ví dụ 73	551,89		
Chất trung gian S4	14,91		
Ví dụ 74	131,39		
Ví dụ 75	288,64		
Ví dụ 76	29,21		
Ví dụ 77a	194,33		
Ví dụ 77b	197,56		
Ví dụ 78a	65,24		
Ví dụ 78b	20,97	75,64	33,80
Ví dụ 79a	61,24		
Ví dụ 79b	21,65		45,61
Ví dụ 80	16,89		
Ví dụ 81a	16,12		37,66
Ví dụ 81b	20,63		
Ví dụ 82a	62,81	168,45	61,83
Ví dụ 82b	16,53	41,36	16,22
Ví dụ 83a	21,85		32,76
Ví dụ 83b	7,32	27,88	20,40
Ví dụ 84a	184,95		
Ví dụ 84b	186,15		
Ví dụ 85a	62,73		
Ví dụ 85b	80,54		
Ví dụ 86a	21,60		88,16
Ví dụ 86b	20,92		28,30
Ví dụ 87a	31,12		
Ví dụ 87b	8,30	44,85	
Ví dụ 88	21,38		
Ví dụ 89	387,62		

Ví dụ 90	20,37	123,67	
Ví dụ 91	194,20		
Ví dụ 92		2490,50	
Ví dụ 93		67,59	
Ví dụ 94		84,55	
Ví dụ 95		61,75	
Ví dụ 96		39,87	30,25
Ví dụ 96a		26,54	21,18
Ví dụ 96b		27,94	22,47
Ví dụ 97a		102,96	
Ví dụ 97b		105,82	
Ví dụ 98a		62,12	
Ví dụ 98b		52,20	
Ví dụ 99a		81,73	
Ví dụ 99b		66,90	
Ví dụ 100a		110,76	
Ví dụ 100b		95,47	
Ví dụ 101a		41,10	
Ví dụ 101b		79,23	
Ví dụ 102a		31,98	8,68
Ví dụ 102b		42,97	25,96
Ví dụ 103a			
Ví dụ 103b		42,02	
Ví dụ 104a		39,04	
Ví dụ 104b		57,81	22,79
Ví dụ 105a		54,62	
Ví dụ 105b		60,67	
Ví dụ 106a		46,82	
Ví dụ 106b		34,20	
Ví dụ 107	20,07		
Ví dụ 108	27,73		
Ví dụ 109	43,48		
Ví dụ 110	57,61		

Ví dụ 111	846,22		
Ví dụ 112	560,08		
Chất trung gian D9	65,39		
Ví dụ 113	22,06		
Ví dụ 114	61,02		
Ví dụ 115	62,59		
Ví dụ 116	11,25		
Ví dụ 117	11,01		
Ví dụ 118	23,52		
Ví dụ 119	559,43		
Ví dụ 120	73,88		
Ví dụ 121	23,50		
Ví dụ 122	16,43		
Ví dụ 123	63,68		
Ví dụ 124	67,14		
Ví dụ 125	21,14		
Ví dụ 126	17,04	116,35	
Ví dụ 127	34,12		
Ví dụ 128		524,78	
Ví dụ 129		361,82	
Ví dụ 130		52,81	
Ví dụ 131		56,20	
Ví dụ 132		125,62	
Ví dụ 133		33,65	
Ví dụ 134		93,82	
Ví dụ 135		1260,10	
Ví dụ 136		376,58	
Ví dụ 137		31,48	22,11
Ví dụ 138		36,62	
Ví dụ 139		194,21	
Ví dụ 140		301,61	
Ví dụ 141		305,03	
Ví dụ 142		73,51	

Ví dụ 143		737,36	
Ví dụ 144		780,17	
Ví dụ 145		34,97	
Ví dụ 146		459,06	
Ví dụ 147		334,36	
Ví dụ 148		59,30	
Ví dụ 149		99,37	
Ví dụ 150		78,23	
Ví dụ 151		55,58	
Ví dụ 152		210,69	
Ví dụ 153		270,37	
Ví dụ 154		104,95	
Ví dụ 155		682,67	
Ví dụ 156		195,34	
Ví dụ 157		79,55	
Ví dụ 158		272,19	
Ví dụ 159		79,33	
Ví dụ 160		218,62	
Ví dụ 161		112,97	
Ví dụ 162		72,45	
Ví dụ 163		68,04	
Ví dụ 164		107,27	
Ví dụ 165		5000,00	
Ví dụ 166		5000,00	
Ví dụ 167		5000,00	
Ví dụ 168	110,64		
Ví dụ 169	62,88		
Ví dụ 170			1009,60
Ví dụ 170a			1418,70
Ví dụ 170b			843,40
Ví dụ 171a			712,47
Ví dụ 171b			537,13
Ví dụ 172a			749,62

Ví dụ 172b			610,07
Ví dụ 173			797,51
Ví dụ 173a			821,80
Ví dụ 173b			765,36
Ví dụ 174a			7,09
Ví dụ 174b			62,84
Ví dụ 175a		5000,00	
Ví dụ 175b		5000,00	
Ví dụ 176			153,25
Ví dụ 177			16,98
Ví dụ 178			84,98
Ví dụ 179			16,78

Bảng 4: Hoạt tính kháng vi rút của các hợp chất được lấy làm ví dụ trong Tế bào SARS CoV-2 và Tế bào NHBE

Ví dụ	**EC50 SARS CoV2 (nM)**	**EC_{50} RSVFluc NHBE 96 (nM)**
Ví dụ 1	338,29	6,56
Ví dụ 2	102,24	4,53
Ví dụ 3	129,32	5,55
Ví dụ 7	372,22	
Ví dụ 11	208,03	
Ví dụ 12	139,22	
Ví dụ 13	319,48	2,92
Ví dụ 13a	180,72	5,92
Ví dụ 13b	174,26	6,86
Ví dụ 14	186,22	3,72
Ví dụ 15	776,55	
Ví dụ 16	199,03	
Ví dụ 17	850,40	
Ví dụ 18	209,94	6,69
Ví dụ 18a	312,41	22,23
Ví dụ 18b	332,42	15,07
Ví dụ 21	234,15	5,36

Ví dụ 21a	125,10	37,37
Ví dụ 21b	190,67	33,11
Ví dụ 25	349,95	
Ví dụ 28	1616,90	35,05
Ví dụ 29	123,24	3,93
Ví dụ 30	201,89	4,49
Ví dụ 31	249,62	
Ví dụ 31a	92,29	6,33
Ví dụ 32a	157,14	16,73
Ví dụ 32b	59,70	10,70
Ví dụ 33a	133,75	9,06
Ví dụ 33b	231,31	12,23
Ví dụ 37	282,44	
Ví dụ 42a	120,87	9,56
Ví dụ 42b	51,32	8,00
Ví dụ 43	167,81	
Ví dụ 44	104,05	9,47
Ví dụ 44a	101,81	9,13
Ví dụ 44b	129,94	12,45
Ví dụ 45	105,46	5,29
Ví dụ 45a	72,76	7,29
Ví dụ 45b	56,93	10,30
Ví dụ 46	237,16	7,79
Ví dụ 46a	249,41	5,59
Ví dụ 46b	399,74	6,63
Ví dụ 50a	38,79	27,48
Ví dụ 50b	239,35	5,36
Ví dụ 52a	64,53	20,76
Ví dụ 53b	102,58	
Ví dụ 54a	101,55	
Ví dụ 54b	163,70	
Chất trung gian P7a-2	275,19	
Ví dụ 55a	104,08	19,86

Ví dụ 55b	108,34	6,12
Ví dụ 59	159,54	
Ví dụ 60	180,04	
Ví dụ 66	207,48	
Ví dụ 65	264,52	3,24
Chất trung gian S1	713,80	
Ví dụ 67	27,17	8,72
Chất trung gian S2	207,08	
Chất trung gian S2-b	116,33	2,96
Ví dụ 70	319,43	
Chất trung gian S3	112,93	5,51
Ví dụ 78a	116,74	
Ví dụ 78b	20,03	5,67
Ví dụ 79a	125,88	
Ví dụ 79b	27,84	6,33
Ví dụ 80	310,17	16,46
Ví dụ 81a	236,88	8,39
Ví dụ 81b	226,69	14,79
Ví dụ 82a	151,06	
Ví dụ 82b	71,30	4,84
Ví dụ 83a	49,04	6,98
Ví dụ 83b	32,80	7,12
Ví dụ 86a	109,37	7,93
Ví dụ 86b	23,60	9,46
Ví dụ 87a	60,19	
Ví dụ 87b	16,34	7,36
Ví dụ 93	123,38	4,43
Ví dụ 94	369,64	
Ví dụ 95	263,98	
Ví dụ 96	95,88	5,48
Ví dụ 96a	198,45	8,53
Ví dụ 96b	276,15	25,13
Ví dụ 98a	176,03	

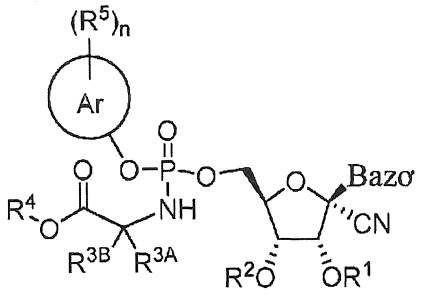
Ví dụ 101a	148,06	
Ví dụ 102a	154,80	8,46
Ví dụ 102b	86,01	
Ví dụ 103b	363,22	
Ví dụ 104a	233,59	10,84
Ví dụ 104b	293,65	
Ví dụ 105a	132,69	
Ví dụ 106a	83,08	
Ví dụ 106b	97,78	12,18
Ví dụ 107	180,38	
Ví dụ 108	82,92	
Ví dụ 113	125,80	
Ví dụ 116	55,97	24,98
Ví dụ 117	191,52	22,06
Ví dụ 118	328,77	
Ví dụ 121	110,02	
Ví dụ 122	167,41	8,73
Ví dụ 126	77,42	
Ví dụ 133	36,88	13,79
Ví dụ 137	67,39	4,82
Ví dụ 138	341,59	
Ví dụ 145	101,43	
Ví dụ 154	330,04	
Ví dụ 156	363,01	
Ví dụ 159	369,16	
Ví dụ 163	377,72	
Ví dụ 165	10000,00	
Ví dụ 166	10000,00	
Ví dụ 170a	959,84	
Ví dụ 170b	923,18	
Ví dụ 171a	930,87	
Ví dụ 171b	415,35	
Ví dụ 172b	871,30	

Ví dụ 173a	10000,00	
Ví dụ 175a	3364,10	
Ví dụ 175b	10000,00	
Ví dụ 177	410,27	15,96
Ví dụ 178	1371,20	12,20
Ví dụ 179	849,5	7,84

[00714] Mặc dù phần mô tả ở trên đã mô tả một số chi tiết minh họa và ví dụ cho mục đích để hiểu rõ ràng hơn về sáng chế, nhưng người có trình độ trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ đánh giá cao một số thay đổi và cải tiến nhất định có thể được thực hiện mà vẫn nằm trong phạm vi của phần yêu cầu bảo hộ dưới đây. Ngoài ra, mỗi tài liệu tham khảo được kết hợp toàn bộ riêng lẻ bằng cách viện dẫn đến mức độ tương tự như thể mỗi tài liệu tham chiếu này được kết hợp bằng cách tham chiếu riêng biệt. Khi có mâu thuẫn giữa đơn xin cấp bằng sáng chế này và tài liệu tham chiếu được cung cấp trong bản mô tả này, thì đơn xin cấp bằng sáng chế này sẽ được ưu tiên.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có Công thức I:



Công thức I,

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó

mỗi R^1 và R^2 độc lập là H, -(CO)C_1-C_6 alkyl hoặc –(CO)OC_1-C_6 alkyl, trong đó –(CO)C_1-C_6 alkyl hoặc –(CO)OC_1-C_6 alkyl được thay thế tùy ý bằng nhóm NH_2; hoặc

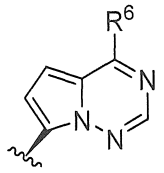
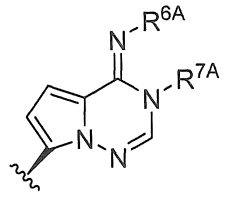
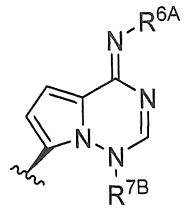
R^1 và R^2 được kết hợp để tạo thành -CO-, -CO-CO-, hoặc -C(O)–C(R^{1A})(R^{1B})–C(O)-; trong đó mỗi R^{1A} và R^{1B} độc lập là H hoặc C_1-C_6 alkyl;

R^{3A} là H hoặc C_1-C_6 alkyl; trong đó C_1-C_6 alkyl được thay thế tùy ý bằng -OH hoặc phenyl;

R^{3B} là H hoặc C_1-C_3 alkyl; và

R^4 là (i) C_1-C_8 alkyl, (ii) –($CR^8R^9CR^{10}R^{11}O)_mR^{12}$, (iii) C_3-C_{10} cycloalkyl, (iv) heterocyclyl có từ 4 đến 6 cạnh vòng chứa từ 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn độc lập từ N, O và S, hoặc (v) heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh vòng chứa từ 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn độc lập từ N, O và S; trong đó C_1-C_8 alkyl, C_3-C_{10} cycloalkyl, heterocyclyl có từ 4 đến 6 cạnh vòng, hoặc heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh vòng được thay thế tùy ý bằng một hoặc hai nhóm R^{4A}; trong đó

mỗi R^{4A} độc lập là C_1-C_3 alkyl, C_1-C_3 alkoxy, C_1-C_3 haloalkyl, C_3-C_{10} cycloalkyl, C_6-C_{10} aryl, hoặc heterocyclyl có từ 4 đến 6 cạnh vòng chứa từ 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn độc lập từ N, O và S; trong đó C_3-C_{10} cycloalkyl, C_6-C_{10} aryl, hoặc heterocyclyl có từ 4 đến 6 cạnh vòng được thay thế tùy ý bằng một hoặc hai nhóm thế được chọn độc lập từ nhóm bao gồm C_1-C_6 alkyl, halo, C_1-C_6 haloalkyl và C_1-C_6 alkoxy;

Bazơ là  ,  hoặc  ; trong đó

R^6 là $-N(H)R^{6A}$; và

mỗi R^{6A}, R^{7A} và R^{7B} độc lập là H hoặc $-CH_2OP(O)(OH)_2$;

Ar là C_6-C_{10} aryl hoặc heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh vòng chứa một, hai hoặc ba dị nguyên tử được chọn từ nhóm bao gồm O, N và S;

n là 0, 1, 2, hoặc 3;

mỗi R^5 độc lập là halo, cyano, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl, C_3-C_6 cycloalkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_3-C_6 cycloalkoxy, $-COOR^{5A}$, $-SO_2R^{5A}$, heterocycloalkyl có từ 4 đến 6 cạnh vòng chứa một, hai hoặc ba dị nguyên tử được chọn từ N, O và S, hoặc heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh vòng chứa một, hai hoặc ba dị nguyên tử được chọn từ N, O và S; trong đó C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl, C_3-C_6 cycloalkyl, C_3-C_6 cycloalkoxy, C_1-C_6 alkoxy, heterocycloalkyl có từ 4 đến 6 cạnh vòng và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh vòng được thay thế tùy ý bằng một hoặc hai nhóm R^{5B}; hoặc

hai nhóm R^5 trên các nguyên tử cacbon liền kề được liên kết để tạo thành C_5-C_6 cycloalkyl;

mỗi R^{5A} độc lập là C_1-C_6 alkyl;

mỗi R^{5B} độc lập là -OH, $-OR^{5C}$, $-COOR^{5C}$ và $-NHCOOR^{5D}$; trong đó R^{5C} là C_1-C_6 alkyl và R^{5D} là C_1-C_3 alkyl được thay thế tùy ý bằng nhóm phenyl;

mỗi R^8, R^9, R^{10}, R^{11} và R^{12} độc lập là H hoặc C_1-C_3 alkyl;

m là 1, 2, 3, 4 hoặc 5;

với điều kiện là khi R^1 và R^2 đều là H thì:

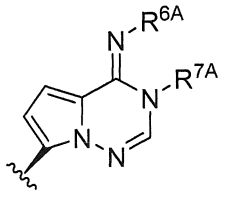
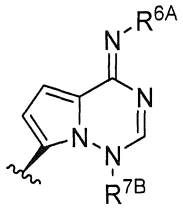
(i) n là 1, 2 hoặc 3; hoặc

(ii) R^4 là C_1-C_8 alkyl được thế bằng một hoặc hai nhóm được chọn độc lập từ C_1-C_3 alkoxy, C_1-C_3 haloalkyl, C_3-C_{10} cycloalkyl, C_6-C_{10} aryl, hoặc heterocyclyl có từ 4 đến 6 cạnh vòng chứa từ 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn độc lập từ N, O và S;

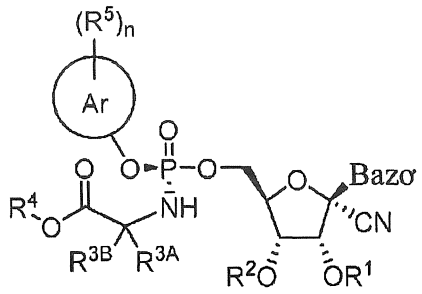
trong đó C_3-C_{10} cycloalkyl, C_6-C_{10} aryl, hoặc heterocyclyl có từ 4 đến 6 cạnh vòng được thay thế tùy ý bằng một hoặc hai nhóm thế được chọn độc lập từ nhóm bao gồm C_1-C_6 alkyl, halo, C_1-C_6 haloalkyl và C_1-C_6 alkoxy; hoặc

(iii) R^4 là (a) $-(CR^8R^9CR^{10}R^{11}O)_mR^{12}$, (b) C_3-C_{10} cycloalkyl đơn vòng được thay thế bằng một hoặc hai nhóm R^{4A}, (c) C_3-C_{10} cycloalkyl hai vòng, (d) heterocyclyl có từ 4 đến 6 cạnh vòng chứa từ 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn độc lập từ N, O và S, hoặc (e) heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh vòng chứa từ 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn lọc độc lập từ N, O và S;

trong đó C_3-C_{10} cycloalkyl hai vòng, heterocyclyl có từ 4 đến 6 cạnh vòng, hoặc heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh vòng được thay thế tùy ý bằng một hoặc hai nhóm R^{4A}; hoặc

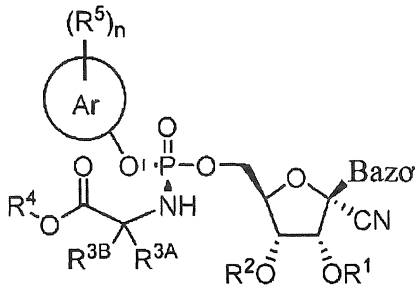
(iv) Bazơ là  và ít nhất một trong số R^{6A} và R^{7A} là $-CH_2OP(O)(OH)_2$; hoặc bazơ là  và ít nhất một trong số R^{6A} và R^{7B} là $-CH_2OP(O)(OH)_2$.

