(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) **1-0053697**

(51)[2020.01] **A61P 35/00**; C07D 491/18; C07D 491/22; C07D 471/04

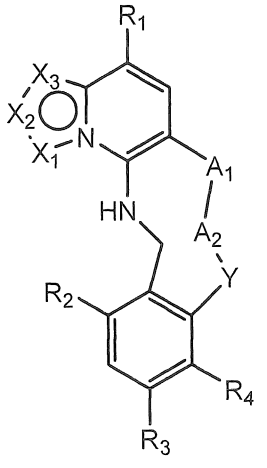
(13) **B**

(21) 1-2021-06227
(22) 13/03/2020
(86) PCT/US2020/022724 13/03/2020
(87) WO2020/190754 24/09/2020
(30) 62/819,064 15/03/2019 US
(45) 25/11/2025 452
(43) 27/06/2022 411A
(73) FULCRUM THERAPEUTICS, INC. (US)
26 Landsdowne Street, Cambridge, Massachusetts 02139, United States of America
(72) EFREMOV, Ivan Viktorovich (US); KAZMIRSKI, Steven (US); LI, Qingyi (US); THOMPSON, III, Lorin A. (US); WALLACE, Owen Brendan (US); JOHNSTONE, Shawn Donald (CA); ZHOU, Feng (CA); RAHL, Peter (US).
(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) HỢP CHẤT LÀ DẪN XUẤT AZOLOPYRIDIN VÒNG LỚN VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(21) 1-2021-06227

(57) Sáng chế đề cập đến các chất điều biến protein phát triển ngoại bì phôi (EED) và/hoặc phức hợp ức chế Polycomb 2 (PRC2) hữu ích để điều trị rối loạn và bệnh liên quan đến EEC và PRC2, là dẫn xuất azolopyridin vòng lớn và các dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I):



(I),

hoặc muối dược dụng, tiền dược chất, solvat, hydrat, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân, hoặc chất đồng phân hỗ biến của chúng, trong đó X_1, X_2, X_3, A_1, A_2, Y, R_1, R_2, R_3, và R_4 là như được mô tả ở đây.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến dẫn xuất azolopyridin vòng lớn, dược phẩm chứa các hợp chất này, phương pháp điều trị bệnh hoặc rối loạn liên quan đến protein phát triển ngoại bì phôi (Embryonic Ectoderm Development: EED) và/hoặc phức hợp ức chế polycomb 2 (PRC2 Repressive Complex 2: PRC2), ví dụ, bằng cách điều hòa sự biểu hiện gen, và phương pháp tổng hợp các hợp chất này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

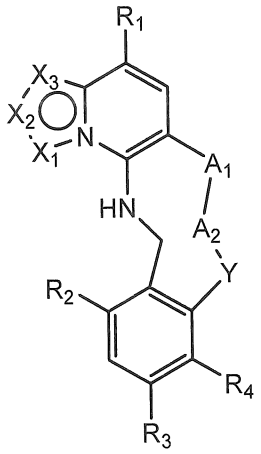
Các protein nhóm Polycomb (PcG) là họ enzym biến đổi chromatin đóng vai trò quan trọng trong sự biểu hiện gen và bị rối loạn trong nhiều bệnh ở người. Họ PcG bao gồm 2 nhóm phức hợp ức chế polycomb (PRC), cụ thể là phức hợp ức chế polycomb 1 (PRC1) và phức hợp ức chế polycomb 2 (PRC2). PRC2 bao gồm SUZ12 (chất ức chế zeste 12), EED (protein phát triển ngoại bì phôi) và tiểu đơn vị xúc tác, EZH2 (chất tăng cường của yếu tố tương tự zeste 2), và ức chế các gen bằng cách metyl hóa histon H3 lysin 27 (H3K27me3) tại và quanh vùng trình tự khởi động của các gen. Thành phần quan trọng này của quá trình điều hòa chất nhiễm sắc tham gia vào việc điều hòa phiên mã gen và đóng vai trò quan trọng trong sự phát triển, biệt hóa và tái tạo. Mặc dù EZH2 là tiểu đơn vị xúc tác, PRC2 cần ít nhất là EED và SUZ12 cho hoạt tính metyltransferaza của nó. EED, SUZ12 và EZH2 đã được phát hiện ra là bị biểu hiện quá mức ở nhiều bệnh ung thư, bao gồm nhưng không giới hạn ở cacxinom tế bào gan, bệnh ung thư vú, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, v.v. Các đột biến hoạt hóa trong EZH2 đã được phát hiện ra ở các bệnh nhân FL (u lympho nang) và DLBCL (u lympho tế bào B lớn lan tỏa). EED thường gây ra sự ức chế hoạt tính gen bằng cách liên kết với lysin 27 được di- và trimetyl hóa của histon 3 tại đó nó hoạt hóa dị lập thể hoạt tính EZH2 của PRC2. EED đã được báo cáo là huy động PRC1 đến locut H3K27me3 và tăng cường hoạt tính H2A ubiquitin E3 ligaza gây ra bởi PRC1.

Cùng với nhau, EED là yếu tố điều hòa quan trọng của PRC2 trong việc làm bất hoạt sự biểu hiện của các gen và cụm gen tham gia vào sự phát triển bao gồm nhưng không giới hạn ở trình tự gen tương đồng của thai (nghĩa là, gamma globin), gen Hox, bất hoạt nhiễm sắc thể X, v.v. Do đó, EED cung cấp đích dược lý để điều trị các bệnh

hoặc rối loạn để tác động đến sự phiên mã của các gen đích cụ thể trong máu và các mô khác. Tồn tại nhu cầu về các phân tử nhỏ điều biến EED và/hoặc PRC2.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Khía cạnh thứ nhất của sáng chế đề cập đến các hợp chất có Công thức I:



(I)

và muối dược dụng, tiền dược chất, solvat, hydrat, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân, và các chất đồng phân hỗ biến của chúng, trong đó:

X_1, X_2, và X_3 độc lập là N hoặc $C(R_5)$, với điều kiện là X_1, X_2, và X_3 không phải đều là N và ít nhất một trong số X_1, X_2, hoặc X_3 là N;

A_1 là liên kết, $-C(R_8)(R_9)-$, -O-, $-NR_8$, -S-, -S(O)-, hoặc $-SO_2-$;

A_2 và Y độc lập trong mỗi trường hợp là $-C(R_8)(R_9)-$, -O-, $-NR_8$, -S-, -S(O)-, hoặc $-SO_2-$;

R_1 là H, halogen, $-NR_8R_9$, $-P(O)(OR_8)(OR_9)$, $-C(O)R_8$, $-C(O)NR_8R_9$, -CN, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_{10} xycloalkyl, C_5-C_8 xycloalkenyl, C_3-C_8 spiroxycloalkyl, spiroheteroxyclyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó alkyl, alkoxy, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, spiroxycloalkyl, spiroheteroxyclyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6;

R_2 và R_3 độc lập trong mỗi trường hợp là H, halogen, -OH, $-NH_2$, -CN, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, hoặc C_2-C_6 alkynyl, trong đó alkyl, alkoxy, alkenyl, hoặc alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7;

R_4 là H, halogen, -OH, -NH_2, -CN, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, hoặc C_2-C_6 alkynyl, trong đó alkyl, alkoxy, alkenyl, hoặc alkynyl này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7,

hoặc R_4 và R_9 khi kết hợp với nhau có thể tạo thành C_3-C_{10} xycloalkyl, C_5-C_8 xycloalkenyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó xycloalkyl, xycloalkenyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10};

R_5 là H, halogen, -CN, -OR_8, -NR_8R_9, -$C(O)R_8$, -$C(O)OR_8$, -$C(O)NR_8R_9$, -$NR_8C(O)R_9$, -$S(O)R_8$, -$S(O)_2R_8$, -$NR_8S(O)_2R_9$, -$S(O)_2NR_8R_9$, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_{10} xycloalkyl, C_5-C_8 xycloalkenyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7;

R_6 độc lập trong mỗi trường hợp là oxo, halogen, -CN, OH, -NR_8R_9, -OR_8, -$C(O)R_8$, -$C(O)OR_8$, -$C(O)NR_8R_9$, -$NR_8C(O)R_9$, -$S(O)R_8$, -$S(O)_2R_8$, -$NR_8S(O)_2R_9$, -$S(O)_2NR_8R_9$, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_8 xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó mỗi alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}; hoặc

hai R_6 có thể kết hợp để tạo thành C_3-C_{10} xycloalkyl, C_5-C_8 xycloalkenyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó xycloalkyl, xycloalkenyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10};

R_7 độc lập trong mỗi trường hợp là oxo, halogen, -CN, -OR_8, -$C(O)R_8$, -$C(O)OR_8$, -$C(O)NR_8R_9$, -$NR_8C(O)R_9$, -$S(O)R_8$, -$S(O)_2R_8$, -$NR_8S(O)_2R_9$, -$S(O)_2NR_8R_9$, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_8 xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl;

R_8 độc lập trong mỗi trường hợp là H, OH, halogen, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_8 xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó mỗi alkyl, alkoxy, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10};

R_9 độc lập trong mỗi trường hợp là H, halogen, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_8 xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó mỗi alkyl, alkoxy, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10};

hoặc R_8 và R_9 khi kết hợp với nhau tạo thành C_3-C_6 xycloalkyl hoặc heteroxyclyl, trong đó xycloalkyl hoặc heteroxyclyl tùy ý được thế bằng R_{10}; và

R_{10} độc lập trong mỗi trường hợp là oxo, halogen, -CN, -OR_{11}, -$C(O)R_{11}$, -$C(O)OR_{11}$, -$C(O)NR_{11}R_{12}$, -$NR_{11}R_{12}$, -$NR_{11}C(O)R_{12}$, -$S(O)R_{11}$, -$S(O)_2R_{11}$, -$NR_{11}S(O)_2R_{12}$, -$S(O)_2NR_{11}R_{12}$, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_8 xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl; và

R_{11} và R_{12} độc lập là H, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_8 xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl.

Khía cạnh khác của sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất có Công thức I và chất mang dược dụng. Chất mang dược dụng này có thể còn bao gồm tá dược, chất pha loãng, hoặc chất hoạt động bề mặt.

Một khía cạnh khác của sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị bệnh hoặc rối loạn liên quan đến sự điều biến protein phát triển ngoại bì phôi (EED). Phương pháp này bao gồm sử dụng cho bệnh nhân cần điều trị lượng hữu hiệu của hợp chất có Công thức I.

Khía cạnh khác của sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị bệnh hoặc rối loạn liên quan đến sự điều biến phức hợp ức chế Polycomb 2 (PRC2). Phương pháp này bao gồm sử dụng cho bệnh nhân cần điều trị lượng hữu hiệu của hợp chất có Công thức I.

Sáng chế đề xuất thêm phương pháp điều trị bệnh ung thư được chọn từ bệnh u lympho tế bào B lớn rải rác, bệnh u lympho nang, các bệnh u lympho khác, bệnh bạch cầu, bệnh đa u tủy, bệnh u trung biểu mô, bệnh ung thư dạ dày, khối u hình que ác tính, cacxinom tế bào gan, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, cacxinom vú, bệnh ung thư bàng quang và ống mật, cacxinom bàng quang, khối u não bao gồm u nguyên bào thần kinh, u bao dây thần kinh, u thần kinh đệm, u nguyên bào thần kinh đệm và u tế bào hình sao, bệnh ung thư cổ tử cung, bệnh ung thư đại tràng, bệnh u hắc tố, bệnh ung thư nội mạc tử cung, bệnh ung thư thực quản, bệnh ung thư đầu và cổ, bệnh ung thư phổi, cacxinoma vòm mũi họng, bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư tụy, cacxinoma tế bào thận, bệnh ung thư thận, bệnh ung thư tuyến giáp, khối u tuyến cận giáp, khối u tử cung, và xacôm mô mềm.

Sáng chế còn mô tả phương pháp điều trị rối loạn máu được chọn từ bệnh bạch cầu nguyên bào lympho cấp tính (ALL), bệnh bạch cầu dòng tủy cấp tính (AML) (ví dụ, bệnh bạch cầu tiền tủy bào cấp tính, APL), bệnh thoái hóa tinh bột, bệnh thiếu máu,

bệnh thiếu máu bất sản, hội chứng suy tủy xương, bệnh bạch cầu lympho bào mạn tính (CLL), bệnh bạch cầu tủy mạn tính (CML), chứng huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT), bệnh thiếu máu Diamond-Blackfan, bệnh suy tủy xương di truyền hiếm gặp Dyskeratosis congenita (DKC), rối loạn bạch cầu ái toan, bệnh tăng tiểu cầu nguyên phát, bệnh thiếu máu Fanconi, bệnh Gaucher, bệnh thừa sắt, bệnh thiếu máu do tan máu, bệnh máu khó đông, bệnh hồng cầu hình cầu di truyền, bệnh u lympho Hodgkin, ban xuất huyết giảm tiểu cầu tự phát (ITP), Hội chứng suy tủy xương di truyền, bệnh thiếu máu do thiếu sắt, bệnh mô bào Langerhans, bệnh bạch cầu tế bào lympho hạt lớn (LGL), bệnh bạch cầu, bệnh giảm bạch cầu, bệnh tế bào Mast, bệnh gamma đơn clon, bệnh đa u tủy, hội chứng loạn sản tủy (MDS), chứng xơ tủy, rối loạn tăng sinh tủy (MPN), bệnh u lympho không Hodgkin, bệnh huyết cầu tố niệu kịch phát ban đêm (PNH), bệnh thiếu máu ác tính (thiếu B12), bệnh đa hồng cầu, rối loạn chuyển hóa porphyrin, rối loạn tăng sinh lympho sau cấy ghép (PTLD), tắc mạch phổi (PE), hội chứng Shwachman-Diamond (SDS), bệnh tế bào hình liềm (SCD), bệnh tan máu bẩm sinh (ví dụ, β-thalassemia), chứng giảm tiểu cầu, xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối (TTP), thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch, bệnh Von Willebrand, và bệnh tăng globulin đại phân tử Waldenstrom (u lympho tương bào lympho).

Sáng chế mô tả thêm phương pháp điều trị bệnh tế bào hình liềm (SCD) hoặc β-thalassemia. Phương pháp này bao gồm sử dụng cho bệnh nhân cần điều trị lượng hữu hiệu của hợp chất có Công thức I.

Sáng chế còn mô tả phương pháp điều trị bệnh phình động mạch chủ ngực, bệnh tim mạch vành, bệnh do hẹp, bệnh tăng huyết áp động mạch phổi (PAH), bệnh xơ gan, bệnh viêm dị ứng, bệnh viêm võng mạc sắc tố, sốc nhiễm khuẩn, bệnh do virut herpes simplex, bệnh do cytomegalovirus ở người, bệnh α-thalassemia, bệnh rung nhĩ do di truyền, bệnh suy giảm miễn dịch đa dạng thông thường, hội chứng phình động mạch não-viêm xương khớp, và hội chứng suy giảm miễn dịch mắc phải. Phương pháp này bao gồm sử dụng cho bệnh nhân cần điều trị lượng hữu hiệu của hợp chất có Công thức I.

Sáng chế mô tả thêm việc sử dụng hợp chất có công thức I để điều trị bệnh hoặc rối loạn liên quan đến việc điều biến protein phát triển ngoại bì phôi (EED).

Sáng chế mô tả thêm việc sử dụng hợp chất có công thức I để điều trị bệnh hoặc rối loạn liên quan đến việc điều biến phức hợp ức chế Polycomb 2 (PRC2).

Sáng chế đề xuất thêm hợp chất có công thức I để sử dụng trong việc sản xuất thuốc để điều trị rối loạn hoặc bệnh liên quan đến protein phát triển ngoại bì phôi (EED).

Sáng chế đề xuất thêm hợp chất có công thức I để sử dụng trong việc sản xuất thuốc để điều trị rối loạn hoặc bệnh liên quan đến phức hợp ức chế Polycomb 2 (PRC2).

Mô tả chi tiết sáng chế

EED gây ra tác dụng ức chế hoạt tính gen bằng cách liên kết với lysin 27 được di và trimetyl hóa của histon 3 tại đó nó hoạt hóa dị lập thể hoạt tính metyltransferaza của PRC2, huy động PRC1 đến locut H3K27me3, tăng cường hoạt tính H2A ubiquitin E3 ligaza gây ra bởi PRC1 và điều hòa PRC2 để gây bất hoạt sự biểu hiện của gen và cụm gen tham gia vào sự phát triển, nghĩa là, gen Hox, và để bất hoạt nhiễm sắc thể X. Do đó, EED và/hoặc PRC2 cung cấp đích dược lý cho bệnh hoặc rối loạn, bao gồm bệnh ung thư, để tác động đến sự phiên mã.

Hemoglobin là protein quan trọng tham gia vào việc vận chuyển oxy trong cơ thể của động vật có xương sống. Nó được tìm thấy trong các tế bào hồng cầu và chứa hai tiểu đơn vị α và hai tiểu đơn vị β. Thành phần của hemoglobin được điều hòa phát triển trong đó bộ gen người mã hóa nhiều phiên bản của các protein này, được biểu hiện trong các giai đoạn phát triển riêng biệt (Blobel et al., Exp. Hematol. 2015, được đưa vào đây bằng cách viện dẫn; Stamatoyannopoulos G, Exp. Hematol. 2005, được đưa vào đây bằng cách viện dẫn). Nói chung, hemoglobin thai (HbF) bao gồm hai tiểu đơn vị hemoglobin γ (HBγ) và hai tiểu đơn vị hemoglobin α (Bα) và hemoglobin người trưởng thành (HbA) bao gồm hai tiểu đơn vị hemoglobin β (HBβ) và hai tiểu đơn vị HBα. Do đó, tiểu đơn vị β được sử dụng trong giai đoạn phát triển của thai là (HBγ) và chuyển hóa thành hemoglobin β (HBβ) sau khi sinh. Các rối loạn hồng cầu như bệnh tế bào hình liềm (SCD) và β-thalassemia bị gây ra do các biến đổi trong gen đối với tiểu đơn vị hemoglobin β (HBβ). SCD là bệnh di truyền theo gen lặn gây ra bởi một đột biến ở cả hai bản sao của gen HBB (E6V). Gen tương đồng của thai của HBβ, hemoglobin γ (HBγ) có thể đảo ngược sinh lý bệnh liên quan đến bệnh ở các rối loạn này bằng cách cũng tạo ra các phức hợp với tiểu đơn vị α hemoglobin cần thiết (Paikari và Sheehan, Br. J. Haematol. 2018, được đưa vào đây bằng cách viện dẫn; Lettre và Bauer, Lancet 2016, được đưa vào đây bằng cách viện dẫn). Vì sự biểu hiện globin tương tự β được điều hòa phát triển, với sự giảm gen tương đồng của thai (γ) xảy ra ngay sau khi sinh đồng thời

với sự tăng gen tương đồng ở người trưởng thành (β), đã được công nhận là việc duy trì sự biểu hiện của gen tương đồng γ chống tạo hình liềm có thể có lợi ích điều trị ở trẻ em và người trưởng thành.

Tác dụng điều hòa phát triển sự biểu hiện của các tiểu đơn vị tương tự β là trung tâm của các nghiên cứu chuyên sâu trong nhiều thập kỷ (Li et al. Blood 2002, được đưa vào đây bằng cách viện dẫn). Tất cả năm tiểu đơn vị tương tự β ở người đều nằm trên nhiễm sắc thể 11, tại đó vị trí bộ gen của chúng tương ứng với mô hình biểu hiện theo thời gian của chúng. Cụm yếu tố tăng cường xa, được gọi là vùng điều khiển locut (LCR), phối hợp với mô hình biểu hiện ở locut β globin tại đó nhiều yếu tố phiên mã bao gồm GATA1, GATA2, KLF1, KLF2, và MYB và TAL1 liên kết ở các vị trí cụ thể trong LCR ở các thời điểm phát triển cụ thể. Năm tiểu đơn vị tương tự β của người là epsilon (HBE1; ε), gammaG (HBG2; γ), gammaA (HBG1; γ), delta (HBD; δ) và beta (HBB; β). HBE1 được biểu hiện trong quá trình phát triển phôi, HBG1 và HBG2 được biểu hiện trong quá trình phát triển thai, và HBD và HBB được biểu hiện ở người trưởng thành. Các gen HBG1 và HBG2 mã hóa các protein giống nhau ngoại trừ một thay đổi axit amin ở gốc 136 (HBG1=gly; HBG2=ala). Tuy nhiên, về mặt chức năng, việc điều hòa tăng một trong các gen có thể bù cho HBβ trưởng thành đột biến hoặc khiếm khuyết.

Bệnh tế bào hình liềm (SCD) bị gây ra bởi các đột biến đồng hợp tử trong sản phẩm gen HBB (E6V) mà tạo ra protein hemoglobin đột biến (HbS). Trong các điều kiện loại oxy, protein HbS polyme hóa dẫn đến hình thái tế bào hồng cầu bất thường. Hình thái bất thường này có thể dẫn đến các triệu chứng bệnh lý bao gồm tắc mạch, khủng hoảng đau, tăng huyết áp phổi, tổn thương cơ quan, và đột quỵ. Sự biểu hiện của protein hemoglobin thai có thể đảo ngược sinh lý bệnh SCD bằng cách ức chế sự polyme hóa HbS và các tế bào hồng cầu khiếm khuyết về hình thái. SCD ảnh hưởng đến hàng triệu người trên toàn thế giới và là rối loạn máu di truyền phổ biến nhất ở Mỹ (70.000-80.000 người Mỹ). SCD có tỷ lệ mắc ở người Mỹ gốc Phi cao, ước tính là cứ 500 người có một người bị mắc. β-thalassemia bị gây ra bởi các đột biến trong gen HBB và là kết quả của sự sản sinh hemoglobin giảm. Các đột biến trong gen HBB thường làm giảm sự sản sinh protein β-globin ở người trưởng thành dẫn đến mức nồng độ hemoglobin người trưởng thành, HbA thấp. Điều này dẫn đến thiếu hụt tế bào hồng cầu và thiếu phân bố oxy trong cơ thể. Các bệnh nhân mắc β-thalassemia có thể yếu, suy nhược và có nguy cơ phát triển các cục máu đông bất thường. Hàng nghìn trẻ sơ sinh được sinh ra mắc

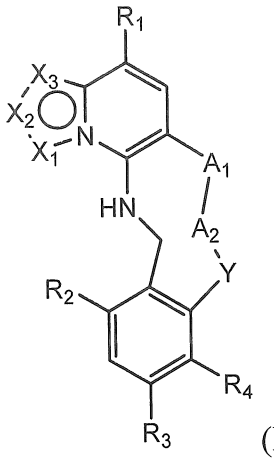
bệnh β-thalassemia mỗi năm, trong đó các triệu chứng thường được phát hiện trong vòng 2 năm đầu đời. Việc nhận diện các yếu tố điều hòa sự biểu hiện của hemoglobin thai có thể là đích hữu ích để điều trị SCD và β-thalassemia vì sự điều hòa tăng hemoglobin thai có thể bù cho protein HbS đột biến ở bệnh SCD hoặc thiếu HbA ở bệnh β-thalassemia.

Dựa trên các nghiên cứu lâm sàng và tiền lâm sàng, việc điều hòa tăng hemoglobin γ (HBγ) là cơ chế được đề xuất cho các hợp chất bao gồm Palmolidomide và Hydroxyurea và các đích bao gồm EHMT1/EHMT2 và LSD1 (Moutouh-de Parseval et al. J. Clin. Invest. 2008, được đưa vào đây bằng cách viện dẫn; Letvin et al. NEJM 1984, được đưa vào đây bằng cách viện dẫn; Renneville et al. Blood 2015, được đưa vào đây bằng cách viện dẫn; Shi et al. Nature Med. 2015, được đưa vào đây bằng cách viện dẫn). Tác giả sáng chế phát hiện ra là việc điều trị bằng các chất ức chế chức năng của phức hợp ức chế Polycomb 2 (PRC2) bằng cách gắn đích tiểu đơn vị EED dẫn đến sự điều hòa tăng HBγ.

Phức hợp PRC2 là phức hợp điều hòa chromatin nhiều tiểu đơn vị được bảo tồn tiến hóa có tác dụng ức chế sự biểu hiện gen (Margueron và Reinberg, Nature 2011, được đưa vào đây bằng cách viện dẫn). Bốn tiểu đơn vị PRC2 lõi là EED, SUZ12, RbAp48 và EZH1 hoặc EZH2. EZH1 và EZH2 chứa hoạt tính metyltransferaza và xúc tác cho sự trimetyl hóa của lysin 27 trên histon H3 (H3K27me3). Tiểu đơn vị EED có thể liên kết với dấu H3K27me3 và kích thích hoạt tính EZH2 metyltransferaza. Các tiểu đơn vị bổ sung có thể kết hợp với PRC2 mà có thể tác động đến việc định vị phức hợp trên chromatin trong các vùng cụ thể của bộ gen dẫn đến sự tạo thành các miền chromatin được đánh dấu H3K27me3. Sự tích tụ biến đổi H3K27me3 thường kèm theo tác dụng ức chế sự biểu hiện gen.

Sáng chế đề xuất, ngoài các đối tượng khác, các chất điều biến EED và/hoặc PRC2, và các phương pháp dự phòng để điều trị bệnh và rối loạn liên quan đến EED và/hoặc PRC2.

Theo khía cạnh thứ nhất, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức I:



(I),

và muối dược dụng, tiền dược chất, solvat, hydrat, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân, và các chất đồng phân hỗ biến của chúng, trong đó X_1, X_2, X_3, A_1, A_2, Y, R_1, R_2, R_3, và R_4 là như được mô tả trên đây.

Các nội dung chi tiết của sáng chế được nêu trong phần mô tả kèm theo dưới đây. Mặc dù các phương pháp và nguyên liệu tương tự hoặc tương đương với các phương pháp và nguyên liệu được mô tả ở đây có thể được sử dụng trong thực hành hoặc thử nghiệm của sáng chế, các phương pháp và các nguyên liệu minh họa sẽ được mô tả sau đây. Các đặc điểm, mục đích và ưu điểm khác của sáng chế sẽ rõ ràng từ phần mô tả và từ phần yêu cầu bảo hộ. Trong bản mô tả này và trong yêu cầu bảo hộ kèm theo, các dạng số ít cũng bao gồm cả số nhiều trừ khi ngữ cảnh có quy định khác một cách rõ ràng. Trừ khi được định nghĩa khác đi, tất cả các thuật ngữ kỹ thuật và khoa học được sử dụng ở đây có ý nghĩa giống như được hiểu thông thường bởi người có trình độ trung bình trong lĩnh vực mà sáng chế thuộc về. Tất cả các patent và các công bố được trích dẫn trong bản mô tả này được đưa vào đây toàn bộ bằng cách viện dẫn.

Các định nghĩa

Các mạo từ "một" được sử dụng trong sáng chế này để chỉ một hoặc nhiều hơn một (nghĩa là ít nhất một) đối tượng theo ngữ pháp của mạo từ này. Ví dụ, "một phần tử" có nghĩa là một phần tử hoặc nhiều hơn một phần tử.

Thuật ngữ "và/hoặc" được sử dụng trong bản mô tả này nghĩa là "và" hoặc "hoặc" trừ khi có quy định khác.

Thuật ngữ “tùy ý được thế” được hiểu có nghĩa là gốc hóa học được đề cập (ví dụ, nhóm alkyl) có thể (nhưng không nhất thiết) được liên kết với các nhóm thế khác (ví dụ, các nguyên tử khác loại). Ví dụ, nhóm alkyl mà tùy ý được thế có thể là mạch alkyl

no hoàn toàn (ví dụ, hydrocacbon tinh khiết). Theo cách khác, nhóm alkyl tùy ý được thế giống như vậy có thể có các nhóm thế khác với hydro. Ví dụ, tại điểm bất kỳ dọc theo mạch này, nhóm này có thể được liên kết với nguyên tử halogen, nhóm hydroxyl, hoặc nhóm thế bất kỳ khác được mô tả ở đây. Do đó thuật ngữ "tùy ý được thế" dùng để chỉ gốc hóa học được đề cập có khả năng chứa các nhóm chức khác, nhưng không nhất thiết phải có thêm nhóm chức bất kỳ. Các nhóm thế thích hợp được sử dụng trong phản ứng thế tùy ý của các nhóm được mô tả bao gồm, không giới hạn ở, halogen, oxo, CN, -COOH, $-CH_2CN$, $-O-C_1-C_6$ alkyl, C_1-C_6 alkyl, $-OC_2-C_6$ alkenyl, $-OC_2-C_6$ alkynyl, $-C_2-C_6$ alkenyl, $-C_2-C_6$ alkynyl, -OH, $-OP(O)(OH)_2$, $-OC(O)C_1-C_6$ alkyl, $-C(O)C_1-C_6$ alkyl, $-OC(O)OC_1-C_6$ alkyl, NH_2, $NH(C_1-C_6$ alkyl), $N(C_1-C_6$ alkyl)$_2$, $-NHC(O)C_1-C_6$ alkyl, $-C(O)NHC_1-C_6$ alkyl, $-S(O)_2-C_1-C_6$ alkyl, $-S(O)NHC_1-C_6$ alkyl, và $S(O)N(C_1-C_6$ alkyl)$_2$.

Trừ khi được định nghĩa cụ thể khác, thuật ngữ "aryl" chỉ các nhóm hydrocacbon mạch vòng, thơm mà có từ 1 đến 2 vòng thơm, bao gồm các nhóm vòng đơn hoặc vòng đôi như phenyl, biphenyl hoặc naphtyl. Khi chứa hai vòng thơm (vòng đôi, v.v.), các vòng thơm của nhóm aryl có thể được nối ở một điểm (ví dụ, biphenyl), hoặc được ngưng tụ (ví dụ, naphtyl). Nhóm aryl có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế, ví dụ, 1 đến 5 nhóm thế, ở điểm gắn bất kỳ. Các nhóm thế điển hình bao gồm, nhưng không giới hạn ở, -H, -halogen, $-O-C_1-C_6$ alkyl, C_1-C_6 alkyl, $-OC_2-C_6$ alkenyl, $-OC_2-C_6$ alkynyl, $-C_2-C_6$ alkenyl, $-C_2-C_6$ alkynyl, -OH, $-OP(O)(OH)_2$, $-OC(O)C_1-C_6$ alkyl, $-C(O)C_1-C_6$ alkyl, $-OC(O)OC_1-C_6$ alkyl, NH_2, $NH(C_1-C_6$ alkyl), $N(C_1-C_6$ alkyl)$_2$, $-S(O)_2-C_1-C_6$ alkyl, $-S(O)NHC_1-C_6$ alkyl, và $S(O)N(C_1-C_6$ alkyl)$_2$. Bản thân các nhóm thế này có thể tùy ý được thế. Ngoài ra, khi chứa hai vòng ngưng tụ, các nhóm aryl được xác định ở đây có thể có vòng không no hoặc no một phần ngưng tụ với một vòng no hoàn toàn. Các hệ vòng được lấy làm ví dụ của các nhóm aryl này bao gồm indanyl, indenyl, tetrahydronaphtalenyl, và tetrahydrobenzoannulenyl.

Trừ khi được định nghĩa cụ thể theo cách khác, "heteroaryl" có nghĩa là gốc thơm một vòng hóa trị một có từ 5 đến 10 nguyên tử vòng hoặc gốc thơm nhiều vòng, chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại của vòng được chọn từ N, O, hoặc S, các nguyên tử vòng còn lại là C. Heteroaryl như được định nghĩa ở đây cũng là nhóm dị vòng thơm hai vòng trong đó nguyên tử khác loại này được chọn từ N, O, hoặc S. Gốc thơm này tùy ý được thế độc lập bằng một hoặc nhiều nhóm thế được mô tả ở đây. Các ví dụ bao

gồm, nhưng không giới hạn ở furyl, thienyl, pyrolyl, pyridyl, pyrazolyl, pyrimidinyl, imidazolyl, pyrazinyl, indolyl, thiophen-2-yl, quinolyl, benzopyranyl, thiazolyl, và các dẫn xuất của nó. Ngoài ra, khi chứa hai vòng ngưng tụ, các nhóm aryl được xác định ở đây có thể có vòng không no hoặc no một phần ngưng tụ với vòng no hoàn toàn. Các hệ vòng được lấy làm ví dụ của các nhóm heteroaryl này bao gồm indolinyl, indolinonyl, dihydrobenzothiophenyl, dihydrobenzofuran, chromanyl, thiochromanyl, tetrahydroquinolinyl, dihydrobenzothiazin, và dihydrobenzoxanyl.

Halogen hoặc "halo" đề cập đến flo, clo, brom và iot.

Alkyl chỉ hydrocacbon no mạch thẳng hoặc nhánh chứa 1-12 nguyên tử cacbon. Các ví dụ về nhóm C_1-C_6 alkyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở metyl, etyl, propyl, butyl, pentyl, hexyl, isopropyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, isopentyl, neopentyl, và isohexyl.

"Alkoxy" chỉ hydrocacbon no mạch thẳng hoặc nhánh chứa 1-12 nguyên tử cacbon chứa "O" tận cùng trong mạch. Các ví dụ về các nhóm alkoxy bao gồm nhưng không giới hạn ở các nhóm metoxy, etoxy, propoxy, butoxy, t-butoxy, hoặc pentoxy.

"Alkenyl" chỉ hydrocacbon không no mạch thẳng hoặc nhánh chứa 2-12 nguyên tử cacbon. Nhóm "alkenyl" chứa ít nhất một liên kết đôi trong mạch. Các ví dụ về các nhóm alkenyl bao gồm etenyl, propenyl, n-butenyl, iso-butenyl, pentenyl, hoặc hexenyl.

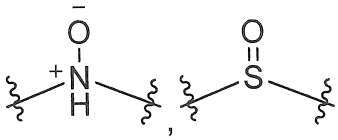
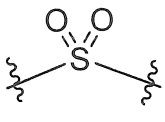
"Alkynyl" chỉ hydrocacbon không no mạch thẳng hoặc nhánh chứa 2-12 nguyên tử cacbon. Nhóm "alkynyl" chứa ít nhất một liên kết ba trong mạch. Các ví dụ về các nhóm alkenyl bao gồm etynyl, propargyl, n-butynyl, iso-butynyl, pentynyl, hoặc hexynyl.

Thuật ngữ "haloalkyl" như được sử dụng ở đây chỉ nhóm alkyl, như được định nghĩa ở đây, mà được thế bằng một hoặc nhiều halogen. Các ví dụ về các nhóm haloalkyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, triflometyl, diflometyl, pentafloetyl, triclometyl, v.v..

"Xycloalkyl" nghĩa là các vòng cacbon no một vòng hoặc hai vòng chứa 3-18 nguyên tử cacbon. Ví dụ về các nhóm xycloalkyl bao gồm, không giới hạn ở, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptanyl, xyclooctanyl, norboranyl, norborenyl, bixyclo[2,2,2]octanyl, bixyclo[1,1,1]pentyl, hoặc bixyclo[2,2,2]octenyl.

"Heteroxyclyl" hoặc "heteroxycloalkyl" nghĩa là gốc một vòng hoặc nhiều vòng của vòng có từ 3 đến 24 cạnh chứa cacbon và nguyên tử khác loại chứa một hoặc nhiều

nguyên tử vòng khác loại được chọn từ N, O, S, P, hoặc B và trong đó không có các điện tử π chuyển dời (tính thơm) được dùng chung giữa các nguyên tử khác loại hoặc cacbon vòng này. Các vòng heteroxyclyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, oxetanyl, azetadinyl, tetrahydrofuranyl, pyrrolidinyl, oxazolinyl, oxazolidinyl, thiazolinyl, thiazolidinyl, pyranyl, thiopyranyl, tetrahydropyranyl, dioxalinyl, piperidinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, thiomorpholinyl S-oxit, thiomorpholinyl S-dioxit, piperazinyl, azepinyl, oxepinyl, diazepinyl, tropanyl, và homotropanyl. Theo sáng chế, heteroxyclyl đề cập đến cấu trúc vòng không thơm no hoặc no một phần, trong đó có ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, O, hoặc S. Trong một số phương án, một hoặc nhiều nguyên tử khác loại trong heteroxyclyl có mặt ở trạng thái được oxy hóa

(ví dụ,  , , hoặc ).

"Spiroxycloalkyl" hoặc "spiroxyclyl" dùng để chỉ hệ vòng hai vòng cacbogenic có cả hai vòng được nối qua một nguyên tử duy nhất. Vòng này có thể khác nhau về kích cỡ và tính chất, hoặc giống nhau về kích cỡ và tính chất. Các ví dụ bao gồm spiropentan, spriohexan, spiroheptan, spirooctan, spirononan, hoặc spirodecan. Một hoặc cả hai vòng trên vòng spiro có thể được ngưng tụ với vòng cacbon, dị vòng, vòng thơm, hoặc dị vòng thơm khác. Một hoặc nhiều nguyên tử cacbon trên vòng spiro này có thể được thế bởi một nguyên tử khác loại (ví dụ, O, N, S, hoặc P). (C_5-C_{12}) spiroxycloalkyl là vòng spiro chứa từ 5 đến 12 nguyên tử cacbon. Một hoặc nhiều nguyên tử cacbon có thể được thế bởi nguyên tử khác loại.

Thuật ngữ "spiroheteroxycloalkyl" hoặc "spiroheteroxyclyl" được hiểu là vòng spiro, trong đó ít nhất một trong số các nguyên tử của một trong số các vòng này là nguyên tử khác loại. Trong một số phương án, ít nhất một trong số các nguyên tử của một trong số các vòng này là O, N, S, hoặc P.

Thuật ngữ "oxo" như được sử dụng ở đây chỉ nhóm "=O".

Thuật ngữ "solvat" chỉ phức hợp có hệ số tỷ lượng khác nhau được tạo ra bởi chất tan và dung môi. Các dung môi này, với mục đích của sáng chế, có thể không cản trở hoạt tính sinh học của chất tan. Các ví dụ về dung môi thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở nước, MeOH, EtOH, và AcOH. Các solvat trong đó nước là phân tử

dung môi thường được gọi là các hydrat. Các hydrat bao gồm các chế phẩm chứa nước với lượng tỷ lượng, cũng như là các chế phẩm chứa nước với lượng khác nhau.

Thuật ngữ "chất đồng phân" chỉ các hợp chất mà có thành phần và khối lượng phân tử giống nhau nhưng khác nhau về các tính chất vật lý và/hoặc hóa học. Sự khác nhau về cấu trúc có thể ở cấu tạo (các chất đồng phân hình học) hoặc ở khả năng quay mặt phẳng của ánh sáng phân cực (các chất đồng phân lập thể). Đối với các chất đồng phân lập thể, các hợp chất có Công thức I có thể có một hoặc nhiều nguyên tử bất đối và có thể tồn tại dưới dạng các raxemat, các hỗn hợp raxemic và các chất đồng phân đối quang hoặc các chất đồng phân không đối ảnh đơn lẻ. Thuật ngữ chất đồng phân lập thể cũng có thể bao gồm chất đồng phân cản quay mà sinh ra từ sự quay quanh một liên kết đơn bị cản trở, ví dụ, trong các hợp chất có gốc biphenyl được thế.

Sáng chế cũng bao gồm các dược phẩm chứa lượng hữu hiệu hợp chất được bộc lộ và chất mang dược dụng. “Các muối dược dụng” điển hình bao gồm, ví dụ, các muối tan trong nước và không tan trong nước, như các muối axetat, amsonat (4,4-diaminostilben-2,2-disulfonat), benzensulfonat, benzonat, bicarbonat, bisulfat, bitartrat, borat, bromua, butyrat, canxi, canxi edetat, camsylat, cacbonat, clorua, xitrat, clavulariat, dihydroclorua, edetat, edisylat, estolat, esylat, fiunarat, gluceptat, gluconat, glutamat, glycollylarsanilat, hexaflophosphat, hexylresorcinat, hydrabamin, hydrobromua, hydroclorua, hydroxynaphthoat, iodua, isothionat, lactat, lactobionat, laurat, magie, malat, maleat, mandelat, mesylat, metylbromua, metylnitrat, metylsulfat, mucat, napsylat, nitrat, muối N-metylglucamin amoni, 3-hydroxy-2-naphthoat, oleat, oxalat, palmitat, pamoat (1,1-methen-bis-2-hydroxy-3-naphthoat, einbonat), pantothenat, phosphat/diphosphat, picrat, polygalacturonat, propionat, p-toluensulfonat, salixylat, stearat, subaxetat, suxinat, sulfat, sulfosalixylat, suramat, tannat, tartrat, teoclat, tosylat, triethiodua, và valerat.

“Bệnh nhân" hoặc “đối tượng” là động vật có vú, ví dụ, người, chuột, chuột nhắt, chuột lang, chó, mèo, ngựa, lợn, hoặc động vật linh trưởng không phải người, như khỉ, vượn, khỉ đầu chó hoặc khỉ rezut (khỉ nâu).

"Lượng hữu hiệu" khi được sử dụng kết hợp với hợp chất là lượng hữu hiệu để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh ở đối tượng như được mô tả ở đây.

Thuật ngữ "chất mang", như được sử dụng trong bản mô tả này, bao gồm chất mang, tá dược, và chất pha loãng và là nguyên liệu, chế phẩm hoặc tá dược lỏng, như

chất độn dạng lỏng hoặc rắn, chất pha loãng, tá dược, dung môi hoặc nguyên liệu bao, tham gia vào việc mang hoặc vận chuyển dược chất từ một cơ quan, hoặc phần của cơ thể, đến cơ quan khác, hoặc phần khác của cơ thể của đối tượng.