2. Hợp chất theo điểm yêu cầu bảo hộ 1, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó hợp chất này có Công thức Ia:

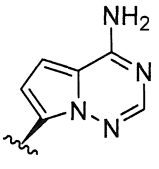
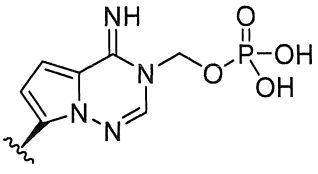


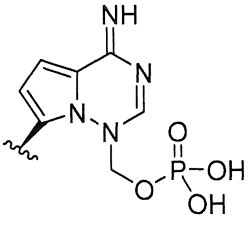
Công thức Ia.

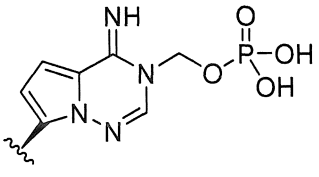
3. Hợp chất theo điểm yêu cầu bảo hộ 1, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó hợp chất này có Công thức Ib:



Công thức Ib.

4. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm yêu cầu bảo hộ từ 1 đến 3, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó Bazơ là  , 

hoặc  .

5. Hợp chất A theo điểm bất kỳ trong số các điểm yêu cầu bảo hộ từ 1 đến 4 hoặc muối dược dụng của nó, trong đó Bazơ là  .

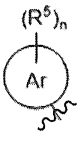
6. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm yêu cầu bảo hộ từ 1 đến 5 hoặc muối dược dụng của nó, trong đó n là 0, 1 hoặc 2.

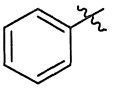
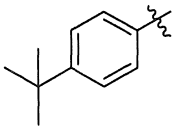
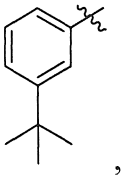
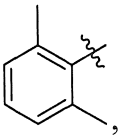
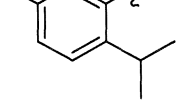
7. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm yêu cầu bảo hộ từ 1 đến 6, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó 

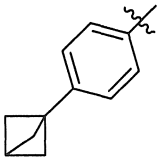
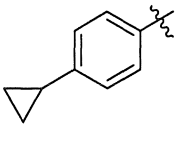
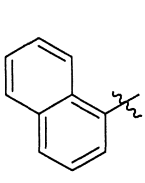
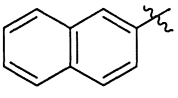
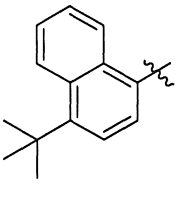
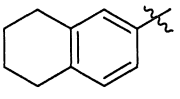
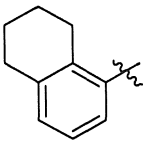
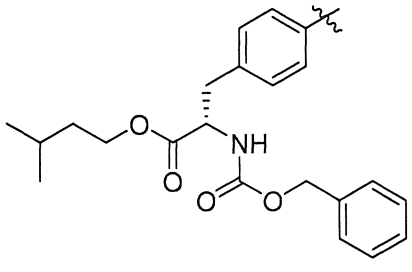
là heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh vòng chứa một, hai hoặc ba dị nguyên tử được chọn từ nhóm bao gồm O, N và S.

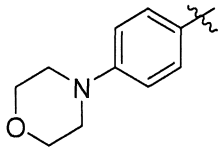
8. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm yêu cầu bảo hộ từ 1 đến 6 hoặc muối dược dụng của nó, trong đó 

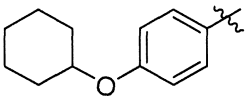
là C_6-C_{10} aryl; n là 0, 1 hoặc 2; và mỗi R^5 độc lập là halo, cyano, C_1-C_6 alkyl, C_3-C_6 cycloalkyl, C_1-C_6 alkoxy hoặc $-SO_2R^{5A}$; hoặc hai nhóm R^5 trên các nguyên tử cacbon liền kề được liên kết để tạo thành C_5-C_6 cycloalkyl.

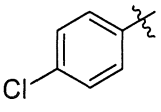
9. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm yêu cầu bảo hộ từ 1 đến 8 hoặc muối dược dụng của nó, trong đó 

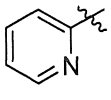
được chọn từ nhóm bao gồm: 
, 
, 
, 
, 

, 
, 
, 
, 
, 
, 
, 
, 

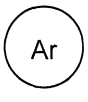
, 

, 

, 

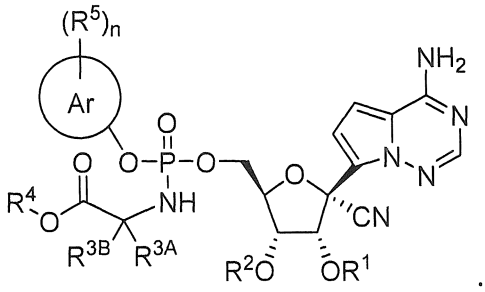
và 

.

10. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm yêu cầu bảo hộ từ 1 đến 9 hoặc muối dược dụng của nó, trong đó 

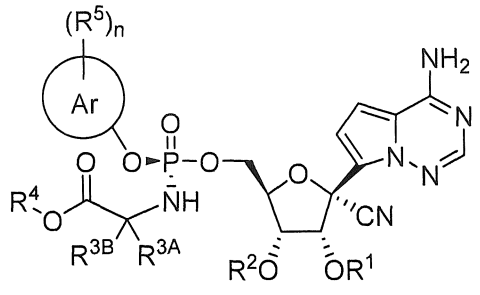
là phenyl hoặc naphthyl; n là 0, 1 hoặc 2; và mỗi R^5 độc lập là C_1-C_6 alkyl hoặc C_3-C_6 cycloalkyl; hoặc hai nhóm R^5 trên các nguyên tử cacbon liền kề được liên kết để tạo thành C_5-C_6 cycloalkyl.

11. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm yêu cầu bảo hộ từ 1 đến 10 hoặc muối dược dụng của nó, trong đó hợp chất này có Công thức II:



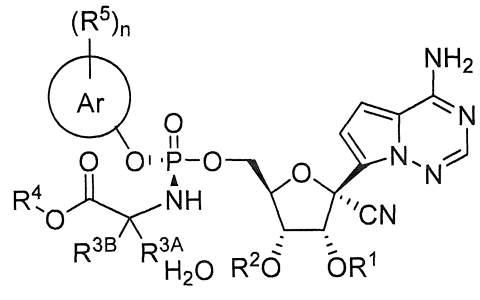
Công thức II

12. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm yêu cầu bảo hộ từ 1 đến 11 hoặc muối dược dụng của nó, trong đó hợp chất này có Công thức IIa:



Công thức IIa

13. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm yêu cầu bảo hộ từ 1 đến 11 hoặc muối dược dụng của nó, trong đó hợp chất này có Công thức IIb:



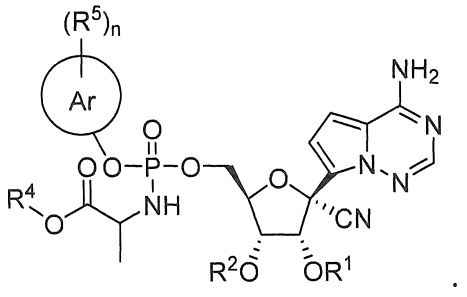
Công thức IIb

14. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm yêu cầu bảo hộ từ 1 đến 13 hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^{3A} là C_1-C_6 alkyl được thay thế tùy ý bởi -OH hoặc phenyl.

15. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm yêu cầu bảo hộ từ 1 đến 14 hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^{3A} là metyl.

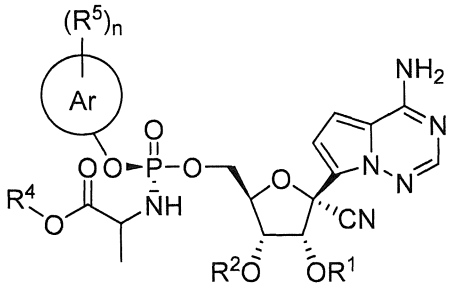
16. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm yêu cầu bảo hộ từ 1 đến 15, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^{3B} là H.

17. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm yêu cầu bảo hộ từ 1 đến 16 hoặc muối dược dụng của nó, trong đó hợp chất này có Công thức III:



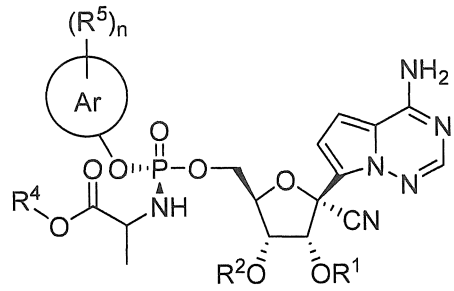
Công thức III

18. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm yêu cầu bảo hộ từ 1 đến 17 hoặc muối dược dụng của nó, trong đó hợp chất này có Công thức IIIa:



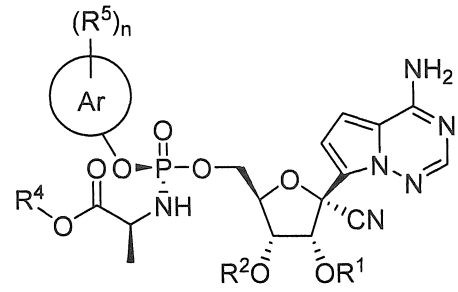
Công thức IIIa.

19. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm yêu cầu bảo hộ từ 1 đến 17 hoặc muối dược dụng của nó, trong đó hợp chất này có Công thức IIIb:



Công thức IIIb.

20. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm yêu cầu bảo hộ từ 1 đến 19 hoặc muối dược dụng của nó, trong đó hợp chất này có Công thức IIIc:



Công thức IIIc.

21. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm yêu cầu bảo hộ từ 1 đến 20, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó

mỗi R^1 và R^2 độc lập là -(CO)C_1-C_6 alkyl hoặc -(CO)OC_1-C_6 alkyl; hoặc

một trong số R^1 và R^2 là H và phần còn lại là -(CO)C_1-C_6 alkyl hoặc -(CO)OC_1-C_6 alkyl.

22. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm yêu cầu bảo hộ từ 1 đến 21 hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^1 và R^2 được chọn độc lập từ nhóm bao gồm -COCH$(CH_3)_2$, -COCH$_3$, -COCH$_2$CH$_3$, -COCH$_2$CH$(CH_3)_2$ hoặc -COCH(NH_2)CH$(CH_3)_2$.

23. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm yêu cầu bảo hộ từ 1 đến 21 hoặc muối dược dụng của nó, trong đó một trong số R^1 và R^2 là H và phần còn lại là -(CO)C_1-C_6 alkyl hoặc -(CO)OC_1-C_6 alkyl.

24. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm yêu cầu bảo hộ từ 1 đến 21 hoặc muối dược dụng của nó, trong đó mỗi R^1 và R^2 độc lập là -(CO)C_1-C_6 alkyl hoặc -(CO)OC_1-C_6 alkyl.

25. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm yêu cầu bảo hộ từ 1 đến 21 và 24 hoặc muối dược dụng của nó, trong đó mỗi R^1 và R^2 độc lập là -(CO)C_1-C_6 alkyl.

26. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm yêu cầu bảo hộ từ 1 đến 25 hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^1 là -(CO)C_1-C_3 alkyl.

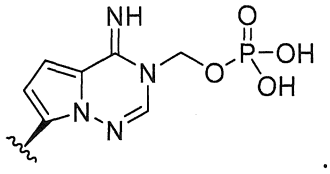
27. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm yêu cầu bảo hộ từ 1 đến 26 hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^2 là -(CO)C_1-C_3 alkyl.

28. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm yêu cầu bảo hộ từ 1 đến 27, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó mỗi R^1 và R^2 là –(CO)CH_3, hoặc mỗi R^1 và R^2 là –(CO)CH_2CH_3, hoặc mỗi R^1 và R^2 là –(CO)$CH(CH_3)_2$.

29. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm yêu cầu bảo hộ từ 1 đến 20 hoặc muối dược dụng của nó, trong đó cả R^1 và R^2 đều là H và n là 1, 2 hoặc 3.

30. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm yêu cầu bảo hộ từ 1 đến 20, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó cả R^1 và R^2 đều là H và R^4 là $–(CR^8R^9CR^{10}R^{11}O)_mR^{12}$.

31. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm yêu cầu bảo hộ từ 1 đến 20 hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^1 và R^2 độc lập là H và Bazơ là



.

32. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm yêu cầu bảo hộ từ 1 đến 20, trong đó R^1 và R^2 được kết hợp để tạo thành –C(O)-, –C(O)-C(O)-, hoặc -C(O)–C(R^{1A})(R^{1B})–C(O)-, trong đó mỗi R^{1A} và R^{1B} độc lập là H hoặc C_1-C_6 alkyl.

33. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm yêu cầu bảo hộ từ 1 đến 32, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^4 là C_1-C_8 alkyl được thay thế tùy ý bằng 1 hoặc 2 R^{4A}.

34. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm yêu cầu bảo hộ từ 1 đến 33, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^{4A} là C_3-C_{10} cycloalkyl hoặc heterocyclyl có từ 4 đến 6 cạnh vòng chứa một O.

35. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm yêu cầu bảo hộ từ 1 đến 34, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^{4A} là cyclobutyl, cyclohexyl, cyclooctyl, oxetanyl hoặc tetrahydropyranyl.

36. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm yêu cầu bảo hộ từ 1 đến 35 hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^4 được chọn từ nhóm bao gồm hexyl, metyl và etyl.

37. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm yêu cầu bảo hộ từ 1 đến 32, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^4 là heterocyclyl có từ 4 đến 6 cạnh vòng chứa từ 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn độc lập từ N, O và S.

38. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm yêu cầu bảo hộ từ 1 đến 32 hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^4 là $-(CR^8R^9CR^{10}R^{11}O)_mR^{12}$; trong đó mỗi R^8, R^9, R^{10}, R^{11} và R^{12} độc lập là H hoặc C_1-C_3 alkyl và m là 1, 2, 3, 4 hoặc 5.

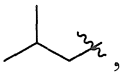
39. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm yêu cầu bảo hộ từ 1 đến 32 hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^4 được chọn từ nhóm bao gồm:

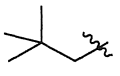
(i) metyl,

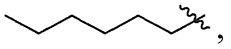
(ii) etyl,

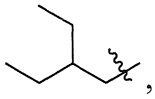
(iii) n-propyl,

(iv) isopropyl,

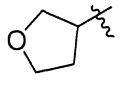
(v)  ,

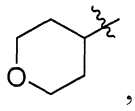
(vi)  ,

(vii)  ,

(viii)  ,

(ix)  ,

(x)  ,

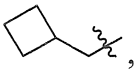
(xi)  ,

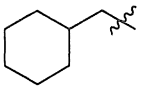
(xii) cyclobutyl,

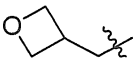
(xiii) cyclohexyl,

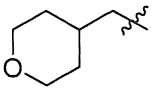
(xiv) cyclooctyl,

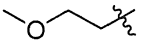
(xv)  ,

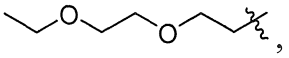
(xvi)  ,

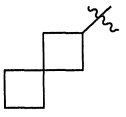
(xvii)  ,

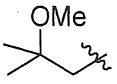
(xviii)  ,

(xix)  ,

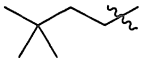
(xx)  ,

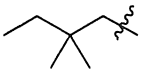
(xxi)  ,

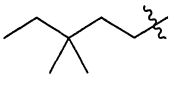
(xxii)  ,

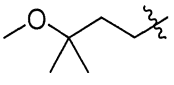
(xxiii)  ,

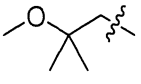
(xxiv)  ,

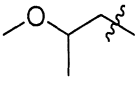
(xxv)  ,

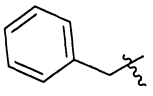
(xxvi)  ,

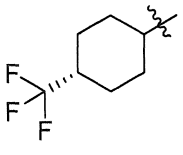
(xxvii)  ,

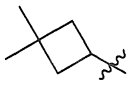
(xxviii)  ,

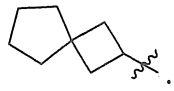
(xxix)  ,

(xxx)  ,

(xxxi)  ,

(xxxii)  ,

(xxxiii)  , và

(xxxiv)  .

40. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm yêu cầu bảo hộ từ 1 đến 39 hoặc muối dược dụng của nó, trong đó mỗi R^5 độc lập là C_1-C_6 alkyl hoặc C_3-C_6 cycloalkyl.

41. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm yêu cầu bảo hộ từ 1 đến 39, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó R^5 là *t*-Bu, isopropyl, metyl, hoặc cyclopropyl.

42. Hợp chất theo điểm yêu cầu bảo hộ từ 11 đến 13, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó:

mỗi R^1 và R^2 độc lập là H, -(CO)C_1-C_3 alkyl;

R^{3A} là H hoặc metyl;

R^{3B} là H hoặc metyl;

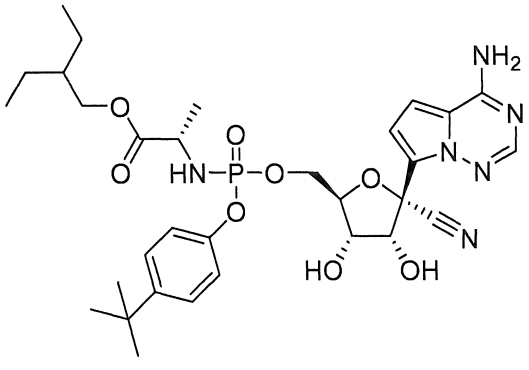
R^4 là C_3-C_8 cycloalkyl;

Ar là C_6-C_{10} aryl;

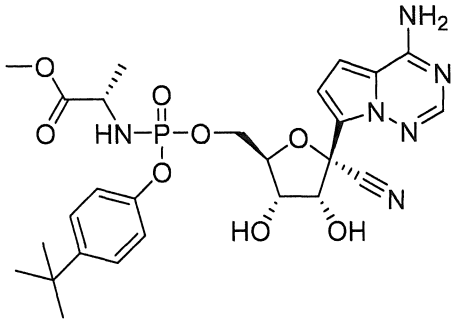
n là 0 hoặc 1; và

R^5 là C_1-C_6 alkyl.

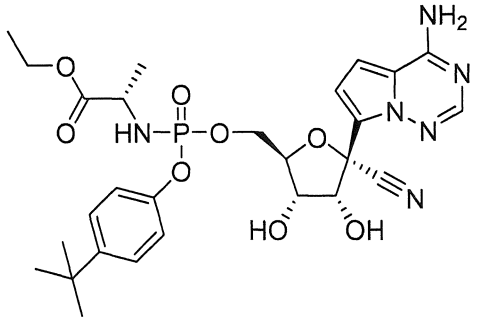
43. Hợp chất theo điểm yêu cầu bảo hộ 1, hoặc muối dược dụng của nó, được chọn từ nhóm bao gồm:



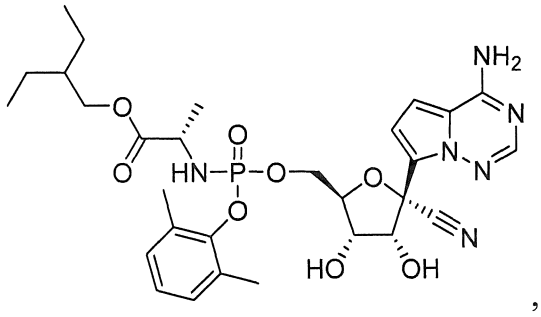
,



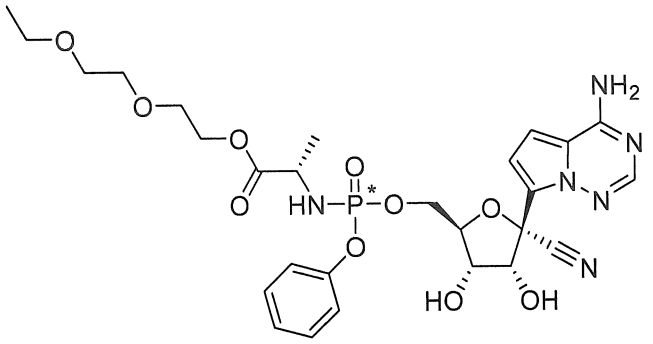
,



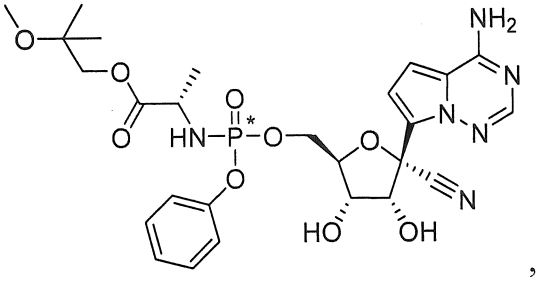
,



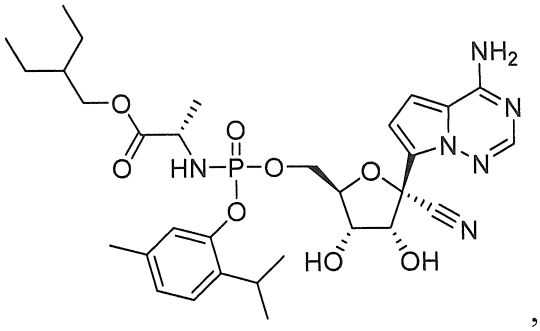
,



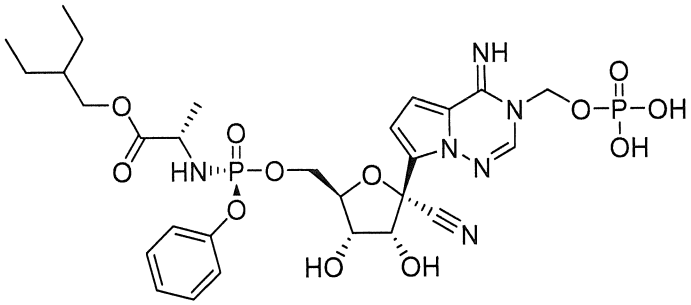
,



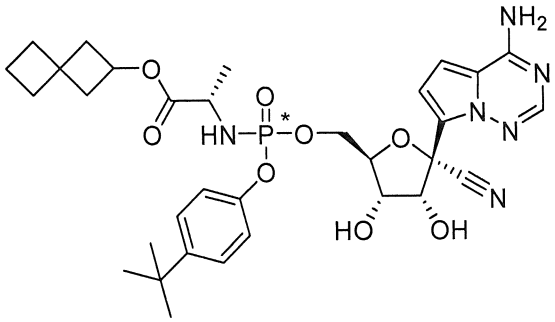
,



,

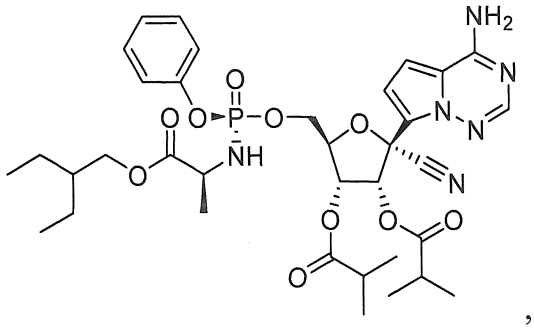
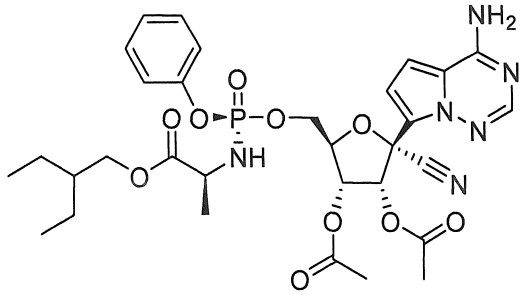
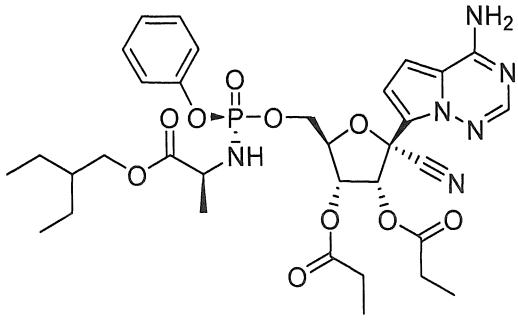
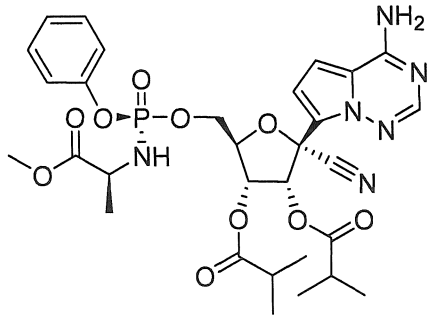
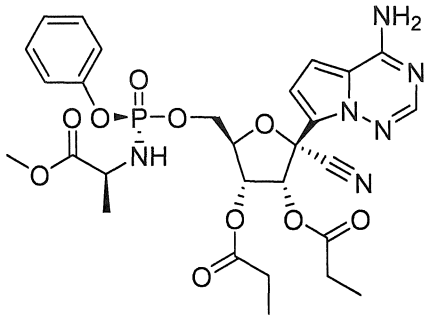
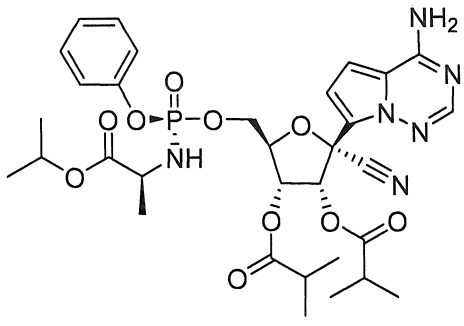
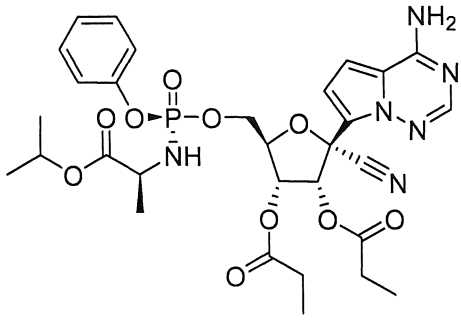
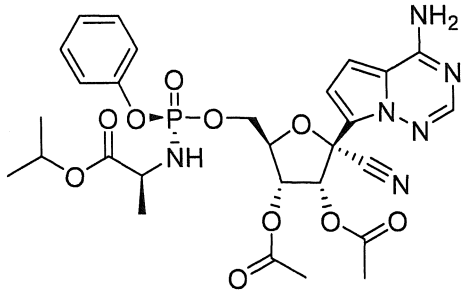
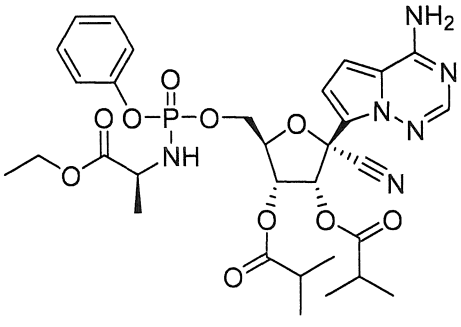
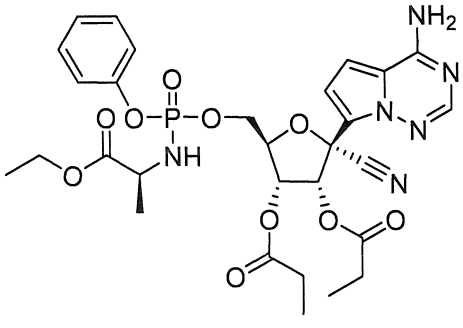


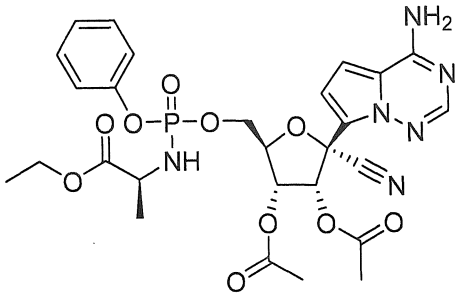
, và



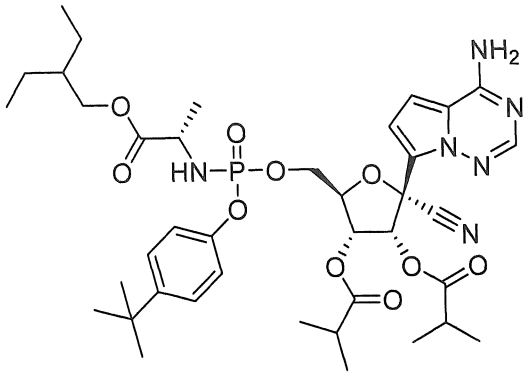
.

44. Hợp chất theo điểm yêu cầu bảo hộ 1, hoặc muối dược dụng của nó, được chọn từ nhóm bao gồm:

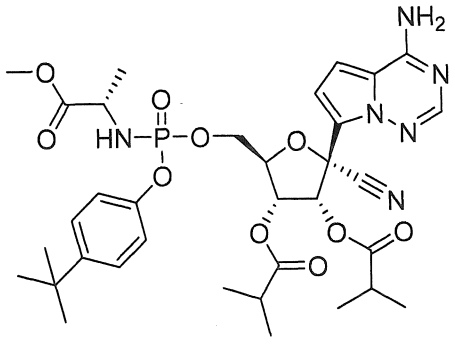

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,



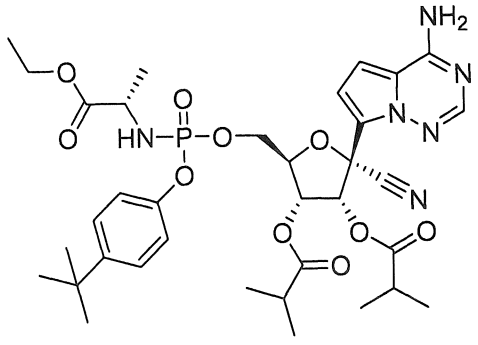
,



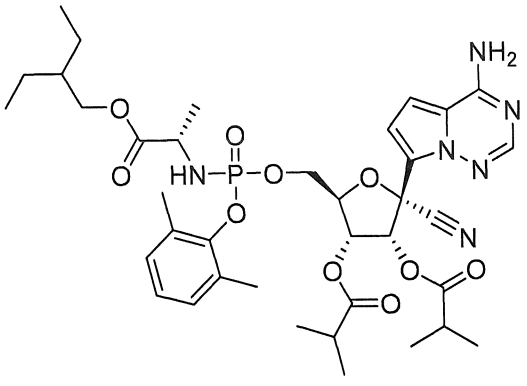
,



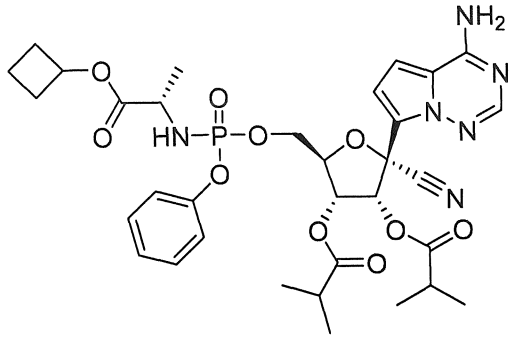
,



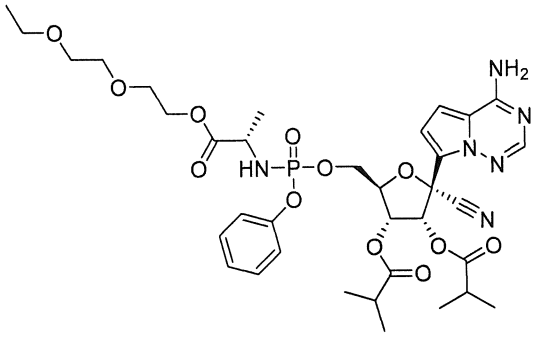
,



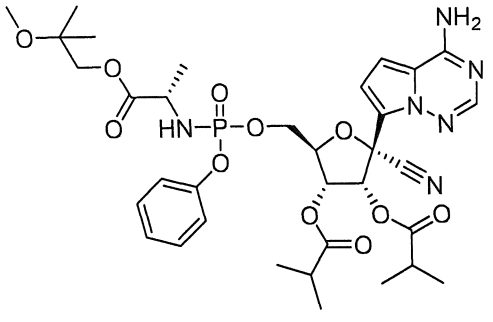
,



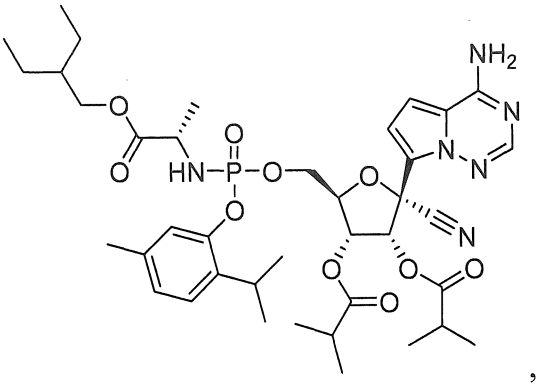
,



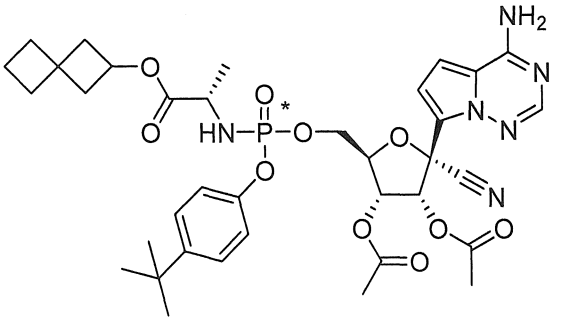
,



,

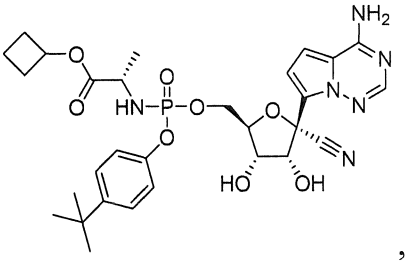


, và

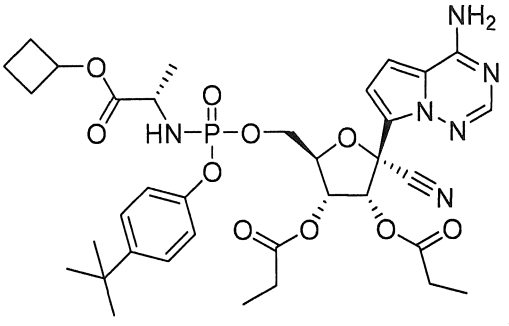


.