Thuật ngữ "điều trị" liên quan đến đối tượng, chỉ sự cải thiện ít nhất một triệu chứng của rối loạn ở đối tượng. Điều trị bao gồm chữa khỏi, cải thiện, hoặc làm thuyên giảm ít nhất một phần rối loạn này.

Thuật ngữ "rối loạn" được sử dụng trong bản mô tả này nghĩa là, và được sử dụng thay thế được với, các thuật ngữ bệnh, tình trạng bệnh, hoặc ốm, trừ khi có chỉ dẫn khác.

Thuật ngữ "sử dụng", "đang sử dụng", hoặc "việc sử dụng" như được sử dụng trong sáng chế này chỉ việc sử dụng trực tiếp hợp chất được bộc lộ hoặc muối dược dụng của hợp chất được bộc lộ này hoặc chế phẩm cho đối tượng, hoặc việc sử dụng dẫn xuất tiền dược chất hoặc chất tương tự của hợp chất hoặc muối dược dụng của hợp chất hoặc chế phẩm cho đối tượng, mà có thể tạo thành lượng tương đương của hoạt chất trong cơ thể đối tượng.

Thuật ngữ "tiền dược chất", như được sử dụng trong bản mô tả này, nghĩa là hợp chất mà có thể chuyển hóa in vivo bằng các cách thức chuyển hóa (ví dụ, bằng phản ứng thủy phân) thành hợp chất được bộc lộ.

Trong một phương án, X_1 là N hoặc C(R_5). Trong một phương án, X_1 là N. Trong một phương án, X_1 là C(R_5). Trong một phương án, X_2 là N. Trong một phương án, X_2 là C(R_5). Trong một phương án, X_3 là N. Trong một phương án, X_3 là C(R_5).

Trong một phương án, A_1 là liên kết, -C(R_8)(R_9)-, -O-, -NR_8-, -S-, -S(O)-, hoặc -SO_2-.

Trong một phương án, A_2 và Y độc lập trong mỗi trường hợp là -C(R_8)(R_9)-, -O-, -NR_8-, hoặc -SO_2-.

Trong một phương án, A_1 là -C(R_8)(R_9)-, -O-, -NR_8-, -S-, -S(O)-, hoặc -SO_2-. Trong một phương án, A_1 là liên kết. Trong một phương án, A_1 là -C(R_8)(R_9)- hoặc -O-. Trong một phương án, A_1 là -C(R_8)(R_9)-. Trong một phương án, A_1 là -O-. Trong một phương án, A_1 là -NR_8-. Trong một phương án, A_1 là -S-. Trong một phương án, A_1 là-S(O)-. Trong một phương án, A_1 là-SO_2-.

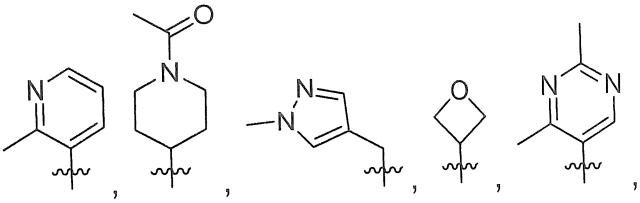
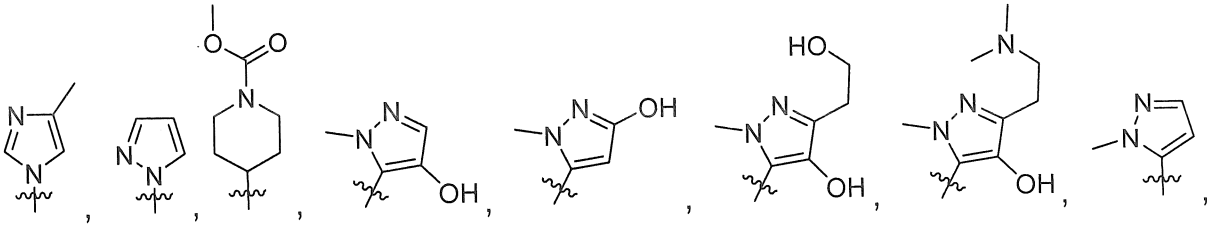
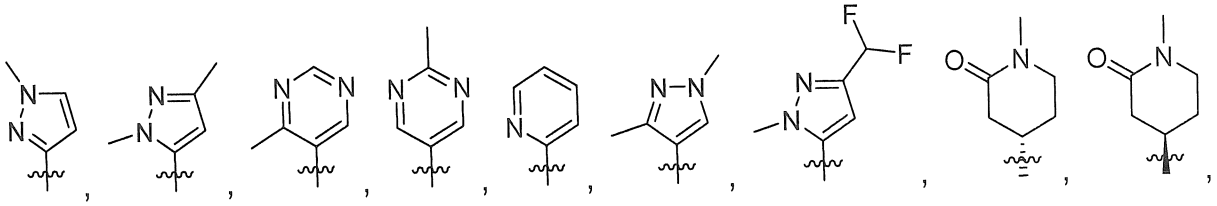
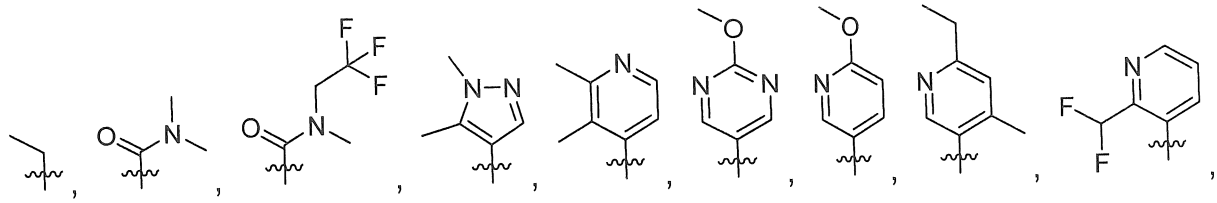
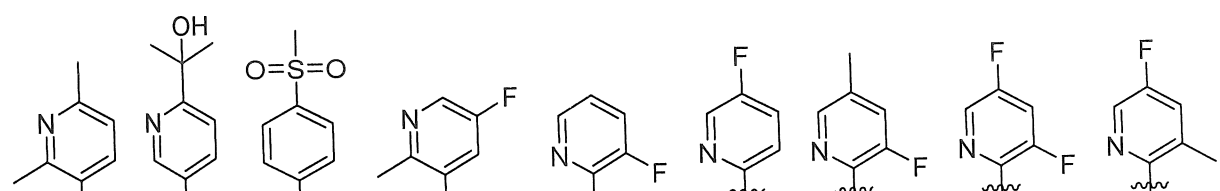
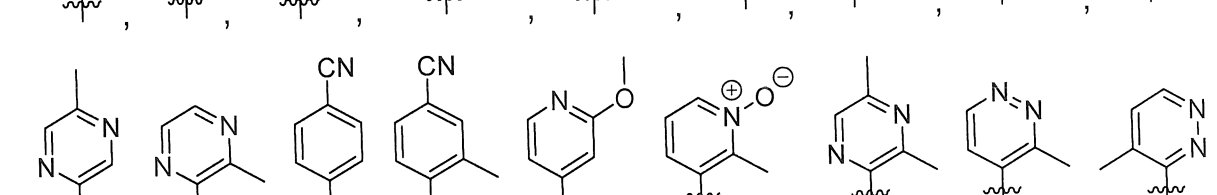
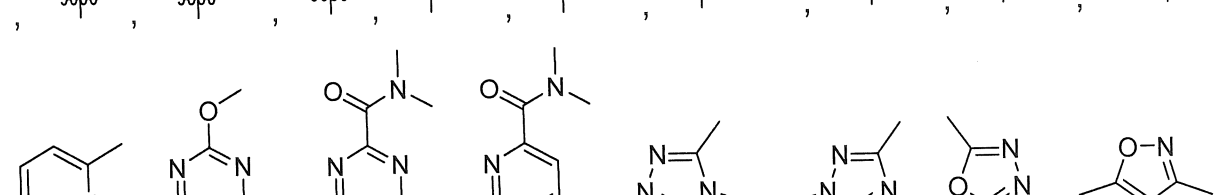
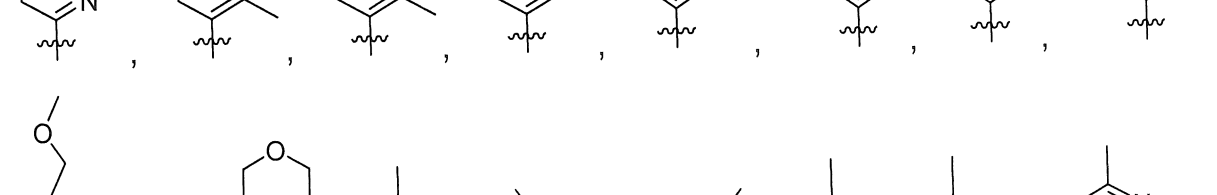
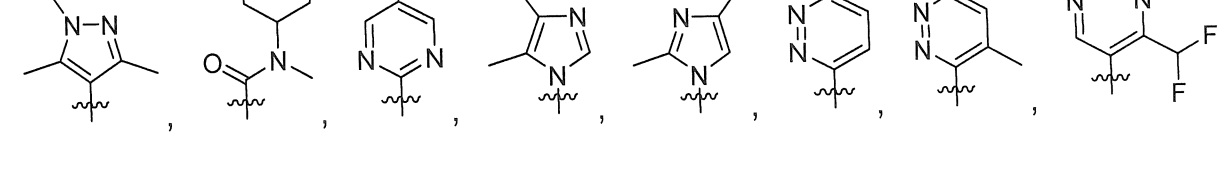
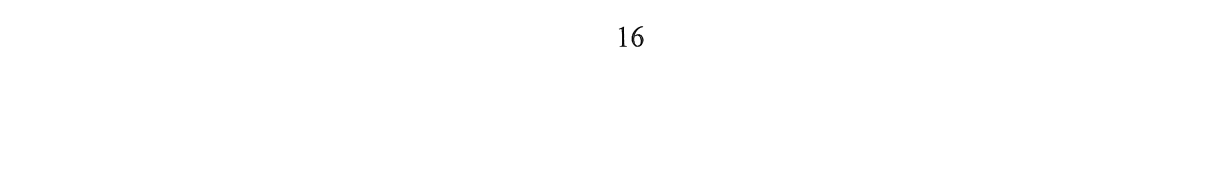
Trong một phương án, A_2 là-C(R_8)(R_9)-, -O-, -NR_8-, hoặc -SO_2-. Trong một phương án, A_2 là -C(R_8)(R_9)- hoặc -O-. Trong một phương án, A_2 là -C(R_8)(R_9)-. Trong

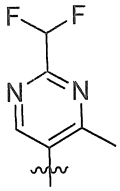
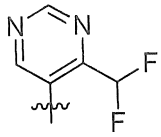
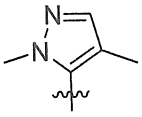
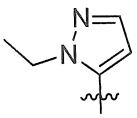
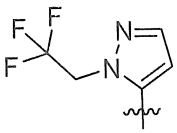
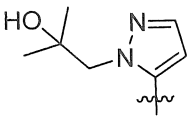
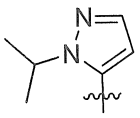
một phương án, A_2 là -O-. Trong một phương án, A_2 là -NR_8-. Trong một phương án, A_2 là -S-. Trong một phương án, A_2 là-S(O)-. Trong một phương án, A_2 là-SO_2-.

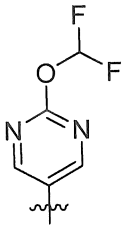
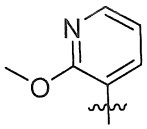
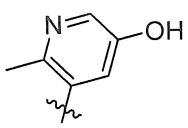
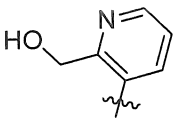
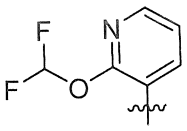
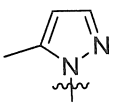
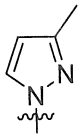
Trong một phương án, Y là -$C(R_8)(R_9)$-, -O-, -NR_8-, hoặc -SO_2-. Trong một phương án, Y là -$C(R_8)(R_9)$- hoặc -O-. Trong một phương án, Y là -$C(R_8)(R_9)$-. Trong một phương án, Y là -O-. Trong một phương án, Y là -NR_8-. Trong một phương án, Y là -S-. Trong một phương án, Y là -S(O)-. Trong một phương án, Y là -SO_2-.

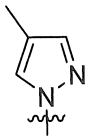
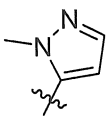
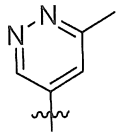
Trong một phương án, R_1 là H, halogen, -NR_8R_9, -$P(O)(OR_8)(OR_9)$, -$C(O)R_8$, -$C(O)NR_8R_9$, -CN, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_{10} xycloalkyl, C_5-C_8 xycloalkenyl, C_3-C_8 spiroxycloalkyl, spiroheteroxyclyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl. Trong một phương án, R_1 là H. Trong một phương án, R_1 là -NR_8R_9. Trong một phương án, R_1 là -$P(OR_8)(OR_9)$. Trong một phương án, R_1 là -$C(O)R_8$. Trong một phương án, R_1 là -$C(O)NR_8R_9$. Trong một phương án, R_1 là -CN. Trong một phương án, R_1 là C_1-C_6 alkyl. Trong một phương án, R_1 là C_1-C_6 alkoxy. Trong một phương án, R_1 là C_2-C_6 alkenyl. Trong một phương án, R_1 là C_2-C_6 alkynyl. Trong một phương án, R_1 là C_3-C_{10} xycloalkyl. Trong một phương án, R_1 là C_5-C_8 xycloalkenyl. Trong một phương án, R_1 là C_3-C_8 spiroxycloalkyl. Trong một phương án, R_1 là spiroheteroxyclyl. Trong một phương án, R_1 là heteroxyclyl. Trong một phương án, R_1 là aryl. Trong một phương án, R_1 là heteroaryl.

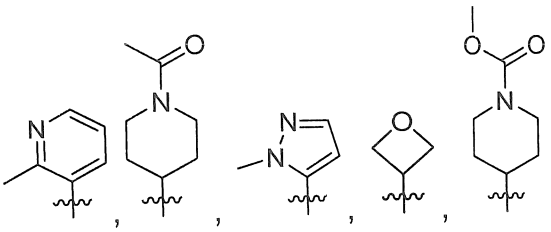
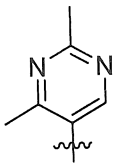
Trong một phương án, R_1 là C_1-C_6 alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6. Trong một phương án, R_1 là C_1-C_6 alkoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6. Trong một phương án, R_1 là C_2-C_6 alkenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6. Trong một phương án, R_1 là C_2-C_6 alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6. Trong một phương án, R_1 là C_3-C_{10} xycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6. Trong một phương án, R_1 là C_5-C_8 xycloalkenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6. Trong một phương án, R_1 là C_3-C_8 spiroxycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6. Trong một phương án, R_1 là spiroheteroxyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6. Trong một phương án, R_1 là heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6. Trong một phương án, R_1 là aryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6. Trong một phương án, R_1 là heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6.

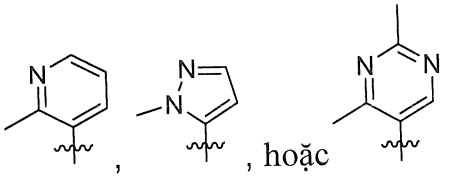
Trong một phương án khác, R_1 là  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , 

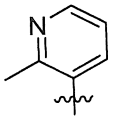
 ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,

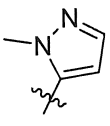
 ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,

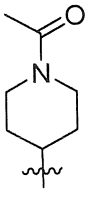
 ,  , hoặc  .

Trong một phương án khác, R_1 là  , hoặc 

Trong một phương án khác, R_1 là  , hoặc

Trong một phương án khác, R_1 là  .

Trong một phương án khác, R_1 là  .

Trong một phương án khác, R_1 là  .

Trong một phương án, R_2 độc lập trong mỗi trường hợp là H, halogen, -OH, -NH_2, -CN, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, hoặc C_2-C_6 alkynyl. Trong một phương án, R_2 là H. Trong một phương án, R_2 là halogen. Trong một phương án, R_2 là -OH. Trong một phương án, R_2 là -NH_2. Trong một phương án, R_2 là -CN. Trong một phương án, R_2 là C_1-C_6 alkyl. Trong một phương án, R_2 là C_1-C_6 alkoxy. Trong một phương án, R_2 là C_2-C_6 alkenyl. Trong một phương án, R_2 là C_2-C_6 alkynyl.

Trong một phương án, R_2 là C_1-C_6 alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7. Trong một phương án, R_2 là C_1-C_6 alkoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7. Trong một phương án, R_2 là C_2-C_6 alkenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7. Trong một phương án, R_2 là C_2-C_6 alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7.

Trong một phương án, R_3 độc lập trong mỗi trường hợp là H, halogen, -OH, -NH_2, -CN, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, hoặc C_2-C_6 alkynyl. Trong một phương án, R_3 là H. Trong một phương án, R_3 là halogen. Trong một phương án, R_3 là -OH. Trong một phương án, R_3 là -NH_2. Trong một phương án, R_3 là -CN. Trong một phương án, R_3 là C_1-C_6 alkyl. Trong một phương án, R_3 là C_1-C_6 alkoxy. Trong một phương án, R_3 là C_2-C_6 alkenyl. Trong một phương án, R_3 là C_2-C_6 alkynyl.

Trong một phương án, R_3 là C_1-C_6 alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7. Trong một phương án, R_3 là C_1-C_6 alkoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7. Trong một phương án, R_3 là C_2-C_6 alkenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7. Trong một phương án, R_3 là C_2-C_6 alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7.

Trong một phương án, R_4 độc lập trong mỗi trường hợp là H, halogen, -OH, -NH_2, -CN, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, hoặc C_2-C_6 alkynyl. Trong một phương án, R_4 là H. Trong một phương án, R_4 là halogen. Trong một phương án, R_4 là -OH. Trong một phương án, R_4 là -NH_2. Trong một phương án, R_4 là -CN. Trong một phương án, R_4 là C_1-C_6 alkyl. Trong một phương án, R_4 là C_1-C_6 alkoxy. Trong một phương án, R_4 là C_2-C_6 alkenyl. Trong một phương án, R_4 là C_2-C_6 alkynyl.

Trong một phương án, R_4 là C_1-C_6 alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7. Trong một phương án, R_4 là C_1-C_6 alkoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7. Trong một phương án, R_4 là C_2-C_6 alkenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7. Trong một phương án, R_4 là C_2-C_6 alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7.

Trong một phương án, R_4 và R_9 có thể tạo thành C_3-C_{10} xycloalkyl, C_5-C_8 xycloalkenyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl. Trong một phương án, R_4 và R_9 có

thể tạo thành C_3-C_{10} xycloalkyl, C_5-C_8 xycloalkenyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó xycloalkyl, xycloalkenyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}.

Trong một phương án, R_4 và R_9 có thể tạo thành C_3-C_{10} xycloalkyl. Trong một phương án, R_4 và R_9 có thể tạo thành C_5-C_8 xycloalkenyl. Trong một phương án, R_4 và R_9 có thể tạo thành heteroxyclyl. Trong một phương án, R_4 và R_9 có thể tạo thành aryl. Trong một phương án, R_4 và R_9 có thể tạo thành heteroaryl.

Trong một phương án, R_4 và R_9 có thể tạo thành C_3-C_{10} xycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}. Trong một phương án, R_4 và R_9 có thể tạo thành C_5-C_8 xycloalkenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}. Trong một phương án, R_4 và R_9 có thể tạo thành heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}. Trong một phương án, R_4 và R_9 có thể tạo thành aryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}. Trong một phương án, R_4 và R_9 có thể tạo thành heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}.

Trong một phương án, R_5 là H, halogen, -CN, -OR_8, -NR_8R_9, -$C(O)R_8$, -$C(O)OR_8$, -$C(O)NR_8R_9$, -$NR_8C(O)R_9$, -$S(O)R_8$, -$S(O)_2R_8$, -$NR_8S(O)_2R_9$, -$S(O)_2NR_8R_9$, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_{10} xycloalkyl, C_5-C_8 xycloalkenyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7.

Trong một phương án, R_5 là H, halogen, -CN, -OR_8, -NR_8R_9, -$C(O)R_8$, -$C(O)OR_8$, -$C(O)NR_8R_9$, -$NR_8C(O)R_9$, -$S(O)R_8$, -$S(O)_2R_8$, -$NR_8S(O)_2R_9$, -$S(O)_2NR_8R_9$, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_{10} xycloalkyl, C_5-C_8 xycloalkenyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl. Trong một phương án, R_5 là H. Trong một phương án, R_5 là halogen. Trong một phương án, R_5 là CN. Trong một phương án, R_5 là -OR_8. Trong một phương án, R_5 là -NR_8R_9. Trong một phương án, R_5 là -$C(O)R_8$. Trong một phương án, R_5 là -$C(O)OR_8$. Trong một phương án, R_5 là -$C(O)NR_8R_9$. Trong một phương án, R_5 là -$NR_8C(O)R_9$. Trong một phương án, R_5 là -$S(O)R_8$. Trong một phương án, R_5 là -$S(O)_2R_8$. Trong một phương án, R_5 là -$NR_8S(O)_2R_9$. Trong một phương án, R_5 là -$S(O)_2NR_8R_9$. Trong một phương án, R_5 là C_1-C_6 alkyl. Trong một phương án, R_5 is C_1-C_6 haloalkyl. Trong một phương án, R_5 là C_2-C_6 alkenyl. Trong một phương án, R_5 là C_2-C_6 alkynyl. Trong một phương án, R_5 là C_3-

C_{10} xycloalkyl. Trong một phương án, R_5 là C_5-C_8 xycloalkenyl. Trong một phương án, R_5 là heteroxyclyl. Trong một phương án, R_5 là aryl. Trong một phương án, R_5 là heteroaryl.

Trong một phương án, R_5 là C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl, C_2-C_6 alkenyl, hoặc C_2-C_6 alkynyl.

Trong một phương án, R_5 là C_1-C_6 alkyl. Trong một phương án, R_5 là metyl. Trong một phương án, R_5 là etyl. Trong một phương án, R_5 là propyl. Trong một phương án, R_5 là butyl. Trong một phương án, R_5 là pentyl. Trong một phương án, R_5 là hexyl.

Trong một phương án, R_5 là C_1-C_6 alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7. Trong một phương án, R_5 là metyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7. Trong một phương án, R_5 là etyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7. Trong một phương án, R_5 là propyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7. Trong một phương án, R_5 là butyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7. Trong một phương án, R_5 là pentyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7. Trong một phương án, R_5 là hexyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7.

Trong một phương án, R_5 là C_1-C_6 haloalkyl. Trong một phương án, R_5 là halometyl. Trong một phương án, R_5 là haloetyl. Trong một phương án, R_5 là halopropyl. Trong một phương án, R_5 là halobutyl. Trong một phương án, R_5 là halopentyl. Trong một phương án, R_5 là halohexyl.

Trong một phương án, R_5 là C_2-C_6 alkenyl. Trong một phương án, R_5 là C_2-C_6 alkynyl.

Trong một phương án, R_5 là C_2-C_6 alkenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7. Trong một phương án, R_5 là C_2-C_6 alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7.

Trong một phương án, R_5 là C_3-C_{10} xycloalkyl hoặc C_5-C_8 xycloalkenyl.

Trong một phương án, R_5 là C_3-C_{10} xycloalkyl hoặc C_5-C_8 xycloalkenyl, trong đó the xycloalkyl hoặc xycloalkenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7.

Trong một phương án, R_5 là C_3-C_{10} xycloalkyl. Trong một phương án, R_5 là C_3-C_{10} xycloalkyl một vòng. Trong một phương án, R_5 là C_3-C_{10} xycloalkyl hai vòng. Trong một phương án, R_5 là C_3-C_{10} xycloalkyl đa vòng.

Trong một phương án, R_5 là C_3-C_{10} xycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7. Trong một phương án, R_5 là C_3-C_{10} xycloalkyl một vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7. Trong một phương án, R_5 là C_3-C_{10} xycloalkyl hai vòng tùy ý được

thế bằng một hoặc nhiều R_7. Trong một phương án, R_5 là C_3-C_{10} xycloalkyl đa vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7.

Trong một phương án, R_5 là C_5-C_8 xycloalkenyl. Trong một phương án, R_5 là heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl. Trong một phương án, R_5 là heteroxyclyl. Trong một phương án, R_5 là aryl. Trong một phương án, R_5 là phenyl.

Trong một phương án, R_5 là C_5-C_8 xycloalkenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7. Trong một phương án, R_5 là heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7. Trong một phương án, R_5 là heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7. Trong một phương án, R_5 là aryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7. Trong một phương án, R_5 là phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7.

Trong một phương án, R_5 là heteroaryl. Trong một phương án, R_5 là pyridin. Trong một phương án, R_5 là imidazolyl. Trong một phương án, R_5 là pyrazolyl. Trong một phương án, R_5 là pyrimidinyl.

Trong một phương án, R_5 là heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7. Trong một phương án, R_5 là pyridin tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7. Trong một phương án, R_5 là imidazolyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7. Trong một phương án, R_5 là pyrazolyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7. Trong một phương án, R_5 là pyrimidinyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7.

Trong một phương án, R_5 là $-CF_3$. Trong một phương án, R_5 là $-CHF_2$. Trong một phương án, R_5 là $-CH_2F$.

Trong một phương án, R_6 độc lập trong mỗi trường hợp là oxo, halogen, -CN, OH, $-NR_8R_9$, $-OR_8$, $-C(O)R_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_8R_9$, $-NR_8C(O)R_9$, $-S(O)R_8$, $-S(O)_2R_8$, $-NR_8S(O)_2R_9$, $-S(O)_2NR_8R_9$, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_8 xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl. Trong một phương án, R_6 là oxo. Trong một phương án, R_6 là halogen. Trong một phương án, R_6 là CN. Trong một phương án, R_6 là OH. Trong một phương án, R_6 là $-NR_8R_9$. Trong một phương án, R_6 là $-OR_8$. Trong một phương án, R_6 là $-NR_8R_9$. Trong một phương án, R_6 là $-C(O)R_8$. Trong một phương án, R_6 là $-C(O)OR_8$. Trong một phương án, R_6 là $-C(O)NR_8R_9$. Trong một phương án, R_6 là $-NR_8C(O)R_9$. Trong một phương án, R_6 là $-S(O)R_8$. Trong một phương án, R_6 là $-S(O)_2R_8$. Trong một phương án, R_6 là $-NR_8S(O)_2R_9$. Trong một phương án, R_6 là $-S(O)_2NR_8R_9$. Trong một phương án, R_6 là C_1-C_6 alkyl. Trong một phương án, R_6 là

C_1-C_6 haloalkyl. Trong một phương án, R_6 là C_2-C_6 alkenyl. Trong một phương án, R_6 là C_2-C_6 alkynyl. Trong một phương án, R_6 là C_3-C_{10} xycloalkyl. Trong một phương án, R_6 là C_5-C_8 xycloalkenyl. Trong một phương án, R_6 là heteroxyclyl. Trong một phương án, R_6 là aryl. Trong một phương án, R_6 là heteroaryl.

Trong một phương án, R_6 là C_1-C_6 alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}. Trong một phương án, R_6 là C_1-C_6 haloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}. Trong một phương án, R_6 là C_2-C_6 alkenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}. Trong một phương án, R_6 là C_2-C_6 alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}. Trong một phương án, R_6 là C_3-C_{10} xycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}. Trong một phương án, R_6 là C_5-C_8 xycloalkenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}. Trong một phương án, R_6 là heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}. Trong một phương án, R_6 là aryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}. Trong một phương án, R_6 là heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}.

Trong một phương án khác, hai R_6 có thể kết hợp để tạo thành C_3-C_{10} xycloalkyl, C_5-C_8 xycloalkenyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl. Trong một phương án khác, hai R_6 có thể kết hợp để tạo thành C_3-C_{10} xycloalkyl. Trong một phương án khác, hai R_6 có thể kết hợp để tạo thành C_5-C_8 xycloalkenyl. Trong một phương án khác, hai R_6 có thể kết hợp để tạo thành heteroaryl. Trong một phương án khác, hai R_6 có thể kết hợp để tạo thành heteroxyclyl. Trong một phương án khác, hai R_6 có thể kết hợp để tạo thành aryl. Trong một phương án khác, hai R_6 có thể kết hợp để tạo thành C_3-C_{10} xycloalkyl, trong đó xycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}. Trong một phương án khác, hai R_6 có thể kết hợp để tạo thành C_5-C_8 xycloalkenyl, trong đó xycloalkenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}. Trong một phương án khác, hai R_6 có thể kết hợp để tạo thành heteroaryl, trong đó heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}. Trong một phương án khác, hai R_6 có thể kết hợp để tạo thành heteroxyclyl, trong đó heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}. Trong một phương án khác, hai R_6 có thể kết hợp để tạo thành aryl trong đó aryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}.

Trong một phương án, R_7 độc lập trong mỗi trường hợp là oxo, halogen, -CN, -OR_8, -$C(O)R_8$, -$C(O)OR_8$, -$C(O)NR_8R_9$, -$NR_8C(O)R_9$, -$S(O)R_8$, -$S(O)_2R_8$, -$NR_8S(O)_2R_9$, -$S(O)_2NR_8R_9$, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_8 xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl.

Trong một phương án, R_7 độc lập trong mỗi trường hợp là oxo, halogen, hoặc -CN. Trong một phương án, R_7 là oxo. Trong một phương án, R_7 là halogen. Trong một phương án, R_7 là F, Cl, Br, hoặc I. Trong một phương án, R_7 là F hoặc Cl. Trong một phương án, R_7 là F. Trong một phương án, R_7 là Cl. Trong một phương án, R_7 là -CN.

Trong một phương án, R_7 độc lập trong mỗi trường hợp là $-OR_8$, $-C(O)R_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_8R_9$, $-NR_8C(O)R_9$, $-S(O)R_8$, $-S(O)_2R_8$, $-NR_8S(O)_2R_9$, hoặc $-S(O)_2NR_8R_9$. Trong một phương án, R_7 là $-OR_8$. Trong một phương án, R_7 là $-C(O)R_8$. Trong một phương án, R_7 là $-C(O)OR_8$. Trong một phương án, R_7 là $-C(O)NR_8R_9$. Trong một phương án, R_7 là $-NR_8C(O)R_9$. Trong một phương án, R_7 là $-S(O)R_8$. Trong một phương án, R_7 là $-S(O)_2R_8$. Trong một phương án, R_7 là $-NR_8S(O)_2R_9$. Trong một phương án, R_7 là $-S(O)_2NR_8R_9$.

Trong một phương án, R_7 độc lập trong mỗi trường hợp là C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl, C_2-C_6 alkenyl, hoặc C_2-C_6 alkynyl.

Trong một phương án, R_7 là C_1-C_6 alkyl. Trong một phương án, R_7 là metyl. Trong một phương án, R_7 là etyl. Trong một phương án, R_7 là propyl. Trong một phương án, R_7 là butyl. Trong một phương án, R_7 là pentyl. Trong một phương án, R_7 là hexyl.

Trong một phương án, R_7 là C_1-C_6 haloalkyl. Trong một phương án, R_7 là halometyl. Trong một phương án, R_7 là haloetyl. Trong một phương án, R_7 là halopropyl. Trong một phương án, R_7 là halobutyl. Trong một phương án, R_7 là halopentyl. Trong một phương án, R_7 là halohexyl.

Trong một phương án, R_7 là C_2-C_6 alkenyl. Trong một phương án, R_7 là C_2-C_6 alkynyl.

Trong một phương án, R_7 độc lập trong mỗi trường hợp là C_3-C_8 xycloalkyl hoặc heteroxyclyl. Trong một phương án, R_7 là C_3-C_8 xycloalkyl. Trong một phương án, R_7 là heteroxyclyl.

Trong một phương án, R_7 độc lập trong mỗi trường hợp là aryl hoặc heteroaryl. Trong một phương án, R_7 là aryl. Trong một phương án, R_7 là heteroaryl.

Trong một phương án, R_8 độc lập trong mỗi trường hợp là H, OH, halogen, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_8 xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó mỗi alkyl, alkoxy, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}.

Trong một phương án, R_9 độc lập trong mỗi trường hợp là H, halogen, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_8 xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó mỗi alkyl, alkoxy, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}.

Trong một phương án, R_8 và R_9 độc lập trong mỗi trường hợp là H, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_1-C_6 haloalkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_8 xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl.

Trong một phương án, R_8 và R_9 độc lập trong mỗi trường hợp là H.

Trong một phương án, R_8 và R_9 độc lập trong mỗi trường hợp là C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_8 xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl.

Trong một phương án, R_8 và R_9 độc lập trong mỗi trường hợp là C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_8 xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó mỗi alkyl, alkoxy, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}.

Trong một phương án, R_8 độc lập trong mỗi trường hợp là H, halogen, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_8 xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó mỗi alkyl, alkoxy, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}.

Trong một phương án, R_8 độc lập trong mỗi trường hợp là H, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_8 xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl.

Trong một phương án, R_8 là H.

Trong một phương án, R_8 là halogen.

Trong một phương án, R_8 độc lập trong mỗi trường hợp là C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_8 xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl.

Trong một phương án, R_8 độc lập trong mỗi trường hợp là C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_8 xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó mỗi alkyl, alkoxy, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}.

Trong một phương án, R_8 độc lập trong mỗi trường hợp là C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl hoặc C_2-C_6 alkynyl.

Trong một phương án, R_8 độc lập trong mỗi trường hợp là C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl hoặc C_2-C_6 alkynyl, trong đó mỗi alkyl, alkoxy, alkenyl hoặc alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}.

Trong một phương án, R_8 là C_1-C_6 alkyl. Trong một phương án, R_8 là metyl. Trong một phương án, R_8 là etyl. Trong một phương án, R_8 là propyl. Trong một phương án, R_8 là butyl. Trong một phương án, R_8 là pentyl. Trong một phương án, R_8 là hexyl.

Trong một phương án, R_8 là C_1-C_6 alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}. Trong một phương án, R_8 là metyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}. Trong một phương án, R_8 là etyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}. Trong một phương án, R_8 là propyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}. Trong một phương án, R_8 là butyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}. Trong một phương án, R_8 là pentyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}. Trong một phương án, R_8 là hexyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}.

Trong một phương án, R_8 là C_1-C_6 alkoxy. Trong một phương án, R_8 là metoxy. Trong một phương án, R_8 là etoxy. Trong một phương án, R_8 là propoxy. Trong một phương án, R_8 là butoxy. Trong một phương án, R_8 là pentoxy. Trong một phương án, R_8 là hexoxy.

Trong một phương án, R_8 là C_1-C_6 alkoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}. Trong một phương án, R_8 là metoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}. Trong một phương án, R_8 là etoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}. Trong một phương án, R_8 là propoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}. Trong một phương án, R_8 là butoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}. Trong một phương án, R_8 là pentoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}. Trong một phương án, R_8 là hexoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}.

Trong một phương án, R_8 là C_2-C_6 alkenyl. Trong một phương án, R_8 là C_2-C_6 alkynyl.

Trong một phương án, R_8 là C_2-C_6 alkenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}. Trong một phương án, R_8 là C_2-C_6 alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}.

Trong một phương án, R_8 độc lập trong mỗi trường hợp là C_3-C_8 xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl.

Trong một phương án, R_8 độc lập trong mỗi trường hợp là C_3-C_8 xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó mỗi C_3-C_8 xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}.

Trong một phương án, R_8 là C_3-C_8 xycloalkyl. Trong một phương án, R_8 là heteroxyclyl. Trong một phương án, R_8 là aryl. Trong một phương án, R_8 là heteroaryl.

Trong một phương án, R_8 là C_3-C_8 xycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}. Trong một phương án, R_8 là heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}. Trong một phương án, R_8 là aryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}. Trong một phương án, R_8 là heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}.

Trong một phương án, R_9 độc lập trong mỗi trường hợp là H, halogen, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_8 xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó mỗi alkyl, alkoxy, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}.

Trong một phương án, R_9 độc lập trong mỗi trường hợp là H, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_8 xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl.

Trong một phương án, R_9 là H.

Trong một phương án, R_9 là halogen.

Trong một phương án, R_9 độc lập trong mỗi trường hợp là C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_8 xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl.

Trong một phương án, R_9 độc lập trong mỗi trường hợp là C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_8 xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó mỗi alkyl, alkoxy, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}.

Trong một phương án, R_9 độc lập trong mỗi trường hợp là C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl hoặc C_2-C_6 alkynyl.

Trong một phương án, R_9 độc lập trong mỗi trường hợp là C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl hoặc C_2-C_6 alkynyl, trong đó mỗi alkyl, alkoxy, alkenyl, hoặc alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}.

Trong một phương án, R_9 là C_1-C_6 alkyl. Trong một phương án, R_9 là metyl. Trong một phương án, R_9 là etyl. Trong một phương án, R_9 là propyl. Trong một phương án, R_9 là butyl. Trong một phương án, R_9 là pentyl. Trong một phương án, R_9 là hexyl.

Trong một phương án, R_9 là C_1-C_6 alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}. Trong một phương án, R_9 là metyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}. Trong một phương án, R_9 là etyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}. Trong một phương án, R_9 là propyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}. Trong một phương án, R_9 là butyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}. Trong một phương án, R_9 là pentyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}. Trong một phương án, R_9 là hexyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}.

Trong một phương án, R_9 là C_1-C_6 alkoxy. Trong một phương án, R_9 là metoxy. Trong một phương án, R_9 là etoxy. Trong một phương án, R_9 là propoxy. Trong một phương án, R_9 là butoxy. Trong một phương án, R_9 là pentoxy. Trong một phương án, R_9 là hexoxy.

Trong một phương án, R_9 là C_1-C_6 alkoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}. Trong một phương án, R_9 là metoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}. Trong một phương án, R_9 là etoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}. Trong một phương án, R_9 là propoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}. Trong một phương án, R_9 là butoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}. Trong một phương án, R_9 là pentoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}. Trong một phương án, R_9 là hexoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}.

Trong một phương án, R_9 là C_2-C_6 alkenyl. Trong một phương án, R_9 là C_2-C_6 alkynyl.

Trong một phương án, R_9 là C_2-C_6 alkenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}. Trong một phương án, R_9 là C_2-C_6 alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}.

Trong một phương án, R_9 độc lập trong mỗi trường hợp là C_3-C_8 xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl.

Trong một phương án, R_9 độc lập trong mỗi trường hợp là C_3-C_8 xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó mỗi xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}.

Trong một phương án, R_9 là C_3-C_8 xycloalkyl. Trong một phương án, R_9 là heteroxyclyl. Trong một phương án, R_9 là aryl. Trong một phương án, R_9 là heteroaryl.

Trong một phương án, R_9 là C_3-C_8 xycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}. Trong một phương án, R_9 là heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}. Trong một phương án, R_9 là aryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}. Trong một phương án, R_9 là heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}.

Trong một phương án, R_8 và R_9 khi kết hợp với nhau tạo thành C_3-C_6 xycloalkyl hoặc dị vòng, trong đó xycloalkyl hoặc dị vòng tùy ý được thế bằng R_{10}.

Trong một phương án, R_8 và R_9 khi kết hợp với nhau tạo thành C_3-C_6 xycloalkyl, trong đó xycloalkyl tùy ý được thế bằng R_{10}. Trong một phương án, R_8 và R_9 khi kết hợp với nhau tạo thành C_3-C_6 xycloalkyl. Trong một phương án, R_8 và R_9 khi kết hợp với nhau tạo thành xyclopropyl, trong đó xyclopropyl tùy ý được thế bằng R_{10}. Trong một phương án, R_8 và R_9 khi kết hợp với nhau tạo thành xyclopropyl.

Trong một phương án, R_8 và R_9 khi kết hợp với nhau tạo thành dị vòng, trong đó dị vòng tùy ý được thế bằng R_{10}. Trong một phương án, R_8 và R_9 khi kết hợp với nhau tạo thành dị vòng 4 cạnh tùy ý được thế bằng R_{10}. Trong một phương án, R_8 và R_9 khi kết hợp với nhau tạo thành azetidinyl tùy ý được thế bằng R_{10}. Trong một phương án, R_8 và R_9 khi kết hợp với nhau tạo thành oxetanyl tùy ý được thế bằng R_{10}.

Trong một phương án, R_{10} độc lập trong mỗi trường hợp là oxo, halogen, -CN, -OR_{11}, -$C(O)R_{11}$, -$C(O)OR_{11}$, -$C(O)NR_{11}R_{12}$, -$NR_{11}C(O)R_{12}$, -$S(O)R_{11}$, -$S(O)_2R_{11}$, -$NR_{11}S(O)_2R_{12}$, -$S(O)_2NR_{11}R_{12}$, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_8 xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl.

Trong một phương án, R_{10} độc lập trong mỗi trường hợp là oxo, halogen, -CN, -OR_{11}, -$C(O)R_{11}$, -$C(O)OR_{11}$, -$C(O)NR_{11}R_{12}$, -$NR_{11}R_{12}$, -$NR_{11}C(O)R_{12}$, -$S(O)R_{11}$, -$S(O)_2R_{11}$, -$NR_{11}S(O)_2R_{12}$, -$S(O)_2NR_{11}R_{12}$, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_8 xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl.