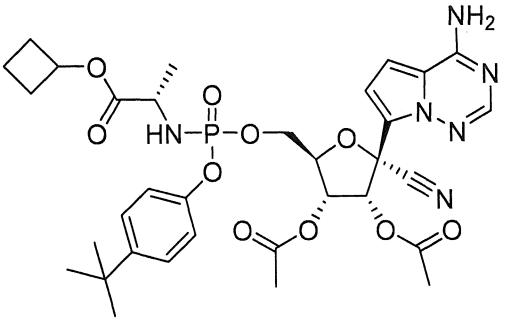
45. Hợp chất theo điểm yêu cầu bảo hộ 1, hoặc muối dược dụng của nó, được chọn từ nhóm bao gồm:



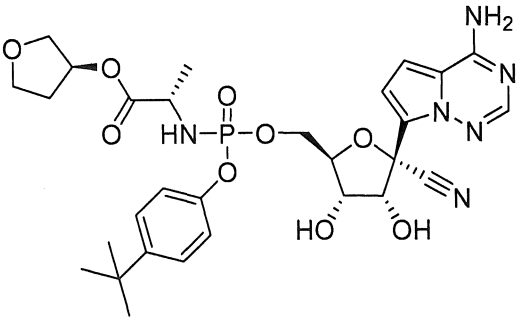
,



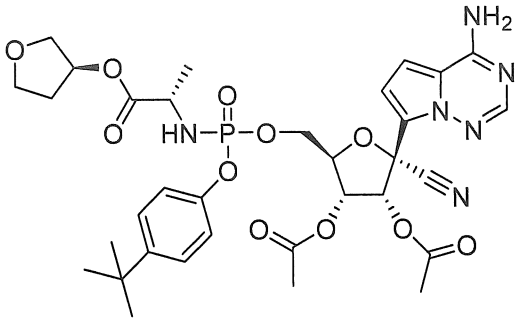
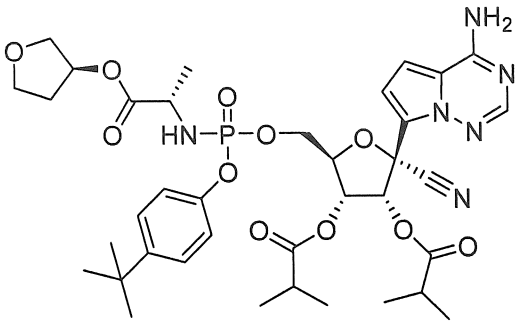
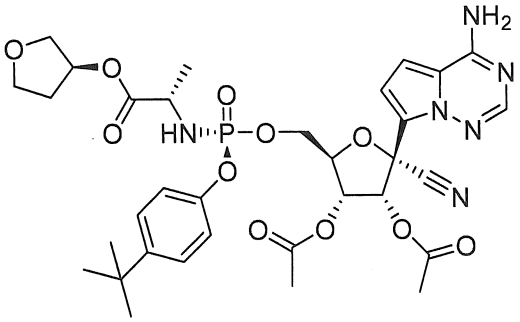
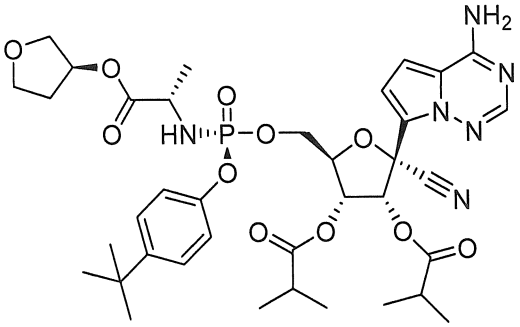
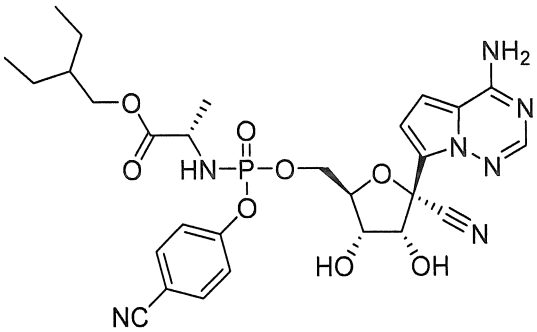
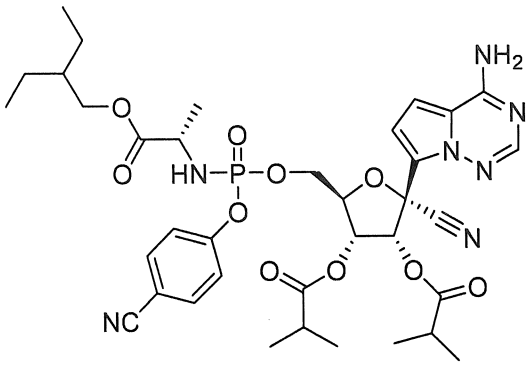
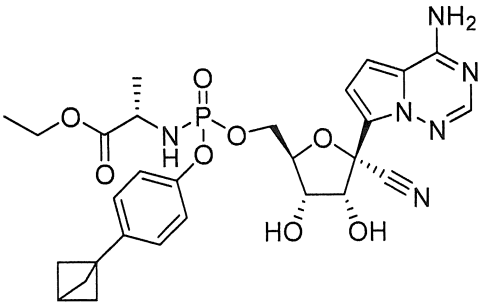
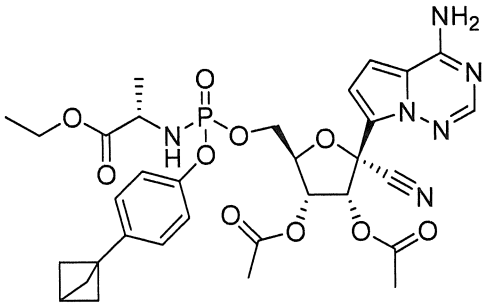
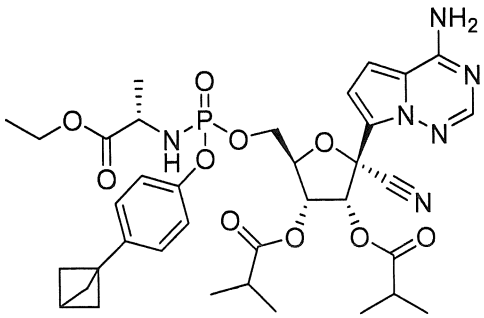
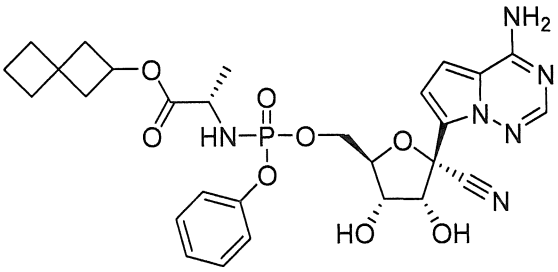
,

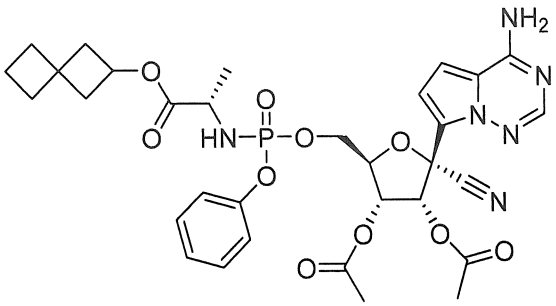
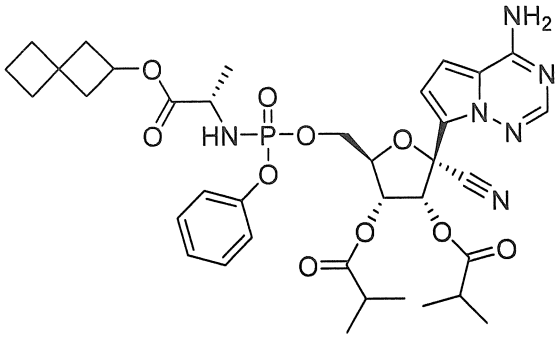
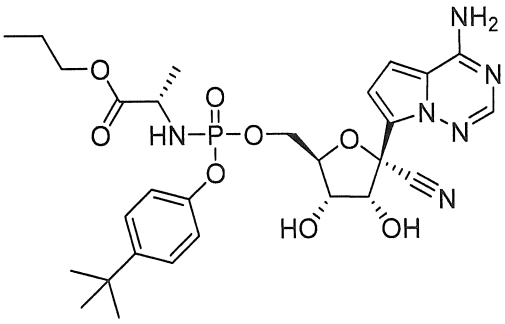
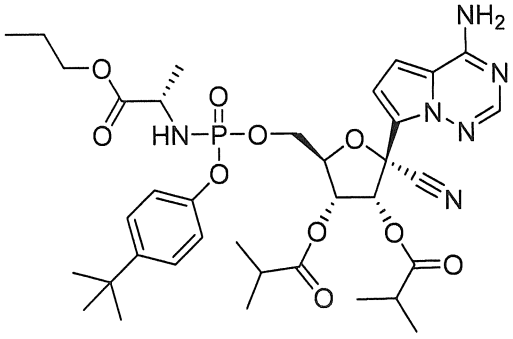
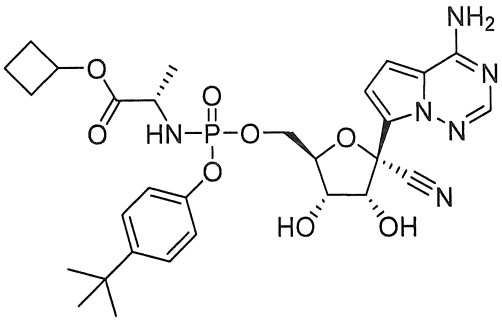
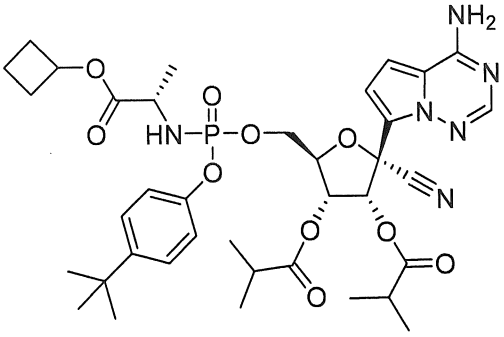
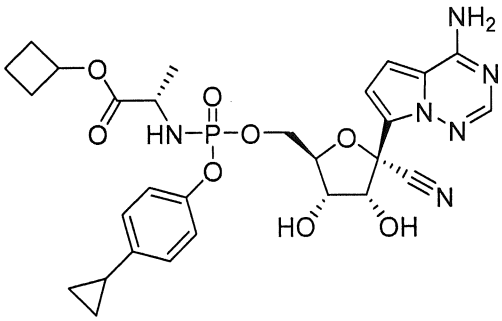
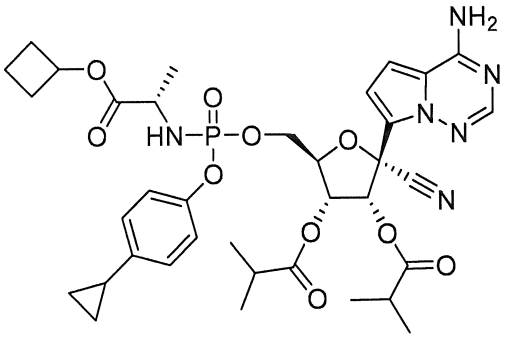
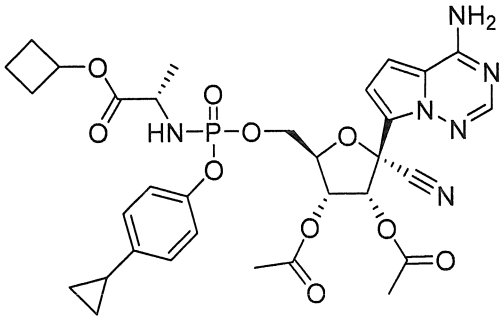
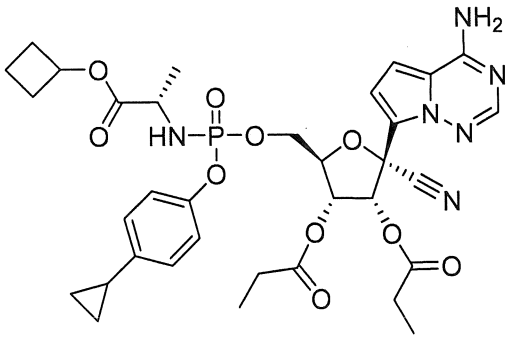


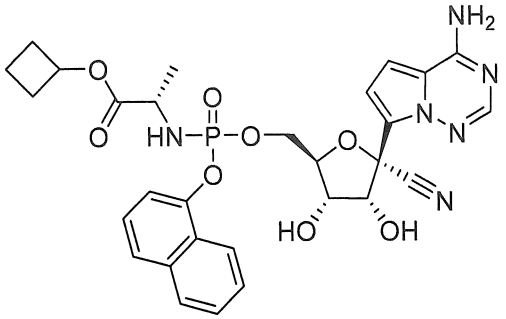
,



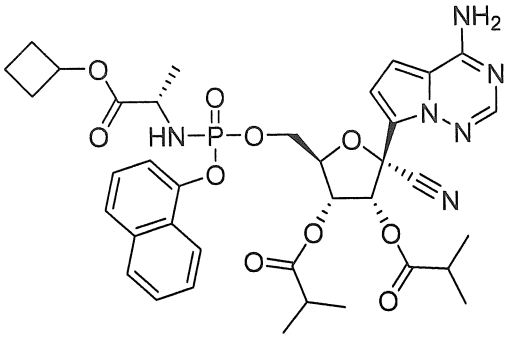
,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