Trong một phương án, R_{10} độc lập trong mỗi trường hợp là oxo, halogen, hoặc -CN. Trong một phương án, R_{10} là oxo. Trong một phương án, R_{10} là halogen. Trong một phương án, R_{10} là F, Cl, Br, hoặc I. Trong một phương án, R_{10} là F hoặc Cl. Trong một phương án, R_{10} là F. Trong một phương án, R_{10} là Cl. Trong một phương án, R_{10} là -CN.

Trong một phương án, R_{10} độc lập trong mỗi trường hợp là -OR_{11}, -$C(O)R_{11}$, -$C(O)OR_{11}$, -$C(O)NR_{11}R_{12}$, -$NR_{11}C(O)R_{12}$, -$S(O)R_{11}$, -$S(O)_2R_{11}$, -$NR_{11}S(O)_2R_{12}$, hoặc -$S(O)_2NR_{11}R_{12}$. Trong một phương án, R_{10} là -OR_{11}. Trong một phương án, R_{10} là -$C(O)R_{11}$. Trong một phương án, R_{10} là -$C(O)OR_{11}$. Trong một phương án, R_{10} là -

$C(O)NR_{11}R_{12}$. Trong một phương án, R_{10} là $-NR_{11}C(O)R_2$. Trong một phương án, R_{10} là $-S(O)R_{11}$. Trong một phương án, R_{10} là $-S(O)_2R_{11}$. Trong một phương án, R_{10} là $-NR_{11}S(O)_2R_{12}$. Trong một phương án, R_{10} là $-S(O)_2NR_{11}R_{12}$.

Trong một phương án, R_{10} độc lập trong mỗi trường hợp là C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl, C_2-C_6 alkenyl, hoặc C_2-C_6 alkynyl.

Trong một phương án, R_{10} là C_1-C_6 alkyl. Trong một phương án, R_{10} là metyl. Trong một phương án, R_{10} là etyl. Trong một phương án, R_{10} là propyl. Trong một phương án, R_{10} là butyl. Trong một phương án, R_{10} là pentyl. Trong một phương án, R_{10} là hexyl.

Trong một phương án, R_{10} là C_1-C_6 haloalkyl. Trong một phương án, R_{10} là halometyl. Trong một phương án, R_{10} là haloetyl. Trong một phương án, R_{10} là halopropyl. Trong một phương án, R_{10} là halobutyl. Trong một phương án, R_{10} là halopentyl. Trong một phương án, R_{10} là halohexyl.

Trong một phương án, R_{10} là C_2-C_6 alkenyl. Trong một phương án, R_{10} là C_2-C_6 alkynyl.

Trong một phương án, R_{10} độc lập trong mỗi trường hợp là C_3-C_8 xycloalkyl hoặc heteroxyclyl. Trong một phương án, R_{10} là C_3-C_8 xycloalkyl. Trong một phương án, R_{10} là heteroxyclyl.

Trong một phương án, R_{10} độc lập trong mỗi trường hợp là aryl hoặc heteroaryl. Trong một phương án, R_{10} là aryl. Trong một phương án, R_{10} là heteroaryl.

Trong một phương án, R_{10} là -OH.

Trong một phương án, R_{11} và R_{12} độc lập là H, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_8 xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl.

Trong một phương án, R_{11} và R_{12} độc lập là H.

Trong một phương án, R_{11} và R_{12} độc lập là C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_8 xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl.

Trong một phương án, R_{11} là H, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_8 xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl.

Trong một phương án, R_{11} là H.

Trong một phương án, R_{11} là C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_8 xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl.

Trong một phương án, R_{11} là C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl, C_2-C_6 alkenyl, hoặc C_2-C_6 alkynyl.

Trong một phương án, R_{11} là C_1-C_6 alkyl. Trong một phương án, R_{11} là metyl. Trong một phương án, R_{11} là etyl. Trong một phương án, R_{11} là propyl. Trong một phương án, R_{11} là butyl. Trong một phương án, R_{11} là pentyl. Trong một phương án, R_{11} là hexyl.

Trong một phương án, R_{11} là C_1-C_6 haloalkyl. Trong một phương án, R_{11} là halometyl. Trong một phương án, R_{11} là haloetyl. Trong một phương án, R_{11} là halopropyl. Trong một phương án, R_{11} là halobutyl. Trong một phương án, R_{11} là halopentyl. Trong một phương án, R_{11} là halohexyl.

Trong một phương án, R_{11} là C_2-C_6 alkenyl. Trong một phương án, R_{11} là C_2-C_6 alkynyl.

Trong một phương án, R_{11} là C_3-C_8 xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl. Trong một phương án, R_{11} là C_3-C_8 xycloalkyl. Trong một phương án, R_{11} là heteroxyclyl. Trong một phương án, R_{11} là aryl. Trong một phương án, R_{11} là heteroaryl.

Trong một phương án, R_{12} là H, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_8 xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl.

Trong một phương án, R_{12} là H.

Trong một phương án, R_{12} là C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_8 xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl.

Trong một phương án, R_{12} là C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl, C_2-C_6 alkenyl, hoặc C_2-C_6 alkynyl.

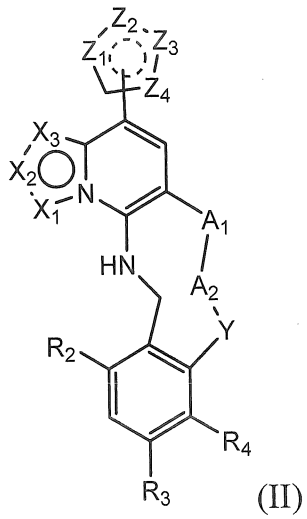
Trong một phương án, R_{12} là C_1-C_6 alkyl. Trong một phương án, R_{12} là metyl. Trong một phương án, R_{12} là etyl. Trong một phương án, R_{12} là propyl. Trong một phương án, R_{12} là butyl. Trong một phương án, R_{12} là pentyl. Trong một phương án, R_{12} là hexyl.

Trong một phương án, R_{12} là C_1-C_6 haloalkyl. Trong một phương án, R_{12} là halometyl. Trong một phương án, R_{12} là haloetyl. Trong một phương án, R_{12} là halopropyl. Trong một phương án, R_{12} là halobutyl. Trong một phương án, R_{12} là halopentyl. Trong một phương án, R_{12} là halohexyl.

Trong một phương án, R_{12} là C_2-C_6 alkenyl. Trong một phương án, R_{12} là C_2-C_6 alkynyl.

Trong một phương án, R_{12} là C_3-C_8 xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl. Trong một phương án, R_{12} là C_3-C_8 xycloalkyl. Trong một phương án, R_{12} là heteroxyclyl. Trong một phương án, R_{12} là aryl. Trong một phương án, R_{12} là heteroaryl.

Trong một phương án, các hợp chất theo sáng chế được thể hiện bằng công thức II:



(II)

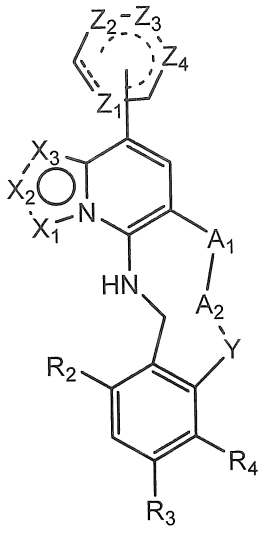
hoặc muối dược dụng, tiền dược chất, solvat, hydrat, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân, hoặc các chất đồng phân hỗ biến của chúng,

trong đó:

------ thể hiện các liên kết đôi tùy ý mà có thể tạo thành vòng thơm khi có mặt;

Z_1, Z_2, Z_3, và Z_4 độc lập là C, N, S, O, N(R_{10}), hoặc C(R_{10}); và X_1, X_2, X_3, A_1, A_2, Y, R_2, R_3, R_4, R_{10} là như được mô tả ở đây.

Trong một phương án, các hợp chất theo sáng chế được thể hiện bằng công thức III:



(III)

hoặc muối dược dụng, tiền dược chất, solvat, hydrat, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân, hoặc các chất đồng phân hỗ biến của chúng,

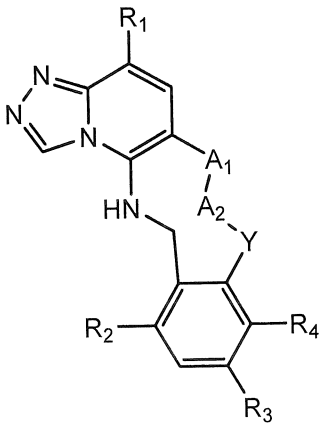
trong đó:

------ đường thẳng hoặc cong thể hiện các liên kết đôi tùy ý tạo thành vòng không no một phần hoặc vòng thơm khi có mặt;

Z_1, Z_2, Z_3, và Z_4 độc lập là C, N, O, N(R_{10}), hoặc C(R_{10}), với điều kiện là Z_1, Z_2, Z_3, và Z_4 không phải đều là N hoặc N(R_{10}) khi ------ có mặt và là thơm; với điều kiện là ba N hoặc N(R_{10}) không liền kề; với điều kiện là Z_1, Z_2, Z_3, và Z_4 không phải là O khi ----- có mặt và là thơm; và

X_1, X_2, X_3, A_1, A_2, Y, R_2, R_3, R_4, R_{10} là như được mô tả ở đây.

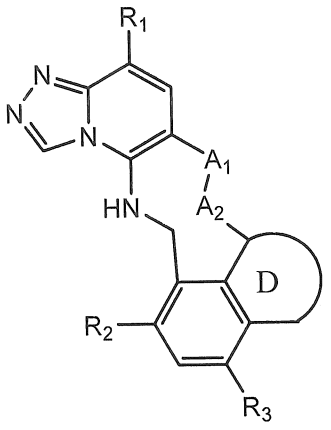
Trong một phương án, hợp chất có công thức Ia:



(Ia)

hoặc muối dược dụng, tiền dược chất, solvat, hydrat, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân, hoặc chất đồng phân hỗ biến của chúng.

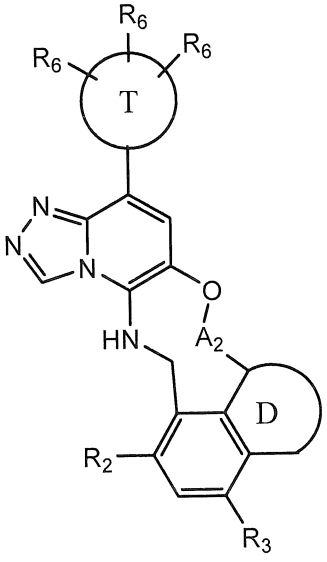
Trong một phương án, hợp chất có công thức Ib:



(Ib),

hoặc muối dược dụng, tiền dược chất, solvat, hydrat, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân, hoặc chất đồng phân hỗ biến của chúng, trong đó vòng D là C_3-C_{10} xycloalkyl, C_5-C_8 xycloalkenyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl.

Trong một phương án, hợp chất có công thức Ic:

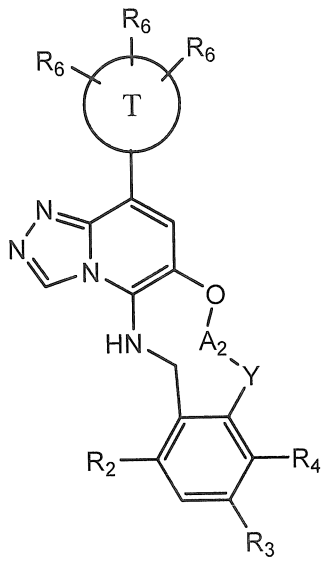


(Ic),

hoặc muối dược dụng, tiền dược chất, solvat, hydrat, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân, hoặc chất đồng phân hỗ biến của chúng, trong đó vòng D là C_3-C_{10} xycloalkyl, C_5-C_8 xycloalkenyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl; và vòng T là C_3-C_{10} xycloalkyl, C_5-

C_8 xycloalkenyl, C_3-C_8 spiroxycloalkyl, spiroheteroxyclyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl.

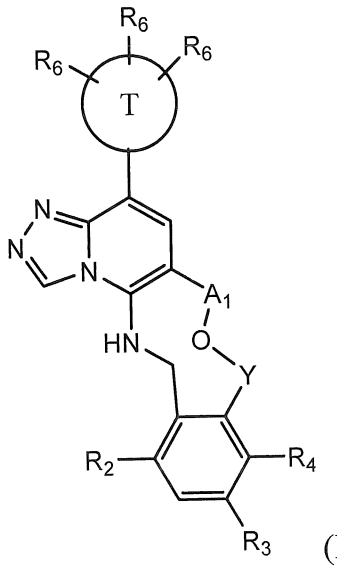
Trong một phương án, hợp chất có công thức Id:



(Id),

hoặc muối dược dụng, tiền dược chất, solvat, hydrat, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân, hoặc chất đồng phân hỗ biến của chúng, trong đó vòng T là C_3-C_{10} xycloalkyl, C_5-C_8 xycloalkenyl, C_3-C_8 spiroxycloalkyl, spiroheteroxyclyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl.

Trong một phương án, hợp chất có công thức Ie:

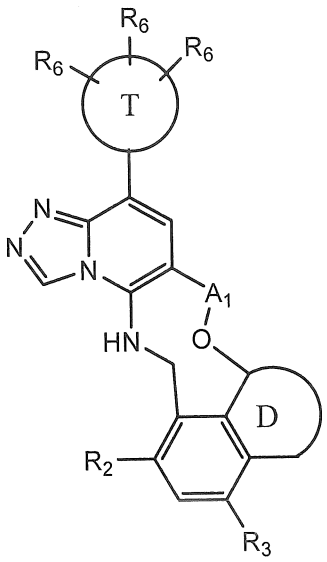


(Ie),

hoặc muối dược dụng, tiền dược chất, solvat, hydrat, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân, hoặc chất đồng phân hỗ biến của chúng, trong đó vòng T là C_3-C_{10} xycloalkyl, C_5-

C_8 xycloalkenyl, C_3-C_8 spiroxycloalkyl, spiroheteroxyclyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl.

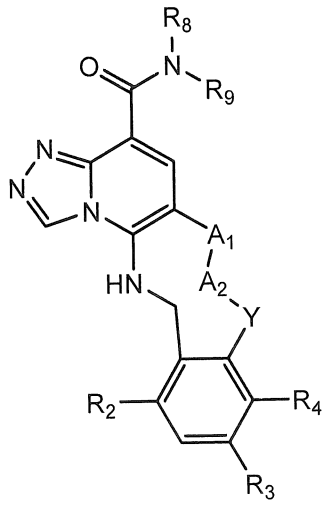
Trong một phương án, hợp chất có công thức If;



(If),

hoặc muối dược dụng, tiền dược chất, solvat, hydrat, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân, hoặc chất đồng phân hỗ biến của chúng, trong đó vòng D là C_3-C_{10} xycloalkyl, C_5-C_8 xycloalkenyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl; và vòng T là C_3-C_{10} xycloalkyl, C_5-C_8 xycloalkenyl, C_3-C_8 spiroxycloalkyl, spiroheteroxyclyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl.

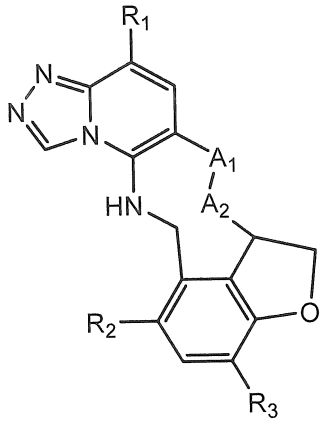
Trong một phương án, hợp chất có công thức Ig:



(Ig)

hoặc muối dược dụng, tiền dược chất, solvat, hydrat, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân, hoặc chất đồng phân hỗ biến của chúng.

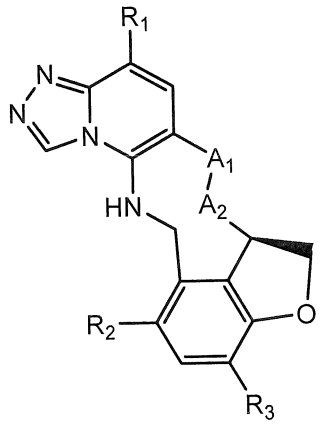
Trong một phương án, hợp chất có công thức Ih:



(Ih)

hoặc muối dược dụng, tiền dược chất, solvat, hydrat, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân, hoặc chất đồng phân hỗ biến của chúng.

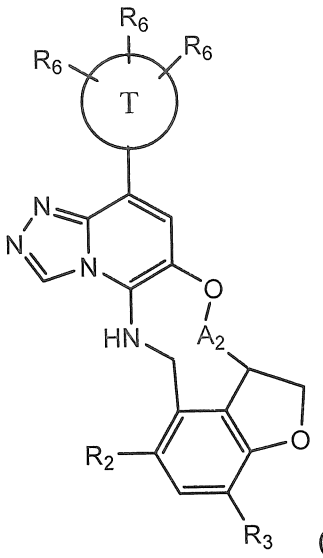
Trong một phương án, hợp chất có công thức Ih-a:



(Ih-a)

hoặc muối dược dụng, tiền dược chất, solvat, hydrat, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân, hoặc chất đồng phân hỗ biến của chúng.

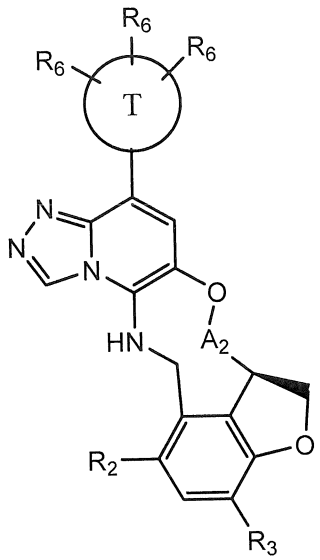
Trong một phương án, hợp chất có công thức Ii:



(Ii)

hoặc muối dược dụng, tiền dược chất, solvat, hydrat, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân, hoặc chất đồng phân hỗ biến của chúng, trong đó vòng T là C_3-C_{10} xycloalkyl, C_5-C_8 xycloalkenyl, C_3-C_8 spiroxycloalkyl, spiroheteroxyclyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl.

Trong một phương án, hợp chất có công thức Ii-a:



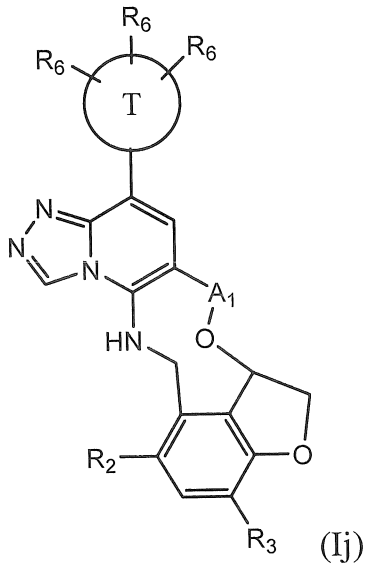
(Ii-a)

hoặc muối dược dụng, tiền dược chất, solvat, hydrat, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân, hoặc chất đồng phân hỗ biến của chúng, trong đó vòng T là C_3-C_{10} xycloalkyl, C_5-C_8 xycloalkenyl, C_3-C_8 spiroxycloalkyl, spiroheteroxyclyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl.

Trong một phương án, hợp chất có công thức Ii hoặc muối dược dụng, tiền dược chất, solvat, hydrat, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân, hoặc chất đồng phân hỗ biến của chúng, trong đó vòng T là heteroxyclyl.

Trong một phương án, hợp chất có công thức Ii-a hoặc muối dược dụng, tiền dược chất, solvat, hydrat, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân, hoặc chất đồng phân hỗ biến của chúng, trong đó vòng T là heteroxyclyl.

Trong một phương án, hợp chất có công thức Ij:

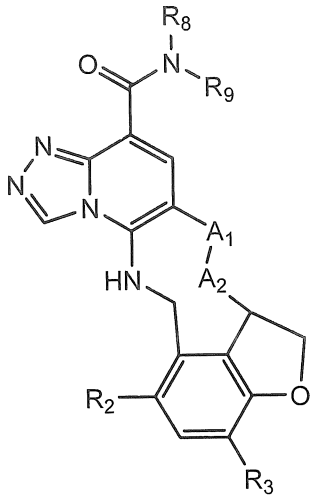


(Ij)

hoặc muối dược dụng, tiền dược chất, solvat, hydrat, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân, hoặc chất đồng phân hỗ biến của chúng, trong đó vòng T là C_3-C_{10} xycloalkyl, C_5-C_8 xycloalkenyl, C_3-C_8 spiroxycloalkyl, spiroheteroxyclyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl.

Trong một phương án, hợp chất có công thức Ij hoặc muối dược dụng, tiền dược chất, solvat, hydrat, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân, hoặc chất đồng phân hỗ biến của chúng, trong đó vòng T là heteroxyclyl.

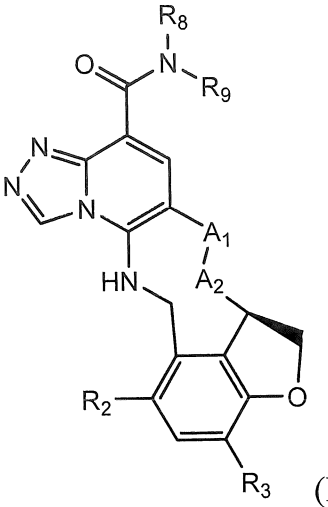
Trong một phương án, hợp chất có công thức Ik:



(Ik)

hoặc muối dược dụng, tiền dược chất, solvat, hydrat, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân, hoặc chất đồng phân hỗ biến của chúng.

Trong một phương án, hợp chất có công thức Ik-a:



(Ik-a)

hoặc muối dược dụng, tiền dược chất, solvat, hydrat, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân, hoặc chất đồng phân hỗ biến của chúng.

Trong một phương án, ít nhất một trong số X_1, X_2, hoặc X_3 là N, A_1 là -O-, A_2 là -$C(R_8)(R_9)$-, và Y là -$C(R_8)(R_9)$-.

Trong một phương án, ít nhất một trong số X_1, X_2, hoặc X_3 là N, A_1 là -$C(R_8)(R_9)$-, A_2 là -O-, và Y là -$C(R_8)(R_9)$-.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, A_1 là -O-, A_2 là -$C(R_8)(R_9)$-, và Y là -$C(R_8)(R_9)$-.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, A_1 là $–C(R_8)(R_9)–$, A_2 là –O–, và Y là $–C(R_8)(R_9)–$.

Trong một phương án, ít nhất một trong số X_1, X_2, hoặc X_3 là N, A_1 là -O-, A_2 là $-C(R_8)(R_9)-$, và Y là $-C(R_8)(R_9)-$, trong đó R_4 và R_9 có thể tạo thành C_3-C_{10} xycloalkyl, C_5-C_8 xycloalkenyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl.

Trong một phương án, ít nhất một trong số X_1, X_2, hoặc X_3 là N, A_1 là $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 là -O-, và Y là $-C(R_8)(R_9)-$, trong đó R_4 và R_9 có thể tạo thành C_3-C_{10} xycloalkyl, C_5-C_8 xycloalkenyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, A_1 là -O-, A_2 là $-C(R_8)(R_9)-$, và Y là $-C(R_8)(R_9)-$, trong đó R_4 và R_9 có thể tạo thành C_3-C_{10} xycloalkyl, C_5-C_8 xycloalkenyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, A_1 là $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 là -O-, và Y là $-C(R_8)(R_9)-$, trong đó R_4 và R_9 có thể tạo thành C_3-C_{10} xycloalkyl, C_5-C_8 xycloalkenyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl.

Trong một phương án, ít nhất một trong số X_1, X_2, hoặc X_3 là N, A_1 là -O-, A_2 là $-C(R_8)(R_9)-$, và Y là $-C(R_8)(R_9)-$, trong đó R_4 và R_9 có thể tạo thành heteroxyclyl.

Trong một phương án, ít nhất một trong số X_1, X_2, hoặc X_3 là N, A_1 là $–C(R_8)(R_9)–$, A_2 là –O–, và Y là $–C(R_8)(R_9)–$, trong đó R_4 và R_9 có thể tạo thành heteroxyclyl.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, A_1 là -O-, A_2 là $-C(R_8)(R_9)-$, và Y là $-C(R_8)(R_9)-$, trong đó R_4 và R_9 có thể tạo thành heteroxyclyl.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, A_1 là $–C(R_8)(R_9)–$, A_2 là –O–, và Y là $–C(R_8)(R_9)–$, trong đó R_4 và R_9 có thể tạo thành heteroxyclyl.

Trong một phương án, ít nhất một trong số X_1, X_2, hoặc X_3 là N, A_1 là -S-, A_2 là $-C(R_8)(R_9)-$, và Y là $-C(R_8)(R_9)-$.

Trong một phương án, ít nhất một trong số X_1, X_2, hoặc X_3 là N, A_1 là $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 là -S-, và Y là $-C(R_8)(R_9)-$.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, A_1 là -S-, A_2 là $-C(R_8)(R_9)-$, và Y là $-C(R_8)(R_9)-$.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, A_1 là $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 là -S-, và Y là $-C(R_8)(R_9)-$.

Trong một phương án, ít nhất một trong số X_1, X_2, hoặc X_3 là N, A_1 là -S-, A_2 là -$C(R_8)(R_9)$-, và Y là -$C(R_8)(R_9)$-, trong đó R_4 và R_9 có thể tạo thành C_3-C_{10} xycloalkyl, C_5-C_8 xycloalkenyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl.

Trong một phương án, ít nhất một trong số X_1, X_2, hoặc X_3 là N, A_1 là -$C(R_8)(R_9)$-, A_2 là -S-, và Y là -$C(R_8)(R_9)$-, trong đó R_4 và R_9 có thể tạo thành C_3-C_{10} xycloalkyl, C_5-C_8 xycloalkenyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, A_1 là -S-, A_2 là -$C(R_8)(R_9)$-, và Y là -$C(R_8)(R_9)$-, trong đó R_4 và R_9 có thể tạo thành C_3-C_{10} xycloalkyl, C_5-C_8 xycloalkenyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, A_1 là -$C(R_8)(R_9)$-, A_2 là -S-, và Y là -$C(R_8)(R_9)$-, trong đó R_4 và R_9 có thể tạo thành C_3-C_{10} xycloalkyl, C_5-C_8 xycloalkenyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl.

Trong một phương án, ít nhất một trong số X_1, X_2, hoặc X_3 là N, A_1 là -S-, A_2 là -$C(R_8)(R_9)$-, và Y là -$C(R_8)(R_9)$-, trong đó R_4 và R_9 có thể tạo thành heteroxyclyl.

Trong một phương án, ít nhất một trong số X_1, X_2, hoặc X_3 là N, A_1 là -$C(R_8)(R_9)$-, A_2 là -S-, và Y là -$C(R_8)(R_9)$-, trong đó R_4 và R_9 có thể tạo thành heteroxyclyl.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, A_1 là -S-, A_2 là -$C(R_8)(R_9)$-, và Y là -$C(R_8)(R_9)$-, trong đó R_4 và R_9 có thể tạo thành heteroxyclyl.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, A_1 là -$C(R_8)(R_9)$-, A_2 là -S-, và Y là -$C(R_8)(R_9)$-, trong đó R_4 và R_9 có thể tạo thành heteroxyclyl.

Trong một phương án, ít nhất một trong số X_1, X_2, hoặc X_3 là N, A_1 là -S(O)-, A_2 là -$C(R_8)(R_9)$-, và Y là -$C(R_8)(R_9)$-.

Trong một phương án, ít nhất một trong số X_1, X_2, hoặc X_3 là N, A_1 là -$C(R_8)(R_9)$-, A_2 là -S(O)-, và Y là -$C(R_8)(R_9)$-.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, A_1 là -S(O)-, A_2 là -$C(R_8)(R_9)$-, và Y là -$C(R_8)(R_9)$-.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, A_1 là -$C(R_8)(R_9)$-, A_2 là -S(O)-, và Y là -$C(R_8)(R_9)$-.

Trong một phương án, ít nhất một trong số X_1, X_2, hoặc X_3 là N, A_1 là -S(O)-, A_2 là -$C(R_8)(R_9)$-, và Y là -$C(R_8)(R_9)$-, trong đó R_4 và R_9 có thể tạo thành C_3-C_{10} xycloalkyl, C_5-C_8 xycloalkenyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl.

Trong một phương án, ít nhất một trong số X_1, X_2, hoặc X_3 là N, A_1 là -C(R_8)(R_9)-, A_2 là -S(O)-, và Y là -C(R_8)(R_9)-, trong đó R_4 và R_9 có thể tạo thành C_3-C_{10} xycloalkyl, C_5-C_8 xycloalkenyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là C(R_5), A_1 là -S(O)-, A_2 là -C(R_8)(R_9)-, và Y là -C(R_8)(R_9)-, trong đó R_4 và R_9 có thể tạo thành C_3-C_{10} xycloalkyl, C_5-C_8 xycloalkenyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là C(R_5), A_1 là -C(R_8)(R_9)-, A_2 là -S(O)-, và Y là -C(R_8)(R_9)-, trong đó R_4 và R_9 có thể tạo thành C_3-C_{10} xycloalkyl, C_5-C_8 xycloalkenyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl.

Trong một phương án, ít nhất một trong số X_1, X_2, hoặc X_3 là N, A_1 là -S(O)-, A_2 là -C(R_8)(R_9)-, và Y là -C(R_8)(R_9)-, trong đó R_4 và R_9 có thể tạo thành heteroxyclyl.

Trong một phương án, ít nhất một trong số X_1, X_2, hoặc X_3 là N, A_1 là -C(R_8)(R_9)-, A_2 là -S(O)-, và Y là -C(R_8)(R_9)-, trong đó R_4 và R_9 có thể tạo thành heteroxyclyl.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là C(R_5), A_1 là -S(O)-, A_2 là -C(R_8)(R_9)-, và Y là -C(R_8)(R_9)-, trong đó R_4 và R_9 có thể tạo thành heteroxyclyl.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là C(R_5), A_1 là -C(R_8)(R_9)-, A_2 là -S(O)-, và Y là -C(R_8)(R_9)-, trong đó R_4 và R_9 có thể tạo thành heteroxyclyl.

Trong một phương án, ít nhất một trong số A_1, A_2, và Y là -C(R_8)(R_9)-, trong đó R_8 và R_9 là halogen.

Trong một phương án, ít nhất một trong số A_1, A_2, và Y là -C(R_8)(R_9)-, trong đó R_8 và R_9 là F.

Trong một phương án, ít nhất hai trong số A_1, A_2, và Y là -C(R_8)(R_9)-, trong đó R_8 và R_9 là halogen.

Trong một phương án, ít nhất hai trong số A_1, A_2, và Y là -C(R_8)(R_9)-, trong đó R_8 và R_9 là F.

Trong một phương án, A_1, A_2, và Y là -C(R_8)(R_9)-, trong đó R_8 và R_9 là halogen.

Trong một phương án, A_1, A_2, và Y là -C(R_8)(R_9)-, trong đó R_8 và R_9 là F.

Trong một phương án, A_1 là -C(R_8)(R_9)-, trong đó R_8 và R_9 là halogen.

Trong một phương án, A_1 là -C(R_8)(R_9)-, trong đó R_8 và R_9 là F.

Trong một phương án, A_2 là -C(R_8)(R_9)-, trong đó R_8 và R_9 là halogen.

Trong một phương án, A_2 là -C(R_8)(R_9)-, trong đó R_8 và R_9 là F.

Trong một phương án, Y là -C(R_8)(R_9)-, trong đó R_8 và R_9 là halogen.

Trong một phương án, Y là -C(R_8)(R_9)-, trong đó R_8 và R_9 là F.

Trong một phương án, ít nhất một trong số X_1, X_2, hoặc X_3 là N, A_1 là -O-, A_2 là -C(R_8)(R_9)-, Y là -C(R_8)(R_9)-, và R_1 là H, -NR_8R_9, -P(O)(OR)(OR_9), -C(O)R_8, -C(O)NR_8R_9, -CN, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_{10} xycloalkyl, C_5-C_8 xycloalkenyl, C_3-C_8 spiroxycloalkyl, spiroheteroxyclyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó alkyl, alkoxy, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, spiroxycloalkyl, spiroheteroxyclyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6.

Trong một phương án, ít nhất một trong số X_1, X_2, hoặc X_3 là N, A_1 là -C(R_8)(R_9)-, A_2 là -O-, Y là -C(R_8)(R_9)-, và R_1 là H, -NR_8R_9, -P(O)(OR_8)(OR_9), -C(O)R_8, -C(O)NR_8R_9, -CN, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_{10} xycloalkyl, C_5-C_8 xycloalkenyl, C_3-C_8 spiroxycloalkyl, spiroheteroxyclyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó alkyl, alkoxy, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, spiroxycloalkyl, spiroheteroxyclyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là C(R_5), A_1 là -O-, A_2 là -C(R_8)(R_9)-, Y là -C(R_8)(R_9)-, và R_1 là H, -NR_8R_9, -P(O)(OR_8)(OR_9), -C(O)R_8, -C(O)NR_8R_9, -CN, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_{10} xycloalkyl, C_5-C_8 xycloalkenyl, C_3-C_8 spiroxycloalkyl, spiroheteroxyclyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó alkyl, alkoxy, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, spiroxycloalkyl, spiroheteroxyclyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là C(R_5), A_1 là -C(R_8)(R_9)-, A_2 là -O-, Y là -C(R_8)(R_9)-, và R_1 là H, -NR_8R_9, -P(O)(OR_8)(OR_9), -C(O)R_8, -C(O)NR_8R_9, -CN, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_{10} xycloalkyl, C_5-C_8 xycloalkenyl, C_3-C_8 spiroxycloalkyl, spiroheteroxyclyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó alkyl, alkoxy, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, spiroxycloalkyl, spiroheteroxyclyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6.

Trong một phương án, ít nhất một trong số X_1, X_2, hoặc X_3 là N, A_1 là -O-, A_2 là -C(R_8)(R_9)-, Y là -C(R_8)(R_9)-, và R_1 là heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6.

Trong một phương án, ít nhất một trong số X_1, X_2, hoặc X_3 là N, A_1 là -C(R_8)(R_9)-, A_2 là -O-, Y là -C(R_8)(R_9)-, và R_1 là heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là C(R_5), A_1 là -O-, A_2 là -C(R_8)(R_9)-, Y là -C(R_8)(R_9)-, và R_1 là heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là C(R_5), A_1 là -C(R_8)(R_9)-, A_2 là -O-, Y là -C(R_8)(R_9)-, và R_1 là heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6.

Trong một phương án, ít nhất một trong số X_1, X_2, hoặc X_3 là N, A_1 là -O-, A_2 là -C(R_8)(R_9)-, Y là -C(R_8)(R_9)-, và R_1 là heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6.

Trong một phương án, ít nhất một trong số X_1, X_2, hoặc X_3 là N, A_1 là -C(R_8)(R_9)-, A_2 là -O-, Y là -C(R_8)(R_9)-, và R_1 là heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là C(R_5), A_1 là -O-, A_2 là -C(R_8)(R_9)-, Y là -C(R_8)(R_9)-, và R_1 là heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là C(R_5), A_1 là -C(R_8)(R_9)-, A_2 là -O-, Y là -C(R_8)(R_9)-, và R_1 là heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6.

Trong một phương án, ít nhất một trong số X_1, X_2, hoặc X_3 là N, A_1 là -O-, A_2 là -C(R_8)(R_9)-, Y là -C(R_8)(R_9)-, và R_1 là heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6.

Trong một phương án, ít nhất một trong số X_1, X_2, hoặc X_3 là N, A_1 là -C(R_8)(R_9)-, A_2 là -O-, Y là -C(R_8)(R_9)-, và R_1 là heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là C(R_5), A_1 là -O-, A_2 là -C(R_8)(R_9)-, Y là -C(R_8)(R_9)-, và R_1 là heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là C(R_5), A_1 là -C(R_8)(R_9)-, A_2 là -O-, Y là -C(R_8)(R_9)-, và R_1 là heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6.

Trong một phương án, ít nhất một trong số X_1, X_2, hoặc X_3 là N, A_1 là -O-, A_2 là -C(R_8)(R_9)-, Y là -C(R_8)(R_9)-, R_1 là heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, và R_2 và

R_3 độc lập trong mỗi trường hợp là H, halogen, -OH, -NH_2, -CN, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, hoặc C_2-C_6 alkynyl, trong đó alkyl, alkoxy, alkenyl, hoặc alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7.

Trong một phương án, ít nhất một trong số X_1, X_2, hoặc X_3 là N, A_1 là -C(R_8)(R_9)-, A_2 là -O-, Y là -C(R_8)(R_9)-, R_1 là heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, và R_2 và R_3 độc lập trong mỗi trường hợp là H, halogen, -OH, -NH_2, -CN, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, hoặc C_2-C_6 alkynyl, trong đó alkyl, alkoxy, alkenyl, hoặc alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là C(R_5), A_1 là -O-, A_2 là -C(R_8)(R_9)-, Y là -C(R_8)(R_9)-, R_1 là heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, và R_2 và R_3 độc lập trong mỗi trường hợp là H, halogen, -OH, -NH_2, -CN, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, hoặc C_2-C_6 alkynyl, trong đó alkyl, alkoxy, alkenyl, hoặc alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là C(R_5), A_1 là -C(R_8)(R_9)-, A_2 là -O-, Y là -C(R_8)(R_9)-, R_1 là heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, và R_2 và R_3 độc lập trong mỗi trường hợp là H, halogen, -OH, -NH_2, -CN, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, hoặc C_2-C_6 alkynyl, trong đó alkyl, alkoxy, alkenyl, hoặc alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7

Trong một phương án, ít nhất một trong số X_1, X_2, hoặc X_3 là N, A_1 là -O-, A_2 là -C(R_8)(R_9)-, Y là -C(R_8)(R_9)-, R_1 là heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, và R_2 và R_3 độc lập trong mỗi trường hợp là H, halogen, -OH, -NH_2, -CN, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, hoặc C_2-C_6 alkynyl, trong đó alkyl, alkoxy, alkenyl, hoặc alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7.

Trong một phương án, ít nhất một trong số X_1, X_2, hoặc X_3 là N, A_1 là -C(R_8)(R_9)-, A_2 là -O-, Y là -C(R_8)(R_9)-, R_1 là heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, và R_2 và R_3 độc lập trong mỗi trường hợp là H, halogen, -OH, -NH_2, -CN, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, hoặc C_2-C_6 alkynyl, trong đó alkyl, alkoxy, alkenyl, hoặc alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, A_1 là -O-, A_2 là -$C(R_8)(R_9)$-, Y là -$C(R_8)(R_9)$-, R_1 là heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, và R_2 và R_3 độc lập trong mỗi trường hợp là H, halogen, -OH, -NH_2, -CN, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, hoặc C_2-C_6 alkynyl, trong đó alkyl, alkoxy, alkenyl, hoặc alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, A_1 là -$C(R_8)(R_9)$-, A_2 là -O-, Y là -$C(R_8)(R_9)$-, R_1 là heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, và R_2 và R_3 độc lập trong mỗi trường hợp là H, halogen, -OH, -NH_2, -CN, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, hoặc C_2-C_6 alkynyl, trong đó alkyl, alkoxy, alkenyl, hoặc alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7.

Trong một phương án, ít nhất một trong số X_1, X_2, hoặc X_3 là N, A_1 là -O-, A_2 là -$C(R_8)(R_9)$-, Y là -$C(R_8)(R_9)$-, R_1 là heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, và R_2 và R_3 độc lập trong mỗi trường hợp là H, halogen, -OH, -NH_2, -CN, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, hoặc C_2-C_6 alkynyl, trong đó alkyl, alkoxy, alkenyl, hoặc alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7.

Trong một phương án, ít nhất một trong số X_1, X_2, hoặc X_3 là N, A_1 là -$C(R_8)(R_9)$-, A_2 là -O-, Y là -$C(R_8)(R_9)$-, R_1 là heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, và R_2 và R_3 độc lập trong mỗi trường hợp là H, halogen, -OH, -NH_2, -CN, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, hoặc C_2-C_6 alkynyl, trong đó alkyl, alkoxy, alkenyl, hoặc alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, A_1 là -O-, A_2 là -$C(R_8)(R_9)$-, Y là -$C(R_8)(R_9)$-, R_1 là heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, và R_2 và R_3 độc lập trong mỗi trường hợp là H, halogen, -OH, -NH_2, -CN, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, hoặc C_2-C_6 alkynyl, trong đó alkyl, alkoxy, alkenyl, hoặc alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7.

[274] Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, A_1 là -$C(R_8)(R_9)$-, A_2 là -O-, Y là -$C(R_8)(R_9)$-, R_1 là heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, và R_2 và R_3 độc lập trong mỗi trường hợp là H, halogen, -OH, -NH_2, -CN, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, hoặc C_2-C_6 alkynyl, trong đó alkyl, alkoxy, alkenyl, hoặc alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7.

Trong một phương án, ít nhất một trong số X_1, X_2, hoặc X_3 là N, A_1 là -O-, A_2 là -$C(R_8)(R_9)$-, Y là -$C(R_8)(R_9)$-, R_1 là heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, và R_2 là H.

Trong một phương án, ít nhất một trong số X_1, X_2, hoặc X_3 là N, A_1 là -$C(R_8)(R_9)$-, A_2 là -O-, Y là -$C(R_8)(R_9)$-, R_1 là heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, và R_2 là H.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, A_1 là -O-, A_2 là -$C(R_8)(R_9)$-, Y là -$C(R_8)(R_9)$-, R_1 là heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, và R_2 là H.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, A_1 là -$C(R_8)(R_9)$-, A_2 là -O-, Y là -$C(R_8)(R_9)$-, R_1 là heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, và R_2 là H.

Trong một phương án, ít nhất một trong số X_1, X_2, hoặc X_3 là N, A_1 là -O-, A_2 là -$C(R_8)(R_9)$-, Y là -$C(R_8)(R_9)$-, R_1 là heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, và R_2 là H.

Trong một phương án, ít nhất một trong số X_1, X_2, hoặc X_3 là N, A_1 là -$C(R_8)(R_9)$-, A_2 là -O-, Y là -$C(R_8)(R_9)$-, R_1 là heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, và R_2 là H.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, A_1 là -O-, A_2 là -$C(R_8)(R_9)$-, Y là -$C(R_8)(R_9)$-, R_1 là heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, và R_2 là H.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, A_1 là -$C(R_8)(R_9)$-, A_2 là -O-, Y là -$C(R_8)(R_9)$-, R_1 là heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, và R_2 là H.

Trong một phương án, ít nhất một trong số X_1, X_2, hoặc X_3 là N, A_1 là -O-, A_2 là -$C(R_8)(R_9)$-, Y là -$C(R_8)(R_9)$-, R_1 là heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, và R_2 là H.

Trong một phương án, ít nhất một trong số X_1, X_2, hoặc X_3 là N, A_1 là -$C(R_8)(R_9)$-, A_2 là -O-, Y là -$C(R_8)(R_9)$-, R_1 là heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, và R_2 là H.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, A_1 là -O-, A_2 là -$C(R_8)(R_9)$-, Y là -$C(R_8)(R_9)$-, R_1 là heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, và R_2 là H.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, A_1 là -$C(R_8)(R_9)$-, A_2 là -O-, Y là -$C(R_8)(R_9)$-, R_1 là heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, và R_2 là H.

Trong một phương án, ít nhất một trong số X_1, X_2, hoặc X_3 là N, A_1 là -O-, A_2 là -$C(R_8)(R_9)$-, Y là -$C(R_8)(R_9)$-, R_1 là heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, và R_2 là halogen.

Trong một phương án, ít nhất một trong số X_1, X_2, hoặc X_3 là N, A_1 là -$C(R_8)(R_9)$-, A_2 là -O-, Y là -$C(R_8)(R_9)$-, R_1 là heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, và R_2 là halogen.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, A_1 là -O-, A_2 là -$C(R_8)(R_9)$-, Y là -$C(R_8)(R_9)$-, R_1 là heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, và R_2 là halogen.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, A_1 là -$C(R_8)(R_9)$-, A_2 là -O-, Y là -$C(R_8)(R_9)$-, R_1 là heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, và R_2 là halogen.

Trong một phương án, ít nhất một trong số X_1, X_2, hoặc X_3 là N, A_1 là -O-, A_2 là -$C(R_8)(R_9)$-, Y là -$C(R_8)(R_9)$-, R_1 là heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, và R_2 là halogen.

Trong một phương án, ít nhất một trong số X_1, X_2, hoặc X_3 là N, A_1 là -$C(R_8)(R_9)$-, A_2 là -O-, Y là -$C(R_8)(R_9)$-, R_1 là heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, và R_2 là halogen.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, A_1 là -O-, A_2 là -$C(R_8)(R_9)$-, Y là -$C(R_8)(R_9)$-, R_1 là heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, và R_2 là halogen.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, A_1 là $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 là $-O-$, Y là $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 là heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, và R_2 là halogen.

Trong một phương án, ít nhất một trong số X_1, X_2, hoặc X_3 là N, A_1 là $-O-$, A_2 là $-C(R_8)(R_9)-$, Y là $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 là heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, và R_2 là halogen.

Trong một phương án, ít nhất một trong số X_1, X_2, hoặc X_3 là N, A_1 là $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 là $-O-$, Y là $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 là heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, và R_2 là halogen.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, A_1 là $-O-$, A_2 là $-C(R_8)(R_9)-$, Y là $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 là heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, và R_2 là halogen.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, A_1 là $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 là $-O-$, Y là $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 là heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, và R_2 là halogen.

Trong một phương án, ít nhất một trong số X_1, X_2, hoặc X_3 là N, A_1 là $-O-$, A_2 là $-C(R_8)(R_9)-$, Y là $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 là heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 là H, và R_3 là H.

Trong một phương án, ít nhất một trong số X_1, X_2, hoặc X_3 là N, A_1 là $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 là $-O-$, Y là $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 là heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 là H, và R_3 là H.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, A_1 là $-O-$, A_2 là $-C(R_8)(R_9)-$, Y là $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 là heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 là H, và R_3 là H.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, A_1 là $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 là $-O-$, Y là $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 là heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 là H, và R_3 là H.

Trong một phương án, ít nhất một trong số X_1, X_2, hoặc X_3 là N, A_1 là -O-, A_2 là -C(R_8)(R_9)-, Y là -C(R_8)(R_9)-, R_1 là heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 là H, và R_3 là H.

Trong một phương án, ít nhất một trong số X_1, X_2, hoặc X_3 là N, A_1 là -C(R_8)(R_9)-, A_2 là -O-, Y là -C(R_8)(R_9)-, R_1 là heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 là H, và R_3 là H.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là C(R_5), A_1 là -O-, A_2 là -C(R_8)(R_9)-, Y là -C(R_8)(R_9)-, R_1 là heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 là H, và R_3 là H.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là C(R_5), A_1 là -C(R_8)(R_9)-, A_2 là -O-, Y là -C(R_8)(R_9)-, R_1 là heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 là H, và R_3 là H.

Trong một phương án, ít nhất một trong số X_1, X_2, hoặc X_3 là N, A_1 là -O-, A_2 là -C(R_8)(R_9)-, Y là -C(R_8)(R_9)-, R_1 là heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 là H, và R_3 là H.

Trong một phương án, ít nhất một trong số X_1, X_2, hoặc X_3 là N, A_1 là -C(R_8)(R_9)-, A_2 là -O-, Y là -C(R_8)(R_9)-, R_1 là heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 là H, và R_3 là H.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là C(R_5), A_1 là -O-, A_2 là -C(R_8)(R_9)-, Y là -C(R_8)(R_9)-, R_1 là heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 là H, và R_3 là H.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là C(R_5), A_1 là -C(R_8)(R_9)-, A_2 là -O-, Y là -C(R_8)(R_9)-, R_1 là heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 là H, và R_3 là H.

Trong một phương án, ít nhất một trong số X_1, X_2, hoặc X_3 là N, A_1 là -O-, A_2 là -C(R_8)(R_9)-, Y là -C(R_8)(R_9)-, R_1 là heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 là halogen, và R_3 là H.

Trong một phương án, ít nhất một trong số X_1, X_2, hoặc X_3 là N, A_1 là -C(R_8)(R_9)-, A_2 là -O-, Y là -C(R_8)(R_9)-, R_1 là heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 là halogen, và R_3 là H.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, A_1 là -O-, A_2 là -$C(R_8)(R_9)$-, Y là -$C(R_8)(R_9)$-, R_1 là heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 là halogen, và R_3 là H.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, A_1 là -$C(R_8)(R_9)$-, A_2 là -O-, Y là -$C(R_8)(R_9)$-, R_1 là heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 là halogen, và R_3 là H.

Trong một phương án, ít nhất một trong số X_1, X_2, hoặc X_3 là N, A_1 là -O-, A_2 là -$C(R_8)(R_9)$-, Y là -$C(R_8)(R_9)$-, R_1 là heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 là halogen, và R_3 là H.

Trong một phương án, ít nhất một trong số X_1, X_2, hoặc X_3 là N, A_1 là -$C(R_8)(R_9)$-, A_2 là -O-, Y là -$C(R_8)(R_9)$-, R_1 là heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 là halogen, và R_3 là H.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, A_1 là -O-, A_2 là -$C(R_8)(R_9)$-, Y là -$C(R_8)(R_9)$-, R_1 là heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 là halogen, và R_3 là H.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, A_1 là -$C(R_8)(R_9)$-, A_2 là -O-, Y là -$C(R_8)(R_9)$-, R_1 là heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 là halogen, và R_3 là H.

Trong một phương án, ít nhất một trong số X_1, X_2, hoặc X_3 là N, A_1 là -O-, A_2 là -$C(R_8)(R_9)$-, Y là -$C(R_8)(R_9)$-, R_1 là heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 là halogen, và R_3 là H.

Trong một phương án, ít nhất một trong số X_1, X_2, hoặc X_3 là N, A_1 là -$C(R_8)(R_9)$-, A_2 là -O-, Y là -$C(R_8)(R_9)$-, R_1 là heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 là halogen, và R_3 là H.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, A_1 là -O-, A_2 là -$C(R_8)(R_9)$-, Y là -$C(R_8)(R_9)$-, R_1 là heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 là halogen, và R_3 là H.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, A_1 là -$C(R_8)(R_9)$-, A_2 là -O-, Y là -$C(R_8)(R_9)$-, R_1 là heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 là halogen, và R_3 là H.

Trong một phương án, ít nhất một trong số X_1, X_2, hoặc X_3 là N, A_1 là -O-, A_2 là -$C(R_8)(R_9)$-, Y là -$C(R_8)(R_9)$-, R_1 là heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 và R_3 độc lập trong mỗi trường hợp là H, halogen, -OH, -NH_2, -CN, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, hoặc C_2-C_6 alkynyl, trong đó alkyl, alkoxy, alkenyl, hoặc alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7, và R_4 là H, halogen, -OH, -NH_2, -CN, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, hoặc C_2-C_6 alkynyl, trong đó alkyl, alkoxy, alkenyl, hoặc alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7.

Trong một phương án, ít nhất một trong số X_1, X_2, hoặc X_3 là N, A_1 là -$C(R_8)(R_9)$-, A_2 là -O-, Y là -$C(R_8)(R_9)$-, R_1 là heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 và R_3 độc lập trong mỗi trường hợp là H, halogen, -OH, -NH_2, -CN, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, hoặc C_2-C_6 alkynyl, trong đó alkyl, alkoxy, alkenyl, hoặc alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7, và R_4 là H, halogen, -OH, -NH_2, -CN, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, hoặc C_2-C_6 alkynyl, trong đó alkyl, alkoxy, alkenyl, hoặc alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, A_1 là -O-, A_2 là -$C(R_8)(R_9)$-, Y là -$C(R_8)(R_9)$-, R_1 là heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 và R_3 độc lập trong mỗi trường hợp là H, halogen, -OH, -NH_2, -CN, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, hoặc C_2-C_6 alkynyl, trong đó alkyl, alkoxy, alkenyl, hoặc alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7, và R_4 là H, halogen, -OH, -NH_2, -CN, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, hoặc C_2-C_6 alkynyl, trong đó alkyl, alkoxy, alkenyl, hoặc alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, A_1 là -$C(R_8)(R_9)$-, A_2 là -O-, Y là -$C(R_8)(R_9)$-, R_1 là heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 và R_3 độc lập trong mỗi trường hợp là H, halogen, -OH, -NH_2, -CN, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, hoặc C_2-C_6 alkynyl, trong đó alkyl, alkoxy, alkenyl, hoặc alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7, và R_4 là H, halogen, -OH, -NH_2, -CN, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, hoặc C_2-C_6 alkynyl, trong đó alkyl, alkoxy, alkenyl, hoặc alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7.

Trong một phương án, ít nhất một trong số X_1, X_2, hoặc X_3 là N, A_1 -O-, A_2 là -$C(R_8)(R_9)$-, Y là -$C(R_8)(R_9)$-, R_1 là heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 và R_3 độc lập trong mỗi trường hợp là H, halogen, -OH, -NH_2, -CN, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, hoặc C_2-C_6 alkynyl, trong đó alkyl, alkoxy, alkenyl, hoặc alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7, và R_4 là H, halogen, -OH, -NH_2, -CN, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, hoặc C_2-C_6 alkynyl, trong đó alkyl, alkoxy, alkenyl, hoặc alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7.

Trong một phương án, ít nhất một trong số X_1, X_2, hoặc X_3 là N, A_1 là -$C(R_8)(R_9)$-, A_2 là -O-, Y là -$C(R_8)(R_9)$-, R_1 là heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 và R_3 độc lập trong mỗi trường hợp là H, halogen, -OH, -NH_2, -CN, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, hoặc C_2-C_6 alkynyl, trong đó alkyl, alkoxy, alkenyl, hoặc alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7, và R_4 là H, halogen, -OH, -NH_2, -CN, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, hoặc C_2-C_6 alkynyl, trong đó alkyl, alkoxy, alkenyl, hoặc alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, A_1 là -O-, A_2 là -$C(R_8)(R_9)$-, Y là -$C(R_8)(R_9)$-, R_1 là heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 và R_3 độc lập trong mỗi trường hợp là H, halogen, -OH, -NH_2, -CN, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, hoặc C_2-C_6 alkynyl, trong đó alkyl, alkoxy, alkenyl, hoặc alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7, và R_4 là H, halogen, -OH, -NH_2, -CN, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, hoặc C_2-C_6 alkynyl, trong đó alkyl, alkoxy, alkenyl, hoặc alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, A_1 là -$C(R_8)(R_9)$-, A_2 là -O-, Y là -$C(R_8)(R_9)$-, R_1 là heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 và R_3 độc lập trong mỗi trường hợp là H, halogen, -OH, -NH_2, -CN, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, hoặc C_2-C_6 alkynyl, trong đó alkyl, alkoxy, alkenyl, hoặc alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7, và R_4 là H, halogen, -OH, -NH_2, -CN, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, hoặc C_2-C_6 alkynyl, trong đó alkyl, alkoxy, alkenyl, hoặc alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7.

Trong một phương án, ít nhất một trong số X_1, X_2, hoặc X_3 là N, A_1 là -O-, A_2 là -$C(R_8)(R_9)$-, Y là -$C(R_8)(R_9)$-, R_1 là heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 và R_3 độc lập trong mỗi trường hợp là H, halogen, -OH, -NH_2, -CN, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, hoặc C_2-C_6 alkynyl, trong đó alkyl, alkoxy, alkenyl, hoặc

alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7, và R_4 là H, halogen, -OH, $-NH_2$, -CN, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, hoặc C_2-C_6 alkynyl, trong đó alkyl, alkoxy, alkenyl, hoặc alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7.

Trong một phương án, ít nhất một trong số X_1, X_2, hoặc X_3 là N, A_1 là $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 là -O-, Y là $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 là heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 và R_3 độc lập trong mỗi trường hợp là H, halogen, -OH, $-NH_2$, -CN, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, hoặc C_2-C_6 alkynyl, trong đó alkyl, alkoxy, alkenyl, hoặc alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7, và R_4 là H, halogen, -OH, $-NH_2$, -CN, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, hoặc C_2-C_6 alkynyl, trong đó alkyl, alkoxy, alkenyl, hoặc alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, A_1 là -O-, A_2 là $-C(R_8)(R_9)-$, Y là $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 là heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 và R_3 độc lập trong mỗi trường hợp là H, halogen, -OH, $-NH_2$, -CN, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, hoặc C_2-C_6 alkynyl, trong đó alkyl, alkoxy, alkenyl, hoặc alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7, và R_4 là H, halogen, -OH, $-NH_2$, -CN, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, hoặc C_2-C_6 alkynyl, trong đó alkyl, alkoxy, alkenyl, hoặc alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, A_1 là $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 là -O-, Y là $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 là heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 và R_3 độc lập trong mỗi trường hợp là H, halogen, -OH, $-NH_2$, -CN, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, hoặc C_2-C_6 alkynyl, trong đó alkyl, alkoxy, alkenyl, hoặc alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7, và R_4 là H, halogen, -OH, $-NH_2$, -CN, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, hoặc C_2-C_6 alkynyl, trong đó alkyl, alkoxy, alkenyl, hoặc alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7.

Trong một phương án, ít nhất một trong số X_1, X_2, hoặc X_3 là N, A_1 là -O-, A_2 là $-C(R_8)(R_9)-$, Y là $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 là heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 là H, R_3 là H, và R_4 là H, halogen, -OH, $-NH_2$, -CN, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, hoặc C_2-C_6 alkynyl, trong đó alkyl, alkoxy, alkenyl, hoặc alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7.

Trong một phương án, ít nhất một trong số X_1, X_2, hoặc X_3 là N, A_1 là $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 là -O-, Y là $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 là heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó

heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 là H, R_3 là H, và R_4 là H, halogen, -OH, $-NH_2$, -CN, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, hoặc C_2-C_6 alkynyl, trong đó alkyl, alkoxy, alkenyl, hoặc alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, A_1 là -O-, A_2 là -$C(R_8)(R_9)$-, Y là -$C(R_8)(R_9)$-, R_1 là heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 là H, R_3 là H, và R_4 là H, halogen, -OH, $-NH_2$, -CN, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, hoặc C_2-C_6 alkynyl, trong đó alkyl, alkoxy, alkenyl, hoặc alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, A_1 là -$C(R_8)(R_9)$-, A_2 là -O-, Y là -$C(R_8)(R_9)$-, R_1 là heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 là H, R_3 là H, và R_4 là H, halogen, -OH, $-NH_2$, -CN, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, hoặc C_2-C_6 alkynyl, trong đó alkyl, alkoxy, alkenyl, hoặc alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7.

Trong một phương án, ít nhất một trong số X_1, X_2, hoặc X_3 là N, A_1 là -O-, A_2 là -$C(R_8)(R_9)$-, Y là -$C(R_8)(R_9)$-, R_1 là heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 là H, R_3 là H, và R_4 là H, halogen, -OH, $-NH_2$, -CN, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, hoặc C_2-C_6 alkynyl, trong đó alkyl, alkoxy, alkenyl, hoặc alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7.

Trong một phương án, ít nhất một trong số X_1, X_2, hoặc X_3 là N, A_1 là -$C(R_8)(R_9)$-, A_2 là -O-, Y là -$C(R_8)(R_9)$-, R_1 là heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 là H, R_3 là H, và R_4 là H, halogen, -OH, $-NH_2$, -CN, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, hoặc C_2-C_6 alkynyl, trong đó alkyl, alkoxy, alkenyl, hoặc alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, A_1 là -O-, A_2 là -$C(R_8)(R_9)$-, Y là -$C(R_8)(R_9)$-, R_1 là heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 là H, R_3 là H, và R_4 là H, halogen, -OH, $-NH_2$, -CN, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, hoặc C_2-C_6 alkynyl, trong đó alkyl, alkoxy, alkenyl, hoặc alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7.

Trong một phương án, X là $C(R_5)$, A_1 là $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 là -O-, Y là $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 là heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 là H, R_3 là H, và R_4 là H, halogen, -OH, $-NH_2$, -CN, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, hoặc C_2-C_6 alkynyl, trong đó alkyl, alkoxy, alkenyl, hoặc alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7.

Trong một phương án, ít nhất một trong số X_1, X_2, hoặc X_3 là N, A_1 là -O-, A_2 là $-C(R_8)(R_9)-$, Y là $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 là heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 là H, R_3 là H, và R_4 là H, halogen, -OH, $-NH_2$, -CN, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, hoặc C_2-C_6 alkynyl, trong đó alkyl, alkoxy, alkenyl, hoặc alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7.

Trong một phương án, ít nhất một trong số X_1, X_2, hoặc X_3 là N, A_1 là $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 là -O-, Y là $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 là heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 là H, R_3 là H, và R_4 là H, halogen, -OH, $-NH_2$, -CN, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, hoặc C_2-C_6 alkynyl, trong đó alkyl, alkoxy, alkenyl, hoặc alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, A_1 là -O-, A_2 là $-C(R_8)(R_9)-$, Y là $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 là heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 là H, R_3 là H, và R_4 là H, halogen, -OH, $-NH_2$, -CN, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, hoặc C_2-C_6 alkynyl, trong đó alkyl, alkoxy, alkenyl, hoặc alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, A_1 là $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 là -O-, Y là $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 là heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 là H, R_3 là H, và R_4 là H, halogen, -OH, $-NH_2$, -CN, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, hoặc C_2-C_6 alkynyl, trong đó alkyl, alkoxy, alkenyl, hoặc alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7.

Trong một phương án, ít nhất một trong số X_1, X_2, hoặc X_3 là N, A_1 là -O-, A_2 là $-C(R_8)(R_9)-$, Y là $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 là heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 là halogen, R_3 là H, và R_4 là H, halogen, -OH, $-NH_2$, -CN, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, hoặc C_2-C_6 alkynyl, trong đó alkyl, alkoxy, alkenyl, hoặc alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7.

Trong một phương án, ít nhất một trong số X_1, X_2, hoặc X_3 là N, A_1 là $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 là -O-, Y là $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 là heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó

heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 là halogen, R_3 là H, và R_4 là H, halogen, -OH, $-NH_2$, -CN, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, hoặc C_2-C_6 alkynyl, trong đó alkyl, alkoxy, alkenyl, hoặc alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, A_1 là -O-, A_2 là -$C(R_8)(R_9)$-, Y là -$C(R_8)(R_9)$-, R_1 là heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 là halogen, R_3 là H, và R_4 là H, halogen, -OH, $-NH_2$, -CN, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, hoặc C_2-C_6 alkynyl, trong đó alkyl, alkoxy, alkenyl, hoặc alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, A_1 là -$C(R_8)(R_9)$-, A_2 là -O-, Y là -$C(R_8)(R_9)$-, R_1 là heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 là halogen, R_3 là H, và R_4 là H, halogen, -OH, $-NH_2$, -CN, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, hoặc C_2-C_6 alkynyl, trong đó alkyl, alkoxy, alkenyl, hoặc alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7.

Trong một phương án, ít nhất một trong số X_1, X_2, hoặc X_3 là N, A_1 là -O-, A_2 là -$C(R_8)(R_9)$-, Y là -$C(R_8)(R_9)$-, R_1 là heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 là halogen, R_3 là H, và R_4 là H, halogen, -OH, $-NH_2$, -CN, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, hoặc C_2-C_6 alkynyl, trong đó alkyl, alkoxy, alkenyl, hoặc alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7.

Trong một phương án, ít nhất một trong số X_1, X_2, hoặc X_3 là N, A_1 là -$C(R_8)(R_9)$-, A_2 là -O-, Y là -$C(R_8)(R_9)$-, R_1 là heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 là halogen, R_3 là H, và R_4 là H, halogen, -OH, $-NH_2$, -CN, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, hoặc C_2-C_6 alkynyl, trong đó alkyl, alkoxy, alkenyl, hoặc alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, A_1 là -O-, A_2 là -$C(R_8)(R_9)$-, Y là -$C(R_8)(R_9)$-, R_1 là heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 là halogen, R_3 là H, và R_4 là H, halogen, -OH, $-NH_2$, -CN, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, hoặc C_2-C_6 alkynyl, trong đó alkyl, alkoxy, alkenyl, hoặc alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, A_1 là $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 là $-O-$, Y là $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 là heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 là halogen, R_3 là H, và R_4 là H, halogen, -OH, $-NH_2$, -CN, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, hoặc C_2-C_6 alkynyl, trong đó alkyl, alkoxy, alkenyl, hoặc alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7.

Trong một phương án, ít nhất một trong số X_1, X_2, hoặc X_3 là N, A_1 là $-O-$, A_2 là $-C(R_8)(R_9)-$, Y là $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 là heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 là halogen, R_3 là H, và R_4 là H, halogen, -OH, $-NH_2$, -CN, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, hoặc C_2-C_6 alkynyl, trong đó alkyl, alkoxy, alkenyl, hoặc alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7.

Trong một phương án, ít nhất một trong số X_1, X_2, hoặc X_3 là N, A_1 là $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 là $-O-$, Y là $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 là heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 là halogen, R_3 là H, và R_4 là H, halogen, -OH, $-NH_2$, -CN, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, hoặc C_2-C_6 alkynyl, trong đó alkyl, alkoxy, alkenyl, hoặc alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, A_1 là $-O-$, A_2 là $-C(R_8)(R_9)-$, Y là $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 là heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 là halogen, R_3 là H, và R_4 là H, halogen, -OH, $-NH_2$, -CN, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, hoặc C_2-C_6 alkynyl, trong đó alkyl, alkoxy, alkenyl, hoặc alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, A_1 là $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 là $-O-$, Y là $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 là heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 là halogen, R_3 là H, và R_4 là H, halogen, -OH, $-NH_2$, -CN, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, hoặc C_2-C_6 alkynyl, trong đó alkyl, alkoxy, alkenyl, hoặc alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7.

Trong một phương án, ít nhất một trong số X_1, X_2, hoặc X_3 là N, A_1 là $-O-$, A_2 là $-C(R_8)(R_9)-$, Y là $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 là heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 và R_3 độc lập trong mỗi trường hợp là H, halogen, -OH, $-NH_2$, -CN, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, hoặc C_2-C_6 alkynyl, trong đó alkyl, alkoxy, alkenyl, hoặc alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7, và R_4 là H.

Trong một phương án, ít nhất một trong số X_1, X_2, hoặc X_3 là N, A_1 là -C(R_8)(R_9)-, A_2 là -O-, Y là -C(R_8)(R_9)-, R_1 là heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 và R_3 độc lập trong mỗi trường hợp là H, halogen, -OH, -NH_2, -CN, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, hoặc C_2-C_6 alkynyl, trong đó alkyl, alkoxy, alkenyl, hoặc alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7, và R_4 là H.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là C(R_5), A_1 là -O-, A_2 là -C(R_8)(R_9)-, Y là -C(R_8)(R_9)-, R_1 là heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 và R_3 độc lập trong mỗi trường hợp là H, halogen, -OH, -NH_2, -CN, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, hoặc C_2-C_6 alkynyl, trong đó alkyl, alkoxy, alkenyl, hoặc alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7, và R_4 là H.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là C(R_5), A_1 là -C(R_8)(R_9)-, A_2 là -O-, Y là -C(R_8)(R_9)-, R_1 là heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 và R_3 độc lập trong mỗi trường hợp là H, halogen, -OH, -NH_2, -CN, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, hoặc C_2-C_6 alkynyl, trong đó alkyl, alkoxy, alkenyl, hoặc alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7, và R_4 là H.

Trong một phương án, ít nhất một trong số X_1, X_2, hoặc X_3 là N, A_1 là -O-, A_2 là -C(R_8)(R_9)-, Y là -C(R_8)(R_9)-, R_1 là heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 và R_3 độc lập trong mỗi trường hợp là H, halogen, -OH, -NH_2, -CN, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, hoặc C_2-C_6 alkynyl, trong đó alkyl, alkoxy, alkenyl, hoặc alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7, và R_4 là H.

Trong một phương án, ít nhất một trong số X_1, X_2, hoặc X_3 là N, A_1 là -C(R_8)(R_9)-, A_2 là -O-, Y là -C(R_8)(R_9)-, R_1 là heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 và R_3 độc lập trong mỗi trường hợp là H, halogen, -OH, -NH_2, -CN, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, hoặc C_2-C_6 alkynyl, trong đó alkyl, alkoxy, alkenyl, hoặc alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7, và R_4 là H.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là C(R_5), A_1 là -O-, A_2 là -C(R_8)(R_9)-, Y là -C(R_8)(R_9)-, R_1 là heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 và R_3 độc lập trong mỗi trường hợp là H, halogen, -OH, -NH_2, -CN, C_1-C_6 alkyl, C_1-

C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, hoặc C_2-C_6 alkynyl, trong đó alkyl, alkoxy, alkenyl, hoặc alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7, và R_4 là H.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, A_1 là $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 là -O-, Y là $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 là heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 và R_3 độc lập trong mỗi trường hợp là H, halogen, -OH, $-NH_2$, -CN, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, hoặc C_2-C_6 alkynyl, trong đó alkyl, alkoxy, alkenyl, hoặc alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7, và R_4 là H.

Trong một phương án, ít nhất một trong số X_1, X_2, hoặc X_3 là N, A_1 là -O-, A_2 là $-C(R_8)(R_9)-$, Y là $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 là heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 và R_3 độc lập trong mỗi trường hợp là H, halogen, -OH, $-NH_2$, -CN, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, hoặc C_2-C_6 alkynyl, trong đó alkyl, alkoxy, alkenyl, hoặc alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7, và R_4 là H.

Trong một phương án, ít nhất một trong số X_1, X_2, hoặc X_3 là N, A_1 là $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 là -O-, Y là $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 là heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 và R_3 độc lập trong mỗi trường hợp là H, halogen, -OH, $-NH_2$, -CN, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, hoặc C_2-C_6 alkynyl, trong đó alkyl, alkoxy, alkenyl, hoặc alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7, và R_4 là H.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, A_1 là -O-, A_2 là $-C(R_8)(R_9)-$, Y là $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 là heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 và R_3 độc lập trong mỗi trường hợp là H, halogen, -OH, $-NH_2$, -CN, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, hoặc C_2-C_6 alkynyl, trong đó alkyl, alkoxy, alkenyl, hoặc alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7, và R_4 là H.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, A_1 là $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 là -O-, Y là $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 là heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 và R_3 độc lập trong mỗi trường hợp là H, halogen, -OH, $-NH_2$, -CN, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, hoặc C_2-C_6 alkynyl, trong đó alkyl, alkoxy, alkenyl, hoặc alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7, và R_4 là H.

Trong một phương án, ít nhất một trong số X_1, X_2, hoặc X_3 là N, A_1 là -O-, A_2 là $-C(R_8)(R_9)-$, Y là $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 là heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 là H, R_3 là H, và R_4 là H.

Trong một phương án, ít nhất một trong số X_1, X_2, hoặc X_3 là N, A_1 là -C(R_8)(R_9)-, A_2 là -O-, Y là -C(R_8)(R_9)-, R_1 là heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 là H, R_3 là H, và R_4 là H.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là C(R_5), A_1 là -O-, A_2 là -C(R_8)(R_9)-, Y là -C(R_8)(R_9)-, R_1 là heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 là H, R_3 là H, và R_4 là H.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là C(R_5), A_1 là -C(R_8)(R_9)-, A_2 là -O-, Y là -C(R_8)(R_9)-, R_1 là heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 là H, R_3 là H, và R_4 là H.

Trong một phương án, ít nhất một trong số X_1, X_2, hoặc X_3 là N, A_1 là -O-, A_2 là -C(R_8)(R_9)-, Y là -C(R_8)(R_9)-, R_1 là heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 là H, R_3 là H, và R_4 là H.

Trong một phương án, ít nhất một trong số X_1, X_2, hoặc X_3 là N, A_1 là -C(R_8)(R_9)-, A_2 là -O-, Y là -C(R_8)(R_9)-, R_1 là heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 là H, R_3 là H, và R_4 là H.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là C(R_5), A_1 là -O-, A_2 là -C(R_8)(R_9)-, Y là -C(R_8)(R_9)-, R_1 là heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 là H, R_3 là H, và R_4 là H.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là C(R_5), A_1 là -C(R_8)(R_9)-, A_2 là -O-, Y là -C(R_8)(R_9)-, R_1 là heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 là H, R_3 là H, và R_4 là H.

Trong một phương án, ít nhất một trong số X_1, X_2, hoặc X_3 là N, A_1 là -O-, A_2 là -C(R_8)(R_9)-, Y là -C(R_8)(R_9)-, R_1 là heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 là H, R_3 là H, và R_4 là H.

Trong một phương án, ít nhất một trong số X_1, X_2, hoặc X_3 là N, A_1 là -C(R_8)(R_9)-, A_2 là -O-, Y là -C(R_8)(R_9)-, R_1 là heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 là H, R_3 là H, và R_4 là H.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, A_1 là -O-, A_2 là -$C(R_8)(R_9)$-, Y là -$C(R_8)(R_9)$-, R_1 là heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 là H, R_3 là H, và R_4 là H.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, A_1 là -$C(R_8)(R_9)$-, A_2 là -O-, Y là -$C(R_8)(R_9)$-, R_1 là heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 là H, R_3 là H, và R_4 là H.

Trong một phương án, ít nhất một trong số X_1, X_2, hoặc X_3 là N, A_1 là -O-, A_2 là -$C(R_8)(R_9)$-, Y là -$C(R_8)(R_9)$-, R_1 là heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 là halogen, R_3 là H, và R_4 là H.

Trong một phương án, ít nhất một trong số X_1, X_2, hoặc X_3 là N, A_1 là -$C(R_8)(R_9)$-, A_2 là -O-, Y là -$C(R_8)(R_9)$-, R_1 là heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 là halogen, R_3 là H, và R_4 là H.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, A_1 là -O-, A_2 là -$C(R_8)(R_9)$-, Y là -$C(R_8)(R_9)$-, R_1 là heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 là halogen, R_3 là H, và R_4 là H.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, A_1 là -$C(R_8)(R_9)$-, A_2 là -O-, Y là -$C(R_8)(R_9)$-, R_1 là heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 là halogen, R_3 là H, và R_4 là H.

Trong một phương án, ít nhất một trong số X_1, X_2, hoặc X_3 là N, A_1 là -O-, A_2 là -$C(R_8)(R_9)$-, Y là -$C(R_8)(R_9)$-, R_1 là heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 là halogen, R_3 là H, và R_4 là H.

Trong một phương án, ít nhất một trong số X_1, X_2, hoặc X_3 là N, A_1 là -$C(R_8)(R_9)$-, A_2 là -O-, Y là -$C(R_8)(R_9)$-, R_1 là heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 là halogen, R_3 là H, và R_4 là H.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, A_1 là -O-, A_2 là -$C(R_8)(R_9)$-, Y là -$C(R_8)(R_9)$-, R_1 là heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 là halogen, R_3 là H, và R_4 là H.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, A_1 là $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 là $-O-$, Y là $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 là heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 là halogen, R_3 là H, và R_4 là H.

Trong một phương án, ít nhất một trong số X_1, X_2, hoặc X_3 là N, A_1 là $-O-$, A_2 là $-C(R_8)(R_9)-$, Y là $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 là heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 là halogen, R_3 là H, và R_4 là H.

Trong một phương án, ít nhất một trong số X_1, X_2, hoặc X_3 là N, A_1 là $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 là $-O-$, Y là $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 là heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 là halogen, R_3 là H, và R_4 là H.

Trong một phương án, X là $C(R_5)$, A_1 là $-O-$, A_2 là $-C(R_8)(R_9)-$, Y là $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 là heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 là halogen, R_3 là H, và R_4 là H.

Trong một phương án, X là $C(R_5)$, A_1 là $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 là $-O-$, Y là $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 là heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 là halogen, R_3 là H, và R_4 là H.

Trong một phương án, ít nhất một trong số X_1, X_2, hoặc X_3 là N, A_1 là $-O-$, A_2 là $-C(R_8)(R_9)-$, Y là $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 là heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 và R_3 độc lập trong mỗi trường hợp là H, halogen, -OH, $-NH_2$, -CN, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, hoặc C_2-C_6 alkynyl, trong đó alkyl, alkoxy, alkenyl, hoặc alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7, và R_4 và R_9 có thể tạo thành C_3-C_{10} xycloalkyl, C_5-C_8 xycloalkenyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl.

Trong một phương án, ít nhất một trong số X_1, X_2, hoặc X_3 là N, A_1 là $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 là $-O-$, Y là $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 là heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 và R_3 độc lập trong mỗi trường hợp là H, halogen, -OH, $-NH_2$, -CN, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, hoặc C_2-C_6 alkynyl, trong đó alkyl, alkoxy, alkenyl, hoặc alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7, và R_4 và R_9 có thể tạo thành C_3-C_{10} xycloalkyl, C_5-C_8 xycloalkenyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, A_1 là $-O-$, A_2 là $-C(R_8)(R_9)-$, Y là $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 là heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 và R_3 độc

lập trong mỗi trường hợp là H, halogen, -OH, $-NH_2$, -CN, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, hoặc C_2-C_6 alkynyl, trong đó alkyl, alkoxy, alkenyl, hoặc alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7, và R_4 và R_9 có thể tạo thành C_3-C_{10} xycloalkyl, C_5-C_8 xycloalkenyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, A_1 là $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 là -O-, Y là $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 là heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 và R_3 độc lập trong mỗi trường hợp là H, halogen, -OH, $-NH_2$, -CN, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, hoặc C_2-C_6 alkynyl, trong đó alkyl, alkoxy, alkenyl, hoặc alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7, và R_4 và R_9 có thể tạo thành C_3-C_{10} xycloalkyl, C_5-C_8 xycloalkenyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl.

Trong một phương án, ít nhất một trong số X_1, X_2, hoặc X_3 là N, A_1 là -O-, A_2 là $-C(R_8)(R_9)-$, Y là $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 là heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 và R_3 độc lập trong mỗi trường hợp là H, halogen, -OH, $-NH_2$, -CN, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, hoặc C_2-C_6 alkynyl, trong đó alkyl, alkoxy, alkenyl, hoặc alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7, và R_4 và R_9 có thể tạo thành C_3-C_{10} xycloalkyl, C_5-C_8 xycloalkenyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl.

Trong một phương án, ít nhất một trong số X_1, X_2, hoặc X_3 là N, A_1 là $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 là -O-, Y là $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 là heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 và R_3 độc lập trong mỗi trường hợp là H, halogen, -OH, $-NH_2$, -CN, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, hoặc C_2-C_6 alkynyl, trong đó alkyl, alkoxy, alkenyl, hoặc alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7, và R_4 và R_9 có thể tạo thành C_3-C_{10} xycloalkyl, C_5-C_8 xycloalkenyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, A_1 là -O-, A_2 là $-C(R_8)(R_9)-$, Y là $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 là heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 và R_3 độc lập trong mỗi trường hợp là H, halogen, -OH, $-NH_2$, -CN, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, hoặc C_2-C_6 alkynyl, trong đó alkyl, alkoxy, alkenyl, hoặc alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7, và R_4 và R_9 có thể tạo thành C_3-C_{10} xycloalkyl, C_5-C_8 xycloalkenyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, A_1 là $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 là -O-, Y là $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 là heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 và R_3 độc lập trong mỗi trường hợp là H, halogen, -OH, $-NH_2$, -CN, C_1-C_6 alkyl, C_1-

C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, hoặc C_2-C_6 alkynyl, trong đó alkyl, alkoxy, alkenyl, hoặc alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7, và R_4 và R_9 có thể tạo thành C_3-C_{10} xycloalkyl, C_5-C_8 xycloalkenyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl.

Trong một phương án, ít nhất một trong số X_1, X_2, hoặc X_3 là N, A_1 là -O-, A_2 là -C(R_8)(R_9)-, Y là -C(R_8)(R_9)-, R_1 là heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 và R_3 độc lập trong mỗi trường hợp là H, halogen, -OH, -NH_2, -CN, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, hoặc C_2-C_6 alkynyl, trong đó alkyl, alkoxy, alkenyl, hoặc alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7, và R_4 và R_9 có thể tạo thành C_3-C_{10} xycloalkyl, C_5-C_8 xycloalkenyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl.

Trong một phương án, ít nhất một trong số X_1, X_2, hoặc X_3 là N, A_1 là -C(R_8)(R_9)-, A_2 là -O-, Y là -C(R_8)(R_9)-, R_1 là heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 và R_3 độc lập trong mỗi trường hợp là H, halogen, -OH, -NH_2, -CN, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, hoặc C_2-C_6 alkynyl, trong đó alkyl, alkoxy, alkenyl, hoặc alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7, và R_4 và R_9 có thể tạo thành C_3-C_{10} xycloalkyl, C_5-C_8 xycloalkenyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là C(R_5), A_1 là -O-, A_2 là -C(R_8)(R_9)-, Y là -C(R_8)(R_9)-, R_1 là heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 và R_3 độc lập trong mỗi trường hợp là H, halogen, -OH, -NH_2, -CN, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, hoặc C_2-C_6 alkynyl, trong đó alkyl, alkoxy, alkenyl, hoặc alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7, và R_4 và R_9 có thể tạo thành C_3-C_{10} xycloalkyl, C_5-C_8 xycloalkenyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là C(R_5), A_1 là -C(R_8)(R_9)-, A_2 là -O-, Y là -C(R_8)(R_9)-, R_1 là heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 và R_3 độc lập trong mỗi trường hợp là H, halogen, -OH, -NH_2, -CN, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, hoặc C_2-C_6 alkynyl, trong đó alkyl, alkoxy, alkenyl, hoặc alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7, và R_4 và R_9 có thể tạo thành C_3-C_{10} xycloalkyl, C_5-C_8 xycloalkenyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl.

Trong một phương án, ít nhất một trong số X_1, X_2, hoặc X_3 là N, A_1 là -O-, A_2 là -C(R_8)(R_9)-, Y là -C(R_8)(R_9)-, R_1 là heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 là H, R_3 là H, và R_4 và R_9 có thể tạo thành C_3-C_{10} xycloalkyl, C_5-C_8 xycloalkenyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl.

Trong một phương án, ít nhất một trong số X_1, X_2, hoặc X_3 là N, A_1 là -C(R_8)(R_9)-, A_2 là -O-, Y là -C(R_8)(R_9)-, R_1 là heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 là H, R_3 là H, và R_4 và R_9 có thể tạo thành C_3-C_{10} xycloalkyl, C_5-C_8 xycloalkenyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là C(R_5), A_1 là -O-, A_2 là -C(R_8)(R_9)-, Y là -C(R_8)(R_9)-, R_1 là heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 là H, R_3 là H, và R_4 và R_9 có thể tạo thành C_3-C_{10} xycloalkyl, C_5-C_8 xycloalkenyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là C(R_5), A_1 là -C(R_8)(R_9)-, A_2 là -O-, Y là -C(R_8)(R_9)-, R_1 là heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 là H, R_3 là H, và R_4 và R_9 có thể tạo thành C_3-C_{10} xycloalkyl, C_5-C_8 xycloalkenyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl.