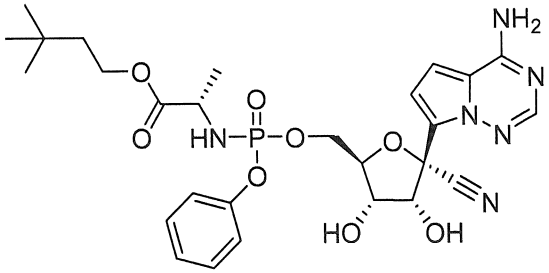

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,



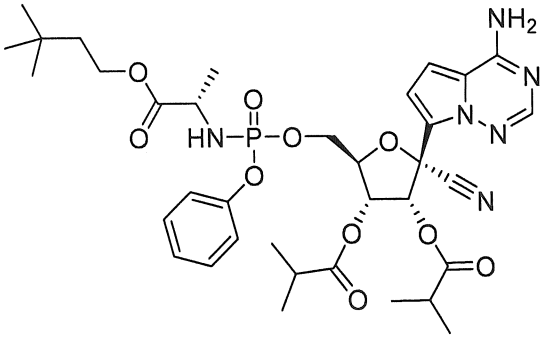
,



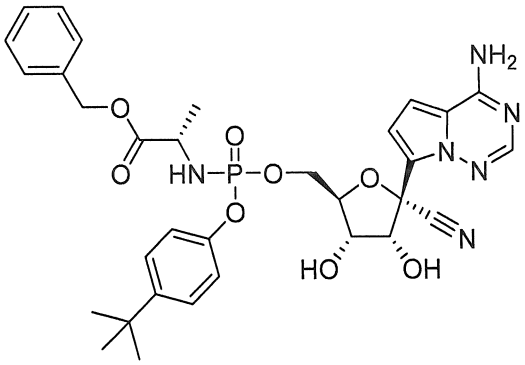
,



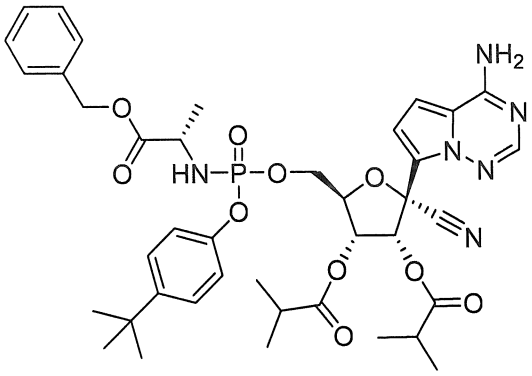
,



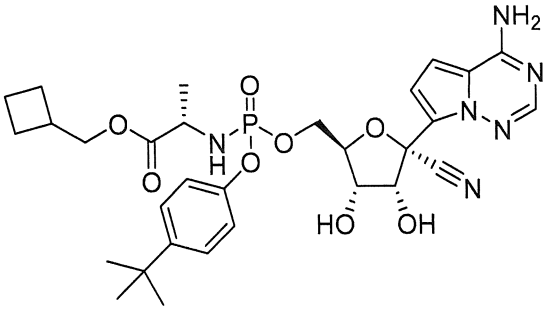
,



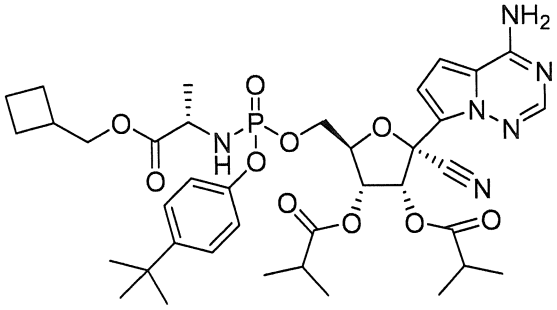
,



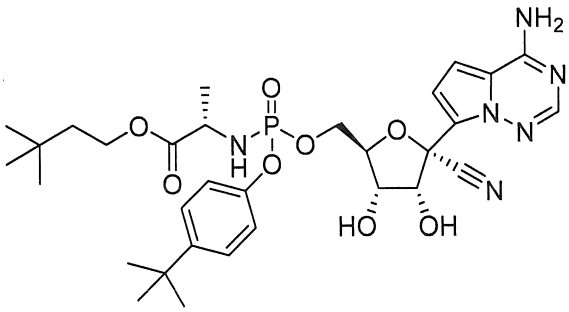
,



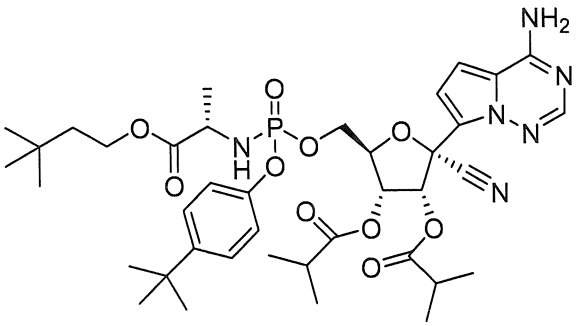
,



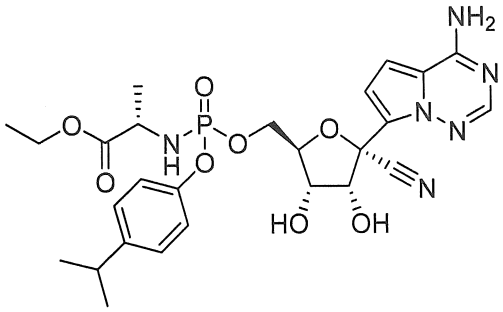
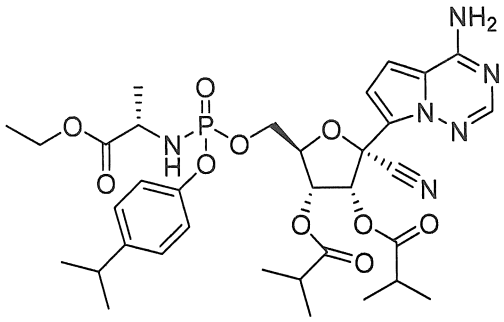
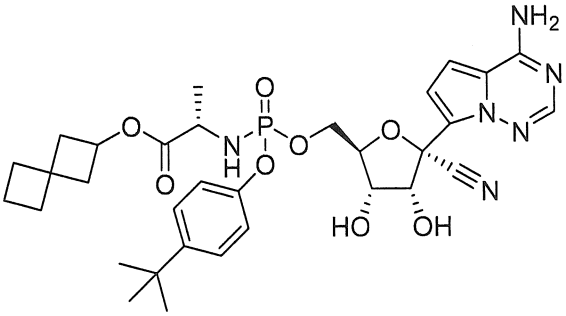
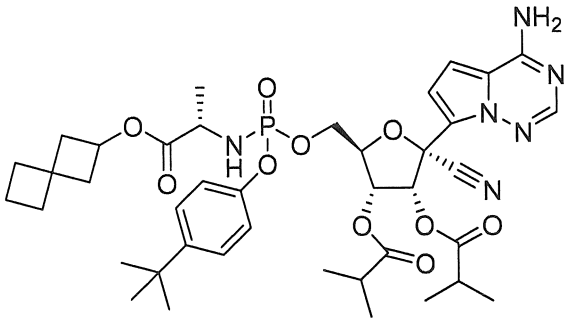
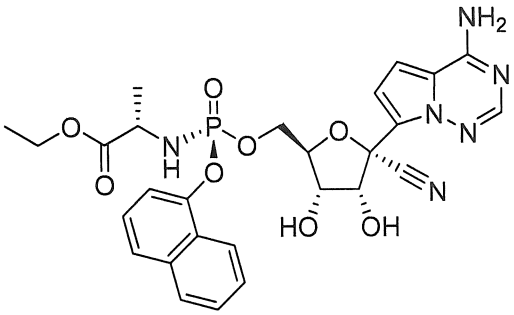
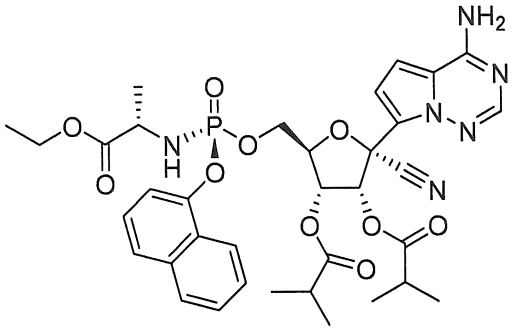
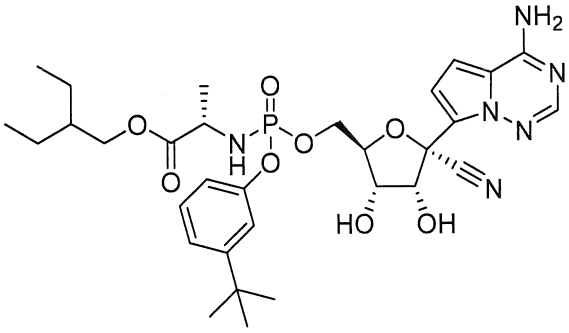
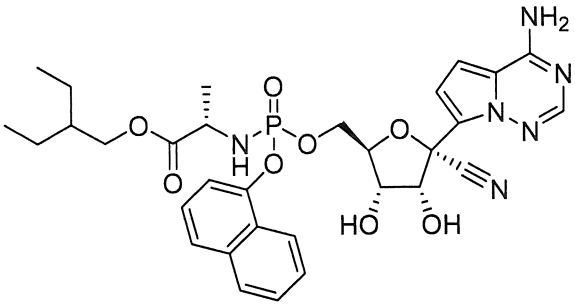
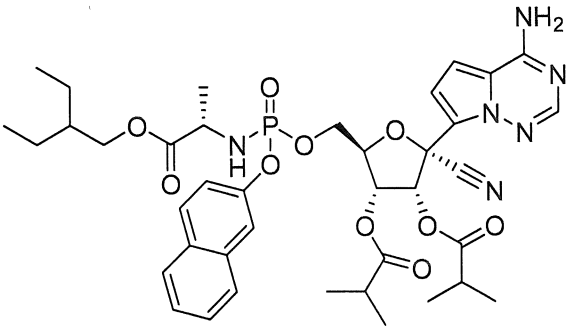
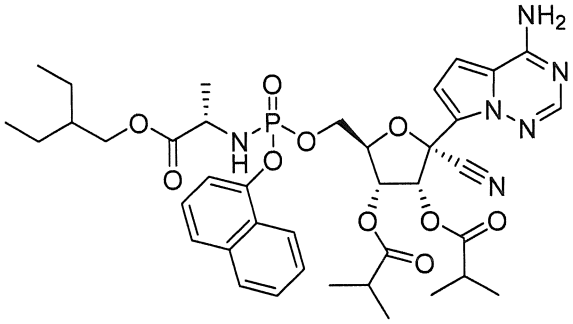
,

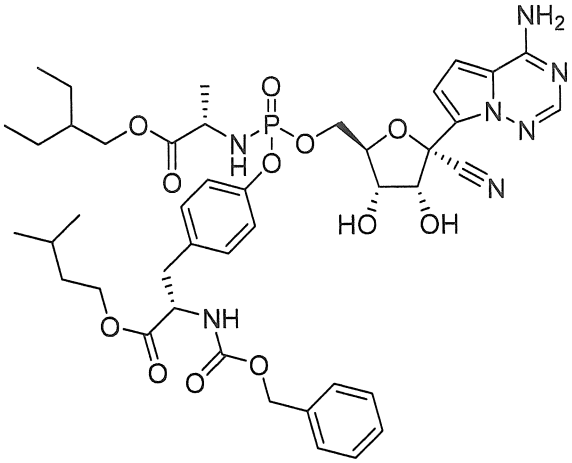


,

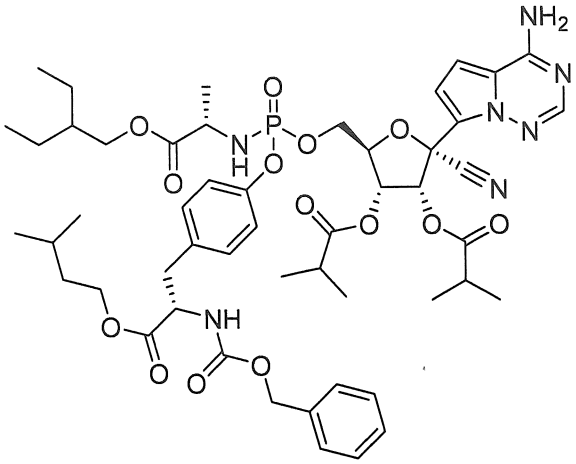


,

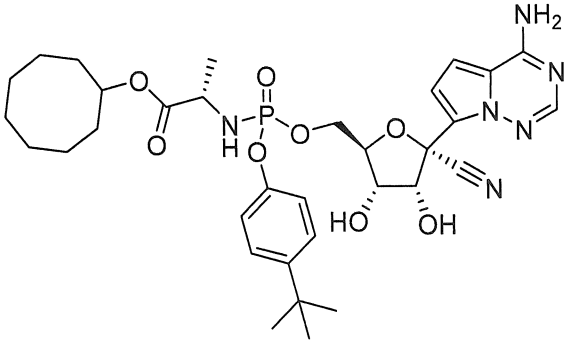

,

,

,


,


,


,

,



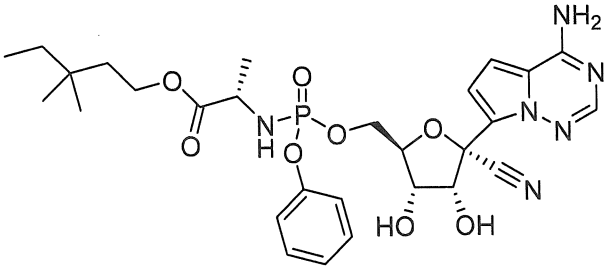
,



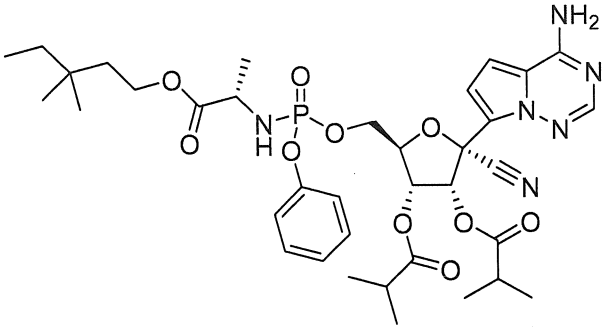
,



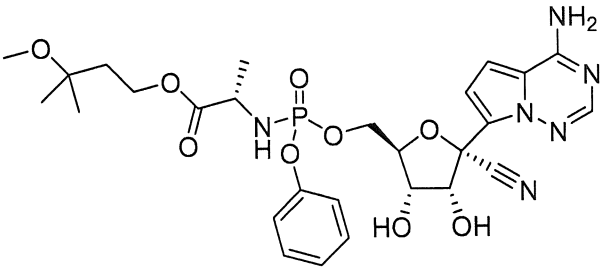
,



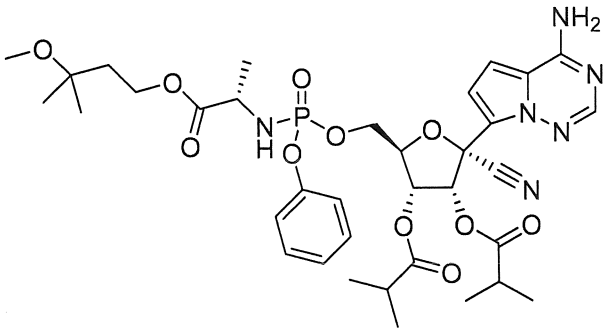
,



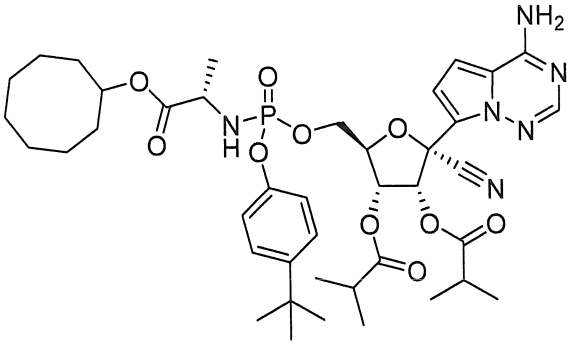
,



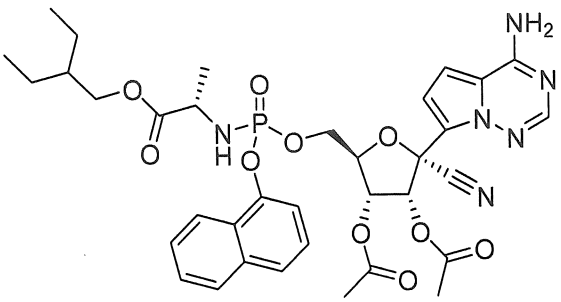
,



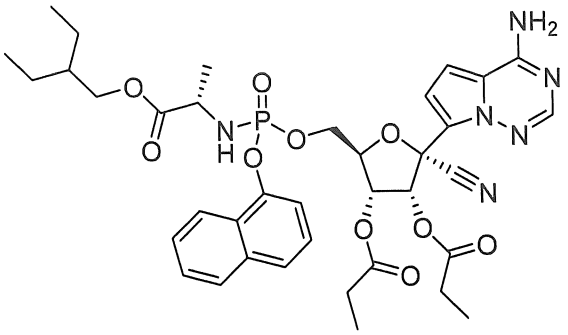
,



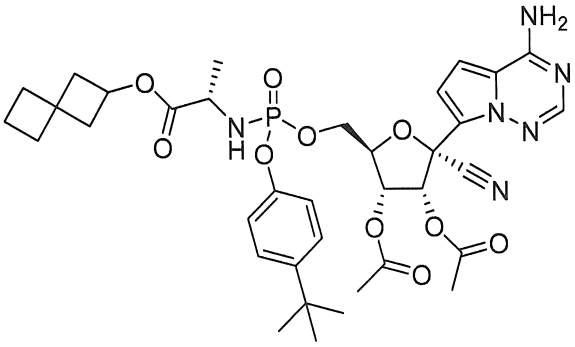
,



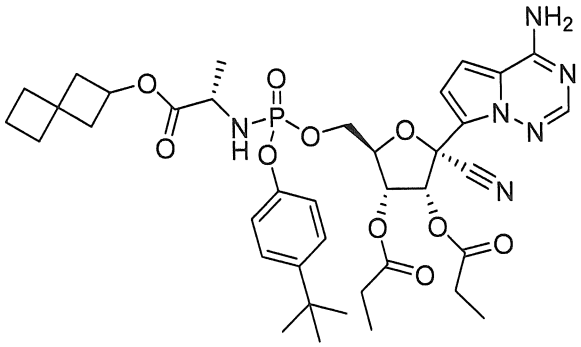
,



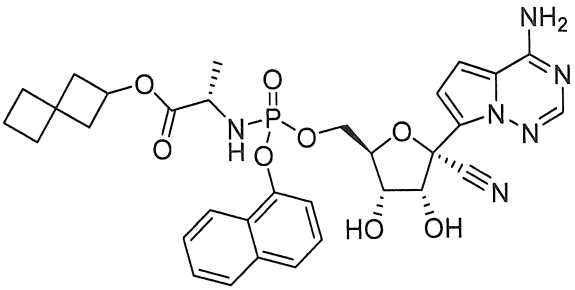
,



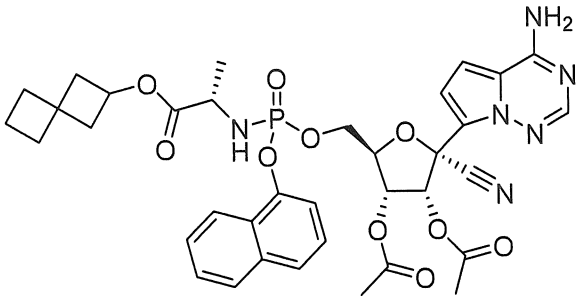
,

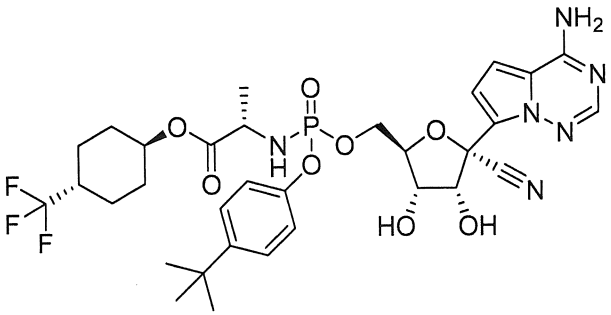


,

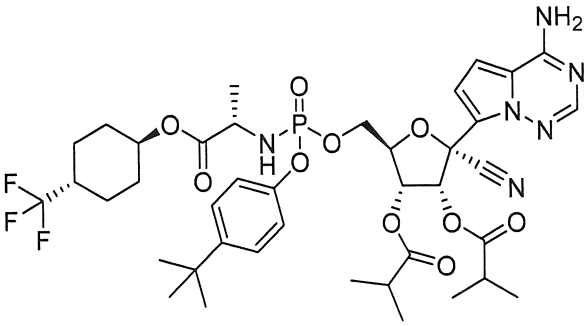


,

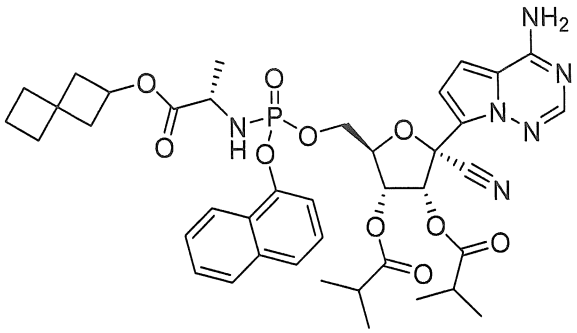
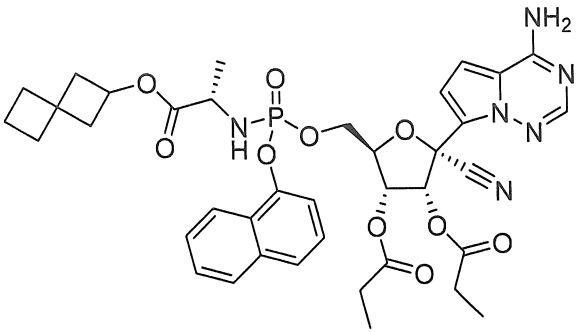
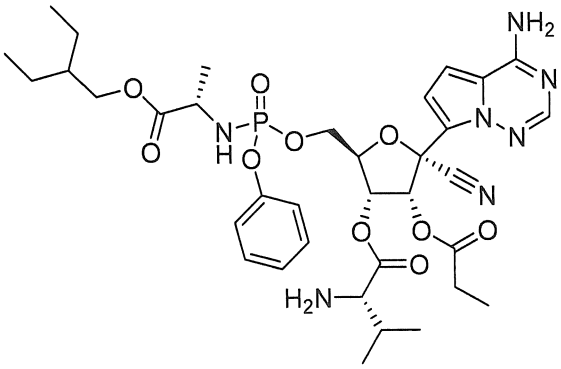
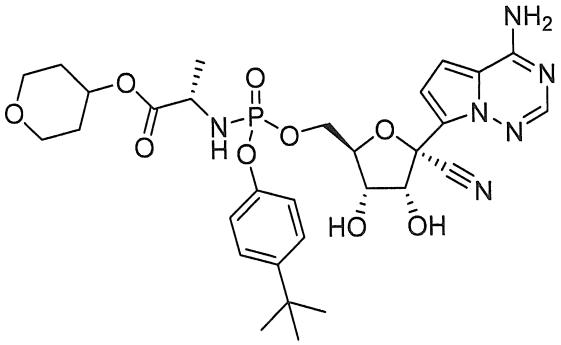
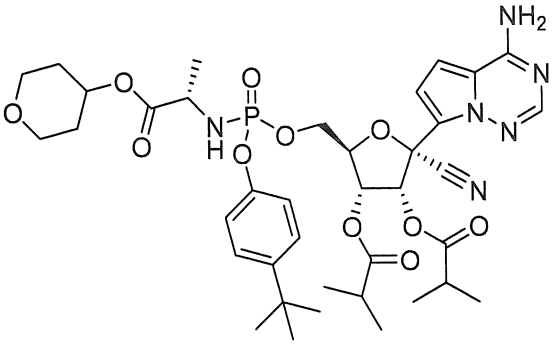
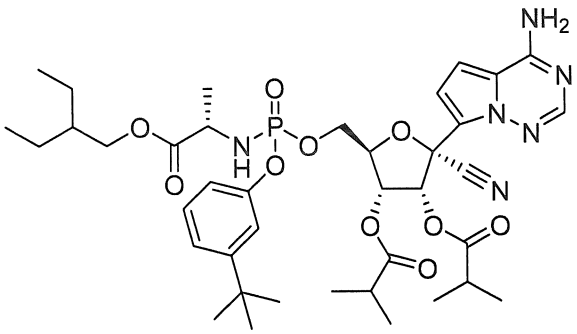
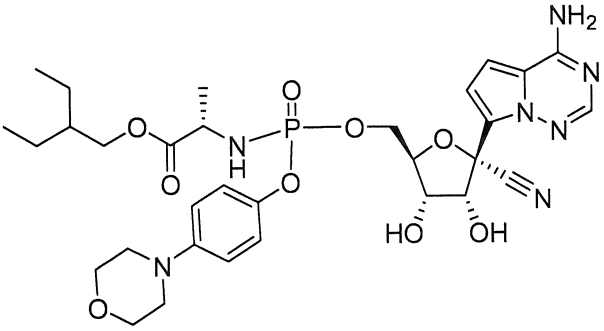
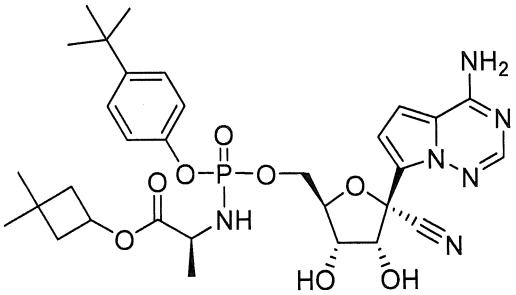
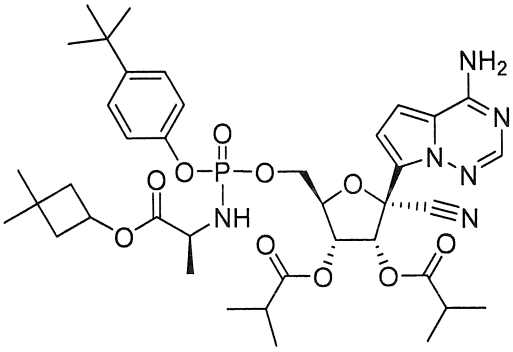
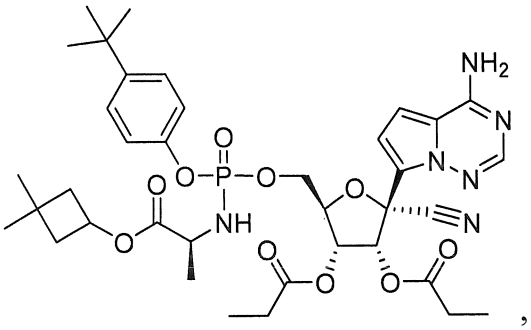