Trong một phương án, ít nhất một trong số X_1, X_2, hoặc X_3 là N, A_1 là -O-, A_2 là -C(R_8)(R_9)-, Y là -C(R_8)(R_9)-, R_1 là heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 là H, R_3 là H, và R_4 và R_9 có thể tạo thành C_3-C_{10} xycloalkyl, C_5-C_8 xycloalkenyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl.

Trong một phương án, ít nhất một trong số X_1, X_2, hoặc X_3 là N, A_1 là -C(R_8)(R_9)-, A_2 là -O-, Y là -C(R_8)(R_9)-, R_1 là heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 là H, R_3 là H, và R_4 và R_9 có thể tạo thành C_3-C_{10} xycloalkyl, C_5-C_8 xycloalkenyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là C(R_5), A_1 là -O-, A_2 là -C(R_8)(R_9)-, Y là -C(R_8)(R_9)-, R_1 là heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 là H, R_3 là H, và R_4 và R_9 có thể tạo thành C_3-C_{10} xycloalkyl, C_5-C_8 xycloalkenyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là C(R_5), A_1 là -C(R_8)(R_9)-, A_2 là -O-, Y là -C(R_8)(R_9)-, R_1 là heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 là H, R_3 là H, và R_4 và R_9 có thể tạo thành C_3-C_{10} xycloalkyl, C_5-C_8 xycloalkenyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl.

Trong một phương án, ít nhất một trong số X_1, X_2, hoặc X_3 là N, A_1 là -O-, A_2 là -C(R_8)(R_9)-, Y là -C(R_8)(R_9)-, R_1 là heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 là H, R_3 là H, và R_4 và R_9 có thể tạo thành C_3-C_{10} xycloalkyl, C_5-C_8 xycloalkenyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl.

Trong một phương án, ít nhất một trong số X_1, X_2, hoặc X_3 là N, A_1 là -C(R_8)(R_9)-, A_2 là -O-, Y là -C(R_8)(R_9)-, R_1 là heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 là H, R_3 là H, và R_4 và R_9 có thể tạo thành C_3-C_{10} xycloalkyl, C_5-C_8 xycloalkenyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là C(R_5), A_1 là -O-, A_2 là -C(R_8)(R_9)-, Y là -C(R_8)(R_9)-, R_1 là heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 là H, R_3 là H, và R_4 và R_9 có thể tạo thành C_3-C_{10} xycloalkyl, C_5-C_8 xycloalkenyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là C(R_5), A_1 là -C(R_8)(R_9)-, A_2 là -O-, Y là -C(R_8)(R_9)-, R_1 là heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 là H, R_3 là H, và R_4 và R_9 có thể tạo thành C_3-C_{10} xycloalkyl, C_5-C_8 xycloalkenyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl.

Trong một phương án, ít nhất một trong số X_1, X_2, hoặc X_3 là N, A_1 là -O-, A_2 là -C(R_8)(R_9)-, Y là -C(R_8)(R_9)-, R_1 là heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 là halogen, R_3 là H, và R_4 và R_9 có thể tạo thành C_3-C_{10} xycloalkyl, C_5-C_8 xycloalkenyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl.

Trong một phương án, ít nhất một trong số X_1, X_2, hoặc X_3 là N, A_1 là -C(R_8)(R_9)-, A_2 là -O-, Y là -C(R_8)(R_9)-, R_1 là heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 là halogen, R_3 là H, và R_4 và R_9 có thể tạo thành C_3-C_{10} xycloalkyl, C_5-C_8 xycloalkenyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là C(R_5), A_1 là -O-, A_2 là -C(R_8)(R_9)-, Y là -C(R_8)(R_9)-, R_1 là heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 là halogen, R_3 là H, và R_4 và R_9 có thể tạo thành C_3-C_{10} xycloalkyl, C_5-C_8 xycloalkenyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, A_1 là $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 là $-O-$, Y là $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 là heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 là halogen, R_3 là H, và R_4 và R_9 có thể tạo thành C_3-C_{10} xycloalkyl, C_5-C_8 xycloalkenyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl.

Trong một phương án, ít nhất một trong số X_1, X_2, hoặc X_3 là N, A_1 là $-O-$, A_2 là $-C(R_8)(R_9)-$, Y là $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 là heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 là halogen, R_3 là H, và R_4 và R_9 có thể tạo thành C_3-C_{10} xycloalkyl, C_5-C_8 xycloalkenyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl.

Trong một phương án, ít nhất một trong số X_1, X_2, hoặc X_3 là N, A_1 là $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 là $-O-$, Y là $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 là heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 là halogen, R_3 là H, và R_4 và R_9 có thể tạo thành C_3-C_{10} xycloalkyl, C_5-C_8 xycloalkenyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, A_1 là $-O-$, A_2 là $-C(R_8)(R_9)-$, Y là $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 là heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 là halogen, R_3 là H, và R_4 và R_9 có thể tạo thành C_3-C_{10} xycloalkyl, C_5-C_8 xycloalkenyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, A_1 là $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 là $-O-$, Y là $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 là heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 là halogen, R_3 là H, và R_4 và R_9 có thể tạo thành C_3-C_{10} xycloalkyl, C_5-C_8 xycloalkenyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl.

Trong một phương án, ít nhất một trong số X_1, X_2, hoặc X_3 là N, A_1 là $-O-$, A_2 là $-C(R_8)(R_9)-$, Y là $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 là heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 là halogen, R_3 là H, và R_4 và R_9 có thể tạo thành C_3-C_{10} xycloalkyl, C_5-C_8 xycloalkenyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl.

Trong một phương án, ít nhất một trong số X_1, X_2, hoặc X_3 là N, A_1 là $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 là $-O-$, Y là $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 là heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 là halogen, R_3 là H, và R_4 và R_9 có thể tạo thành C_3-C_{10} xycloalkyl, C_5-C_8 xycloalkenyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, A_1 là $-O-$, A_2 là $-C(R_8)(R_9)-$, Y là $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 là heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6,

R_2 là halogen, R_3 là H, và R_4 và R_9 có thể tạo thành C_3-C_{10} xycloalkyl, C_5-C_8 xycloalkenyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, A_1 là $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 là -O-, Y là $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 là heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 là halogen, R_3 là H, và R_4 và R_9 có thể tạo thành C_3-C_{10} xycloalkyl, C_5-C_8 xycloalkenyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl.

Trong một phương án, ít nhất một trong số X_1, X_2, hoặc X_3 là N, A_1 là -O-, A_2 là $-C(R_8)(R_9)-$, Y là $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 là heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 và R_3 độc lập trong mỗi trường hợp là H, halogen, -OH, $-NH_2$, -CN, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, hoặc C_2-C_6 alkynyl, trong đó alkyl, alkoxy, alkenyl, hoặc alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7, và R_4 và R_9 có thể tạo thành heteroxyclyl.

Trong một phương án, ít nhất một trong số X_1, X_2, hoặc X_3 là N, A_1 là $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 là -O-, Y là $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 là heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 và R_3 độc lập trong mỗi trường hợp là H, halogen, -OH, $-NH_2$, -CN, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, hoặc C_2-C_6 alkynyl, trong đó alkyl, alkoxy, alkenyl, hoặc alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7, và R_4 và R_9 có thể tạo thành heteroxyclyl.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, A_1 là -O-, A_2 là $-C(R_8)(R_9)-$, Y là $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 là heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 và R_3 độc lập trong mỗi trường hợp là H, halogen, -OH, $-NH_2$, -CN, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, hoặc C_2-C_6 alkynyl, trong đó alkyl, alkoxy, alkenyl, hoặc alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7, và R_4 và R_9 có thể tạo thành heteroxyclyl.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, A_1 là $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 là -O-, Y là $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 là heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 và R_3 độc lập trong mỗi trường hợp là H, halogen, -OH, $-NH_2$, -CN, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, hoặc C_2-C_6 alkynyl, trong đó alkyl, alkoxy, alkenyl, hoặc alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7, và R_4 và R_9 có thể tạo thành heteroxyclyl.

Trong một phương án, ít nhất một trong số X_1, X_2, hoặc X_3 là N, A_1 là -O-, A_2 là $-C(R_8)(R_9)-$, Y là $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 là heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều

R_6, R_2 và R_3 độc lập trong mỗi trường hợp là H, halogen, -OH, -NH_2, -CN, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, hoặc C_2-C_6 alkynyl, trong đó alkyl, alkoxy, alkenyl, hoặc alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7, và R_4 và R_9 có thể tạo thành heteroxyclyl.

Trong một phương án, ít nhất một trong số X_1, X_2, hoặc X_3 là N, A_1 là -C(R_8)(R_9)-, A_2 là -O-, Y là -C(R_8)(R_9)-, R_1 là heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 và R_3 độc lập trong mỗi trường hợp là H, halogen, -OH, -NH_2, -CN, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, hoặc C_2-C_6 alkynyl, trong đó alkyl, alkoxy, alkenyl, hoặc alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7, và R_4 và R_9 có thể tạo thành heteroxyclyl.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là C(R_5), A_1 là -O-, A_2 là -C(R_8)(R_9)-, Y là -C(R_8)(R_9)-, R_1 là heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 và R_3 độc lập trong mỗi trường hợp là H, halogen, -OH, -NH_2, -CN, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, hoặc C_2-C_6 alkynyl, trong đó alkyl, alkoxy, alkenyl, hoặc alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7, và R_4 và R_9 có thể tạo thành heteroxyclyl.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là C(R_5), A_1 là -C(R_8)(R_9)-, A_2 là -O-, Y là -C(R_8)(R_9)-, R_1 là heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 và R_3 độc lập trong mỗi trường hợp là H, halogen, -OH, -NH_2, -CN, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, hoặc C_2-C_6 alkynyl, trong đó alkyl, alkoxy, alkenyl, hoặc alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7, và R_4 và R_9 có thể tạo thành heteroxyclyl.

Trong một phương án, ít nhất một trong số X_1, X_2, hoặc X_3 là N, A_1 là -O-, A_2 là -C(R_8)(R_9)-, Y là -C(R_8)(R_9)-, R_1 là heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 và R_3 độc lập trong mỗi trường hợp là H, halogen, -OH, -NH_2, -CN, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, hoặc C_2-C_6 alkynyl, trong đó alkyl, alkoxy, alkenyl, hoặc alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7, và R_4 và R_9 có thể tạo thành heteroxyclyl.

Trong một phương án, ít nhất một trong số X_1, X_2, hoặc X_3 là N, A_1 là -C(R_8)(R_9)-, A_2 là -O-, Y là -C(R_8)(R_9)-, R_1 là heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 và R_3 độc lập trong mỗi trường hợp là H, halogen, -OH, -NH_2, -CN, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, hoặc C_2-C_6 alkynyl, trong đó alkyl, alkoxy, alkenyl, hoặc alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7, và R_4 và R_9 có thể tạo thành heteroxyclyl.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là C(R_5), A_1 là -O-, A_2 là -C(R_8)(R_9)-, Y là -C(R_8)(R_9)-, R_1 là heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6,

R_2 và R_3 độc lập trong mỗi trường hợp là H, halogen, -OH, -NH_2, -CN, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, hoặc C_2-C_6 alkynyl, trong đó alkyl, alkoxy, alkenyl, hoặc alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7, và R_4 và R_9 có thể tạo thành heteroxyclyl.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là C(R_5), A_1 là -C(R_8)(R_9)-, A_2 là -O-, Y là -C(R_8)(R_9)-, R_1 là heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 và R_3 độc lập trong mỗi trường hợp là H, halogen, -OH, -NH_2, -CN, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, hoặc C_2-C_6 alkynyl, trong đó alkyl, alkoxy, alkenyl, hoặc alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7, và R_4 và R_9 có thể tạo thành heteroxyclyl.

Trong một phương án, ít nhất một trong số X_1, X_2, hoặc X_3 là N, A_1 là -O-, A_2 là -C(R_8)(R_9)-, Y là -C(R_8)(R_9)-, R_1 là heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 là H, R_3 là H, và R_4 và R_9 có thể tạo thành heteroxyclyl.

Trong một phương án, ít nhất một trong số X_1, X_2, hoặc X_3 là N, A_1 là -C(R_8)(R_9)-, A_2 là -O-, Y là -C(R_8)(R_9)-, R_1 là heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 là H, R_3 là H, và R_4 và R_9 có thể tạo thành heteroxyclyl.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là C(R_5), A_1 là -O-, A_2 là -C(R_8)(R_9)-, Y là -C(R_8)(R_9)-, R_1 là heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 là H, R_3 là H, và R_4 và R_9 có thể tạo thành heteroxyclyl.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là C(R_5), A_1 là -C(R_8)(R_9)-, A_2 là -O-, Y là -C(R_8)(R_9)-, R_1 là heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 là H, R_3 là H, và R_4 và R_9 có thể tạo thành heteroxyclyl.

Trong một phương án, ít nhất một trong số X_1, X_2, hoặc X_3 là N, A_1 là -O-, A_2 là -C(R_8)(R_9)-, Y là -C(R_8)(R_9)-, R_1 là heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 là H, R_3 là H, và R_4 và R_9 có thể tạo thành heteroxyclyl.

Trong một phương án, ít nhất một trong số X_1, X_2, hoặc X_3 là N, A_1 là -C(R_8)(R_9)-, A_2 là -O-, Y là -C(R_8)(R_9)-, R_1 là heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 là H, R_3 là H, và R_4 và R_9 có thể tạo thành heteroxyclyl.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, A_1 là -O-, A_2 là -$C(R_8)(R_9)$-, Y là -$C(R_8)(R_9)$-, R_1 là heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 là H, R_3 là H, và R_4 và R_9 có thể tạo thành heteroxyclyl.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, A_1 là -$C(R_8)(R_9)$-, A_2 là -O-, Y là -$C(R_8)(R_9)$-, R_1 là heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 là H, R_3 là H, và R_4 và R_9 có thể tạo thành heteroxyclyl.

Trong một phương án, ít nhất một trong số X_1, X_2, hoặc X_3 là N, A_1 là -O-, A_2 là -$C(R_8)(R_9)$-, Y là -$C(R_8)(R_9)$-, R_1 là heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 là H, R_3 là H, và R_4 và R_9 có thể tạo thành heteroxyclyl.

Trong một phương án, ít nhất một trong số X_1, X_2, hoặc X_3 là N, A_1 là -$C(R_8)(R_9)$-, A_2 là -O-, Y là -$C(R_8)(R_9)$-, R_1 là heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 là H, R_3 là H, và R_4 và R_9 có thể tạo thành heteroxyclyl.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, A_1 là -O-, A_2 là -$C(R_8)(R_9)$-, Y là -$C(R_8)(R_9)$-, R_1 là heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 là H, R_3 là H, và R_4 và R_9 có thể tạo thành heteroxyclyl.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, A_1 là -$C(R_8)(R_9)$-, A_2 là -O-, Y là -$C(R_8)(R_9)$-, R_1 là heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 là H, R_3 là H, và R_4 và R_9 có thể tạo thành heteroxyclyl.

Trong một phương án, ít nhất một trong số X_1, X_2, hoặc X_3 là N, A_1 là -O-, A_2 là -$C(R_8)(R_9)$-, Y là -$C(R_8)(R_9)$-, R_1 là heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 là halogen, R_3 là H, và R_4 và R_9 có thể tạo thành heteroxyclyl.

Trong một phương án, ít nhất một trong số X_1, X_2, hoặc X_3 là N, A_1 là -$C(R_8)(R_9)$-, A_2 là -O-, Y là -$C(R_8)(R_9)$-, R_1 là heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 là halogen, R_3 là H, và R_4 và R_9 có thể tạo thành heteroxyclyl.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, A_1 là -O-, A_2 là -$C(R_8)(R_9)$-, Y là -$C(R_8)(R_9)$-, R_1 là heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 là halogen, R_3 là H, và R_4 và R_9 có thể tạo thành heteroxyclyl.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, A_1 là -$C(R_8)(R_9)$-, A_2 là -O-, Y là -$C(R_8)(R_9)$-, R_1 là heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó heteroxyclyl,

aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 là halogen, R_3 là H, và R_4 và R_9 có thể tạo thành heteroxyclyl.

Trong một phương án, ít nhất một trong số X_1, X_2, hoặc X_3 là N, A_1 là -O-, A_2 là -$C(R_8)(R_9)$-, Y là -$C(R_8)(R_9)$-, R_1 là heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 là halogen, R_3 là H, và R_4 và R_9 có thể tạo thành heteroxyclyl.

Trong một phương án, ít nhất một trong số X_1, X_2, hoặc X_3 là N, A_1 là -$C(R_8)(R_9)$-, A_2 là -O-, Y là -$C(R_8)(R_9)$-, R_1 là heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 là halogen, R_3 là H, và R_4 và R_9 có thể tạo thành heteroxyclyl.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, A_1 là -O-, A_2 là -$C(R_8)(R_9)$-, Y là -$C(R_8)(R_9)$-, R_1 là heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 là halogen, R_3 là H, và R_4 và R_9 có thể tạo thành heteroxyclyl.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, A_1 là -$C(R_8)(R_9)$-, A_2 là -O-, Y là -$C(R_8)(R_9)$-, R_1 là heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 là halogen, R_3 là H, và R_4 và R_9 có thể tạo thành heteroxyclyl.

Trong một phương án, ít nhất một trong số X_1, X_2, hoặc X_3 là N, A_1 là -O-, A_2 là -$C(R_8)(R_9)$-, Y là -$C(R_8)(R_9)$-, R_1 là heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 là halogen, R_3 là H, và R_4 và R_9 có thể tạo thành heteroxyclyl.

Trong một phương án, ít nhất một trong số X_1, X_2, hoặc X_3 là N, A_1 là -$C(R_8)(R_9)$-, A_2 là -O-, Y là -$C(R_8)(R_9)$-, R_1 là heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 là halogen, R_3 là H, và R_4 và R_9 có thể tạo thành heteroxyclyl.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, A_1 là -O-, A_2 là -$C(R_8)(R_9)$-, Y là -$C(R_8)(R_9)$-, R_1 là heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 là halogen, R_3 là H, và R_4 và R_9 có thể tạo thành heteroxyclyl.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, A_1 là -$C(R_8)(R_9)$-, A_2 là -O-, Y là -$C(R_8)(R_9)$-, R_1 là heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 là halogen, R_3 là H, và R_4 và R_9 có thể tạo thành heteroxyclyl.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, trong đó R_5 là H, halogen, -CN, -OR_8, -NR_8R_9, -$C(O)R_8$, -$C(O)OR_8$, -$C(O)NR_8R_9$, -$NR_8C(O)R_9$, -$S(O)R_8$, -$S(O)_2R_8$, -$NR_8S(O)_2R_9$, -$S(O)_2NR_8R_9$, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_{10} xycloalkyl, C_5-C_8 xycloalkenyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, A_1 là -O-, A_2 là -$C(R_8)(R_9)$-, Y là -$C(R_8)(R_9)$-, R_1 là heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6,

R_2 và R_3 độc lập trong mỗi trường hợp là H, halogen, -OH, $-NH_2$, -CN, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, hoặc C_2-C_6 alkynyl, trong đó alkyl, alkoxy, alkenyl, hoặc alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7, và R_4 là H.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, trong đó R_5 là H, halogen, -CN, $-OR_8$, $-NR_8R_9$, $-C(O)R_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_8R_9$, $-NR_8C(O)R_9$, $-S(O)R_8$, $-S(O)_2R_8$, $-NR_8S(O)_2R_9$, $-S(O)_2NR_8R_9$, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_{10} xycloalkyl, C_5-C_8 xycloalkenyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, A_1 là $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 là -O-, Y là $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 là heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 và R_3 độc lập trong mỗi trường hợp là H, halogen, -OH, $-NH_2$, -CN, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, hoặc C_2-C_6 alkynyl, trong đó alkyl, alkoxy, alkenyl, hoặc alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7, và R_4 là H.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, trong đó R_5 là H, halogen, -CN, $-OR_8$, $-NR_8R_9$, $-C(O)R_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_8R_9$, $-NR_8C(O)R_9$, $-S(O)R_8$, $-S(O)_2R_8$, $-NR_8S(O)_2R_9$, $-S(O)_2NR_8R_9$, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_{10} xycloalkyl, C_5-C_8 xycloalkenyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, A_1 là -O-, A_2 là $-C(R_8)(R_9)-$, Y là $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 là heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 và R_3 độc lập trong mỗi trường hợp là H, halogen, -OH, $-NH_2$, -CN, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, hoặc C_2-C_6 alkynyl, trong đó alkyl, alkoxy, alkenyl, hoặc alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7, và R_4 là H.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, trong đó R_5 là H, halogen, -CN, $-OR_8$, $-NR_8R_9$, $-C(O)R_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_8R_9$, $-NR_8C(O)R_9$, $-S(O)R_8$, $-S(O)_2R_8$, $-NR_8S(O)_2R_9$, $-S(O)_2NR_8R_9$, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_{10} xycloalkyl, C_5-C_8 xycloalkenyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, A_1 là $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 là -O-, Y là $-C(R_8)(R_9)$, R_1 là heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 và R_3 độc lập trong mỗi trường hợp là H, halogen, -OH, $-NH_2$, -CN, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, hoặc C_2-C_6 alkynyl, trong đó alkyl, alkoxy, alkenyl, hoặc alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7, và R_4 là H.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, trong đó R_5 là H, halogen, -CN, $-OR_8$, $-NR_8R_9$, $-C(O)R_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_8R_9$, $-NR_8C(O)R_9$, $-S(O)R_8$, $-S(O)_2R_8$, $-NR_8S(O)_2R_9$, $-S(O)_2NR_8R_9$, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_{10} xycloalkyl, C_5-C_8 xycloalkenyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl,

A_1 là -O-, A_2 là -C(R_8)(R_9)-, Y là -C(R_8)(R_9)-, R_1 là heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 và R_3 độc lập trong mỗi trường hợp là H, halogen, -OH, -NH_2, -CN, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, hoặc C_2-C_6 alkynyl, trong đó alkyl, alkoxy, alkenyl, hoặc alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7, và R_4 là H.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là C(R_5), trong đó R_5 là H, halogen, -CN, -OR_8, -NR_8R_9, -C(O)R_8, -C(O)OR_8, -C(O)NR_8R_9, -NR_8C(O)R_9, -S(O)R_8, -S(O)$_2R_8$, -NR_8S(O)$_2R_9$, -S(O)$_2$NR_8R_9, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_{10} xycloalkyl, C_5-C_8 xycloalkenyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, A_1 là -C(R_8)(R_9)-, A_2 là -O-, Y là -C(R_8)(R_9)-, R_1 là heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 và R_3 độc lập trong mỗi trường hợp là H, halogen, -OH, -NH_2, -CN, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, hoặc C_2-C_6 alkynyl, trong đó alkyl, alkoxy, alkenyl, hoặc alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7, và R_4 là H.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là C(R_5), trong đó R_5 là H, halogen, -CN, -OR_8, -NR_8R_9, -C(O)R_8, -C(O)OR_8, -C(O)NR_8R_9, -NR_8C(O)R_9, -S(O)R_8, -S(O)$_2R_8$, -NR_8S(O)$_2R_9$, -S(O)$_2$NR_8R_9, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_{10} xycloalkyl, C_5-C_8 xycloalkenyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, A_1 là -O-, A_2 là -C(R_8)(R_9)-, Y là -C(R_8)(R_9)-, R_1 là heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 là H, R_3 là H, và R_4 là H.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là C(R_5), trong đó R_5 là H, halogen, -CN, -OR_8, -NR_8R_9, -C(O)R_8, -C(O)OR_8, -C(O)NR_8R_9, -NR_8C(O)R_9, -S(O)R_8, -S(O)$_2R_8$, -NR_8S(O)$_2R_9$, -S(O)$_2$NR_8R_9, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_{10} xycloalkyl, C_5-C_8 xycloalkenyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, A_1 là -C(R_8)(R_9)-, A_2 là -O-, Y là -C(R_8)(R_9)-, R_1 là heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 là H, R_3 là H, và R_4 là H.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là C(R_5), trong đó R_5 là H, halogen, -CN, -OR_8, -NR_8R_9, -C(O)R_8, -C(O)OR_8, -C(O)NR_8R_9, -NR_8C(O)R_9, -S(O)R_8, -S(O)$_2R_8$, -NR_8S(O)$_2R_9$, -S(O)$_2$NR_8R_9, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_{10} xycloalkyl, C_5-C_8 xycloalkenyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, A_1 là -O-, A_2 là -C(R_8)(R_9)-, Y là -C(R_8)(R_9)-, R_1 là heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 là H, R_3 là H, và R_4 là H.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, trong đó R_5 là H, halogen, -CN, $-OR_8$, $-NR_8R_9$, $-C(O)R_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_8R_9$, $-NR_8C(O)R_9$, $-S(O)R_8$, $-S(O)_2R_8$, $-NR_8S(O)_2R_9$, $-S(O)_2NR_8R_9$, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_{10} xycloalkyl, C_5-C_8 xycloalkenyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, A_1 là $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 là -O-, Y là $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 là heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 là H, R_3 là H, và R_4 là H.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, trong đó R_5 là H, halogen, -CN, $-OR_8$, $-NR_8R_9$, $-C(O)R_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_8R_9$, $-NR_8C(O)R_9$, $-S(O)R_8$, $-S(O)_2R_8$, $-NR_8S(O)_2R_9$, $-S(O)_2NR_8R_9$, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_{10} xycloalkyl, C_5-C_8 xycloalkenyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, A_1 là -O-, A_2 là $-C(R_8)(R_9)-$, Y là $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 là heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 là H, R_3 là H, và R_4 là H.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, trong đó R_5 là H, halogen, -CN, $-OR_8$, $-NR_8R_9$, $-C(O)R_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_8R_9$, $-NR_8C(O)R_9$, $-S(O)R_8$, $-S(O)_2R_8$, $-NR_8S(O)_2R_9$, $-S(O)_2NR_8R_9$, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_{10} xycloalkyl, C_5-C_8 xycloalkenyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, A_1 là $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 là -O-, Y là $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 là heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 là H, R_3 là H, và R_4 là H.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, trong đó R_5 là H, halogen, -CN, $-OR_8$, $-NR_8R_9$, $-C(O)R_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_8R_9$, $-NR_8C(O)R_9$, $-S(O)R_8$, $-S(O)_2R_8$, $-NR_8S(O)_2R_9$, $-S(O)_2NR_8R_9$, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_{10} xycloalkyl, C_5-C_8 xycloalkenyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, A_1 là -O-, A_2 là $-C(R_8)(R_9)-$, Y là $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 là heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 là halogen, R_3 là H, và R_4 là H.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, trong đó R_5 là H, halogen, -CN, $-OR_8$, $-NR_8R_9$, $-C(O)R_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_8R_9$, $-NR_8C(O)R_9$, $-S(O)R_8$, $-S(O)_2R_8$, $-NR_8S(O)_2R_9$, $-S(O)_2NR_8R_9$, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_{10} xycloalkyl, C_5-C_8 xycloalkenyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, A_1 là $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 là -O-, Y là $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 là heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 là halogen, R_3 là H, và R_4 là H.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, trong đó R_5 là H, halogen, -CN, $-OR_8$, $-NR_8R_9$, $-C(O)R_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_8R_9$, $-NR_8C(O)R_9$, $-S(O)R_8$, $-S(O)_2R_8$, $-NR_8S(O)_2R_9$, $-S(O)_2NR_8R_9$, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_{10} xycloalkyl, C_5-C_8 xycloalkenyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, A_1 là -O-, A_2 là $-C(R_8)(R_9)-$, Y là $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 là heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 là halogen, R_3 là H, và R_4 là H.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, trong đó R_5 là H, halogen, -CN, $-OR_8$, $-NR_8R_9$, $-C(O)R_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_8R_9$, $-NR_8C(O)R_9$, $-S(O)R_8$, $-S(O)_2R_8$, $-NR_8S(O)_2R_9$, $-S(O)_2NR_8R_9$, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_{10} xycloalkyl, C_5-C_8 xycloalkenyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, A_1 là $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 là -O-, Y là $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 là heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 là halogen, R_3 là H, và R_4 là H.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, trong đó R_5 là H, halogen, -CN, $-OR_8$, $-NR_8R_9$, $-C(O)R_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_8R_9$, $-NR_8C(O)R_9$, $-S(O)R_8$, $-S(O)_2R_8$, $-NR_8S(O)_2R_9$, $-S(O)_2NR_8R_9$, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_{10} xycloalkyl, C_5-C_8 xycloalkenyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, A_1 là -O-, A_2 là $-C(R_8)(R_9)-$, Y là $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 là heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 là halogen, R_3 là H, và R_4 là H.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, trong đó R_5 là H, halogen, -CN, $-OR_8$, $-NR_8R_9$, $-C(O)R_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_8R_9$, $-NR_8C(O)R_9$, $-S(O)R_8$, $-S(O)_2R_8$, $-NR_8S(O)_2R_9$, $-S(O)_2NR_8R_9$, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_{10} xycloalkyl, C_5-C_8 xycloalkenyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, A_1 là $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 là -O-, Y là $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 là heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 là halogen, R_3 là H, và R_4 là H.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, trong đó R_5 là H, halogen, -CN, $-OR_8$, $-NR_8R_9$, $-C(O)R_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_8R_9$, $-NR_8C(O)R_9$, $-S(O)R_8$, $-S(O)_2R_8$, $-NR_8S(O)_2R_9$, $-S(O)_2NR_8R_9$, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_{10} xycloalkyl, C_5-C_8 xycloalkenyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, A_1 là -O-, A_2 là $-C(R_8)(R_9)-$, Y là $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 là heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 và R_3 độc lập trong mỗi trường hợp là H, halogen, -OH, $-NH_2$, -CN, C_1-C_6 alkyl, C_1-

C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, hoặc C_2-C_6 alkynyl, trong đó alkyl, alkoxy, alkenyl, hoặc alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7, và R_4 và R_9 có thể tạo thành heteroxyclyl.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, trong đó R_5 là H, halogen, -CN, -OR_8, -NR_8R_9, -$C(O)R_8$, -$C(O)OR_8$, -$C(O)NR_8R_9$, -$NR_8C(O)R_9$, -$S(O)R_8$, -$S(O)_2R_8$, -$NR_8S(O)_2R_9$, -$S(O)_2NR_8R_9$, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_{10} xycloalkyl, C_5-C_8 xycloalkenyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, A_1 là $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 là -O-, Y là $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 là heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 và R_3 độc lập trong mỗi trường hợp là H, halogen, -OH, $-NH_2$, -CN, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, hoặc C_2-C_6 alkynyl, trong đó alkyl, alkoxy, alkenyl, hoặc alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7, và R_4 và R_9 có thể tạo thành heteroxyclyl.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, trong đó R_5 là H, halogen, -CN, -OR_8, -NR_8R_9, -$C(O)R_8$, -$C(O)OR_8$, -$C(O)NR_8R_9$, -$NR_8C(O)R_9$, -$S(O)R_8$, -$S(O)_2R_8$, -$NR_8S(O)_2R_9$, -$S(O)_2NR_8R_9$, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_{10} xycloalkyl, C_5-C_8 xycloalkenyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, A_1 là -O-, A_2 là $-C(R_8)(R_9)-$, Y là $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 là heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 và R_3 độc lập trong mỗi trường hợp là H, halogen, -OH, $-NH_2$, -CN, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, hoặc C_2-C_6 alkynyl, trong đó alkyl, alkoxy, alkenyl, hoặc alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7, và R_4 và R_9 có thể tạo thành heteroxyclyl.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, trong đó R_5 là H, halogen, -CN, -OR_8, -NR_8R_9, -$C(O)R_8$, -$C(O)OR_8$, -$C(O)NR_8R_9$, -$NR_8C(O)R_9$, -$S(O)R_8$, -$S(O)_2R_8$, -$NR_8S(O)_2R_9$, -$S(O)_2NR_8R_9$, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_{10} xycloalkyl, C_5-C_8 xycloalkenyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, A_1 là $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 là -O-, Y là $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 là heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 và R_3 độc lập trong mỗi trường hợp là H, halogen, -OH, $-NH_2$, -CN, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, hoặc C_2-C_6 alkynyl, trong đó alkyl, alkoxy, alkenyl, hoặc alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7, và R_4 và R_9 có thể tạo thành heteroxyclyl.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, trong đó R_5 là H, halogen, -CN, -OR_8, -NR_8R_9, -$C(O)R_8$, -$C(O)OR_8$, -$C(O)NR_8R_9$, -$NR_8C(O)R_9$, -$S(O)R_8$, -

$S(O)_2R_8$, $-NR_8S(O)_2R_9$, $-S(O)_2NR_8R_9$, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_{10} xycloalkyl, C_5-C_8 xycloalkenyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, A_1 là -O-, A_2 là $-C(R_8)(R_9)-$, Y là $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 là heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 và R_3 độc lập trong mỗi trường hợp là H, halogen, -OH, $-NH_2$, -CN, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, hoặc C_2-C_6 alkynyl, trong đó alkyl, alkoxy, alkenyl, hoặc alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7, và R_4 và R_9 có thể tạo thành heteroxyclyl.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, trong đó R_5 là H, halogen, -CN, $-OR_8$, $-NR_8R_9$, $-C(O)R_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_8R_9$, $-NR_8C(O)R_9$, $-S(O)R_8$, $-S(O)_2R_8$, $-NR_8S(O)_2R_9$, $-S(O)_2NR_8R_9$, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_{10} xycloalkyl, C_5-C_8 xycloalkenyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, A_1 là $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 là -O-, Y là $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 là heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 và R_3 độc lập trong mỗi trường hợp là H, halogen, -OH, $-NH_2$, -CN, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, hoặc C_2-C_6 alkynyl, trong đó alkyl, alkoxy, alkenyl, hoặc alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7, và R_4 và R_9 có thể tạo thành heteroxyclyl.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, trong đó R_5 là H, halogen, -CN, $-OR_8$, $-NR_8R_9$, $-C(O)R_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_8R_9$, $-NR_8C(O)R_9$, $-S(O)R_8$, $-S(O)_2R_8$, $-NR_8S(O)_2R_9$, $-S(O)_2NR_8R_9$, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_{10} xycloalkyl, C_5-C_8 xycloalkenyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, A_1 là -O-, A_2 là $-C(R_8)(R_9)-$, Y là $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 là heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 là H, R_3 là H, và R_4 và R_9 có thể tạo thành heteroxyclyl.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, trong đó R_5 là H, halogen, -CN, $-OR_8$, $-NR_8R_9$, $-C(O)R_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_8R_9$, $-NR_8C(O)R_9$, $-S(O)R_8$, $-S(O)_2R_8$, $-NR_8S(O)_2R_9$, $-S(O)_2NR_8R_9$, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_{10} xycloalkyl, C_5-C_8 xycloalkenyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, A_1 là $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 là -O-, Y là $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 là heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 là H, R_3 là H, và R_4 và R_9 có thể tạo thành heteroxyclyl.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_8)$, trong đó R_5 là H, halogen, -CN, $-OR_8$, $-NR_8R_9$, $-C(O)R_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_8R_9$, $-NR_8C(O)R_9$, $-S(O)R_8$, -

$S(O)_2R_8$, $-NR_8S(O)_2R_9$, $-S(O)_2NR_8R_9$, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_{10} xycloalkyl, C_5-C_8 xycloalkenyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, A_1 là -O-, A_2 là $-C(R_8)(R_9)-$, Y là $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 là heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 là H, R_3 là H, và R_4 và R_9 có thể tạo thành heteroxyclyl.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, trong đó R_5 là H, halogen, -CN, $-OR_8$, $-NR_8R_9$, $-C(O)R_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_8R_9$, $-NR_8C(O)R_9$, $-S(O)R_8$, $-S(O)_2R_8$, $-NR_8S(O)_2R_9$, $-S(O)_2NR_8R_9$, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_{10} xycloalkyl, C_5-C_8 xycloalkenyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, A_1 là $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 là -O-, Y là $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 là heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 là H, R_3 là H, và R_4 và R_9 có thể tạo thành heteroxyclyl.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, trong đó R_5 là H, halogen, -CN, $-OR_8$, $-NR_8R_9$, $-C(O)R_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_8R_9$, $-NR_8C(O)R_9$, $-S(O)R_8$, $-S(O)_2R_8$, $-NR_8S(O)_2R_9$, $-S(O)_2NR_8R_9$, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_{10} xycloalkyl, C_5-C_8 xycloalkenyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, A_1 là -O-, A_2 là $-C(R_8)(R_9)-$, Y là $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 là heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 là H, R_3 là H, và R_4 và R_9 có thể tạo thành heteroxyclyl.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, trong đó R_5 là H, halogen, -CN, $-OR_8$, $-NR_8R_9$, $-C(O)R_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_8R_9$, $-NR_8C(O)R_9$, $-S(O)R_8$, $-S(O)_2R_8$, $-NR_8S(O)_2R_9$, $-S(O)_2NR_8R_9$, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_{10} xycloalkyl, C_5-C_8 xycloalkenyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, A_1 là $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 là -O-, Y là $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 là heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 là H, R_3 là H, và R_4 và R_9 có thể tạo thành heteroxyclyl.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, trong đó R_5 là H, halogen, -CN, $-OR_8$, $-NR_8R_9$, $-C(O)R_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_8R_9$, $-NR_8C(O)R_9$, $-S(O)R_8$, $-S(O)_2R_8$, $-NR_8S(O)_2R_9$, $-S(O)_2NR_8R_9$, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_{10} xycloalkyl, C_5-C_8 xycloalkenyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, A_1 là -O-, A_2 là $-C(R_8)(R_9)-$, Y là $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 là heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 là halogen, R_3 là H, và R_4 và R_9 có thể tạo thành heteroxyclyl.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, trong đó R_5 là H, halogen, -CN, $-OR_8$, $-NR_8R_9$, $-C(O)R_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_8R_9$, $-NR_8C(O)R_9$, $-S(O)R_8$, $-S(O)_2R_8$, $-NR_8S(O)_2R_9$, $-S(O)_2NR_8R_9$, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-

C_6 alkynyl, C_3-C_{10} xycloalkyl, C_5-C_8 xycloalkenyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, A_1 là -$C(R_8)(R_9)$-, A_2 là -O-, Y là -$C(R_8)(R_9)$-, R_1 là heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 là halogen, R_3 là H, và R_4 và R_9 có thể tạo thành heteroxyclyl.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, trong đó R_5 là H, halogen, -CN, -OR_8, -NR_8R_9, -$C(O)R_8$, -$C(O)OR_8$, -$C(O)NR_8R_9$, -$NR_8C(O)R_9$, -$S(O)R_8$, -$S(O)_2R_8$, -$NR_8S(O)_2R_9$, -$S(O)_2NR_8R_9$, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_{10} xycloalkyl, C_5-C_8 xycloalkenyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, A_1 là -O-, A_2 là -$C(R_8)(R_9)$-, Y là -$C(R_8)(R_9)$-, R_1 là heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 là halogen, R_3 là H, và R_4 và R_9 có thể tạo thành heteroxyclyl.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, trong đó R_5 là H, halogen, -CN, -OR_8, -NR_8R_9, -$C(O)R_8$, -$C(O)OR_8$, -$C(O)NR_8R_9$, -$NR_8C(O)R_9$, -$S(O)R_8$, -$S(O)_2R_8$, -$NR_8S(O)_2R_9$, -$S(O)_2NR_8R_9$, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_{10} xycloalkyl, C_5-C_8 xycloalkenyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, A_1 là $-C(R_8)(R_9)$-, A_2 là -O-, Y là -$C(R_8)(R_9)$-, R_1 là heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 là halogen, R_3 là H, và R_4 và R_9 có thể tạo thành heteroxyclyl.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, trong đó R_5 là H, halogen, -CN, -OR_8, -NR_8R_9, -$C(O)R_8$, -$C(O)OR_8$, -$C(O)NR_8R_9$, -$NR_8C(O)R_9$, -$S(O)R_8$, -$S(O)_2R_8$, -$NR_8S(O)_2R_9$, -$S(O)_2NR_8R_9$, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_{10} xycloalkyl, C_5-C_8 xycloalkenyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, A_1 là -O-, A_2 là -$C(R_8)(R_9)$-, Y là -$C(R_8)(R_9)$-, R_1 là heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 là halogen, R_3 là H, và R_4 và R_9 có thể tạo thành heteroxyclyl.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, trong đó R_5 là H, halogen, -CN, -OR_8, -NR_8R_9, -$C(O)R_8$, -$C(O)OR_8$, -$C(O)NR_8R_9$, -$NR_8C(O)R_9$, -$S(O)R_8$, -$S(O)_2R_8$, -$NR_8S(O)_2R_9$, -$S(O)_2NR_8R_9$, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_{10} xycloalkyl, C_5-C_8 xycloalkenyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, A_1 là $-C(R_8)(R_9)$-, A_2 là -O-, Y là -$C(R_8)(R_9)$-, R_1 là heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 là halogen, R_3 là H, và R_4 và R_9 có thể tạo thành heteroxyclyl.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, trong đó R_5 là H, A_1 là -O-, A_2 là -$C(R_8)(R_9)$-, Y là -$C(R_8)(R_9)$-, R_1 là heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 và R_3 độc lập trong mỗi trường hợp là H, halogen, -OH, -NH_2, -CN, C_1-C_6 alkyl, C_1-