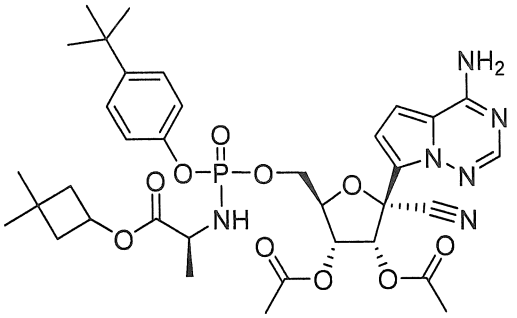


,

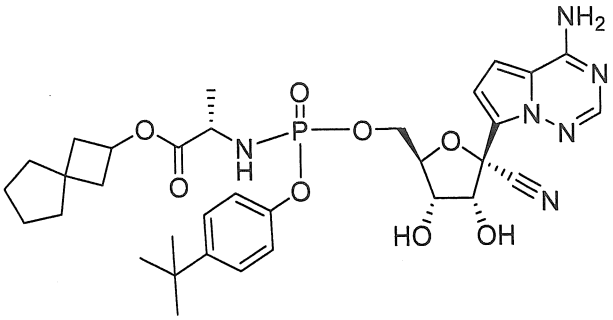


,

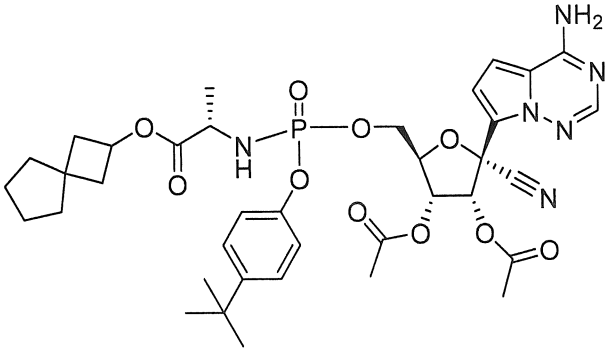

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,



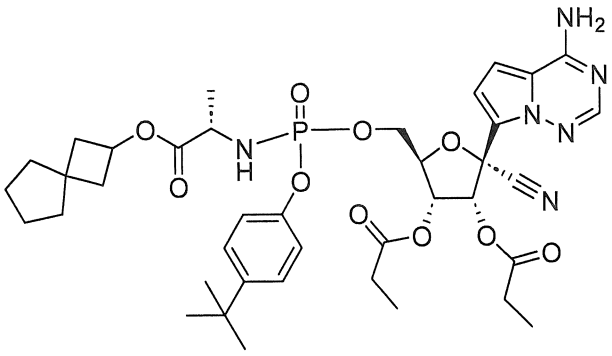
,



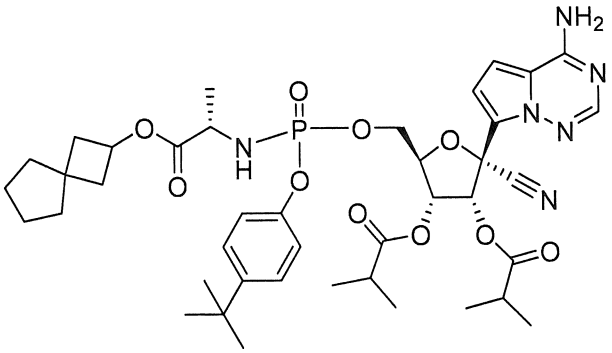
,



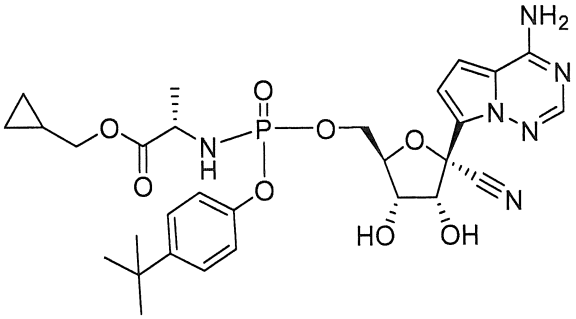
,



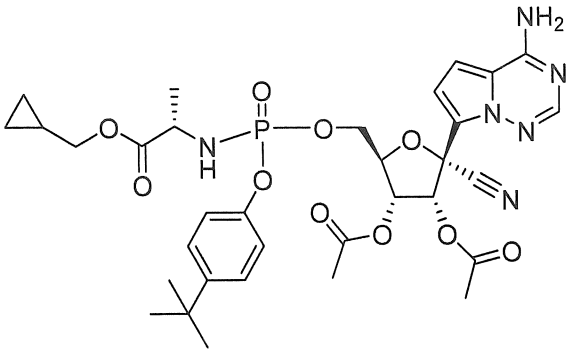
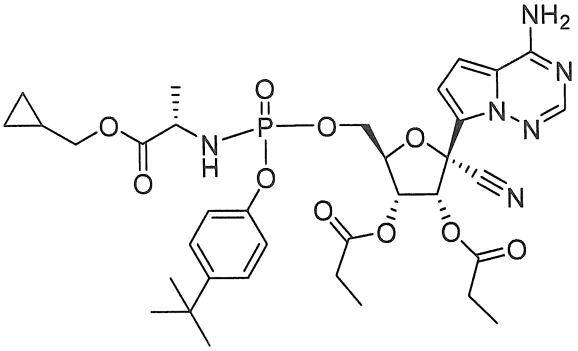
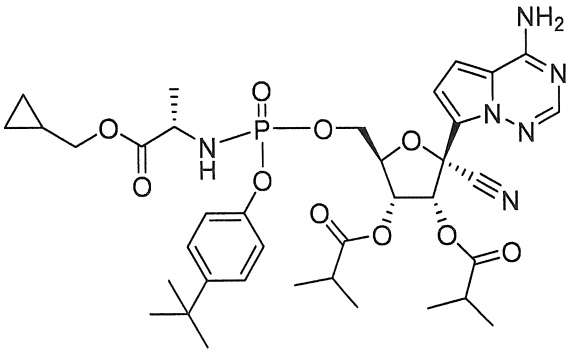
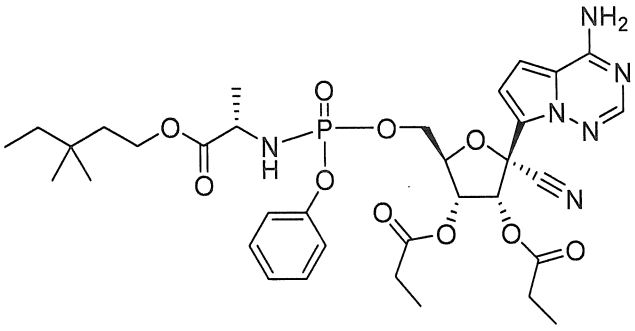
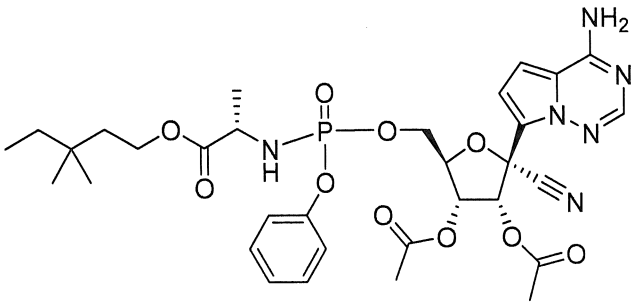
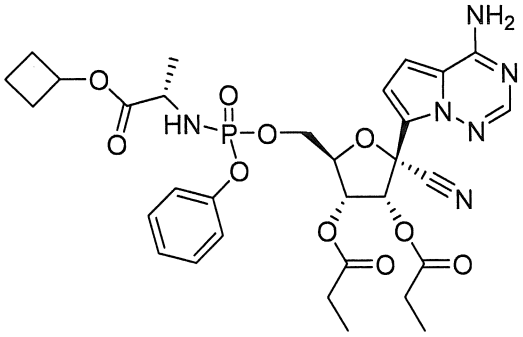
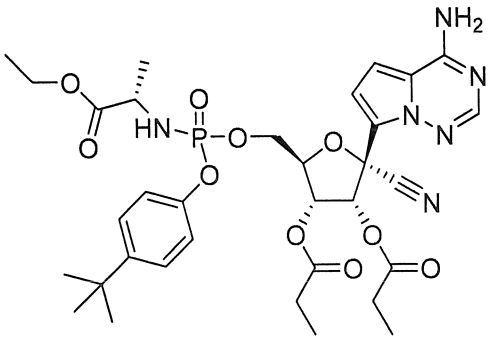
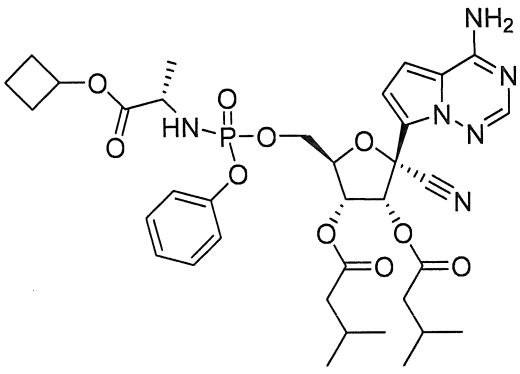
,