C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, hoặc C_2-C_6 alkynyl, trong đó alkyl, alkoxy, alkenyl, hoặc alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7, và R_4 là H.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, trong đó R_5 là H, A_1 là -$C(R_8)(R_9)$-, A_2 là -O-, Y là -$C(R_8)(R_9)$-, R_1 là heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 và R_3 độc lập trong mỗi trường hợp là H, halogen, -OH, -NH_2, -CN, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, hoặc C_2-C_6 alkynyl, trong đó alkyl, alkoxy, alkenyl, hoặc alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7, và R_4 là H.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, trong đó R_5 là H, A_1 là -O-, A_2 là -$C(R_8)(R_9)$-, Y là -$C(R_8)(R_9)$-, R_1 là heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 và R_3 độc lập trong mỗi trường hợp là H, halogen, -OH, -NH_2, -CN, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, hoặc C_2-C_6 alkynyl, trong đó alkyl, alkoxy, alkenyl, hoặc alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7, và R_4 là H.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, trong đó R_5 là H, A_1 là -$C(R_8)(R_9)$-, A_2 là -O-, Y là -$C(R_8)(R_9)$-, R_1 là heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 và R_3 độc lập trong mỗi trường hợp là H, halogen, -OH, -NH_2, -CN, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, hoặc C_2-C_6 alkynyl, trong đó alkyl, alkoxy, alkenyl, hoặc alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7, và R_4 là H.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, trong đó R_5 là H, A_1 là -O-, A_2 là -$C(R_8)(R_9)$-, Y là -$C(R_8)(R_9)$-, R_1 là heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 và R_3 độc lập trong mỗi trường hợp là H, halogen, -OH, -NH_2, -CN, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, hoặc C_2-C_6 alkynyl, trong đó alkyl, alkoxy, alkenyl, hoặc alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7, và R_4 là H.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, trong đó R_5 là H, A_1 là -$C(R_8)(R_9)$-, A_2 là -O-, Y là -$C(R_8)(R_9)$-, R_1 là heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 và R_3 độc lập trong mỗi trường hợp là H, halogen, -OH, -NH_2, -CN, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, hoặc C_2-C_6 alkynyl, trong đó alkyl, alkoxy, alkenyl, hoặc alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7, và R_4 là H.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, trong đó R_5 là H, A_1 là -O-, A_2 là -$C(R_8)(R_9)$-, Y là -$C(R_8)(R_9)$-, R_1 là heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 là H, R_3 là H, và R_4 là H.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, trong đó R_5 là H, A_1 là -$C(R_8)(R_9)$-, A_2 là -O-, Y là -$C(R_8)(R_9)$-, R_1 là heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 là H, R_3 là H, và R_4 là H.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, trong đó R_5 là H, A_1 là -O-, A_2 là -$C(R_8)(R_9)$-, Y là -$C(R_8)(R_9)$-, R_1 là heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 là H, R_3 là H, và R_4 là H.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, trong đó R_5 là H, A_1 là -$C(R_8)(R_9)$-, A_2 là -O-, Y là -$C(R_8)(R_9)$-, R_1 là heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 là H, R_3 là H, và R_4 là H.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, trong đó R_5 là H, A_1 là -O-, A_2 là -$C(R_8)(R_9)$-, Y là -$C(R_8)(R_9)$-, R_1 là heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 là H, R_3 là H, và R_4 là H.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, trong đó R_5 là H, A_1 là -$C(R_8)(R_9)$-, A_2 là -O-, Y là -$C(R_8)(R_9)$-, R_1 là heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 là H, R_3 là H, và R_4 là H.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, trong đó R_5 là H, A_1 là -O-, A_2 là -$C(R_8)(R_9)$-, Y là -$C(R_8)(R_9)$-, R_1 là heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 là halogen, R_3 là H, và R_4 là H.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, trong đó R_5 là H, A_1 là -$C(R_8)(R_9)$-, A_2 là -O-, Y là -$C(R_8)(R_9)$-, R_1 là heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 là halogen, R_3 là H, và R_4 là H.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, trong đó R_5 là H, A_1 là -O-, A_2 là -$C(R_8)(R_9)$-, Y là -$C(R_8)(R_9)$-, R_1 là heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 là halogen, R_3 là H, và R_4 là H.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, trong đó R_5 là H, A_1 là -$C(R_8)(R_9)$-, A_2 là -O-, Y là -$C(R_8)(R_9)$-, R_1 là heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 là halogen, R_3 là H, và R_4 là H.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, trong đó R_5 là H, A_1 là -O-, A_2 là $-C(R_8)(R_9)-$, Y là $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 là heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 là halogen, R_3 là H, và R_4 là H.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, trong đó R_5 là H, A_1 là $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 là -O-, Y là $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 là heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 là halogen, R_3 là H, và R_4 là H.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, trong đó R_5 là H, A_1 là -O-, A_2 là $-C(R_8)(R_9)-$, Y là $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 là heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 và R_3 độc lập trong mỗi trường hợp là H, halogen, -OH, $-NH_2$, -CN, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, hoặc C_2-C_6 alkynyl, trong đó alkyl, alkoxy, alkenyl, hoặc alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7, và R_4 và R_9 có thể tạo thành heteroxyclyl.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, trong đó R_5 là H, A_1 là $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 là -O-, Y là $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 là heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 và R_3 độc lập trong mỗi trường hợp là H, halogen, -OH, $-NH_2$, -CN, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, hoặc C_2-C_6 alkynyl, trong đó alkyl, alkoxy, alkenyl, hoặc alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7, và R_4 và R_9 có thể tạo thành heteroxyclyl.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, trong đó R_5 là H, A_1 là -O-, A_2 là $-C(R_8)(R_9)-$, Y là $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 là heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 và R_3 độc lập trong mỗi trường hợp là H, halogen, -OH, $-NH_2$, -CN, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, hoặc C_2-C_6 alkynyl, trong đó alkyl, alkoxy, alkenyl, hoặc alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7, và R_4 và R_9 có thể tạo thành heteroxyclyl.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, trong đó R_5 là H, A_1 là $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 là -O-, Y là $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 là heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 và R_3 độc lập trong mỗi trường hợp là H, halogen, -OH, $-NH_2$, -CN, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, hoặc C_2-C_6 alkynyl, trong đó alkyl, alkoxy, alkenyl, hoặc alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7, và R_4 và R_9 có thể tạo thành heteroxyclyl.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, trong đó R_5 là H, A_1 là -O-, A_2 là $-C(R_8)(R_9)-$, Y là $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 là heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc

nhiều R_6, R_2 và R_3 độc lập trong mỗi trường hợp là H, halogen, -OH, $-NH_2$, -CN, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, hoặc C_2-C_6 alkynyl, trong đó alkyl, alkoxy, alkenyl, hoặc alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7, và R_4 và R_9 có thể tạo thành heteroxyclyl.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, trong đó R_5 là H, A_1 là -$C(R_8)(R_9)$-, A_2 là -O-, Y là -$C(R_8)(R_9)$-, R_1 là heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 và R_3 độc lập trong mỗi trường hợp là H, halogen, -OH, $-NH_2$, -CN, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, hoặc C_2-C_6 alkynyl, trong đó alkyl, alkoxy, alkenyl, hoặc alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7, và R_4 và R_9 có thể tạo thành heteroxyclyl.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, trong đó R_5 là H, A_1 là -O-, A_2 là -$C(R_8)(R_9)$-, Y là -$C(R_8)(R_9)$-, R_1 là heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 là H, R_3 là H, và R_4 và R_9 có thể tạo thành heteroxyclyl.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, trong đó R_5 là H, A_1 là -$C(R_8)(R_9)$-, A_2 là -O-, Y là -$C(R_8)(R_9)$-, R_1 là heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 là H, R_3 là H, và R_4 và R_9 có thể tạo thành heteroxyclyl.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, trong đó R_5 là H, A_1 là -O-, A_2 là -$C(R_8)(R_9)$-, Y là -$C(R_8)(R_9)$-, R_1 là heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 là H, R_3 là H, và R_4 và R_9 có thể tạo thành heteroxyclyl.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, trong đó R_5 là H, A_1 là -$C(R_8)(R_9)$-, A_2 là -O-, Y là -$C(R_8)(R_9)$-, R_1 là heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 là H, R_3 là H, và R_4 và R_9 có thể tạo thành heteroxyclyl.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, trong đó R_5 là H, A_1 là -O-, A_2 là -$C(R_8)(R_9)$-, Y là -$C(R_8)(R_9)$-, R_1 là heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 là H, R_3 là H, và R_4 và R_9 có thể tạo thành heteroxyclyl.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, trong đó R_5 là H, A_1 là -$C(R_8)(R_9)$-, A_2 là -O-, Y là -$C(R_8)(R_9)$-, R_1 là heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 là H, R_3 là H, và R_4 và R_9 có thể tạo thành heteroxyclyl.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, trong đó R_5 là H, A_1 là -O-, A_2 là -$C(R_8)(R_9)$-, Y là -$C(R_8)(R_9)$-, R_1 là heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong

đó heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 là halogen, R_3 là H, và R_4 và R_9 có thể tạo thành heteroxyclyl.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, trong đó R_5 là H, A_1 là -$C(R_8)(R_9)$-, A_2 là -O-, Y là -$C(R_8)(R_9)$-, R_1 là heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 là halogen, R_3 là H, và R_4 và R_9 có thể tạo thành heteroxyclyl.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, trong đó R_5 là H, A_1 là -O-, A_2 là -$C(R_8)(R_9)$-, Y là -$C(R_8)(R_9)$-, R_1 là heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 là halogen, R_3 là H, và R_4 và R_9 có thể tạo thành heteroxyclyl.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, trong đó R_5 là H, A_1 là -$C(R_8)(R_9)$-, A_2 là -O-, Y là -$C(R_8)(R_9)$-, R_1 là heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 là halogen, R_3 là H, và R_4 và R_9 có thể tạo thành heteroxyclyl.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, trong đó R_5 là H, A_1 là -O-, A_2 là -$C(R_8)(R_9)$-, Y là -$C(R_8)(R_9)$-, R_1 là heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 là halogen, R_3 là H, và R_4 và R_9 có thể tạo thành heteroxyclyl.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, trong đó R_5 là H, A_1 là -$C(R_8)(R_9)$-, A_2 là -O-, Y là -$C(R_8)(R_9)$-, R_1 là heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 là halogen, R_3 là H, và R_4 và R_9 có thể tạo thành heteroxyclyl.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, trong đó R_5 là C_1-C_6 alkyl, A_1 là -O-, A_2 là -$C(R_8)(R_9)$-, Y là -$C(R_8)(R_9)$-, R_1 là heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 và R_3 độc lập trong mỗi trường hợp là H, halogen, -OH, -NH_2, -CN, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, hoặc C_2-C_6 alkynyl, trong đó alkyl, alkoxy, alkenyl, hoặc alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7, và R_4 là H.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, trong đó R_5 là C_1-C_6 alkyl, A_1 là -$C(R_8)(R_9)$-, A_2 là -O-, Y là -$C(R_8)(R_9)$-, R_1 là heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 và R_3 độc lập trong mỗi trường hợp là H, halogen, -OH, -NH_2, -CN, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, hoặc C_2-C_6 alkynyl, trong đó alkyl, alkoxy, alkenyl, hoặc alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7, và R_4 là H.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, trong đó R_5 là C_1-C_6 alkyl, A_1 là -O-, A_2 là -$C(R_8)(R_9)$-, Y là -$C(R_8)(R_9)$-, R_1 là heteroxyclyl tùy ý được thế

bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 và R_3 độc lập trong mỗi trường hợp là H, halogen, -OH, -NH_2, -CN, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, hoặc C_2-C_6 alkynyl, trong đó alkyl, alkoxy, alkenyl, hoặc alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7, và R_4 là H.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, trong đó R_5 là C_1-C_6 alkyl, A_1 là -$C(R_8)(R_9)$-, A_2 là -O-, Y là -$C(R_8)(R_9)$-, R_1 là heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 và R_3 độc lập trong mỗi trường hợp là H, halogen, -OH, -NH_2, -CN, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, hoặc C_2-C_6 alkynyl, trong đó alkyl, alkoxy, alkenyl, hoặc alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7, và R_4 là H.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, trong đó R_5 là C_1-C_6 alkyl, A_1 là -O-, A_2 là -$C(R_8)(R_9)$-, Y là -$C(R_8)(R_9)$-, R_1 là heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 và R_3 độc lập trong mỗi trường hợp là H, halogen, -OH, -NH_2, -CN, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, hoặc C_2-C_6 alkynyl, trong đó alkyl, alkoxy, alkenyl, hoặc alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7, và R_4 là H.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, trong đó R_5 là C_1-C_6 alkyl, A_1 là -$C(R_8)(R_9)$-, A_2 là -O-, Y là -$C(R_8)(R_9)$-, R_1 là heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 và R_3 độc lập trong mỗi trường hợp là H, halogen, -OH, -NH_2, -CN, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, hoặc C_2-C_6 alkynyl, trong đó alkyl, alkoxy, alkenyl, hoặc alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7, và R_4 là H.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, trong đó R_5 là C_1-C_6 alkyl, A_1 là -O-, A_2 là -$C(R_8)(R_9)$-, Y là -$C(R_8)(R_9)$-, R_1 là heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 là H, R_3 là H, và R_4 là H.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, trong đó R_5 là C_1-C_6 alkyl, A_1 là -$C(R_8)(R_9)$-, A_2 là -O-, Y là -$C(R_8)(R_9)$-, R_1 là heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 là H, R_3 là H, và R_4 là H.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, trong đó R_5 là C_1-C_6 alkyl, A_1 là -O-, A_2 là -$C(R_8)(R_9)$-, Y là -$C(R_8)(R_9)$-, R_1 là heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 là H, R_3 là H, và R_4 là H.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, trong đó R_5 là C_1-C_6 alkyl, A_1 là -$C(R_8)(R_9)$-, A_2 là -O-, Y là -$C(R_8)(R_9)$-, R_1 là heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 là H, R_3 là H, và R_4 là H.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, trong đó R_5 là C_1-C_6 alkyl, A_1 là -O-, A_2 là $-C(R_8)(R_9)$-, Y là $-C(R_8)(R_9)$-, R_1 là heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 là H, R_3 là H, và R_4 là H.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, trong đó R_5 là C_1-C_6 alkyl, A_1 là $-C(R_8)(R_9)$-, A_2 là -O-, Y là $-C(R_8)(R_9)$-, R_1 là heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 là H, R_3 là H, và R_4 là H.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, trong đó R_5 là C_1-C_6 alkyl, A_1 là -O-, A_2 là $-C(R_8)(R_9)$-, Y là $-C(R_8)(R_9)$-, R_1 là heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 là halogen, R_3 là H, và R_4 là H.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, trong đó R_5 là C_1-C_6 alkyl, A_1 là $-C(R_8)(R_9)$-, A_2 là -O-, Y là $-C(R_8)(R_9)$-, R_1 là heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 là halogen, R_3 là H, và R_4 là H.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, trong đó R_5 là C_1-C_6 alkyl, A_1 là -O-, A_2 là $-C(R_8)(R_9)$-, Y là $-C(R_8)(R_9)$-, R_1 là heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 là halogen, R_3 là H, và R_4 là H.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, trong đó R_5 là C_1-C_6 alkyl, A_1 là $-C(R_8)(R_9)$-, A_2 là -O-, Y là $-C(R_8)(R_9)$-, R_1 là heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 là halogen, R_3 là H, và R_4 là H.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, trong đó R_5 là C_1-C_6 alkyl, A_1 là -O-, A_2 là $-C(R_8)(R_9)$-, Y là $-C(R_8)(R_9)$-, R_1 là heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 là halogen, R_3 là H, và R_4 là H.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, trong đó R_5 là C_1-C_6 alkyl, A_1 là $-C(R_8)(R_9)$-, A_2 là -O-, Y là $-C(R_8)(R_9)$-, R_1 là heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 là halogen, R_3 là H, và R_4 là H.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, trong đó R_5 là C_1-C_6 alkyl, A_1 là -O-, A_2 là $-C(R_8)(R_9)$-, Y là $-C(R_8)(R_9)$-, R_1 là heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 và R_3 độc lập trong mỗi trường hợp là H, halogen, -OH, $-NH_2$, -CN, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, hoặc C_2-C_6 alkynyl, trong đó alkyl, alkoxy,

alkenyl, hoặc alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7, và R_4 và R_9 có thể tạo thành heteroxyclyl.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, trong đó R_5 là C_1-C_6 alkyl, A_1 là $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 là -O-, Y là $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 là heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 và R_3 độc lập trong mỗi trường hợp là H, halogen, -OH, $-NH_2$, -CN, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, hoặc C_2-C_6 alkynyl, trong đó alkyl, alkoxy, alkenyl, hoặc alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7, và R_4 và R_9 có thể tạo thành heteroxyclyl.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, trong đó R_5 là C_1-C_6 alkyl, A_1 là -O-, A_2 là $-C(R_8)(R_9)-$, Y là $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 là heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 và R_3 độc lập trong mỗi trường hợp là H, halogen, -OH, $-NH_2$, -CN, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, hoặc C_2-C_6 alkynyl, trong đó alkyl, alkoxy, alkenyl, hoặc alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7, và R_4 và R_9 có thể tạo thành heteroxyclyl.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, trong đó R_5 là C_1-C_6 alkyl, A_1 là $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 là -O-, Y là $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 là heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 và R_3 độc lập trong mỗi trường hợp là H, halogen, -OH, $-NH_2$, -CN, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, hoặc C_2-C_6 alkynyl, trong đó alkyl, alkoxy, alkenyl, hoặc alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7, và R_4 và R_9 có thể tạo thành heteroxyclyl.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, trong đó R_5 là C_1-C_6 alkyl, A_1 là -O-, A_2 là $-C(R_8)(R_9)-$, Y là $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 là heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 và R_3 độc lập trong mỗi trường hợp là H, halogen, -OH, $-NH_2$, -CN, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, hoặc C_2-C_6 alkynyl, trong đó alkyl, alkoxy, alkenyl, hoặc alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7, và R_4 và R_9 có thể tạo thành heteroxyclyl.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, trong đó R_5 là C_1-C_6 alkyl, A_1 là $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 là -O-, Y là $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 là heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 và R_3 độc lập trong mỗi trường hợp là H, halogen, -OH, $-NH_2$, -CN, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, hoặc C_2-C_6 alkynyl, trong đó alkyl,

alkoxy, alkenyl, hoặc alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7, và R_4 và R_9 có thể tạo thành heteroxyclyl.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, trong đó R_5 là C_1-C_6 alkyl, A_1 là -O-, A_2 là $-C(R_8)(R_9)-$, Y là $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 là heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 là H, R_3 là H, và R_4 và R_9 có thể tạo thành heteroxyclyl.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, trong đó R_5 là C_1-C_6 alkyl, A_1 là $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 là -O-, Y là $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 là heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 là H, R_3 là H, và R_4 và R_9 có thể tạo thành heteroxyclyl.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, trong đó R_5 là C_1-C_6 alkyl, A_1 là -O-, A_2 là $-C(R_8)(R_9)-$, Y là $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 là heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 là H, R_3 là H, và R_4 và R_9 có thể tạo thành heteroxyclyl.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, trong đó R_5 là C_1-C_6 alkyl, A_1 là $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 là -O-, Y là $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 là heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 là H, R_3 là H, và R_4 và R_9 có thể tạo thành heteroxyclyl.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, trong đó R_5 là C_1-C_6 alkyl, A_1 là -O-, A_2 là $-C(R_8)(R_9)-$, Y là $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 là heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 là H, R_3 là H, và R_4 và R_9 có thể tạo thành heteroxyclyl.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, trong đó R_5 là C_1-C_6 alkyl, A_1 là $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 là -O-, Y là $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 là heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 là H, R_3 là H, và R_4 và R_9 có thể tạo thành heteroxyclyl.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, trong đó R_5 là C_1-C_6 alkyl, A_1 là -O-, A_2 là $-C(R_8)(R_9)-$, Y là $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 là heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 là halogen, R_3 là H, và R_4 và R_9 có thể tạo thành heteroxyclyl.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, trong đó R_5 là C_1-C_6 alkyl, A_1 là $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 là -O-, Y là $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 là heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 là halogen, R_3 là H, và R_4 và R_9 có thể tạo thành heteroxyclyl.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, trong đó R_5 là C_1-C_6 alkyl, A_1 là -O-, A_2 là $-C(R_8)(R_9)$-, Y là $-C(R_8)(R_9)$-, R_1 là heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 là halogen, R_3 là H, và R_4 và R_9 có thể tạo thành heteroxyclyl.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, trong đó R_5 là C_1-C_6 alkyl, A_1 là $-C(R_8)(R_9)$-, A_2 là -O-, Y là $-C(R_8)(R_9)$-, R_1 là heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 là halogen, R_3 là H, và R_4 và R_9 có thể tạo thành heteroxyclyl.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, trong đó R_5 là C_1-C_6 alkyl, A_1 là -O-, A_2 là $-C(R_8)(R_9)$-, Y là $-C(R_8)(R_9)$-, R_1 là heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 là halogen, R_3 là H, và R_4 và R_9 có thể tạo thành heteroxyclyl.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, trong đó R_5 là C_1-C_6 alkyl, A_1 là $-C(R_8)(R_9)$-, A_2 là -O-, Y là $-C(R_8)(R_9)$-, R_1 là heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, R_2 là halogen, R_3 là H, và R_4 và R_9 có thể tạo thành heteroxyclyl.

Trong một phương án, ít nhất một trong số X_1, X_2, hoặc X_3 là N, A_1 là -O-, A_2 là $-C(R_8)(R_9)$-, Y là $-C(R_8)(R_9)$-, R_1 là heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, trong đó R_6 độc lập trong mỗi trường hợp là oxo, halogen, -CN, $-OR_8$, $-C(O)R_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_8R_9$, $-NR_8C(O)R_9$, $-S(O)R_8$, $-S(O)_2R_8$, $-NR_8S(O)_2R_9$, $-S(O)_2NR_8R_9$, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_8 xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó mỗi alkyl, alkoxy, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}, R_2 và R_3 độc lập trong mỗi trường hợp là H, halogen, -OH, $-NH_2$, -CN, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, hoặc C_2-C_6 alkynyl, trong đó alkyl, alkoxy, alkenyl, hoặc alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7, và R_4 là H.

Trong một phương án, ít nhất một trong số X_1, X_2, hoặc X_3 là N, A_1 là $-C(R_8)(R_9)$-, A_2 là -O-, Y là $-C(R_8)(R_9)$-, R_1 là heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, trong đó R_6 độc lập trong mỗi trường hợp là oxo, halogen, -CN, $-OR_8$, $-C(O)R_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_8R_9$, $-NR_8C(O)R_9$, $-S(O)R_8$, $-S(O)_2R_8$, $-NR_8S(O)_2R_9$, $-S(O)_2NR_8R_9$, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_8 xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó mỗi alkyl, alkoxy, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}, R_2 và R_3 độc lập trong mỗi trường hợp là H, halogen, -OH, $-NH_2$, -CN, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl,

hoặc C_2-C_6 alkynyl, trong đó alkyl, alkoxy, alkenyl, hoặc alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7, và R_4 là H.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, A_1 là -O-, A_2 là -$C(R_8)(R_9)$-, Y là -$C(R_8)(R_9)$-, R_1 là heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, trong đó R_6 độc lập trong mỗi trường hợp là oxo, halogen, -CN, -OR_8, -$C(O)R_8$, -$C(O)OR_8$, -$C(O)NR_8R_9$, -$NR_8C(O)R_9$, -$S(O)R_8$, -$S(O)_2R_8$, -$NR_8S(O)_2R_9$, -$S(O)_2NR_8R_9$, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_8 xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó mỗi alkyl, alkoxy, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}, R_2 và R_3 độc lập trong mỗi trường hợp là H, halogen, -OH, -NH_2, -CN, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, hoặc C_2-C_6 alkynyl, trong đó alkyl, alkoxy, alkenyl, hoặc alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7, và R_4 là H.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, A_1 là -$C(R_8)(R_9)$-, A_2 là -O-, Y là -$C(R_8)(R_9)$-, R_1 là heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, trong đó R_6 độc lập trong mỗi trường hợp là oxo, halogen, -CN, -OR_8, -$C(O)R_8$, -$C(O)OR_8$, -$C(O)NR_8R_9$, -$NR_8C(O)R_9$, -$S(O)R_8$, -$S(O)_2R_8$, -$NR_8S(O)_2R_9$, -$S(O)_2NR_8R_9$, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_8 xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó mỗi alkyl, alkoxy, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}, R_2 và R_3 độc lập trong mỗi trường hợp là H, halogen, -OH, -NH_2, -CN, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, hoặc C_2-C_6 alkynyl, trong đó alkyl, alkoxy, alkenyl, hoặc alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7, và R_4 là H.

Trong một phương án, ít nhất một trong số X_1, X_2, hoặc X_3 là N, A_1 là -O-, A_2 là -$C(R_8)(R_9)$-, Y là -$C(R_8)(R_9)$-, R_1 là heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, trong đó R_6 độc lập trong mỗi trường hợp là oxo, halogen, -CN, -OR_8, -$C(O)R_8$, -$C(O)OR_8$, -$C(O)NR_8R_9$, -$NR_8C(O)R_9$, -$S(O)R_8$, -$S(O)_2R_8$, -$NR_8S(O)_2R_9$, -$S(O)_2NR_8R_9$, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_8 xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó mỗi alkyl, alkoxy, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}, R_2 và R_3 độc lập trong mỗi trường hợp là H, halogen, -OH, -NH_2, -CN, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-

C_6 alkenyl, hoặc C_2-C_6 alkynyl, trong đó alkyl, alkoxy, alkenyl, hoặc alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7, và R_4 là H.

Trong một phương án, ít nhất một trong số X_1, X_2, hoặc X_3 là N, A_1 là -$C(R_8)(R_9)$-, A_2 là -O-, Y là -$C(R_8)(R_9)$-, R_1 là heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, trong đó R_6 độc lập trong mỗi trường hợp là oxo, halogen, -CN, -OR_8, -$C(O)R_8$, -$C(O)OR_8$, -$C(O)NR_8R_9$, -$NR_8C(O)R_9$, -$S(O)R_8$, -$S(O)_2R_8$, -$NR_8S(O)_2R_9$, -$S(O)_2NR_8R_9$, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_8 xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó mỗi alkyl, alkoxy, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}, R_2 và R_3 độc lập trong mỗi trường hợp là H, halogen, -OH, -NH_2, -CN, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, hoặc C_2-C_6 alkynyl, trong đó alkyl, alkoxy, alkenyl, hoặc alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7, và R_4 là H.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, A_1 là -O-, A_2 là -$C(R_8)(R_9)$-, Y là -$C(R_8)(R_9)$-, R_1 là heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, trong đó R_6 độc lập trong mỗi trường hợp là oxo, halogen, -CN, -OR_8, -$C(O)R_8$, -$C(O)OR_8$, -$C(O)NR_8R_9$, -$NR_8C(O)R_9$, -$S(O)R_8$, -$S(O)_2R_8$, -$NR_8S(O)_2R_9$, -$S(O)_2NR_8R_9$, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_8 xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó mỗi alkyl, alkoxy, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}, R_2 và R_3 độc lập trong mỗi trường hợp là H, halogen, -OH, -NH_2, -CN, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, hoặc C_2-C_6 alkynyl, trong đó alkyl, alkoxy, alkenyl, hoặc alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7, và R_4 là H.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, A_1 là -$C(R_8)(R_9)$-, A_2 là -O-, Y là -$C(R_8)(R_9)$-, R_1 là heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, trong đó R_6 độc lập trong mỗi trường hợp là oxo, halogen, -CN, -OR_8, -$C(O)R_8$, -$C(O)OR_8$, -$C(O)NR_8R_9$, -$NR_8C(O)R_9$, -$S(O)R_8$, -$S(O)_2R_8$, -$NR_8S(O)_2R_9$, -$S(O)_2NR_8R_9$, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_8 xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó mỗi alkyl, alkoxy, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}, R_2 và R_3 độc lập trong mỗi trường hợp là H, halogen, -OH, -NH_2, -CN, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, hoặc C_2-C_6 alkynyl, trong đó alkyl, alkoxy, alkenyl, hoặc alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7, và R_4 là H.

Trong một phương án, ít nhất một trong số X_1, X_2, hoặc X_3 là N, A_1 là -O-, A_2 là -$C(R_8)(R_9)$-, Y là -$C(R_8)(R_9)$-, R_1 là heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, trong đó R_6 độc lập trong mỗi trường hợp là oxo, halogen, -CN, -OR_8, -$C(O)R_8$, -$C(O)OR_8$, -$C(O)NR_8R_9$, -$NR_8C(O)R_9$, -$S(O)R_8$, -$S(O)_2R_8$, -$NR_8S(O)_2R_9$, -$S(O)_2NR_8R_9$, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_8 xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó mỗi alkyl, alkoxy, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}, R_2 và R_3 độc lập trong mỗi trường hợp là H, halogen, -OH, -NH_2, -CN, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, hoặc C_2-C_6 alkynyl, trong đó alkyl, alkoxy, alkenyl, hoặc alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7, và R_4 là H.

Trong một phương án, ít nhất một trong số X_1, X_2, hoặc X_3 là N, A_1 là -$C(R_8)(R_9)$-, A_2 là -O-, Y là -$C(R_8)(R_9)$-, R_1 là heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, trong đó R_6 độc lập trong mỗi trường hợp là oxo, halogen, -CN, -OR_8, -$C(O)R_8$, -$C(O)OR_8$, -$C(O)NR_8R_9$, -$NR_8C(O)R_9$, -$S(O)R_8$, -$S(O)_2R_8$, -$NR_8S(O)_2R_9$, -$S(O)_2NR_8R_9$, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_8 xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó mỗi alkyl, alkoxy, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}, R_2 và R_3 độc lập trong mỗi trường hợp là H, halogen, -OH, -NH_2, -CN, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, hoặc C_2-C_6 alkynyl, trong đó alkyl, alkoxy, alkenyl, hoặc alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7, và R_4 là H.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, A_1 là -O-, A_2 là -$C(R_8)(R_9)$-, Y là -$C(R_8)(R_9)$-, R_1 là heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, trong đó R_6 độc lập trong mỗi trường hợp là oxo, halogen, -CN, -OR_8, -$C(O)R_8$, -$C(O)OR_8$, -$C(O)NR_8R_9$, -$NR_8C(O)R_9$, -$S(O)R_8$, -$S(O)_2R_8$, -$NR_8S(O)_2R_9$, -$S(O)_2NR_8R_9$, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_8 xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó mỗi alkyl, alkoxy, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}, R_2 và R_3 độc lập trong mỗi trường hợp là H, halogen, -OH, -NH_2, -CN, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, hoặc C_2-C_6 alkynyl, trong đó alkyl, alkoxy, alkenyl, hoặc alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7, và R_4 là H.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, A_1 là -$C(R_8)(R_9)$-, A_2 là -O-, Y là -$C(R_8)(R_9)$-, R_1 là heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, trong đó

R_6 độc lập trong mỗi trường hợp là oxo, halogen, -CN, -OR_8, -$C(O)R_8$, -$C(O)OR_8$, -$C(O)NR_8R_9$, -$NR_8C(O)R_9$, -$S(O)R_8$, -$S(O)_2R_8$, -$NR_8S(O)_2R_9$, -$S(O)_2NR_8R_9$, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_8 xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó mỗi alkyl, alkoxy, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}, R_2 và R_3 độc lập trong mỗi trường hợp là H, halogen, -OH, -NH_2, -CN, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, hoặc C_2-C_6 alkynyl, trong đó alkyl, alkoxy, alkenyl, hoặc alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7, và R_4 là H.

Trong một phương án, ít nhất một trong số X_1, X_2, hoặc X_3 là N, A_1 là -O-, A_2 là -$C(R_8)(R_9)$-, Y là -$C(R_8)(R_9)$-, R_1 là heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, trong đó R_6 độc lập trong mỗi trường hợp là oxo, halogen, -CN, -OR_8, -$C(O)R_8$, -$C(O)OR_8$, -$C(O)NR_8R_9$, -$NR_8C(O)R_9$, -$S(O)R_8$, -$S(O)_2R_8$, -$NR_8S(O)_2R_9$, -$S(O)_2NR_8R_9$, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_8 xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó mỗi alkyl, alkoxy, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}, R_2 là H, R_3 là H, và R_4 là H.

Trong một phương án, ít nhất một trong số X_1, X_2, hoặc X_3 là N, A_1 là -$C(R_8)(R_9)$-, A_2 là -O-, Y là -$C(R_8)(R_9)$-, R_1 là heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, trong đó R_6 độc lập trong mỗi trường hợp là oxo, halogen, -CN, -OR_8, -$C(O)R_8$, -$C(O)OR_8$, -$C(O)NR_8R_9$, -$NR_8C(O)R_9$, -$S(O)R_8$, -$S(O)_2R_8$, -$NR_8S(O)_2R_9$, -$S(O)_2NR_8R_9$, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_8 xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó mỗi alkyl, alkoxy, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}, R_2 là H, R_3 là H, và R_4 là H.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, A_1 là -O-, A_2 là -$C(R_8)(R_9)$-, Y là -$C(R_8)(R_9)$-, R_1 là heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, trong đó R_6 độc lập trong mỗi trường hợp là oxo, halogen, -CN, -OR_8, -$C(O)R_8$, -$C(O)OR_8$, -$C(O)NR_8R_9$, -$NR_8C(O)R_9$, -$S(O)R_8$, -$S(O)_2R_8$, -$NR_8S(O)_2R_9$, -$S(O)_2NR_8R_9$, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_8 xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó mỗi alkyl, alkoxy, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}, R_2 là H, R_3 là H, và R_4 là H.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, A_1 là $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 là $-O-$, Y là $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 là heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, trong đó R_6 độc lập trong mỗi trường hợp là oxo, halogen, $-CN$, $-OR_8$, $-C(O)R_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_8R_9$, $-NR_8C(O)R_9$, $-S(O)R_8$, $-S(O)_2R_8$, $-NR_8S(O)_2R_9$, $-S(O)_2NR_8R_9$, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_8 xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó mỗi alkyl, alkoxy, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}, R_2 là H, R_3 là H, và R_4 là H.

Trong một phương án, ít nhất một trong số X_1, X_2, hoặc X_3 là N, A_1 là $-O-$, A_2 là $-C(R_8)(R_9)-$, Y là $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 là heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, trong đó R_6 độc lập trong mỗi trường hợp là oxo, halogen, $-CN$, $-OR_8$, $-C(O)R_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_8R_9$, $-NR_8C(O)R_9$, $-S(O)R_8$, $-S(O)_2R_8$, $-NR_8S(O)_2R_9$, $-S(O)_2NR_8R_9$, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_8 xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó mỗi alkyl, alkoxy, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}, R_2 là H, R_3 là H, và R_4 là H.

Trong một phương án, ít nhất một trong số X_1, X_2, hoặc X_3 là N, A_1 là $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 là $-O-$, Y là $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 là heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, trong đó R_6 độc lập trong mỗi trường hợp là oxo, halogen, $-CN$, $-OR_8$, $-C(O)R_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_8R_9$, $-NR_8C(O)R_9$, $-S(O)R_8$, $-S(O)_2R_8$, $-NR_8S(O)_2R_9$, $-S(O)_2NR_8R_9$, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_8 xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó mỗi alkyl, alkoxy, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}, R_2 là H, R_3 là H, và R_4 là H.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, A_1 là $-O-$, A_2 là $-C(R_8)(R_9)-$, Y là $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 là heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, trong đó R_6 độc lập trong mỗi trường hợp là oxo, halogen, $-CN$, $-OR_8$, $-C(O)R_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_8R_9$, $-NR_8C(O)R_9$, $-S(O)R_8$, $-S(O)_2R_8$, $-NR_8S(O)_2R_9$, $-S(O)_2NR_8R_9$, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_8 xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó mỗi alkyl, alkoxy, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}, R_2 là H, R_3 là H, và R_4 là H.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, A_1 là $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 là $-O-$, Y là $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 là heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, trong đó R_6 độc lập trong mỗi trường hợp là oxo, halogen, $-CN$, $-OR_8$, $-C(O)R_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_8R_9$, $-NR_8C(O)R_9$, $-S(O)R_8$, $-S(O)_2R_8$, $-NR_8S(O)_2R_9$, $-S(O)_2NR_8R_9$, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_8 xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó mỗi alkyl, alkoxy, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}, R_2 là H, R_3 là H, và R_4 là H.

Trong một phương án, ít nhất một trong số X_1, X_2, hoặc X_3 là N, A_1 là $-O-$, A_2 là $-C(R_8)(R_9)-$, Y là $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 là heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, trong đó R_6 độc lập trong mỗi trường hợp là oxo, halogen, $-CN$, $-OR_8$, $-C(O)R_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_8R_9$, $-NR_8C(O)R_9$, $-S(O)R_8$, $-S(O)_2R_8$, $-NR_8S(O)_2R_9$, $-S(O)_2NR_8R_9$, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_8 xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó mỗi alkyl, alkoxy, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}, R_2 là H, R_3 là H, và R_4 là H.

Trong một phương án, ít nhất một trong số X_1, X_2, hoặc X_3 là N, A_1 là $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 là $-O-$, Y là $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 là heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, trong đó R_6 độc lập trong mỗi trường hợp là oxo, halogen, $-CN$, $-OR_8$, $-C(O)R_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_8R_9$, $-NR_8C(O)R_9$, $-S(O)R_8$, $-S(O)_2R_8$, $-NR_8S(O)_2R_9$, $-S(O)_2NR_8R_9$, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_8 xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó mỗi alkyl, alkoxy, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}, R_2 là H, R_3 là H, và R_4 là H.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, A_1 là $-O-$, A_2 là $-C(R_8)(R_9)-$, Y là $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 là heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, trong đó R_6 độc lập trong mỗi trường hợp là oxo, halogen, $-CN$, $-OR_8$, $-C(O)R_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_8R_9$, $-NR_8C(O)R_9$, $-S(O)R_8$, $-S(O)_2R_8$, $-NR_8S(O)_2R_9$, $-S(O)_2NR_8R_9$, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_8 xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó mỗi alkyl, alkoxy, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}, R_2 là H, R_3 là H, và R_4 là H.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, A_1 là $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 là $-O-$, Y là $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 là heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, trong đó R_6 độc lập trong mỗi trường hợp là oxo, halogen, $-CN$, $-OR_8$, $-C(O)R_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_8R_9$, $-NR_8C(O)R_9$, $-S(O)R_8$, $-S(O)_2R_8$, $-NR_8S(O)_2R_9$, $-S(O)_2NR_8R_9$, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_8 xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó mỗi alkyl, alkoxy, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}, R_2 là H, R_3 là H, và R_4 là H.

Trong một phương án, ít nhất một trong số X_1, X_2, hoặc X_3 là N, A_1 là $-O-$, A_2 là $-C(R_8)(R_9)-$, Y là $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 là heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, trong đó R_6 độc lập trong mỗi trường hợp là oxo, halogen, $-CN$, $-OR_8$, $-C(O)R_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_8R_9$, $-NR_8C(O)R_9$, $-S(O)R_8$, $-S(O)_2R_8$, $-NR_8S(O)_2R_9$, $-S(O)_2NR_8R_9$, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_8 xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó mỗi alkyl, alkoxy, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}, R_2 là halogen, R_3 là H, và R_4 là H.

Trong một phương án, ít nhất một trong số X_1, X_2, hoặc X_3 là N, A_1 là $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 là $-O-$, Y là $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 là heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, trong đó R_6 độc lập trong mỗi trường hợp là oxo, halogen, $-CN$, $-OR_8$, $-C(O)R_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_8R_9$, $-NR_8C(O)R_9$, $-S(O)R_8$, $-S(O)_2R_8$, $-NR_8S(O)_2R_9$, $-S(O)_2NR_8R_9$, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_8 xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó mỗi alkyl, alkoxy, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}, R_2 là halogen, R_3 là H, và R_4 là H.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, A_1 là $-O-$, A_2 là $-C(R_8)(R_9)-$, Y là $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 là heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, trong đó R_6 độc lập trong mỗi trường hợp là oxo, halogen, $-CN$, $-OR_8$, $-C(O)R_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_8R_9$, $-NR_8C(O)R_9$, $-S(O)R_8$, $-S(O)_2R_8$, $-NR_8S(O)_2R_9$, $-S(O)_2NR_8R_9$, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_8 xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó mỗi alkyl, alkoxy, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc

heteroaryl có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}, R_2 là halogen, R_3 là H, và R_4 là H.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, A_1 là $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 là -O-, Y là $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 là heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, trong đó R_6 độc lập trong mỗi trường hợp là oxo, halogen, -CN, $-OR_8$, $-C(O)R_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_8R_9$, $-NR_8C(O)R_9$, $-S(O)R_8$, $-S(O)_2R_8$, $-NR_8S(O)_2R_9$, $-S(O)_2NR_8R_9$, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_8 xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó mỗi alkyl, alkoxy, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}, R_2 là halogen, R_3 là H, và R_4 là H.

Trong một phương án, ít nhất một trong số X_1, X_2, hoặc X_3 là N, A_1 là -O-, A_2 là $-C(R_8)(R_9)-$, Y là $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 là heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, trong đó R_6 độc lập trong mỗi trường hợp là oxo, halogen, -CN, $-OR_8$, $-C(O)R_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_8R_9$, $-NR_8C(O)R_9$, $-S(O)R_8$, $-S(O)_2R_8$, $-NR_8S(O)_2R_9$, $-S(O)_2NR_8R_9$, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_8 xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó mỗi alkyl, alkoxy, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}, R_2 là halogen, R_3 là H, và R_4 là H.