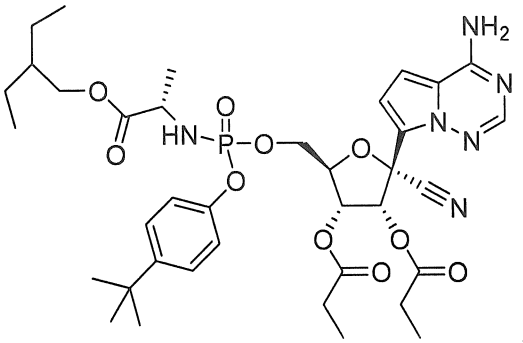


,

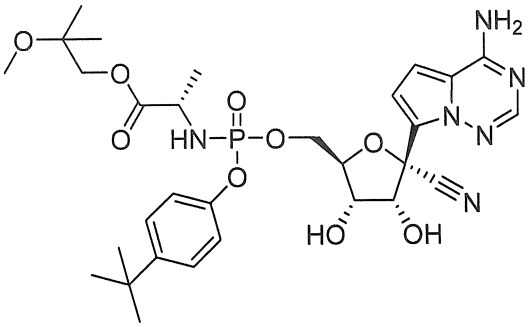


,

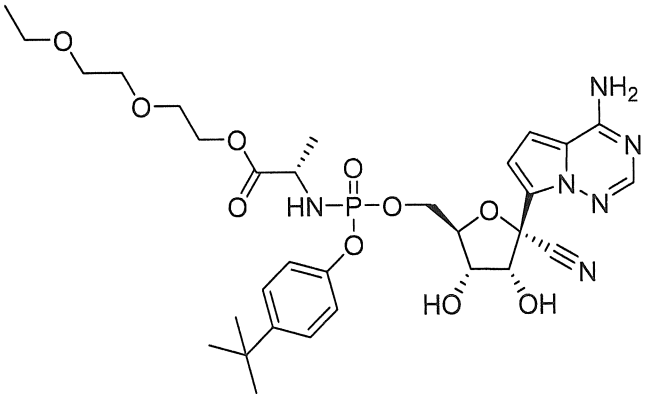

,

,

,

,

,

,

,

,



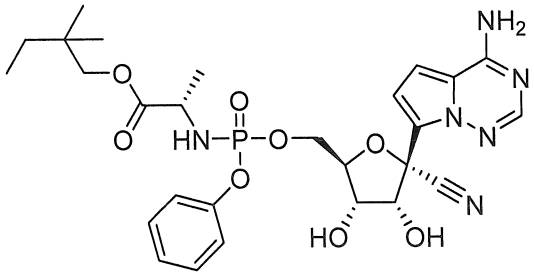
,



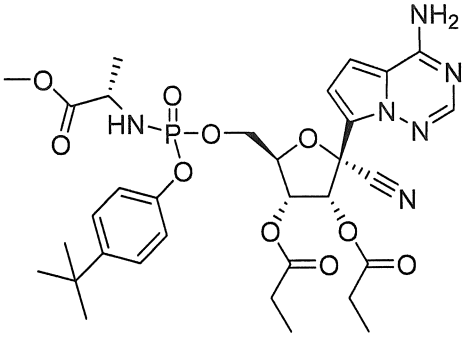
,



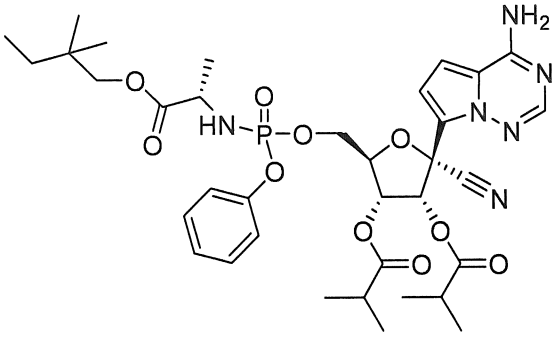
,



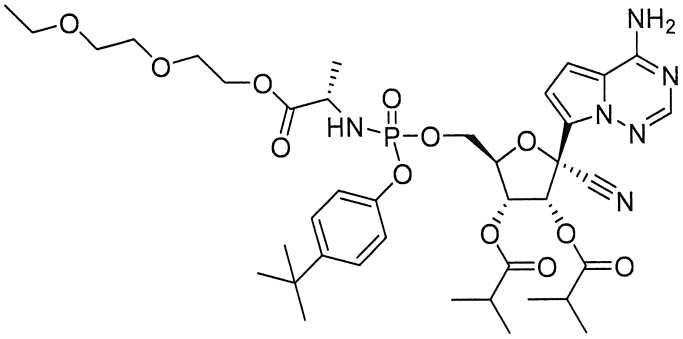
,



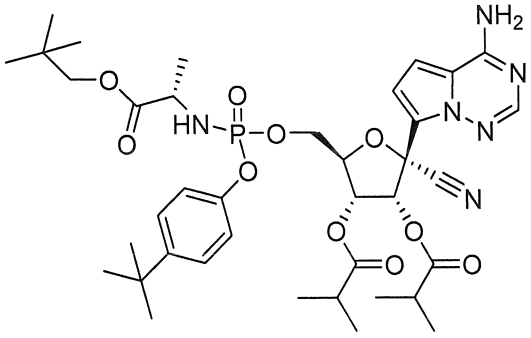
,



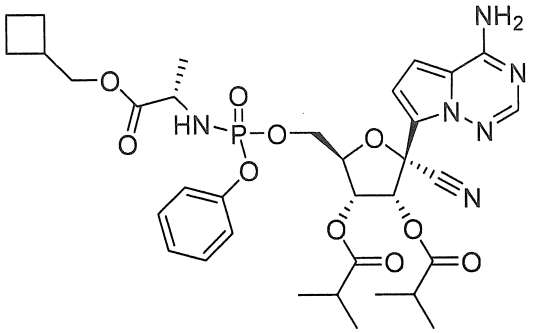
,



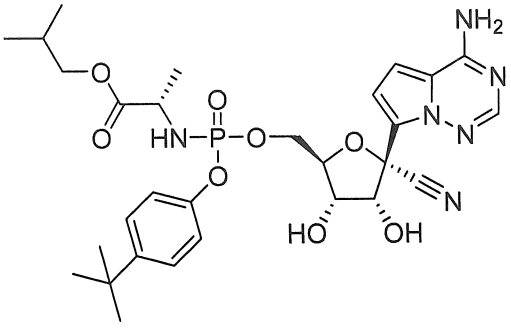
,



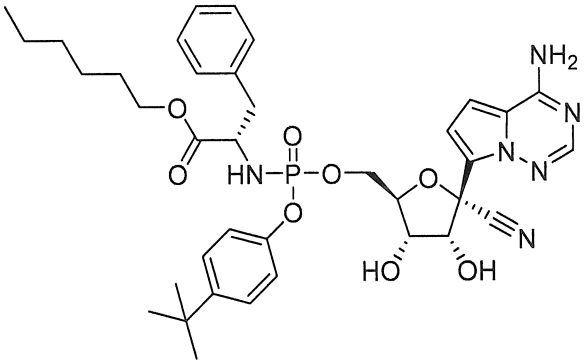
,



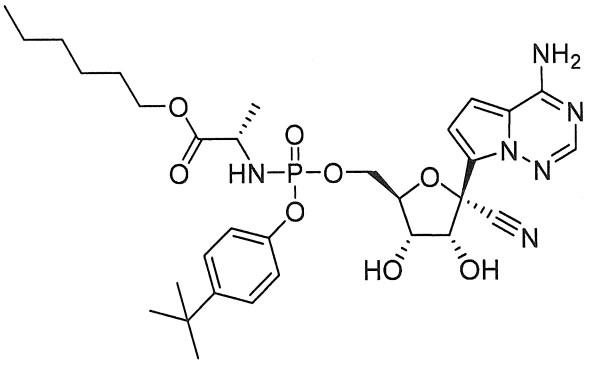
,



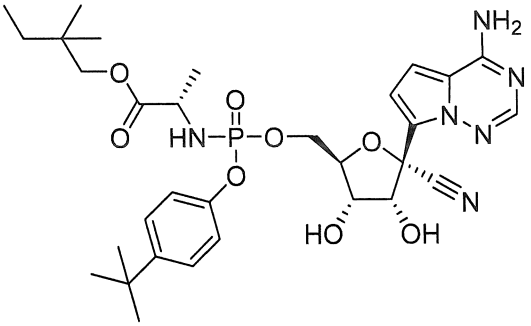
,



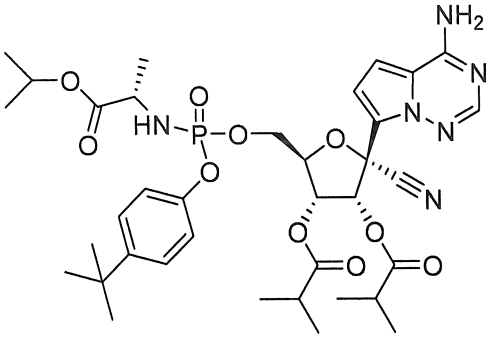
,



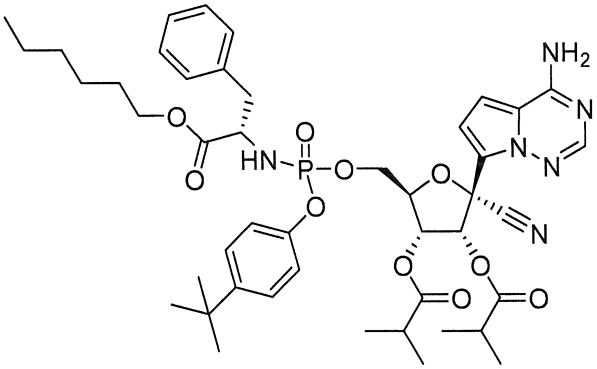
,



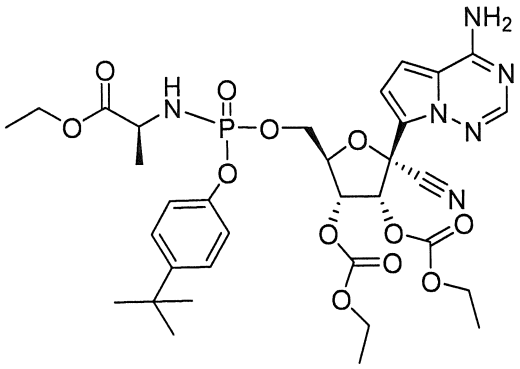
,



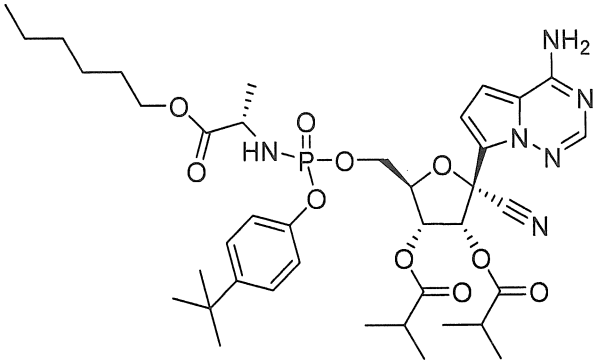
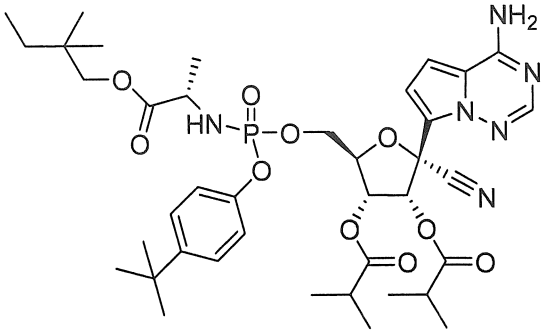
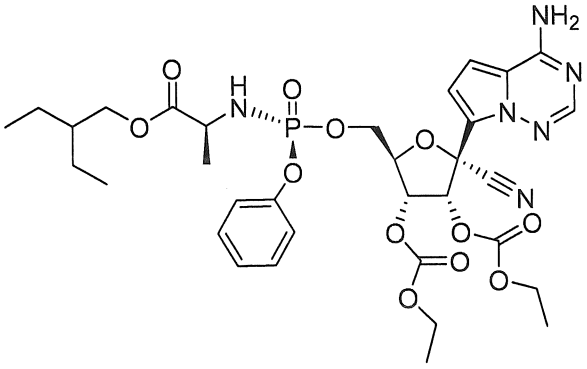
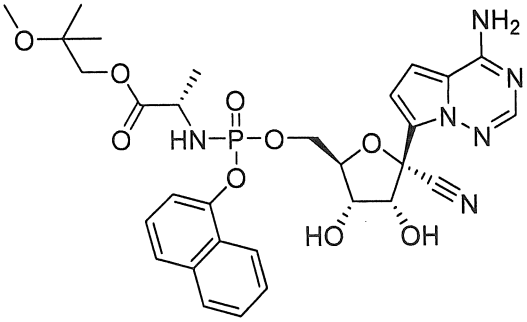
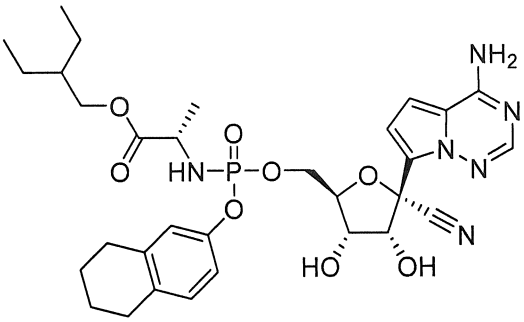
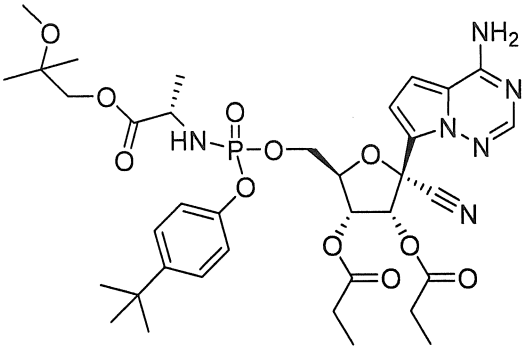
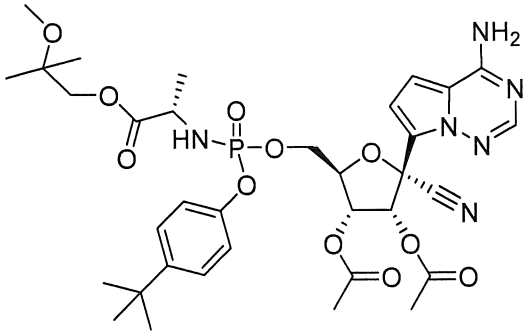
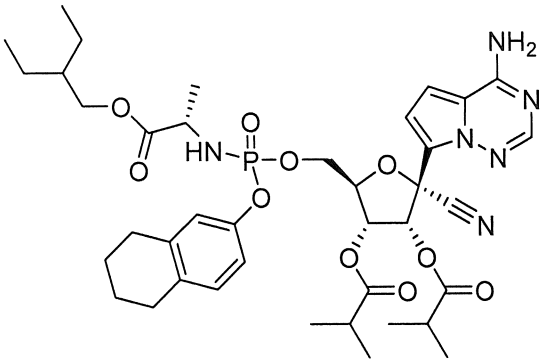
,