Trong một phương án, ít nhất một trong số X_1, X_2, hoặc X_3 là N, A_1 là $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 là -O-, Y là $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 là heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, trong đó R_6 độc lập trong mỗi trường hợp là oxo, halogen, -CN, $-OR_8$, $-C(O)R_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_8R_9$, $-NR_8C(O)R_9$, $-S(O)R_8$, $-S(O)_2R_8$, $-NR_8S(O)_2R_9$, $-S(O)_2NR_8R_9$, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_8 xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó mỗi alkyl, alkoxy, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}, R_2 là halogen, R_3 là H, và R_4 là H.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, A_1 là -O-, A_2 là $-C(R_8)(R_9)-$, Y là $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 là heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, trong đó R_6 độc lập trong mỗi trường hợp là oxo, halogen, -CN, $-OR_8$, $-C(O)R_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_8R_9$, $-NR_8C(O)R_9$, $-S(O)R_8$, $-S(O)_2R_8$, $-NR_8S(O)_2R_9$, $-S(O)_2NR_8R_9$, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_8 xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó mỗi alkyl, alkoxy, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl,

hoặc heteroaryl có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}, R_2 là halogen, R_3 là H, và R_4 là H.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, A_1 là $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 là -O-, Y là $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 là heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, trong đó R_6 độc lập trong mỗi trường hợp là oxo, halogen, -CN, $-OR_8$, $-C(O)R_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_8R_9$, $-NR_8C(O)R_9$, $-S(O)R_8$, $-S(O)_2R_8$, $-NR_8S(O)_2R_9$, $-S(O)_2NR_8R_9$, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_8 xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó mỗi alkyl, alkoxy, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}, R_2 là halogen, R_3 là H, và R_4 là H.

Trong một phương án, ít nhất một trong số X_1, X_2, hoặc X_3 là N, A_1 là -O-, A_2 là $-C(R_8)(R_9)-$, Y là $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 là heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, trong đó R_6 độc lập trong mỗi trường hợp là oxo, halogen, -CN, $-OR_8$, $-C(O)R_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_8R_9$, $-NR_8C(O)R_9$, $-S(O)R_8$, $-S(O)_2R_8$, $-NR_8S(O)_2R_9$, $-S(O)_2NR_8R_9$, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_8 xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó mỗi alkyl, alkoxy, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}, R_2 là halogen, R_3 là H, và R_4 là H.

Trong một phương án, ít nhất một trong số X_1, X_2, hoặc X_3 là N, A_1 là $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 là -O-, Y là $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 là heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, trong đó R_6 độc lập trong mỗi trường hợp là oxo, halogen, -CN, $-OR_8$, $-C(O)R_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_8R_9$, $-NR_8C(O)R_9$, $-S(O)R_8$, $-S(O)_2R_8$, $-NR_8S(O)_2R_9$, $-S(O)_2NR_8R_9$, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_8 xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó mỗi alkyl, alkoxy, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}, R_2 là halogen, R_3 là H, và R_4 là H.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, A_1 là -O-, A_2 là $-C(R_8)(R_9)-$, Y là $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 là heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, trong đó R_6 độc lập trong mỗi trường hợp là oxo, halogen, -CN, $-OR_8$, $-C(O)R_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_8R_9$, $-NR_8C(O)R_9$, $-S(O)R_8$, $-S(O)_2R_8$, $-NR_8S(O)_2R_9$, $-S(O)_2NR_8R_9$, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_8 xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó mỗi alkyl, alkoxy, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl,

hoặc heteroaryl có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}, R_2 là halogen, R_3 là H, và R_4 là H.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, A_1 là $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 là -O-, Y là $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 là heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, trong đó R_6 độc lập trong mỗi trường hợp là oxo, halogen, -CN, $-OR_8$, $-C(O)R_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_8R_9$, $-NR_8C(O)R_9$, $-S(O)R_8$, $-S(O)_2R_8$, $-NR_8S(O)_2R_9$, $-S(O)_2NR_8R_9$, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_8 xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó mỗi alkyl, alkoxy, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}, R_2 là halogen, R_3 là H, và R_4 là H.

Trong một phương án, ít nhất một trong số X_1, X_2, hoặc X_3 là N, A_1 là -O-, A_2 là $-C(R_8)(R_9)-$, Y là $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 là heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, trong đó R_6 độc lập trong mỗi trường hợp là oxo, halogen, -CN, $-OR_8$, $-C(O)R_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_8R_9$, $-NR_8C(O)R_9$, $-S(O)R_8$, $-S(O)_2R_8$, $-NR_8S(O)_2R_9$, $-S(O)_2NR_8R_9$, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_8 xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó mỗi alkyl, alkoxy, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}, R_2 và R_3 độc lập trong mỗi trường hợp là H, halogen, -OH, $-NH_2$, -CN, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, hoặc C_2-C_6 alkynyl, trong đó alkyl, alkoxy, alkenyl, hoặc alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7, và R_4 và R_9 có thể tạo thành heteroxyclyl.

Trong một phương án, ít nhất một trong số X_1, X_2, hoặc X_3 là N, A_1 là $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 là -O-, Y là $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 là heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, trong đó R_6 độc lập trong mỗi trường hợp là oxo, halogen, -CN, $-OR_8$, $-C(O)R_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_8R_9$, $-NR_8C(O)R_9$, $-S(O)R_8$, $-S(O)_2R_8$, $-NR_8S(O)_2R_9$, $-S(O)_2NR_8R_9$, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_8 xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó mỗi alkyl, alkoxy, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}, R_2 và R_3 độc lập trong mỗi trường hợp là H, halogen, -OH, $-NH_2$, -CN, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, hoặc C_2-C_6 alkynyl, trong đó alkyl, alkoxy, alkenyl, hoặc alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7, và R_4 và R_9 có thể tạo thành heteroxyclyl.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, A_1 là -O-, A_2 là -$C(R_8)(R_9)$-, Y là -$C(R_8)(R_9)$-, R_1 là heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, trong đó R_6 độc lập trong mỗi trường hợp là oxo, halogen, -CN, -OR_8, -$C(O)R_8$, -$C(O)OR_8$, -$C(O)NR_8R_9$, -$NR_8C(O)R_9$, -$S(O)R_8$, -$S(O)_2R_8$, -$NR_8S(O)_2R_9$, -$S(O)_2NR_8R_9$, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_8 xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó mỗi alkyl, alkoxy, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}, R_2 và R_3 độc lập trong mỗi trường hợp là H, halogen, -OH, -NH_2, -CN, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, hoặc C_2-C_6 alkynyl, trong đó alkyl, alkoxy, alkenyl, hoặc alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7, và R_4 và R_9 có thể tạo thành heteroxyclyl.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, A_1 là -$C(R_8)(R_9)$-, A_2 là -O-, Y là -$C(R_8)(R_9)$-, R_1 là heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, trong đó R_6 độc lập trong mỗi trường hợp là oxo, halogen, -CN, -OR_8, -$C(O)R_8$, -$C(O)OR_8$, -$C(O)NR_8R_9$, -$NR_8C(O)R_9$, -$S(O)R_8$, -$S(O)_2R_8$, -$NR_8S(O)_2R_9$, -$S(O)_2NR_8R_9$, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_8 xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó mỗi alkyl, alkoxy, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}, R_2 và R_3 độc lập trong mỗi trường hợp là H, halogen, -OH, -NH_2, -CN, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, hoặc C_2-C_6 alkynyl, trong đó alkyl, alkoxy, alkenyl, hoặc alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7, và R_4 và R_9 có thể tạo thành heteroxyclyl.

Trong một phương án, ít nhất một trong số X_1, X_2, hoặc X_3 là N, A_1 là -O-, A_2 là -$C(R_8)(R_9)$-, Y là -$C(R_8)(R_9)$-, R_1 là heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, trong đó R_6 độc lập trong mỗi trường hợp là oxo, halogen, -CN, -OR_8, -$C(O)R_8$, -$C(O)OR_8$, -$C(O)NR_8R_9$, -$NR_8C(O)R_9$, -$S(O)R_8$, -$S(O)_2R_8$, -$NR_8S(O)_2R_9$, -$S(O)_2NR_8R_9$, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_8 xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó mỗi alkyl, alkoxy, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}, R_2 và R_3 độc lập trong mỗi trường hợp là H, halogen, -OH, -NH_2, -CN, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, hoặc C_2-C_6 alkynyl, trong đó alkyl, alkoxy, alkenyl, hoặc alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7, và R_4 và R_9 có thể tạo thành heteroxyclyl.

Trong một phương án, ít nhất một trong số X_1, X_2, hoặc X_3 là N, A_1 là -C(R_8)(R_9)-, A_2 là -O-, Y là -C(R_8)(R_9)-, R_1 là heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, trong đó R_6 độc lập trong mỗi trường hợp là oxo, halogen, -CN, -OR_8, -C(O)R_8, -C(O)OR_8, -C(O)NR_8R_9, -NR_8C(O)R_9, -S(O)R_8, -S(O)$_2R_8$, -NR_8S(O)$_2R_9$, -S(O)$_2$NR_8R_9, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_8 xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó mỗi alkyl, alkoxy, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}, R_2 và R_3 độc lập trong mỗi trường hợp là H, halogen, -OH, -NH_2, -CN, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, hoặc C_2-C_6 alkynyl, trong đó alkyl, alkoxy, alkenyl, hoặc alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7, và R_4 và R_9 có thể tạo thành heteroxyclyl.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là C(R_5), A_1 là -O-, A_2 là -C(R_8)(R_9)-, Y là -C(R_8)(R_9)-, R_1 là heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, trong đó R_6 độc lập trong mỗi trường hợp là oxo, halogen, -CN, -OR_8, -C(O)R_8, -C(O)OR_8, -C(O)NR_8R_9, -NR_8C(O)R_9, -S(O)R_8, -S(O)$_2R_8$, -NR_8S(O)$_2R_9$, -S(O)$_2$NR_8R_9, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_8 xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó mỗi alkyl, alkoxy, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}, R_2 và R_3 độc lập trong mỗi trường hợp là H, halogen, -OH, -NH_2, -CN, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, hoặc C_2-C_6 alkynyl, trong đó alkyl, alkoxy, alkenyl, hoặc alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7, và R_4 và R_9 có thể tạo thành heteroxyclyl.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là C(R_5), A_1 là -C(R_8)(R_9)-, A_2 là -O-, Y là -C(R_8)(R_9)-, R_1 là heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, trong đó R_6 độc lập trong mỗi trường hợp là oxo, halogen, -CN, -OR_8, -C(O)R_8, -C(O)OR_8, -C(O)NR_8R_9, -NR_8C(O)R_9, -S(O)R_8, -S(O)$_2R_8$, -NR_8S(O)$_2R_9$, -S(O)$_2$NR_8R_9, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_8 xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó mỗi alkyl, alkoxy, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}, R_2 và R_3 độc lập trong mỗi trường hợp là H, halogen, -OH, -NH_2, -CN, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, hoặc C_2-C_6 alkynyl, trong đó alkyl, alkoxy, alkenyl, hoặc alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7, và R_4 và R_9 có thể tạo thành heteroxyclyl.

Trong một phương án, ít nhất một trong số X_1, X_2, hoặc X_3 là N, A_1 là -O-, A_2 là -C(R_8)(R_9)-, Y là -C(R_8)(R_9)-, R_1 là heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6,

trong đó R_6 độc lập trong mỗi trường hợp là oxo, halogen, -CN, -OR_8, -$C(O)R_8$, -$C(O)OR_8$, -$C(O)NR_8R_9$, -$NR_8C(O)R_9$, -$S(O)R_8$, -$S(O)_2R_8$, -$NR_8S(O)_2R_9$, -$S(O)_2NR_8R_9$, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_8 xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó mỗi alkyl, alkoxy, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}, R_2 và R_3 độc lập trong mỗi trường hợp là H, halogen, -OH, -NH_2, -CN, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, hoặc C_2-C_6 alkynyl, trong đó alkyl, alkoxy, alkenyl, hoặc alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7, và R_4 và R_9 có thể tạo thành heteroxyclyl.

Trong một phương án, ít nhất một trong số X_1, X_2, hoặc X_3 là N, A_1 là -$C(R_8)(R_9)$-, A_2 là -O-, Y là -$C(R_8)(R_9)$-, R_1 là heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, trong đó R_6 độc lập trong mỗi trường hợp là oxo, halogen, -CN, -OR_8, -$C(O)R_8$, -$C(O)OR_8$, -$C(O)NR_8R_9$, -$NR_8C(O)R_9$, -$S(O)R_8$, -$S(O)_2R_8$, -$NR_8S(O)_2R_9$, -$S(O)_2NR_8R_9$, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_8 xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó mỗi alkyl, alkoxy, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}, R_2 và R_3 độc lập trong mỗi trường hợp là H, halogen, -OH, -NH_2, -CN, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, hoặc C_2-C_6 alkynyl, trong đó alkyl, alkoxy, alkenyl, hoặc alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7, và R_4 và R_9 có thể tạo thành heteroxyclyl.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, A_1 là -O-, A_2 là -$C(R_8)(R_9)$-, Y là -$C(R_8)(R_9)$-, R_1 là heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, trong đó R_6 độc lập trong mỗi trường hợp là oxo, halogen, -CN, -OR_8, -$C(O)R_8$, -$C(O)OR_8$, -$C(O)NR_8R_9$, -$NR_8C(O)R_9$, -$S(O)R_8$, -$S(O)_2R_8$, -$NR_8S(O)_2R_9$, -$S(O)_2NR_8R_9$, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_8 xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó mỗi alkyl, alkoxy, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}, R_2 và R_3 độc lập trong mỗi trường hợp là H, halogen, -OH, -NH_2, -CN, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, hoặc C_2-C_6 alkynyl, trong đó alkyl, alkoxy, alkenyl, hoặc alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7, và R_4 và R_9 có thể tạo thành heteroxyclyl.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, A_1 là -$C(R_8)(R_9)$-, A_2 là -O-, Y là -$C(R_8)(R_9)$-, R_1 là heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, trong đó R_6 độc lập trong mỗi trường hợp là oxo, halogen, -CN, -OR_8, -$C(O)R_8$, -$C(O)OR_8$, -$C(O)NR_8R_9$, -$NR_8C(O)R_9$, -$S(O)R_8$, -$S(O)_2R_8$, -$NR_8S(O)_2R_9$, -$S(O)_2NR_8R_9$, C_1-C_6 alkyl,

C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_8 xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó mỗi alkyl, alkoxy, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}, R_2 và R_3 độc lập trong mỗi trường hợp là H, halogen, -OH, $-NH_2$, -CN, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, hoặc C_2-C_6 alkynyl, trong đó alkyl, alkoxy, alkenyl, hoặc alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7, và R_4 và R_9 có thể tạo thành heteroxyclyl.

Trong một phương án, ít nhất một trong số X_1, X_2, hoặc X_3 là N, A_1 là -O-, A_2 là $-C(R_8)(R_9)$-, Y là $-C(R_8)(R_9)$-, R_1 là heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, trong đó R_6 độc lập trong mỗi trường hợp là oxo, halogen, -CN, $-OR_8$, $-C(O)R_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_8R_9$, $-NR_8C(O)R_9$, $-S(O)R_8$, $-S(O)_2R_8$, $-NR_8S(O)_2R_9$, $-S(O)_2NR_8R_9$, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_8 xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó mỗi alkyl, alkoxy, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}, R_2 là H, R_3 là H, và R_4 và R_9 có thể tạo thành heteroxyclyl.

Trong một phương án, ít nhất một trong số X_1, X_2, hoặc X_3 là N, A_1 là $-C(R_8)(R_9)$-, A_2 là -O-, Y là $-C(R_8)(R_9)$-, R_1 là heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, trong đó R_6 độc lập trong mỗi trường hợp là oxo, halogen, -CN, $-OR_8$, $-C(O)R_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_8R_9$, $-NR_8C(O)R_9$, $-S(O)R_8$, $-S(O)_2R_8$, $-NR_8S(O)_2R_9$, $-S(O)_2NR_8R_9$, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_8 xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó mỗi alkyl, alkoxy, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}, R_2 là H, R_3 là H, và R_4 và R_9 có thể tạo thành heteroxyclyl.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, A_1 là -O-, A_2 là $-C(R_8)(R_9)$-, Y là $-C(R_8)(R_9)$-, R_1 là heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, trong đó R_6 độc lập trong mỗi trường hợp là oxo, halogen, -CN, $-OR_8$, $-C(O)R_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_8R_9$, $-NR_8C(O)R_9$, $-S(O)R_8$, $-S(O)_2R_8$, $-NR_8S(O)_2R_9$, $-S(O)_2NR_8R_9$, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_8 xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó mỗi alkyl, alkoxy, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc

heteroaryl có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}, R_2 là H, R_3 là H, và R_4 và R_9 có thể tạo thành heteroxyclyl.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, A_1 là $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 là -O-, Y là $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 là heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, trong đó R_6 độc lập trong mỗi trường hợp là oxo, halogen, -CN, $-OR_8$, $-C(O)R_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_8R_9$, $-NR_8C(O)R_9$, $-S(O)R_8$, $-S(O)_2R_8$, $-NR_8S(O)_2R_9$, $-S(O)_2NR_8R_9$, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_8 xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó mỗi alkyl, alkoxy, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}, R_2 là H, R_3 là H, và R_4 và R_9 có thể tạo thành heteroxyclyl.

Trong một phương án, ít nhất một trong số X_1, X_2, hoặc X_3 là N, A_1 là -O-, A_2 là $-C(R_8)(R_9)-$, Y là $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 là heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, trong đó R_6 độc lập trong mỗi trường hợp là oxo, halogen, -CN, $-OR_8$, $-C(O)R_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_8R_9$, $-NR_8C(O)R_9$, $-S(O)R_8$, $-S(O)_2R_8$, $-NR_8S(O)_2R_9$, $-S(O)_2NR_8R_9$, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_8 xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó mỗi alkyl, alkoxy, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}, R_2 là H, R_3 là H, và R_4 và R_9 có thể tạo thành heteroxyclyl.

Trong một phương án, ít nhất một trong số X_1, X_2, hoặc X_3 là N, A_1 là $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 là -O-, Y là $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 là heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, trong đó R_6 độc lập trong mỗi trường hợp là oxo, halogen, -CN, $-OR_8$, $-C(O)R_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_8R_9$, $-NR_8C(O)R_9$, $-S(O)R_8$, $-S(O)_2R_8$, $-NR_8S(O)_2R_9$, $-S(O)_2NR_8R_9$, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_8 xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}, R_2 là H, R_3 là H, và R_4 và R_9 có thể tạo thành heteroxyclyl.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, A_1 là -O-, A_2 là $-C(R_8)(R_9)-$, Y là $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 là heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, trong đó R_6 độc lập trong mỗi trường hợp là oxo, halogen, -CN, $-OR_8$, $-C(O)R_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_8R_9$, $-NR_8C(O)R_9$, $-S(O)R_8$, $-S(O)_2R_8$, $-NR_8S(O)_2R_9$, $-S(O)_2NR_8R_9$, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_8 xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc

heteroaryl, trong đó mỗi alkyl, alkoxy, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}, R_2 là H, R_3 là H, và R_4 và R_9 có thể tạo thành heteroxyclyl.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, A_1 là $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 là -O-, Y là $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 là heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, trong đó R_6 độc lập trong mỗi trường hợp là oxo, halogen, -CN, $-OR_8$, $-C(O)R_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_8R_9$, $-NR_8C(O)R_9$, $-S(O)R_8$, $-S(O)_2R_8$, $-NR_8S(O)_2R_9$, $-S(O)_2NR_8R_9$, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_8 xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó mỗi alkyl, alkoxy, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}, R_2 là H, R_3 là H, và R_4 và R_9 có thể tạo thành heteroxyclyl.

Trong một phương án, ít nhất một trong số X_1, X_2, hoặc X_3 là N, A_1 là -O-, A_2 là $-C(R_8)(R_9)-$, Y là $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 là heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, trong đó R_6 độc lập trong mỗi trường hợp là oxo, halogen, -CN, $-OR_8$, $-C(O)R_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_8R_9$, $-NR_8C(O)R_9$, $-S(O)R_8$, $-S(O)_2R_8$, $-NR_8S(O)_2R_9$, $-S(O)_2NR_8R_9$, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_8 xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó mỗi alkyl, alkoxy, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}, R_2 là H, R_3 là H, và R_4 và R_9 có thể tạo thành heteroxyclyl.

Trong một phương án, ít nhất một trong số X_1, X_2, hoặc X_3 là N, A_1 là $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 là -O-, Y là $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 là heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, trong đó R_6 độc lập trong mỗi trường hợp là oxo, halogen, -CN, $-OR_8$, $-C(O)R_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_8R_9$, $-NR_8C(O)R_9$, $-S(O)R_8$, $-S(O)_2R_8$, $-NR_8S(O)_2R_9$, $-S(O)_2NR_8R_9$, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_8 xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}, R_2 là H, R_3 là H, và R_4 và R_9 có thể tạo thành heteroxyclyl.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, A_1 là -O-, A_2 là $-C(R_8)(R_9)-$, Y là $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 là heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, trong đó R_6 độc lập trong mỗi trường hợp là oxo, halogen, -CN, $-OR_8$, $-C(O)R_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_8R_9$, $-NR_8C(O)R_9$, $-S(O)R_8$, $-S(O)_2R_8$, $-NR_8S(O)_2R_9$, $-S(O)_2NR_8R_9$, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_8 xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc

heteroaryl, trong đó mỗi alkyl, alkoxy, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}, R_2 là H, R_3 là H, và R_4 và R_9 có thể tạo thành heteroxyclyl.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, A_1 là $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 là -O-, Y là $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 là heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, trong đó R_6 độc lập trong mỗi trường hợp là oxo, halogen, -CN, $-OR_8$, $-C(O)R_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_8R_9$, $-NR_8C(O)R_9$, $-S(O)R_8$, $-S(O)_2R_8$, $-NR_8S(O)_2R_9$, $-S(O)_2NR_8R_9$, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_8 xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó mỗi alkyl, alkoxy, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}, R_2 là H, R_3 là H, và R_4 và R_9 có thể tạo thành heteroxyclyl.

Trong một phương án, ít nhất một trong số X_1, X_2, hoặc X_3 là N, A_1 là -O-, A_2 là $-C(R_8)(R_9)-$, Y là $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 là heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, trong đó R_6 độc lập trong mỗi trường hợp là oxo, halogen, -CN, $-OR_8$, $-C(O)R_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_8R_9$, $-NR_8C(O)R_9$, $-S(O)R_8$, $-S(O)_2R_8$, $-NR_8S(O)_2R_9$, $-S(O)_2NR_8R_9$, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_8 xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó mỗi alkyl, alkoxy, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}, R_2 là halogen, R_3 là H, và R_4 và R_9 có thể tạo thành heteroxyclyl.

Trong một phương án, ít nhất một trong số X_1, X_2, hoặc X_3 là N, A_1 là $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 là -O-, Y là $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 là heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, trong đó R_6 độc lập trong mỗi trường hợp là oxo, halogen, -CN, $-OR_8$, $-C(O)R_8$, $-C(O)OR_8$, $-C(O)NR_8R_9$, $-NR_8C(O)R_9$, $-S(O)R_8$, $-S(O)_2R_8$, $-NR_8S(O)_2R_9$, $-S(O)_2NR_8R_9$, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_8 xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó mỗi alkyl, alkoxy, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}, R_2 là halogen, R_3 là H, và R_4 và R_9 có thể tạo thành heteroxyclyl.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, A_1 là -O-, A_2 là $-C(R_8)(R_9)-$, Y là $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 là heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, trong đó R_6

độc lập trong mỗi trường hợp là oxo, halogen, -CN, -OR_8, -$C(O)R_8$, -$C(O)OR_8$, -$C(O)NR_8R_9$, -$NR_8C(O)R_9$, -$S(O)R_8$, -$S(O)_2R_8$, -$NR_8S(O)_2R_9$, -$S(O)_2NR_8R_9$, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_8 xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó mỗi alkyl, alkoxy, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}, R_2 là halogen, R_3 là H, và R_4 và R_9 có thể tạo thành heteroxyclyl.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, A_1 là -$C(R_8)(R_9)$-, A_2 là -O-, Y là -$C(R_8)(R_9)$-, R_1 là heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, trong đó R_6 độc lập trong mỗi trường hợp là oxo, halogen, -CN, -OR_8, -$C(O)R_8$, -$C(O)OR_8$, -$C(O)NR_8R_9$, -$NR_8C(O)R_9$, -$S(O)R_8$, -$S(O)_2R_8$, -$NR_8S(O)_2R_9$, -$S(O)_2NR_8R_9$, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_8 xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó mỗi alkyl, alkoxy, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}, R_2 là halogen, R_3 là H, và R_4 và R_9 có thể tạo thành heteroxyclyl.

Trong một phương án, ít nhất một trong số X_1, X_2, hoặc X_3 là N, A_1 là -O-, A_2 là -$C(R_8)(R_9)$-, Y là -$C(R_8)(R_9)$-, R_1 là heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, trong đó R_6 độc lập trong mỗi trường hợp là oxo, halogen, -CN, -OR_8, -$C(O)R_8$, -$C(O)OR_8$, -$C(O)NR_8R_9$, -$NR_8C(O)R_9$, -$S(O)R_8$, -$S(O)_2R_8$, -$NR_8S(O)_2R_9$, -$S(O)_2NR_8R_9$, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_8 xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó mỗi alkyl, alkoxy, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}, R_2 là halogen, R_3 là H, và R_4 và R_9 có thể tạo thành heteroxyclyl.

Trong một phương án, ít nhất một trong số X_1, X_2, hoặc X_3 là N, A_1 là -$C(R_8)(R_9)$-, A_2 là -O-, Y là -$C(R_8)(R_9)$-, R_1 là heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, trong đó R_6 độc lập trong mỗi trường hợp là oxo, halogen, -CN, -OR_8, -$C(O)R_8$, -$C(O)OR_8$, -$C(O)NR_8R_9$, -$NR_8C(O)R_9$, -$S(O)R_8$, -$S(O)_2R_8$, -$NR_8S(O)_2R_9$, -$S(O)_2NR_8R_9$, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_8 xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó mỗi alkyl, alkoxy, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}, R_2 là halogen, R_3 là H, và R_4 và R_9 có thể tạo thành heteroxyclyl.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, A_1 là -O-, A_2 là -$C(R_8)(R_9)$-, Y là -$C(R_8)(R_9)$-, R_1 là heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, trong đó R_6 độc lập trong mỗi trường hợp là oxo, halogen, -CN, -OR_8, -$C(O)R_8$, -$C(O)OR_8$, -$C(O)NR_8R_9$, -$NR_8C(O)R_9$, -$S(O)R_8$, -$S(O)_2R_8$, -$NR_8S(O)_2R_9$, -$S(O)_2NR_8R_9$, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_8 xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó mỗi alkyl, alkoxy, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}, R_2 là halogen, R_3 là H, và R_4 và R_9 có thể tạo thành heteroxyclyl.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, A_1 là -$C(R_8)(R_9)$-, A_2 là -O-, Y là -$C(R_8)(R_9)$-, R_1 là heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, trong đó R_6 độc lập trong mỗi trường hợp là oxo, halogen, -CN, -OR_8, -$C(O)R_8$, -$C(O)OR_8$, -$C(O)NR_8R_9$, -$NR_8C(O)R_9$, -$S(O)R_8$, -$S(O)_2R_8$, -$NR_8S(O)_2R_9$, -$S(O)_2NR_8R_9$, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_8 xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó mỗi alkyl, alkoxy, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}, R_2 là halogen, R_3 là H, và R_4 và R_9 có thể tạo thành heteroxyclyl.

Trong một phương án, ít nhất một trong số X_1, X_2, hoặc X_3 là N, A_1 là -O-, A_2 là -$C(R_8)(R_9)$-, Y là -$C(R_8)(R_9)$-, R_1 là heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, trong đó R_6 độc lập trong mỗi trường hợp là oxo, halogen, -CN, -OR_8, -$C(O)R_8$, -$C(O)OR_8$, -$C(O)NR_8R_9$, -$NR_8C(O)R_9$, -$S(O)R_8$, -$S(O)_2R_8$, -$NR_8S(O)_2R_9$, -$S(O)_2NR_8R_9$, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_8 xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó mỗi alkyl, alkoxy, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}, R_2 là halogen, R_3 là H, và R_4 và R_9 có thể tạo thành heteroxyclyl.

Trong một phương án, ít nhất một trong số X_1, X_2, hoặc X_3 là N, A_1 là -$C(R_8)(R_9)$-, A_2 là -O-, Y là -$C(R_8)(R_9)$-, R_1 là heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, trong đó R_6 độc lập trong mỗi trường hợp là oxo, halogen, -CN, -OR_8, -$C(O)R_8$, -$C(O)OR_8$, -$C(O)NR_8R_9$, -$NR_8C(O)R_9$, -$S(O)R_8$, -$S(O)_2R_8$, -$NR_8S(O)_2R_9$, -$S(O)_2NR_8R_9$, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_8 xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó mỗi alkyl, alkoxy, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}, R_2 là halogen, R_3 là H, và R_4 và R_9 có thể tạo thành heteroxyclyl.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, A_1 là -O-, A_2 là -$C(R_8)(R_9)$-, Y là -$C(R_8)(R_9)$-, R_1 là heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, trong đó R_6 độc lập trong mỗi trường hợp là oxo, halogen, -CN, -OR_8, -$C(O)R_8$, -$C(O)OR_8$, -$C(O)NR_8R_9$, -$NR_8C(O)R_9$, -$S(O)R_8$, -$S(O)_2R_8$, -$NR_8S(O)_2R_9$, -$S(O)_2NR_8R_9$, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_8 xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó mỗi alkyl, alkoxy, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}, R_2 là halogen, R_3 là H, và R_4 và R_9 có thể tạo thành heteroxyclyl.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, A_1 là -$C(R_8)(R_9)$-, A_2 là -O-, Y là -$C(R_8)(R_9)$-, R_1 là heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, trong đó R_6 độc lập trong mỗi trường hợp là oxo, halogen, -CN, -OR_8, -$C(O)R_8$, -$C(O)OR_8$, -$C(O)NR_8R_9$, -$NR_8C(O)R_9$, -$S(O)R_8$, -$S(O)_2R_8$, -$NR_8S(O)_2R_9$, -$S(O)_2NR_8R_9$, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_8 xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó mỗi alkyl, alkoxy, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}, R_2 là halogen, R_3 là H, và R_4 và R_9 có thể tạo thành heteroxyclyl.

Trong một phương án, ít nhất một trong số X_1, X_2, hoặc X_3 là N, A_1 là -O-, A_2 là -$C(R_8)(R_9)$-, Y là -$C(R_8)(R_9)$-, R_1 là heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, trong đó R_6 độc lập trong mỗi trường hợp là C_1-C_6 alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}, R_2 và R_3 độc lập trong mỗi trường hợp là H, halogen, -OH, -NH_2, -CN, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, hoặc C_2-C_6 alkynyl, trong đó alkyl, alkoxy, alkenyl, hoặc alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7, và R_4 là H.

Trong một phương án, ít nhất một trong số X_1, X_2, hoặc X_3 là N, A_1 là -$C(R_8)(R_9)$-, A_2 là -O-, Y là -$C(R_8)(R_9)$-, R_1 là heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, trong đó R_6 độc lập trong mỗi trường hợp là C_1-C_6 alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}, R_2 và R_3 độc lập trong mỗi trường hợp là H, halogen, -OH, -NH_2, -CN, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, hoặc C_2-C_6 alkynyl, trong đó alkyl, alkoxy, alkenyl, hoặc alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7, và R_4 là H.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, A_1 là -O-, A_2 là -$C(R_8)(R_9)$-, Y là -$C(R_8)(R_9)$-, R_1 là heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó

heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, trong đó R_6 độc lập trong mỗi trường hợp là C_1-C_6 alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}, R_2 và R_3 độc lập trong mỗi trường hợp là H, halogen, -OH, $-NH_2$, -CN, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, hoặc C_2-C_6 alkynyl, trong đó alkyl, alkoxy, alkenyl, hoặc alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7, và R_4 là H.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, A_1 là $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 là -O-, Y là $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 là heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, trong đó R_6 độc lập trong mỗi trường hợp là C_1-C_6 alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}, R_2 và R_3 độc lập trong mỗi trường hợp là H, halogen, -OH, $-NH_2$, -CN, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, hoặc C_2-C_6 alkynyl, trong đó alkyl, alkoxy, alkenyl, hoặc alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7, và R_4 là H.

Trong một phương án, ít nhất một trong số X_1, X_2, hoặc X_3 là N, A_1 là -O-, A_2 là $-C(R_8)(R_9)-$, Y là $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 là heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, trong đó R_6 độc lập trong mỗi trường hợp là C_1-C_6 alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}, R_2 và R_3 độc lập trong mỗi trường hợp là H, halogen, -OH, $-NH_2$, -CN, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, hoặc C_2-C_6 alkynyl, trong đó alkyl, alkoxy, alkenyl, hoặc alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7, và R_4 là H.

Trong một phương án, ít nhất một trong số X_1, X_2, hoặc X_3 là N, A_1 là $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 là -O-, Y là $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 là heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, trong đó R_6 độc lập trong mỗi trường hợp là C_1-C_6 alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}, R_2 và R_3 độc lập trong mỗi trường hợp là H, halogen, -OH, $-NH_2$, -CN, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, hoặc C_2-C_6 alkynyl, trong đó alkyl, alkoxy, alkenyl, hoặc alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7, và R_4 là H.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, A_1 là -O-, A_2 là $-C(R_8)(R_9)-$, Y là $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 là heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, trong đó R_6 độc lập trong mỗi trường hợp là C_1-C_6 alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}, R_2 và R_3 độc lập trong mỗi trường hợp là H, halogen, -OH, $-NH_2$, -CN, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, hoặc C_2-C_6 alkynyl, trong đó alkyl, alkoxy, alkenyl, hoặc alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7, và R_4 là H.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, A_1 là $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 là -O-, Y là $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 là heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, trong

đó R_6 độc lập trong mỗi trường hợp là C_1-C_6 alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}, R_2 và R_3 độc lập trong mỗi trường hợp là H, halogen, -OH, $-NH_2$, -CN, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, hoặc C_2-C_6 alkynyl, trong đó alkyl, alkoxy, alkenyl, hoặc alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7, và R_4 là H.

Trong một phương án, ít nhất một trong số X_1, X_2, hoặc X_3 là N, A_1 là -O-, A_2 là $-C(R_8)(R_9)-$, Y là $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 là heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, trong đó R_6 độc lập trong mỗi trường hợp là C_1-C_6 alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}, R_2 và R_3 độc lập trong mỗi trường hợp là H, halogen, -OH, $-NH_2$, -CN, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, hoặc C_2-C_6 alkynyl, trong đó alkyl, alkoxy, alkenyl, hoặc alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7, và R_4 là H.

Trong một phương án, ít nhất một trong số X_1, X_2, hoặc X_3 là N, A_1 là $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 là -O-, Y là $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 là heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, trong đó R_6 độc lập trong mỗi trường hợp là C_1-C_6 alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}, R_2 và R_3 độc lập trong mỗi trường hợp là H, halogen, -OH, $-NH_2$, -CN, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, hoặc C_2-C_6 alkynyl, trong đó alkyl, alkoxy, alkenyl, hoặc alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7, và R_4 là H.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, A_1 là -O-, A_2 là $-C(R_8)(R_9)-$, Y là $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 là heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, trong đó R_6 độc lập trong mỗi trường hợp là C_1-C_6 alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}, R_2 và R_3 độc lập trong mỗi trường hợp là H, halogen, -OH, $-NH_2$, -CN, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, hoặc C_2-C_6 alkynyl, trong đó alkyl, alkoxy, alkenyl, hoặc alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7, và R_4 là H.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, A_1 là $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 là -O-, Y là $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 là heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, trong đó R_6 độc lập trong mỗi trường hợp là C_1-C_6 alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}, R_2 và R_3 độc lập trong mỗi trường hợp là H, halogen, -OH, $-NH_2$, -CN, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, hoặc C_2-C_6 alkynyl, trong đó alkyl, alkoxy, alkenyl, hoặc alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7, và R_4 là H.

Trong một phương án, ít nhất một trong số X_1, X_2, hoặc X_3 là N, A_1 là -O-, A_2 là $-C(R_8)(R_9)-$, Y là $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 là heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, trong đó R_6

độc lập trong mỗi trường hợp là C_1-C_6 alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}, R_2 là H, R_3 là H, và R_4 là H.

Trong một phương án, ít nhất một trong số X_1, X_2, hoặc X_3 là N, A_1 là -C(R_8)(R_9)-, A_2 là -O-, Y là -C(R_8)(R_9)-, R_1 là heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, trong đó R_6 độc lập trong mỗi trường hợp là C_1-C_6 alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}, R_2 là H, R_3 là H, và R_4 là H.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là C(R_5), A_1 là -O-, A_2 là -C(R_8)(R_9)-, Y là -C(R_8)(R_9)-, R_1 là heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, trong đó R_6 độc lập trong mỗi trường hợp là C_1-C_6 alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}, R_2 là H, R_3 là H, và R_4 là H.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là C(R_5), A_1 là -C(R_8)(R_9)-, A_2 là -O-, Y là -C(R_8)(R_9)-, R_1 là heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, trong đó R_6 độc lập trong mỗi trường hợp là C_1-C_6 alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}, R_2 là H, R_3 là H, và R_4 là H.

Trong một phương án, ít nhất một trong số X_1, X_2, hoặc X_3 là N, A_1 là -O-, A_2 là -C(R_8)(R_9)-, Y là -C(R_8)(R_9)-, R_1 là heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, trong đó R_6 độc lập trong mỗi trường hợp là C_1-C_6 alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}, R_2 là H, R_3 là H, và R_4 là H.

Trong một phương án, ít nhất một trong số X_1, X_2, hoặc X_3 là N, A_1 là -C(R_8)(R_9)-, A_2 là -O-, Y là -C(R_8)(R_9)-, R_1 là heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, trong đó R_6 độc lập trong mỗi trường hợp là C_1-C_6 alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}, R_2 là H, R_3 là H, và R_4 là H.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là C(R_5), A_1 là -O-, A_2 là -C(R_8)(R_9)-, Y là -C(R_8)(R_9)-, R_1 là heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, trong đó R_6 độc lập trong mỗi trường hợp là C_1-C_6 alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}, R_2 là H, R_3 là H, và R_4 là H.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là C(R_5), A_1 là -C(R_8)(R_9)-, A_2 là -O-, Y là -C(R_8)(R_9)-, R_1 là heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, trong

đó R_6 độc lập trong mỗi trường hợp là C_1-C_6 alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}, R_2 là H, R_3 là H, và R_4 là H.

Trong một phương án, ít nhất một trong số X_1, X_2, hoặc X_3 là N, A_1 là -O-, A_2 là -C(R_8)(R_9)-, Y là -C(R_8)(R_9)-, R_1 là heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, trong đó R_6 độc lập trong mỗi trường hợp là C_1-C_6 alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}, R_2 là H, R_3 là H, và R_4 là H.

Trong một phương án, ít nhất một trong số X_1, X_2, hoặc X_3 là N, A_1 là -C(R_8)(R_9)-, A_2 là -O-, Y là -C(R_8)(R_9)-, R_1 là heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, trong đó R_6 độc lập trong mỗi trường hợp là C_1-C_6 alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}, R_2 là H, R_3 là H, và R_4 là H.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là C(R_5), A_1 là -O-, A_2 là -C(R_8)(R_9)-, Y là -C(R_8)(R_9)-, R_1 là heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, trong đó R_6 độc lập trong mỗi trường hợp là C_1-C_6 alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}, R_2 là H, R_3 là H, và R_4 là H.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là C(R_5), A_1 là -C(R_8)(R_9)-, A_2 là -O-, Y là -C(R_8)(R_9)-, R_1 là heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, trong đó R_6 độc lập trong mỗi trường hợp là C_1-C_6 alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}, R_2 là H, R_3 là H, và R_4 là H.

Trong một phương án, ít nhất một trong số X_1, X_2, hoặc X_3 là N, A_1 là -O-, A_2 là -C(R_8)(R_9)-, Y là -C(R_8)(R_9)-, R_1 là heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, trong đó R_6 độc lập trong mỗi trường hợp là C_1-C_6 alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}, R_2 là halogen, R_3 là H, và R_4 là H.

Trong một phương án, ít nhất một trong số X_1, X_2, hoặc X_3 là N, A_1 là -C(R_8)(R_9)-, A_2 là -O-, Y là -C(R_8)(R_9)-, R_1 là heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, trong đó R_6 độc lập trong mỗi trường hợp là C_1-C_6 alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}, R_2 là halogen, R_3 là H, và R_4 là H.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là C(R_5), A_1 là -O-, A_2 là -C(R_8)(R_9)-, Y là -C(R_8)(R_9)-, R_1 là heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, trong đó

R_6 độc lập trong mỗi trường hợp là C_1-C_6 alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}, R_2 là halogen, R_3 là H, và R_4 là H.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, A_1 là $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 là -O-, Y là $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 là heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, trong đó R_6 độc lập trong mỗi trường hợp là C_1-C_6 alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}, R_2 là halogen, R_3 là H, và R_4 là H.