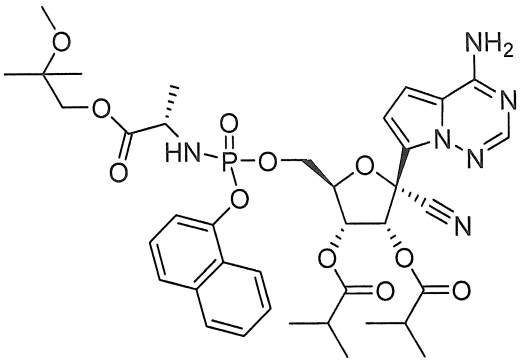


,

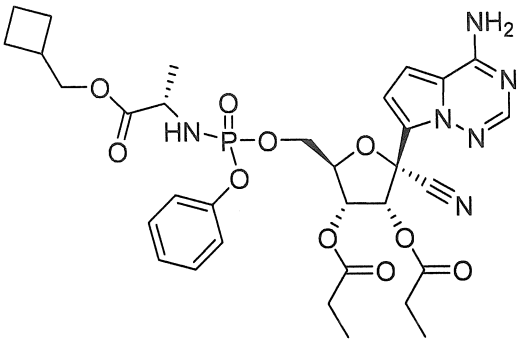


,

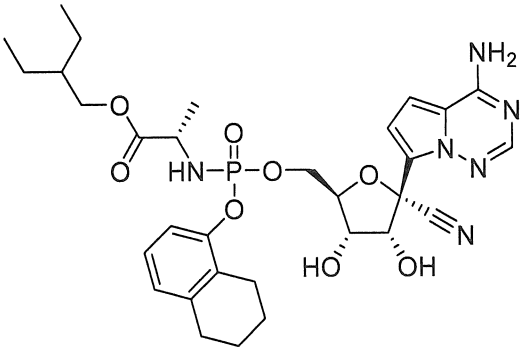

,

,

,

,

,

,

,

,



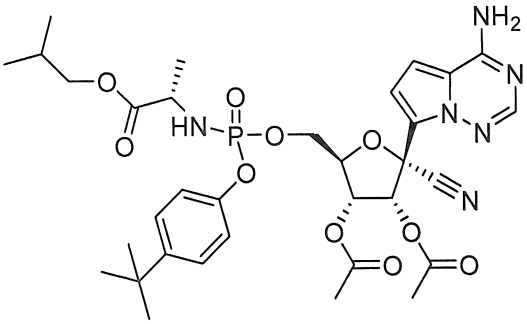
,



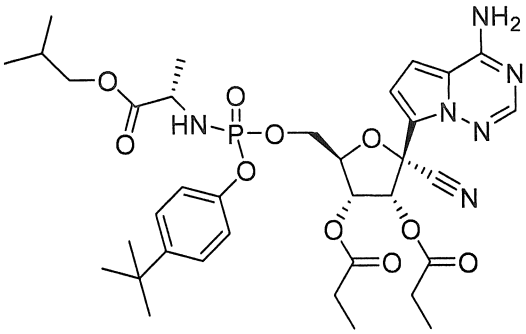
,



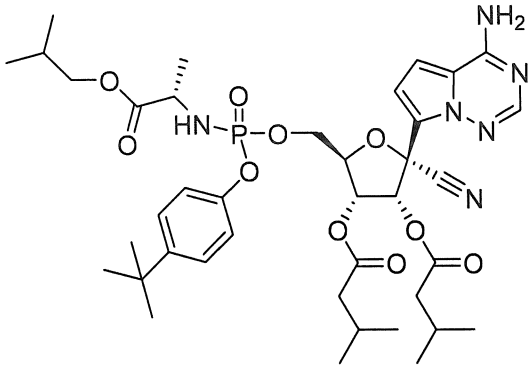
,



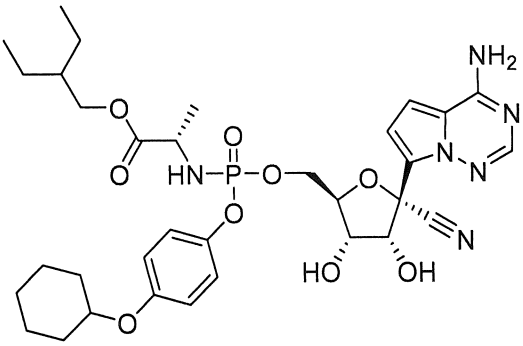
,



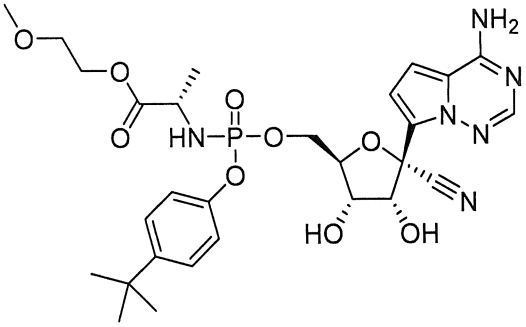
,



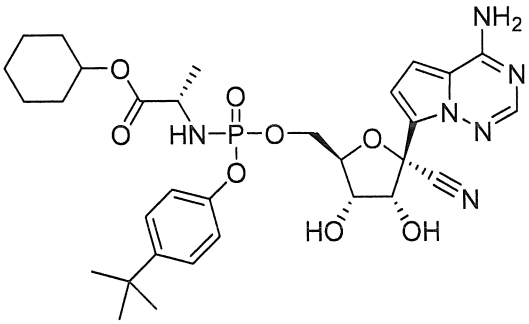
,



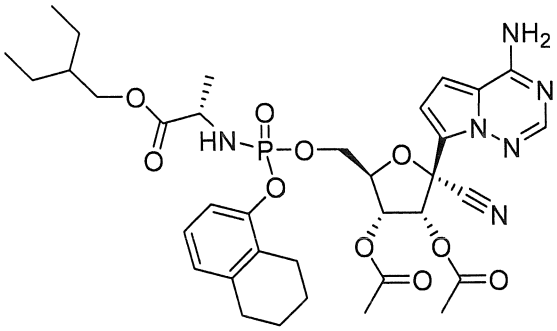
,



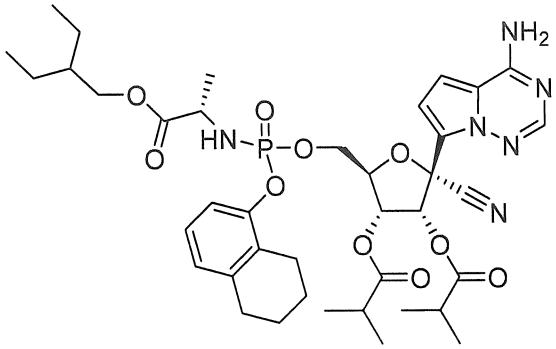
,



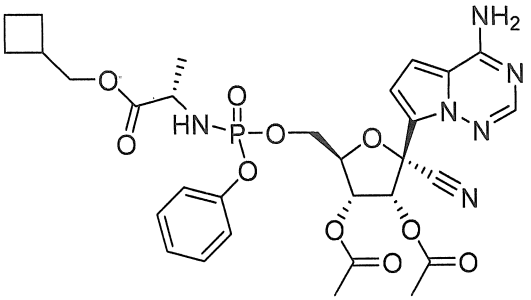
,



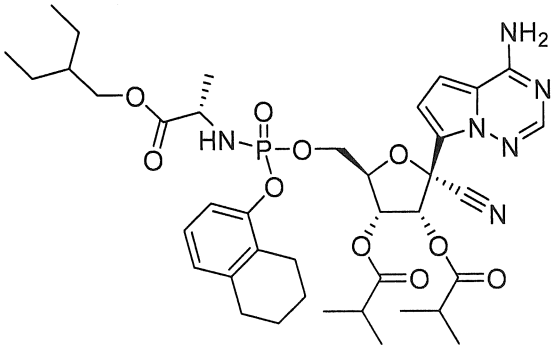
,



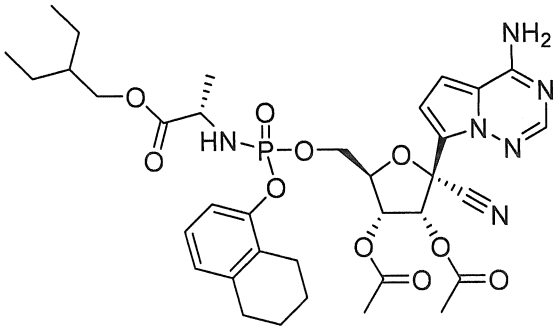
,



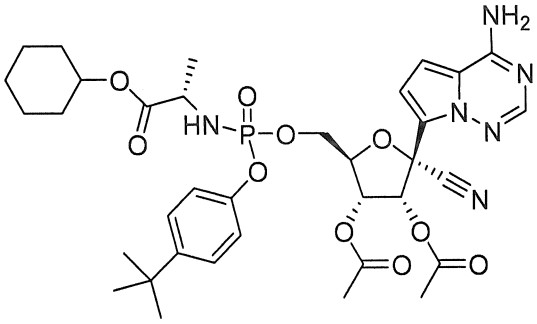
,



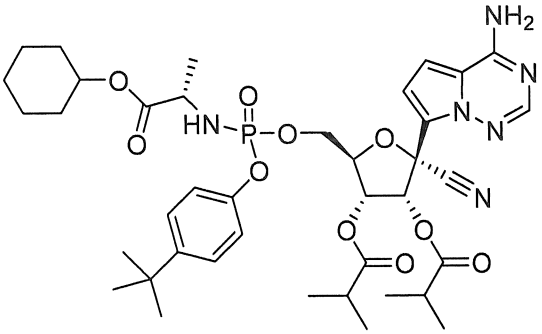
,



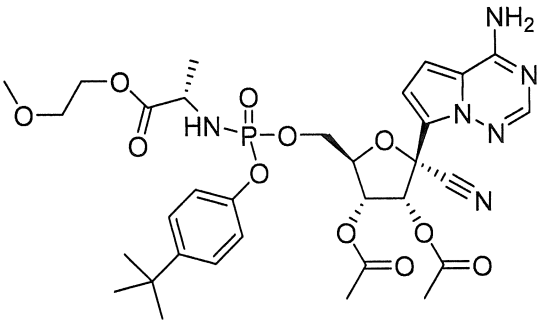
,



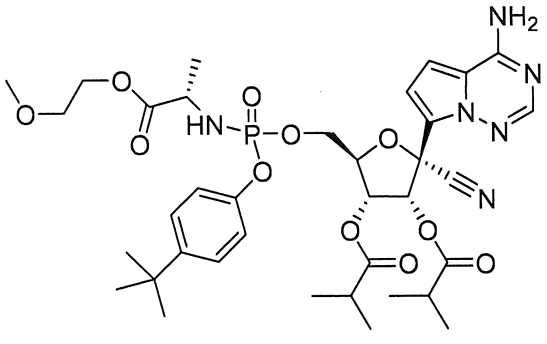
,



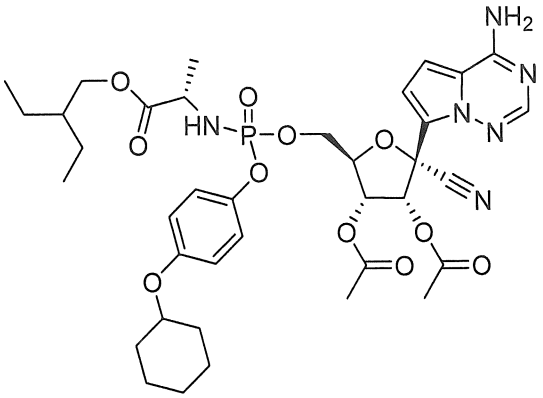
,



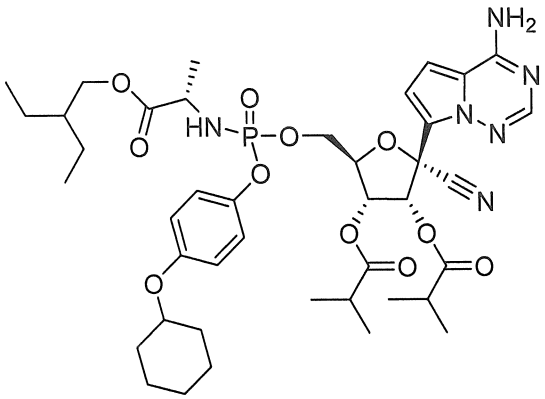
,



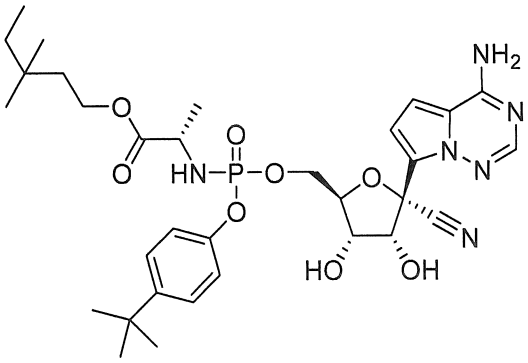
,



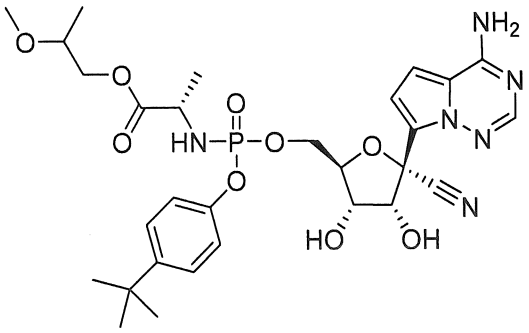
,



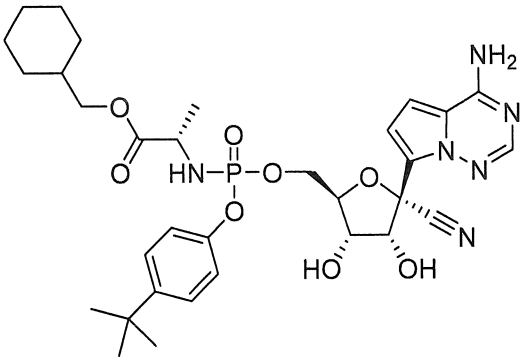
,



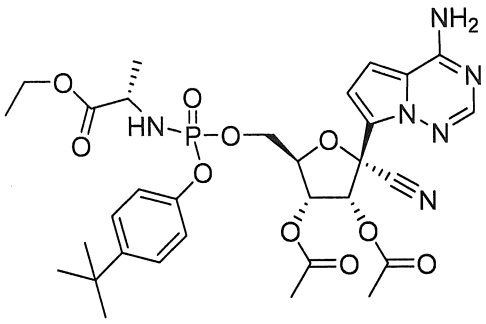
,



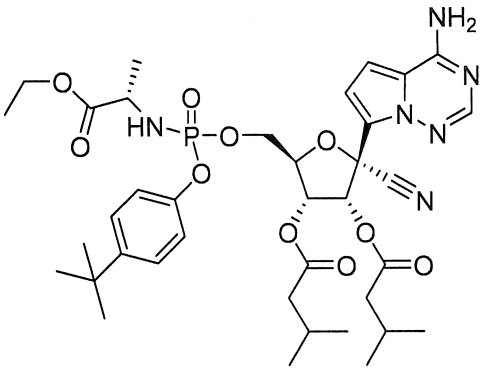
,



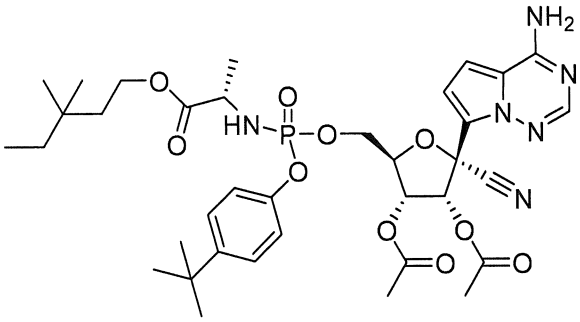
,



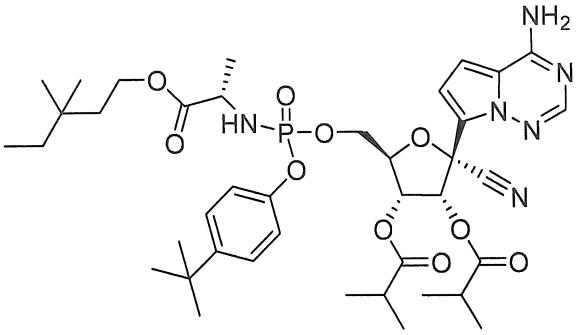
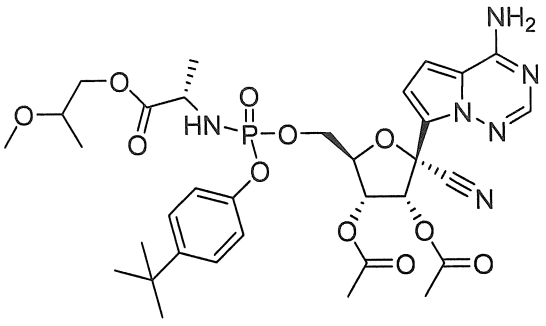
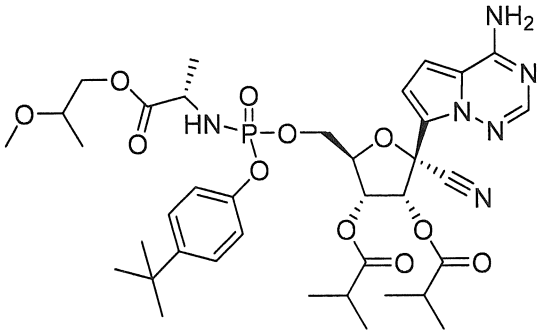
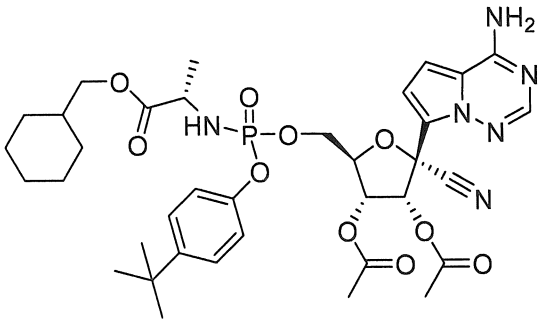
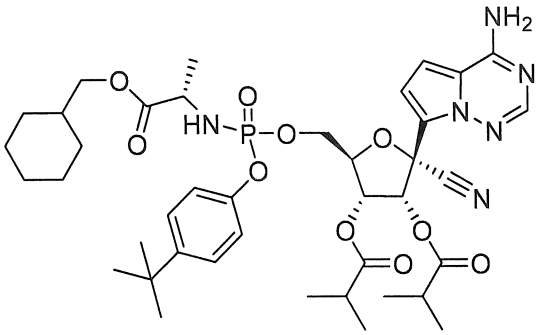
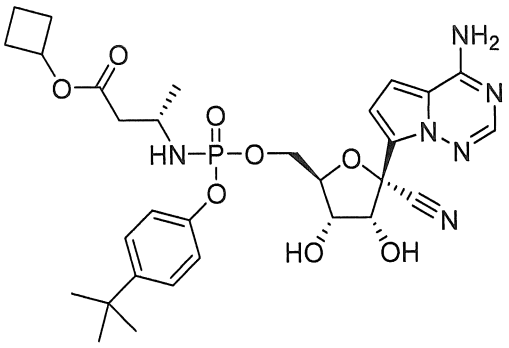
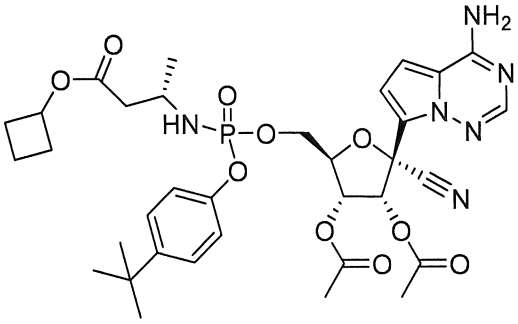
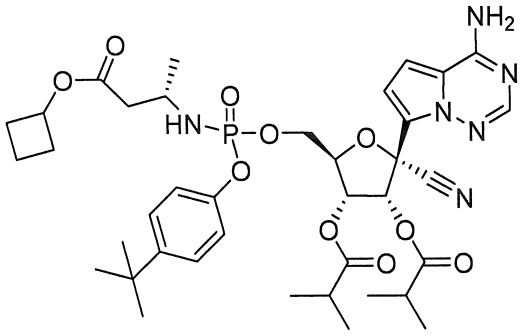
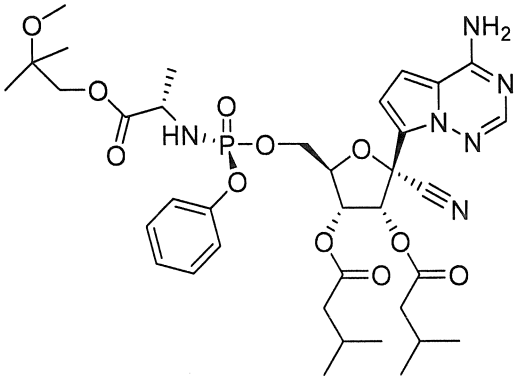
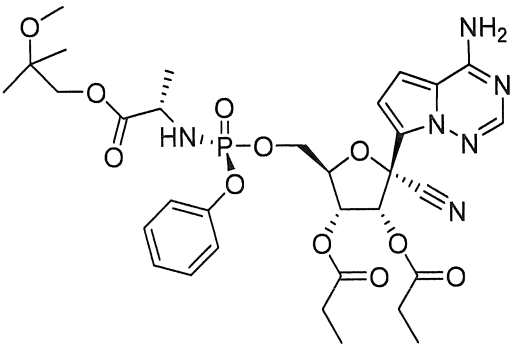
,

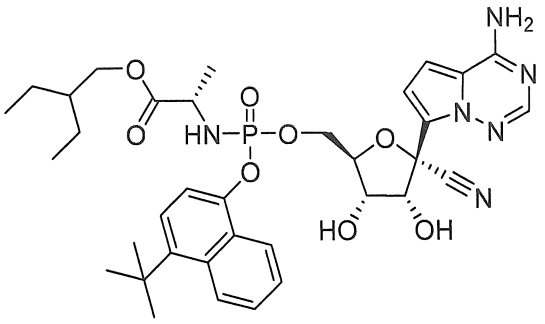
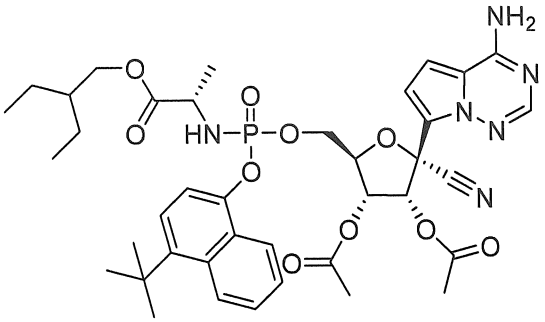
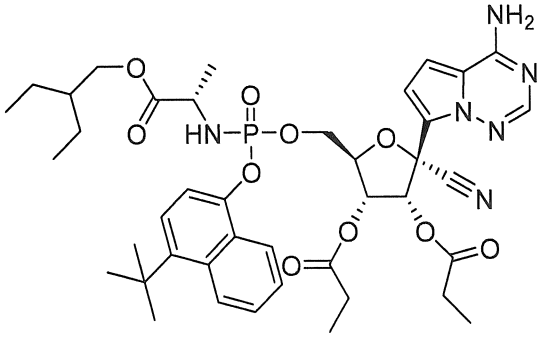
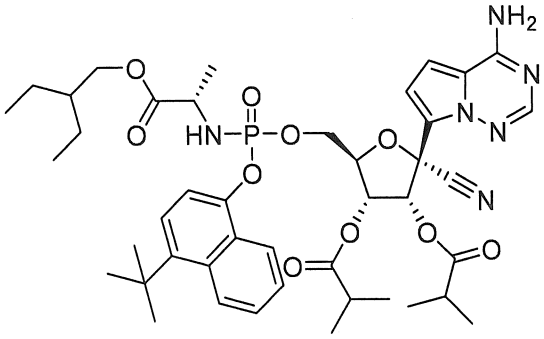
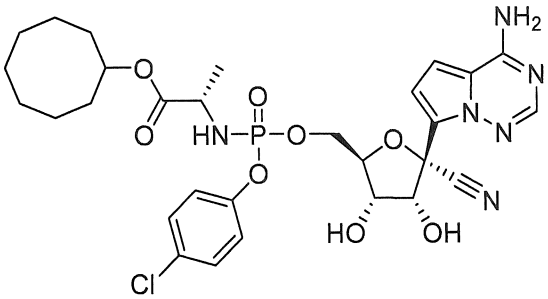
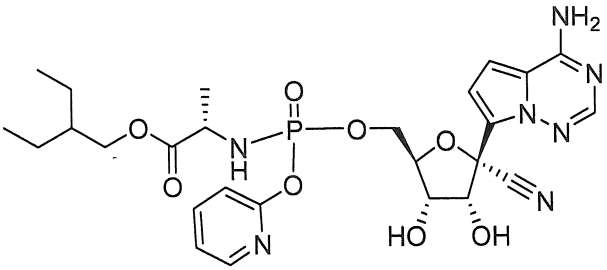
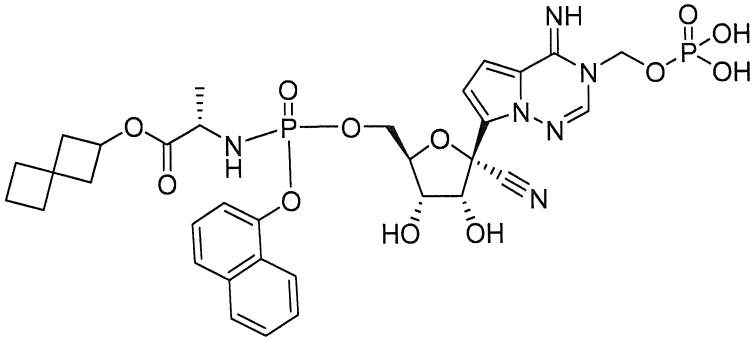
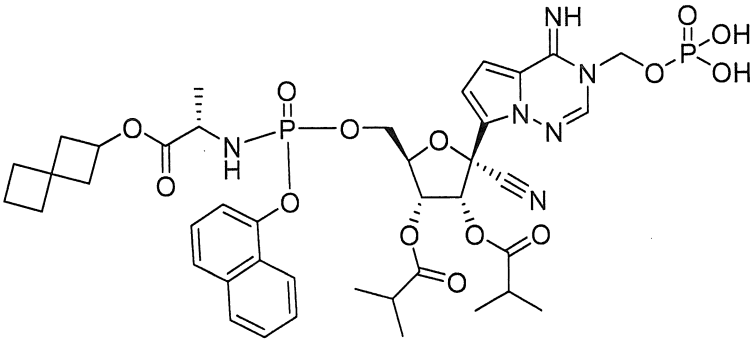


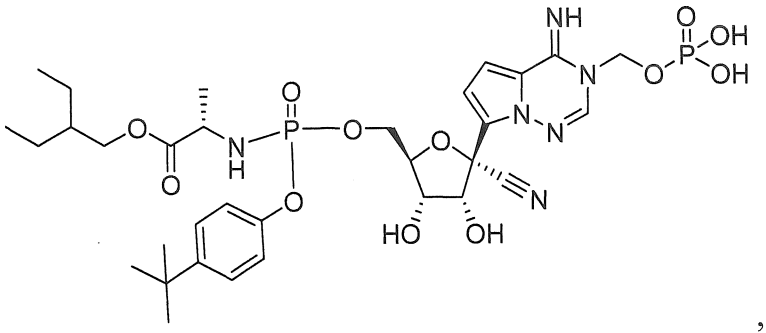
,



,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,
,

, và



, hoặc muối dược dụng của chúng.

46. Chế phẩm dược bao gồm lượng có hiệu quả điều trị của hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ điểm 1 đến 45, hoặc muối dược dụng của nó và chất mang hoặc tá dược dược dụng.

47. Phương pháp sản xuất dược phẩm để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh nhiễm vi rút ở người cần được điều trị, được đặc trưng ở chỗ bao gồm bước sử dụng hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm yêu cầu bảo hộ từ 1 đến 45, hoặc muối dược dụng của nó.

48. Dược phẩm kháng vi rút chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm yêu cầu bảo hộ từ 1 đến 45.