Trong một phương án, ít nhất một trong số X_1, X_2, hoặc X_3 là N, A_1 là -O-, A_2 là $-C(R_8)(R_9)-$, Y là $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 là heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, trong đó R_6 độc lập trong mỗi trường hợp là C_1-C_6 alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}, R_2 là halogen, R_3 là H, và R_4 là H.

Trong một phương án, ít nhất một trong số X_1, X_2, hoặc X_3 là N, A_1 là $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 là -O-, Y là $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 là heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, trong đó R_6 độc lập trong mỗi trường hợp là C_1-C_6 alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}, R_2 là halogen, R_3 là H, và R_4 là H.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, A_1 là -O-, A_2 là $-C(R_8)(R_9)-$, Y là $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 là heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, trong đó R_6 độc lập trong mỗi trường hợp là C_1-C_6 alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}, R_2 là halogen, R_3 là H, và R_4 là H.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, A_1 là $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 là -O-, Y là $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 là heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, trong đó R_6 độc lập trong mỗi trường hợp là C_1-C_6 alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}, R_2 là halogen, R_3 là H, và R_4 là H.

Trong một phương án, ít nhất một trong số X_1, X_2, hoặc X_3 là N, A_1 là -O-, A_2 là $-C(R_8)(R_9)-$, Y là $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 là heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, trong đó R_6 độc lập trong mỗi trường hợp là C_1-C_6 alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}, R_2 là halogen, R_3 là H, và R_4 là H.

Trong một phương án, ít nhất một trong số X_1, X_2, hoặc X_3 là N, A_1 là $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 là -O-, Y là $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 là heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, trong đó R_6 độc lập trong mỗi trường hợp là C_1-C_6 alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}, R_2 là halogen, R_3 là H, và R_4 là H.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, A_1 là -O-, A_2 là -$C(R_8)(R_9)$-, Y là -$C(R_8)(R_9)$-, R_1 là heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, trong đó R_6 độc lập trong mỗi trường hợp là C_1-C_6 alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}, R_2 là halogen, R_3 là H, và R_4 là H.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, A_1 là -$C(R_8)(R_9)$-, A_2 là -O-, Y là -$C(R_8)(R_9)$-, R_1 là heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, trong đó R_6 độc lập trong mỗi trường hợp là C_1-C_6 alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}, R_2 là halogen, R_3 là H, và R_4 là H.

Trong một phương án, ít nhất một trong số X_1, X_2, hoặc X_3 là N, A_1 là -O-, A_2 là -$C(R_8)(R_9)$-, Y là -$C(R_8)(R_9)$-, R_1 là heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, trong đó R_6 độc lập trong mỗi trường hợp là C_1-C_6 alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}, R_2 và R_3 độc lập trong mỗi trường hợp là H, halogen, -OH, -NH_2, -CN, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, hoặc C_2-C_6 alkynyl, trong đó alkyl, alkoxy, alkenyl, hoặc alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7, và R_4 và R_9 có thể tạo thành heteroxyclyl.

Trong một phương án, ít nhất một trong số X_1, X_2, hoặc X_3 là N, A_1 là -$C(R_8)(R_9)$-, A_2 là -O-, Y là -$C(R_8)(R_9)$-, R_1 là heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, trong đó R_6 độc lập trong mỗi trường hợp là C_1-C_6 alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}, R_2 và R_3 độc lập trong mỗi trường hợp là H, halogen, -OH, -NH_2, -CN, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, hoặc C_2-C_6 alkynyl, trong đó alkyl, alkoxy, alkenyl, hoặc alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7, và R_4 và R_9 có thể tạo thành heteroxyclyl.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, A_1 là -O-, A_2 là -$C(R_8)(R_9)$-, Y là -$C(R_8)(R_9)$-, R_1 là heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, trong đó R_6 độc lập trong mỗi trường hợp là C_1-C_6 alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}, R_2 và R_3 độc lập trong mỗi trường hợp là H, halogen, -OH, -NH_2, -CN, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, hoặc C_2-C_6 alkynyl, trong đó alkyl, alkoxy, alkenyl, hoặc alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7, và R_4 và R_9 có thể tạo thành heteroxyclyl.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, A_1 là -$C(R_8)(R_9)$-, A_2 là -O-, Y là -$C(R_8)(R_9)$-, R_1 là heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, trong đó R_6 độc lập trong

mỗi trường hợp là C_1-C_6 alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}, R_2 và R_3 độc lập trong mỗi trường hợp là H, halogen, -OH, -NH_2, -CN, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, hoặc C_2-C_6 alkynyl, trong đó alkyl, alkoxy, alkenyl, hoặc alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7, và R_4 và R_9 có thể tạo thành heteroxyclyl.

Trong một phương án, ít nhất một trong số X_1, X_2, hoặc X_3 là N, A_1 là -O-, A_2 là -C(R_8)(R_9)-, Y là -C(R_8)(R_9)-, R_1 là heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, trong đó R_6 độc lập trong mỗi trường hợp là C_1-C_6 alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}, R_2 và R_3 độc lập trong mỗi trường hợp là H, halogen, -OH, -NH_2, -CN, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, hoặc C_2-C_6 alkynyl, trong đó alkyl, alkoxy, alkenyl, hoặc alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7, và R_4 và R_9 có thể tạo thành heteroxyclyl.

Trong một phương án, ít nhất một trong số X_1, X_2, hoặc X_3 là N, A_1 là -C(R_8)(R_9)-, A_2 là -O-, Y là -C(R_8)(R_9)-, R_1 là heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, trong đó R_6 độc lập trong mỗi trường hợp là C_1-C_6 alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}, R_2 và R_3 độc lập trong mỗi trường hợp là H, halogen, -OH, -NH_2, -CN, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, hoặc C_2-C_6 alkynyl, trong đó alkyl, alkoxy, alkenyl, hoặc alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7, và R_4 và R_9 có thể tạo thành heteroxyclyl.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là C(R_5), A_1 là -O-, A_2 là -C(R_8)(R_9)-, Y là -C(R_8)(R_9)-, R_1 là heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, trong đó R_6 độc lập trong mỗi trường hợp là C_1-C_6 alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}, R_2 và R_3 độc lập trong mỗi trường hợp là H, halogen, -OH, -NH_2, -CN, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, hoặc C_2-C_6 alkynyl, trong đó alkyl, alkoxy, alkenyl, hoặc alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7, và R_4 và R_9 có thể tạo thành heteroxyclyl.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là C(R_5), A_1 là -C(R_8)(R_9)-, A_2 là -O-, Y là -C(R_8)(R_9)-, R_1 là heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, trong đó R_6 độc lập trong mỗi trường hợp là C_1-C_6 alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}, R_2 và R_3 độc lập trong mỗi trường hợp là H, halogen, -OH, -NH_2, -CN, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, hoặc C_2-C_6 alkynyl, trong đó alkyl, alkoxy, alkenyl, hoặc alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7, và R_4 và R_9 có thể tạo thành heteroxyclyl.

Trong một phương án, ít nhất một trong số X_1, X_2, hoặc X_3 là N, A_1 là -O-, A_2 là -$C(R_8)(R_9)$-, Y là -$C(R_8)(R_9)$-, R_1 là heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, trong đó R_6 độc lập trong mỗi trường hợp là C_1-C_6 alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}, R_2 và R_3 độc lập trong mỗi trường hợp là H, halogen, -OH, -NH_2, -CN, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, hoặc C_2-C_6 alkynyl, trong đó alkyl, alkoxy, alkenyl, hoặc alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7, và R_4 và R_9 có thể tạo thành heteroxyclyl.

Trong một phương án, ít nhất một trong số X_1, X_2, hoặc X_3 là N, A_1 là -$C(R_8)(R_9)$-, A_2 là -O-, Y là -$C(R_8)(R_9)$-, R_1 là heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, trong đó R_6 độc lập trong mỗi trường hợp là C_1-C_6 alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}, R_2 và R_3 độc lập trong mỗi trường hợp là H, halogen, -OH, -NH_2, -CN, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, hoặc C_2-C_6 alkynyl, trong đó alkyl, alkoxy, alkenyl, hoặc alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7, và R_4 và R_9 có thể tạo thành heteroxyclyl.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, A_1 là -O-, A_2 là -$C(R_8)(R_9)$-, Y là -$C(R_8)(R_9)$-, R_1 là heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, trong đó R_6 độc lập trong mỗi trường hợp là C_1-C_6 alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}, R_2 và R_3 độc lập trong mỗi trường hợp là H, halogen, -OH, -NH_2, -CN, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, hoặc C_2-C_6 alkynyl, trong đó alkyl, alkoxy, alkenyl, hoặc alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7, và R_4 và R_9 có thể tạo thành heteroxyclyl.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, A_1 là -$C(R_8)(R_9)$-, A_2 là -O-, Y là -$C(R_8)(R_9)$-, R_1 là heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, trong đó R_6 độc lập trong mỗi trường hợp là C_1-C_6 alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}, R_2 và R_3 độc lập trong mỗi trường hợp là H, halogen, -OH, -NH_2, -CN, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, hoặc C_2-C_6 alkynyl, trong đó alkyl, alkoxy, alkenyl, hoặc alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7, và R_4 và R_9 có thể tạo thành heteroxyclyl.

Trong một phương án, ít nhất một trong số X_1, X_2, hoặc X_3 là N, A_1 là -O-, A_2 là -$C(R_8)(R_9)$-, Y là -$C(R_8)(R_9)$-, R_1 là heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, trong đó R_6 độc lập trong mỗi trường hợp là C_1-C_6 alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}, R_2 là H, R_3 là H, và R_4 và R_9 có thể tạo thành heteroxyclyl.

Trong một phương án, ít nhất một trong số X_1, X_2, hoặc X_3 là N, A_1 là -C(R_8)(R_9)-, A_2 là -O-, Y là -C(R_8)(R_9)-, R_1 là heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, trong đó R_6 độc lập trong mỗi trường hợp là C_1-C_6 alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}, R_2 là H, R_3 là H, và R_4 và R_9 có thể tạo thành heteroxyclyl.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là C(R_5), A_1 là -O-, A_2 là -C(R_8)(R_9)-, Y là -C(R_8)(R_9)-, R_1 là heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, trong đó R_6 độc lập trong mỗi trường hợp là C_1-C_6 alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}, R_2 là H, R_3 là H, và R_4 và R_9 có thể tạo thành heteroxyclyl.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là C(R_5), A_1 là -C(R_8)(R_9)-, A_2 là -O-, Y là -C(R_8)(R_9)-, R_1 là heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, trong đó R_6 độc lập trong mỗi trường hợp là C_1-C_6 alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}, R_2 là H, R_3 là H, và R_4 và R_9 có thể tạo thành heteroxyclyl.

Trong một phương án, ít nhất một trong số X_1, X_2, hoặc X_3 là N, A_1 là -O-, A_2 là -C(R_8)(R_9)-, Y là -C(R_8)(R_9)-, R_1 là heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, trong đó R_6 độc lập trong mỗi trường hợp là C_1-C_6 alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}, R_2 là H, R_3 là H, và R_4 và R_9 có thể tạo thành heteroxyclyl.

Trong một phương án, ít nhất một trong số X_1, X_2, hoặc X_3 là N, A_1 là -C(R_8)(R_9)-, A_2 là -O-, Y là -C(R_8)(R_9)-, R_1 là heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, trong đó R_6 độc lập trong mỗi trường hợp là C_1-C_6 alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}, R_2 là H, R_3 là H, và R_4 và R_9 có thể tạo thành heteroxyclyl.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là C(R_5), A_1 là -O-, A_2 là -C(R_8)(R_9)-, Y là -C(R_8)(R_9)-, R_1 là heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, trong đó R_6 độc lập trong mỗi trường hợp là C_1-C_6 alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}, R_2 là H, R_3 là H, và R_4 và R_9 có thể tạo thành heteroxyclyl.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là C(R_5), A_1 là -C(R_8)(R_9)-, A_2 là -O-, Y là -C(R_8)(R_9)-, R_1 là heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, trong đó R_6 độc lập trong mỗi trường hợp là C_1-C_6 alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}, R_2 là H, R_3 là H, và R_4 và R_9 có thể tạo thành heteroxyclyl.

Trong một phương án, ít nhất một trong số X_1, X_2, hoặc X_3 là N, A_1 là -O-, A_2 là -$C(R_8)(R_9)$-, Y là -$C(R_8)(R_9)$-, R_1 là heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, trong đó R_6 độc lập trong mỗi trường hợp là C_1-C_6 alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}, R_2 là H, R_3 là H, và R_4 và R_9 có thể tạo thành heteroxyclyl.

Trong một phương án, ít nhất một trong số X_1, X_2, hoặc X_3 là N, A_1 là -$C(R_8)(R_9)$-, A_2 là -O-, Y là -$C(R_8)(R_9)$-, R_1 là heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, trong đó R_6 độc lập trong mỗi trường hợp là C_1-C_6 alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}, R_2 là H, R_3 là H, và R_4 và R_9 có thể tạo thành heteroxyclyl.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, A_1 là -O-, A_2 là -$C(R_8)(R_9)$-, Y là -$C(R_8)(R_9)$-, R_1 là heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, trong đó R_6 độc lập trong mỗi trường hợp là C_1-C_6 alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}, R_2 là H, R_3 là H, và R_4 và R_9 có thể tạo thành heteroxyclyl.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, A_1 là -$C(R_8)(R_9)$-, A_2 là -O-, Y là -$C(R_8)(R_9)$-, R_1 là heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, trong đó R_6 độc lập trong mỗi trường hợp là C_1-C_6 alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}, R_2 là H, R_3 là H, và R_4 và R_9 có thể tạo thành heteroxyclyl.

Trong một phương án, ít nhất một trong số X_1, X_2, hoặc X_3 là N, A_1 là -O-, A_2 là -$C(R_8)(R_9)$-, Y là -$C(R_8)(R_9)$-, R_1 là heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, trong đó R_6 độc lập trong mỗi trường hợp là C_1-C_6 alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}, R_2 là halogen, R_3 là H, và R_4 và R_9 có thể tạo thành heteroxyclyl.

Trong một phương án, ít nhất một trong số X_1, X_2, hoặc X_3 là N, A_1 là -$C(R_8)(R_9)$-, A_2 là -O-, Y là -$C(R_8)(R_9)$-, R_1 là heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, trong đó R_6 độc lập trong mỗi trường hợp là C_1-C_6 alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}, R_2 là halogen, R_3 là H, và R_4 và R_9 có thể tạo thành heteroxyclyl.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, A_1 là -O-, A_2 là -$C(R_8)(R_9)$-, Y là -$C(R_8)(R_9)$-, R_1 là heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, trong đó R_6 độc lập trong mỗi trường hợp là C_1-C_6 alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}, R_2 là halogen, R_3 là H, và R_4 và R_9 có thể tạo thành heteroxyclyl.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, A_1 là $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 là $-O-$, Y là $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 là heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, trong đó R_6 độc lập trong mỗi trường hợp là C_1-C_6 alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}, R_2 là halogen, R_3 là H, và R_4 và R_9 có thể tạo thành heteroxyclyl.

Trong một phương án, ít nhất một trong số X_1, X_2, hoặc X_3 là N, A_1 là $-O-$, A_2 là $-C(R_8)(R_9)-$, Y là $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 là heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, trong đó R_6 độc lập trong mỗi trường hợp là C_1-C_6 alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}, R_2 là halogen, R_3 là H, và R_4 và R_9 có thể tạo thành heteroxyclyl.

Trong một phương án, ít nhất một trong số X_1, X_2, hoặc X_3 là N, A_1 là $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 là $-O-$, Y là $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 là heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, trong đó R_6 độc lập trong mỗi trường hợp là C_1-C_6 alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}, R_2 là halogen, R_3 là H, và R_4 và R_9 có thể tạo thành heteroxyclyl.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, A_1 là $-O-$, A_2 là $-C(R_8)(R_9)-$, Y là $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 là heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, trong đó R_6 độc lập trong mỗi trường hợp là C_1-C_6 alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}, R_2 là halogen, R_3 là H, và R_4 và R_9 có thể tạo thành heteroxyclyl.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, A_1 là $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 là $-O-$, Y là $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 là heteroxyclyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, trong đó R_6 độc lập trong mỗi trường hợp là C_1-C_6 alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}, R_2 là halogen, R_3 là H, và R_4 và R_9 có thể tạo thành heteroxyclyl.

Trong một phương án, ít nhất một trong số X_1, X_2, hoặc X_3 là N, A_1 là $-O-$, A_2 là $-C(R_8)(R_9)-$, Y là $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 là heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, trong đó R_6 độc lập trong mỗi trường hợp là C_1-C_6 alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}, R_2 là halogen, R_3 là H, và R_4 và R_9 có thể tạo thành heteroxyclyl.

Trong một phương án, ít nhất một trong số X_1, X_2, hoặc X_3 là N, A_1 là $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 là $-O-$, Y là $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 là heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, trong đó R_6 độc lập trong mỗi trường hợp là C_1-C_6 alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}, R_2 là halogen, R_3 là H, và R_4 và R_9 có thể tạo thành heteroxyclyl.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, A_1 là $-O-$, A_2 là $-C(R_8)(R_9)-$, Y là $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 là heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6,

trong đó R_6 độc lập trong mỗi trường hợp là C_1-C_6 alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}, R_2 là halogen, R_3 là H, và R_4 và R_9 có thể tạo thành heteroxyclyl.

Trong một phương án, một trong số X_1, X_2, X_3 là $C(R_5)$, A_1 là $-C(R_8)(R_9)-$, A_2 là -O-, Y là $-C(R_8)(R_9)-$, R_1 là heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6, trong đó R_6 độc lập trong mỗi trường hợp là C_1-C_6 alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}, R_2 là halogen, R_3 là H, và R_4 và R_9 có thể tạo thành heteroxyclyl.

Trong một phương án, các hợp chất thích hợp theo sáng chế là muối dược dụng, tiền dược chất, solvat, hydrat, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân, và các chất đồng phân hỗ biến của chúng như được mô tả trong bảng 1.

Bảng 1

Hợp chất số	Tên hợp chất
1	(15R)-10-(2-metyl-3-pyridyl)-13,17-dioxa-3,5,7,8-tetrazapentaxyclo [13,6,1,04,12,05,9,018,22] docosa-1(22),4(12),6,8,10,18,20-heptaen
3	(S)-1-(4-(7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-4-yl)piperidin-1-yl)etan-1-on
4	1-(4-(12-flo-7,8,13,14-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzo[f][1,4]oxazonin-4-yl)piperidin-1-yl)etan-1-on
5	12-flo-4-(2-metylpyridin-3-yl)-7,8,13,14-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzo[f][1,4]oxazonin
6	12-flo-4-(2-metylpyridin-3-yl)-6,8,13,14-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-c]benzo[g][1,5]oxazonin
7	(S)-4-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)metyl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
8	(S)-12-flo-4-(2-metylpyridin-3-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
9	(S)-1-(4-(12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6] pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-4-yl)piperidin-1-yl)etan-1-on
10	(S)-12-flo-4-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)metyl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
11	(S)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
12	(S)-12-flo-4-(oxetan-3-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
13	(S)-4-(2,4-dimetylpyrimidin-5-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
14	4-(2,4-dimetylpyrimidin-5-yl)-12-flo-7,8,13,14-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzo[f][1,4]oxazonin
15	(S)-12-flo-4-(4-metyl-1H-imidazol-1-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin

16	metyl (S)-4-(12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-4-yl)piperidin-1-carboxylat
17	(S)-12-flo-4-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
18	(S)-4-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-5-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
19	(S)-12-flo-4-(4-metylpyrimidin-5-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
20	(S)-12-flo-4-(2-metylpyrimidin-5-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
21	(S)-12-flo-4-(pyridin-2-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
22	(S)-4-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
23	(S)-4-(3-(diflometyl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
24	(S)-4-((S)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-4-yl)-1-metylpiperidin-2-on
25	(R)-4-((S)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-4-yl)-1-metylpiperidin-2-on
26	(S)-4-etyl-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
27	(S)-12-flo-4-(1H-pyrazol-1-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
28	(S)-4-(1,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
29	(S)-4-(2,3-dimetylpyridin-4-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
30	(S)-12-flo-4-(2-metoxypyrimidin-5-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
31	(S)-12-flo-4-(6-metoxypyridin-3-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
32	(S)-4-(6-etyl-4-metylpyridin-3-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
33	(S)-4-(2-(diflometyl)pyridin-3-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
34	(S)-4-(2,6-dimetylpyridin-3-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
35	(S)-2-(5-(12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-4-yl)pyridin-2-yl)propan-2-ol
36	(S)-12-flo-4-(4-(metylsulfonyl)phenyl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin

37	(S)-12-flo-N,N-dimetyl-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-4-carboxamit
38	(S)-12-flo-N-metyl-N-(2,2,2-trifloetyl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-4-carboxamit
39	(S)-12-flo-4-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
40	(S)-12-flo-4-(5-flo-2-metylpyridin-3-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
41	(S)-12-flo-4-(3-flopyridin-2-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
42	(S)-12-flo-4-(5-flopyridin-2-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
43	(S)-12-flo-4-(3-flo-5-metylpyridin-2-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
44	(S)-4-(3,5-diflopyridin-2-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
45	(S)-12-flo-4-(5-flo-3-metylpyridin-2-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
46	(S)-12-flo-4-(5-metylpyrazin-2-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
47	(S)-12-flo-4-(3-metylpyrazin-2-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
48	(S)-4-(12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-4-yl)benzonitril
49	(S)-4-(12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-4-yl)-3-metylbenzonitril
50	(S)-12-flo-4-(2-metoxypyridin-4-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
51	(S)-3-(12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-4-yl)-2-metylpyridin 1-oxit
52	(S)-4-(3,5-dimetylpyrazin-2-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
53	(S)-12-flo-4-(3-metylpyridazin-4-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
54	(S)-12-flo-4-(4-metylpyridazin-3-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
55	(S)-12-flo-4-(6-metylpyridin-2-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
56	(S)-12-flo-4-(2-metylpyrimidin-4-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
57	(S)-12-flo-4-(2-metoxy-4-metylpyrimidin-5-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin

58	(S)-5-(12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-4-yl)-N,N,4-trimetylpyrimidin-2-carboxamit
59	(S)-5-(12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-4-yl)-N,N-dimetylpicolinamit
60	(S)-4-(1,3-dimetyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
61	(S)-12-flo-4-(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
62	(S)-4-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
63	(S)-12-flo-4-(1-(2-metoxyetyl)-3,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
64	(S)-12-flo-N-metyl-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-4-carboxamit
65	(S)-12-flo-4-(5-metylpyrimidin-2-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
66	(S)-12-flo-4-(6-metylpyridazin-3-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
67	(S)-4-(4,6-dimetylpyridazin-3-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
68	(S)-4-(4-(diflometyl)-2-metylpyrimidin-5-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
69	(S)-4-(2-(diflometyl)-4-metylpyrimidin-5-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
70	(S)-4-(4-(diflometyl)pyrimidin-5-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
71	(S)-4-(1,4-dimetyl-1H-pyrazol-5-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
72	(S)-4-(1-etyl-1H-pyrazol-5-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
73	(S)-12-flo-4-(1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-pyrazol-5-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
74	(S)-1-(5-(12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-metylpropan-2-ol
75	(S)-12-flo-4-(1-isopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
76	(S)-4-(2-(diflometoxy)pyrimidin-5-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
77	(S)-12-flo-4-(2-metoxypyridin-3-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin

78	(S)-4-(2-(diflometoxy)pyridin-3-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
79	(S)-12-flo-4-(3-metyl-1H-pyrazol-1-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
80	(S)-12-flo-4-(4-metyl-1H-pyrazol-1-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
81	(S)-1-(3-(12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-4-yl)pyridin-2-yl)-2-metylpropan-2-ol
82	(S)-4-(3-(12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-4-yl)pyridin-2-yl)-2-metylbutan-2-ol
83	(S)-12-flo-4-(2-(triflometoxy)pyridin-3-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
84	(S)-4-(6-(diflometyl)-2-metylpyridin-3-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
85	(S)-4-(2-(diflometyl)-6-metylpyridin-3-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
86	(S)-4-(4,6-dimetylpyridin-3-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
87	(S)-12-flo-4-(3-flo-2-metylpyridin-4-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
88	(S)-4-(4-(diflometyl)-6-metylpyridin-3-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
89	(S)-12-flo-4-(5-flo-2-metylpyridin-4-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
90	(S)-4-(6-(diflometyl)-4-metylpyridin-3-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
91	(S)-12-flo-4-(pyrimidin-5-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
92	(S)-12-flo-4-(3-metylisoxazol-4-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
93	(S)-12-flo-4-(thiazol-5-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
94	(S)-12-flo-4-(6-metylpyridin-3-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
95	(S)-12-flo-4-(3-metylpyridin-2-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
96	(S)-4-(2-etylpyridin-3-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
97	(S)-5-(12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-4-yl)-1-metylpyridin-2(1H)-on

98	(S)-12-flo-4-(6-metoxypyridin-2-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
99	(S)-12-flo-4-(1,3,5-trimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
100	(S)-4-(3-etyl-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
101	(S)-4-(5-clopyridin-2-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
102	(S)-4-(4-xyclopropylpyrimidin-5-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
103	(S)-5-(12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-4-yl)-N,N-dimetylpyridin-2-amin
104	(S)-12-flo-4-(6-metoxy-4-metylpyridin-3-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
105	(S)-12-flo-4-(2-metoxy-6-metylpyridin-3-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
106	(S)-12-flo-4-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
107	(S)-12-flo-4-(2-metoxy-4-metylpyridin-3-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
108	(S)-5-(12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-4-yl)-N,N-dimetylpyrimidin-2-amin
109	(S)-4-(2-etoxypyrimidin-5-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
110	(S)-12-flo-4-(5-flo-6-metoxypyridin-3-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
111	(S)-12-flo-4-(5-flo-2-metoxypyridin-3-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
112	(S)-12-flo-4-(6-(triflometyl)pyridin-3-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
113	(S)-12-flo-4-(5-(triflometyl)pyridin-2-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
114	(S)-12-flo-4-(2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
115	(S)-12-flo-4-(1-metyl-3-(triflometyl)-1H-pyrazol-5-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
116	(S)-12-flo-4-(6-morpholinopyridin-3-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
117	(S)-12-flo-4-(6-(4-metylpiperazin-1-yl)pyridin-3-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
118	(S)-12-flo-4-(2-(4-metylpiperazin-1-yl)pyrimidin-5-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin

119	(S)-12-flo-4-(2-(triflometyl)pyridin-3-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
120	(S)-12-flo-4-(5-flo-6-metylpyridin-2-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
121	(S)-12-flo-4-(2-metylpyridin-3-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[1',5':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
122	(S)-12-flo-4-(1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-pyrazol-3-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
123	(S)-12-flo-4-(6-metylpyridazin-4-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
124	(S)-5-(12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-4-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-3-amin
125	(S)-5-(12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-4-yl)-N,1-dimetyl-1H-pyrazol-3-amin
126	(S)-5-(12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-4-yl)-N,N,1-trimetyl-1H-pyrazol-3-amin
127	(S)-(5-(12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-4-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)metanamin
128	(S)-1-(5-(12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-4-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-N-metylmetanamin
129	(S)-1-(5-(12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-4-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-N,N-dimetylmetanamin
130	(S)-4-(3-(diflometyl)-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
131	(S)-2-(5-(12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-4-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)etan-1-ol
132	(S)-2-(5-(12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-4-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-N,N-dimetyletan-1-amin
133	(S)-4-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-5-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
134	(S)-4-(1,4-dimetyl-1H-imidazol-5-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
135	(S)-4-(1,4-dimetyl-1H-imidazol-2-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
136	(S)-4-(1,5-dimetyl-1H-imidazol-2-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
137	(S)-12-flo-4-(1-metyl-1H-imidazol-2-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
138	(S)-12-flo-4-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin

139	(S)-4-(1,5-dimetyl-1H-imidazol-4-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
140	(S)-4-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-4-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
141	(S)-4-(5-(diflometyl)-6-metylpyridin-2-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
142	(S)-12-flo-4-(1H-pyrazol-5-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
143	(S)-1-(3-(12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-metylpropan-2-ol
144	(S)-4-(3-(diflometyl)-6-metylpyridin-2-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
145	(S)-4-(3-etyl-1-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
146	(S)-4-(3-etyl-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
147	(S)-12-flo-4-(1,2,4-trimetyl-1H-imidazol-5-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
148	(S)-12-flo-4-(1,4,5-trimetyl-1H-imidazol-2-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
149	(S)-12-flo-4-(4-metylpyridin-2-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
150	(S)-12-flo-4-(5-metylpyridin-2-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
151	(S)-4-(3-clopyridin-2-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
152	(S)-4-(5-clo-2-metylpyridin-3-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
153	(S)-4-(5-clo-6-metylpyridin-3-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
154	(S)-12-flo-4-(5-flo-6-metylpyridin-3-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
155	(S)-12-flo-4-(2-metylpyridin-4-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
156	(S)-4-(2,5-dimetylpyridin-4-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
157	(S)-4-(3-clo-2-metylpyridin-4-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
158	(S)-4-(3-clo-5-flopyridin-2-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
159	(S)-12-flo-4-(3-metoxypyridin-2-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin

160	(S)-12-flo-4-(pyrimidin-4-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
161	(S)-12-flo-4-(6-metylpyrimidin-4-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
162	(S)-12-flo-4-(5-metylpyrimidin-4-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
163	(S)-4-(5-clopyrimidin-4-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
164	(S)-12-flo-4-(5-flopyrimidin-4-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
165	(S)-4-brom-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
166	(S)-4-(5-clo-3-metylpyridin-2-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
167	(S)-4-(3-(diflometoxy)-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
168	(S)-12-flo-4-(3-flo-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
169	(S)-2-(5-(12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-4-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-2-metylpropannitril
170	(S)-5-(12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-4-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-carbonitril
171	(S)-4-(5,6-dihydro-4H-pyrrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
172	(S)-5-flo-12-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-6,7,15,15a-tetrahydro-1H-benzofuro[4,3-fg]imidazo[1',2':1,6]pyrido[3,2-b][1,4]oxazonin-10-carbonitril
174	axit (S)-5-flo-12-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-6,7,15,15a-tetrahydro-1H-benzofuro[4,3-fg]imidazo[1',2':1,6]pyrido[3,2-b][1,4]oxazonin-10-carboxylic
175	(S)-5-flo-12-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-6,7,15,15a-tetrahydro-1H-benzofuro[4,3-fg]imidazo[1',2':1,6]pyrido[3,2-b][1,4]oxazonin-10-carboxamit
176	(S)-5-flo-12-(2-metylpyridin-3-yl)-6,7,15,15a-tetrahydro-1H-benzofuro[4,3-fg]imidazo[1',2':1,6]pyrido[3,2-b][1,4]oxazonin-10-carboxamit
177	axit (S)-5-flo-12-(2-metylpyridin-3-yl)-6,7,15,15a-tetrahydro-1H-benzofuro[4,3-fg]imidazo[1',2':1,6]pyrido[3,2-b][1,4]oxazonin-10-carboxylic
178	(S)-4-(2-xyclopropylpyrimidin-5-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
179	(S)-5-(12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-4-yl)-2-metylpyridin-3-amin

181	metyl 4-(12-flo-6,8,13,14-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-c]benzo[g][1,5]oxazonin-4-yl)piperidin-1-carboxylat
182	4-(2,4-dimetylpyrimidin-5-yl)-12-flo-6,8,13,14-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-c]benzo[g][1,5]oxazonin
183	12-flo-4-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)metyl)-6,8,13,14-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-c]benzo[g][1,5]oxazonin
184	(S)-4-(4,5-dimetyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
185	(R)-12-flo-4-(2-metylpyridin-3-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
186	(S)-5-flo-12-(2-metylpyridin-3-yl)-6,7,15,15a-tetrahydro-1H-benzofuro[4,3-fg]imidazo[1',2':1,6]pyrido[3,2-b][1,4]oxazonin-10-carbonitril
187	(S)-5-(12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-4-yl)-6-metylpyridin-2-ol
188	(S)-12-flo-4-(oxazol-5-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
189	(S)-12-flo-4-(4-metyloxazol-5-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
190	(S)-4-(2-xyclopropyl-4-metylpyrimidin-5-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
191	(S)-3-(5-(12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-4-yl)-6-metylpyridin-2-yl)-N-metylpropanamit
192	(S)-3-(12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-4-yl)-2-metylpyridin-4-ol
193	(S)-1-(4-(12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-4-yl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)etan-1-on
194	(S)-5-(12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-4-yl)-6-metylpyridin-3-ol
195	(S)-(3-(12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-4-yl)pyridin-2-yl)metanol
196	(S)-5-(12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-4-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-ol
197	(S)-5-(12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-4-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-3-ol
198	1-(4-(12-flo-6,8,13,14-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-c]benzo[g][1,5]oxazonin-4-yl)piperidin-1-yl)etan-1-on

Trong một phương án khác của sáng chế, hợp chất có công thức I là các chất đồng phân đối ảnh. Trong một số phương án, các hợp chất này là chất đồng phân đối ảnh (S). Trong các phương án khác, các hợp chất này cũng có thể là chất đồng phân đối ảnh (R).

Trong các phương án khác nữa, hợp chất có công thức I có thể là chất đồng phân đối ảnh (+) hoặc (−).

Trong một phương án khác của sáng chế, hợp chất có công thức I chứa các đồng vị của các nguyên tử tạo thành cấu trúc có công thức I. Các đồng vị ở đây có nghĩa là, mỗi trong số hai hoặc nhiều dạng của cùng một nguyên tố (ví dụ, H và D; ^{12}C và ^{13}C) chứa số proton bằng nhau nhưng có số nơtron khác nhau trong nhân của chúng, và do đó khác nhau về khối lượng nguyên tử tương đối.

Nên được hiểu là tất cả các dạng đồng phân được bao gồm trong sáng chế, bao gồm cả các hỗn hợp của chúng. Nếu hợp chất này chứa liên kết đôi, nhóm thế có thể ở cấu hình E hoặc Z. Nếu hợp chất này chứa xycloalkyl được thế hai lần, nhóm thế xycloalkyl có thể có cấu hình cis hoặc trans. Tất cả các dạng đồng phân hỗ biến cũng được dự định bao gồm.

Phương pháp sử dụng các hợp chất được mô tả

Khía cạnh khác của sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị bệnh hoặc rối loạn liên quan đến sự điều biến protein phát triển ngoại bì phôi (EED) và/hoặc phức hợp ức chế Polycomb 2 (PRC2). Phương pháp này bao gồm sử dụng cho bệnh nhân cần điều trị lượng hữu hiệu của dược phẩm hoặc hợp chất có công thức I.

Khía cạnh khác của sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị bệnh hoặc rối loạn liên quan đến sự điều biến protein phát triển ngoại bì phôi (EED). Phương pháp này bao gồm sử dụng cho bệnh nhân cần điều trị lượng hữu hiệu của dược phẩm hoặc hợp chất có công thức I.

Khía cạnh khác của sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị bệnh hoặc rối loạn liên quan đến sự điều biến phức hợp ức chế Polycomb 2 (PRC2). Phương pháp này bao gồm sử dụng cho bệnh nhân cần điều trị lượng hữu hiệu của dược phẩm hoặc hợp chất có công thức I.

Khía cạnh khác của sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị bệnh hoặc rối loạn liên quan đến sự điều biến phức hợp ức chế Polycomb 2 (PRC2). Phương pháp này bao gồm sử dụng cho bệnh nhân cần điều trị lượng hữu hiệu của dược phẩm hoặc hợp chất có công thức I.

Trong một phương án, bệnh hoặc rối loạn này là rối loạn máu.

Trong một phương án, rối loạn máu là bệnh bạch cầu nguyên bào lympho cấp tính (ALL), bệnh bạch cầu dòng tủy cấp tính (AML) (ví dụ, bệnh bạch cầu tiền tủy bào

cấp tính, APL), bệnh thoái hóa tinh bột, bệnh thiếu máu, bệnh thiếu máu bất sản, hội chứng suy tủy xương, bệnh bạch cầu lympho bào mạn tính (CLL), bệnh bạch cầu tủy mạn tính (CML), chứng huyết khối tĩnh mạch sâu (DVT), bệnh thiếu máu Diamond-Blackfan, bệnh suy tủy xương di truyền hiếm gặp Dyskeratosis congenita (DKC), rối loạn bạch cầu ái toan, bệnh tăng tiểu cầu nguyên phát, bệnh thiếu máu Fanconi, bệnh Gaucher, bệnh thừa sắt, bệnh thiếu máu do tan máu, bệnh máu khó đông, bệnh hồng cầu hình cầu di truyền, bệnh u lympho Hodgkin, ban xuất huyết giảm tiểu cầu tự phát (ITP), hội chứng suy tủy xương di truyền, bệnh thiếu máu do thiếu sắt, bệnh mô bào Langerhans, bệnh bạch cầu tế bào lympho hạt lớn (LGL), bệnh bạch cầu, bệnh giảm bạch cầu, bệnh tế bào Mast, bệnh gamma đơn clon, bệnh đa u tủy, hội chứng loạn sản tủy (MDS), chứng xơ tủy, rối loạn tăng sinh tủy (MPN), bệnh u lympho không Hodgkin, bệnh huyết cầu tố niệu kịch phát ban đêm (PNH), bệnh thiếu máu ác tính (thiếu B12), bệnh đa hồng cầu, rối loạn chuyển hóa porphyrin, rối loạn tăng sinh lympho sau cấy ghép (PTLD), tắc mạch phổi (PE), hội chứng Shwachman-Diamond (SDS), bệnh tế bào hình liềm (SCD), Thalassemia, chứng giảm tiểu cầu, xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối (TTP), thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch, bệnh Von Willebrand, hoặc bệnh tăng globulin đại phân tử Waldenstrom (u lympho tương bào lympho).

Trong một phương án, rối loạn máu là bệnh tế bào hình liềm.

Trong một phương án, rối loạn máu là thalassemia (ví dụ, β-thalassemia).

Trong một phương án, bệnh hoặc rối loạn này là bệnh ung thư. Trong một phương án, bệnh hoặc rối loạn này được chọn từ bệnh u lympho tế bào B lớn rải rác, bệnh u lympho nang, các bệnh u lympho khác, bệnh bạch cầu, bệnh đa u tủy, bệnh u trung biểu mô, bệnh ung thư dạ dày, khối u hình que ác tính, cacxinom tế bào gan, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, cacxinom vú, bệnh ung thư bàng quang và ống mật, cacxinom bàng quang, khối u não bao gồm u nguyên bào thần kinh, u bao dây thần kinh, u thần kinh đệm, u nguyên bào thần kinh đệm và u tế bào hình sao, bệnh ung thư cổ tử cung, bệnh ung thư đại tràng, bệnh u hắc tố, bệnh ung thư nội mạc tử cung, bệnh ung thư thực quản, bệnh ung thư đầu và cổ, bệnh ung thư phổi, cacxinoma vòm mũi họng, bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư tụy, cacxinoma tế bào thận, bệnh ung thư thận, bệnh ung thư tuyến giáp, khối u tuyến cận giáp, khối u tử cung, và xacôm mô mềm.

Sáng chế mô tả thêm phương pháp điều trị bệnh tế bào hình liềm (SCD) hoặc β-thalassemia. Phương pháp này bao gồm sử dụng cho bệnh nhân cần điều trị lượng hữu

hiệu của hợp chất có công thức I. Trong một phương án, việc sử dụng này gây ra tác dụng điều biến sự biểu hiện được điều hòa bởi EED của gen trực giao của thai (ví dụ, hemoglobin thai (ví dụ, HbF hoặc α2γ2)) trong máu của bệnh nhân. Trong một phương án, tác dụng điều biến này gây ra sự sự bù trừ cho chức năng của một hoặc nhiều đột biến ảnh hưởng đến gen β-globin ở hemoglobin người trưởng thành A (α2β2).

Trong một phương án, bệnh hoặc rối loạn này là bệnh hoặc rối loạn có khả năng được điều trị bằng cách hoạt hóa lại trình tự gen trực giao của thai được điều hòa phát triển ở bệnh khác hoặc mô khác.

Sáng chế mô tả thêm phương pháp điều trị bệnh tế bào hình liềm (SCD) hoặc β-thalassemia. Phương pháp này bao gồm sử dụng cho bệnh nhân cần điều trị lượng hữu hiệu của dược phẩm hoặc hợp chất có công thức I. Trong một phương án, việc sử dụng này gây ra tác dụng điều biến sự biểu hiện được điều hòa bởi EED của trình tự gen trực giao của thai (ví dụ, hemoglobin thai (ví dụ, HbF hoặc α2γ2)) trong máu của bệnh nhân. Trong một phương án, tác dụng điều biến này gây ra sự bù trừ cho chức năng của một hoặc nhiều đột biến tác động đến các gen β-globin trong hemoglobin người trưởng thành A (α2γ2).

Sáng chế mô tả thêm phương pháp điều trị bệnh phình động mạch chủ ngực, bệnh tim mạch vành, bệnh do hẹp, bệnh tăng huyết áp động mạch phổi (PAH), bệnh xơ gan, bệnh viêm dị ứng, bệnh viêm võng mạc sắc tố, sốc nhiễm khuẩn, bệnh do virut herpes simplex, bệnh do cytomegalovirut ở người, bệnh α-thalassemia, bệnh rung nhĩ do di truyền, bệnh suy giảm miễn dịch đa dạng thông thường, hội chứng phình động mạch não-viêm xương khớp, và hội chứng suy giảm miễn dịch mắc phải. Phương pháp này bao gồm sử dụng cho bệnh nhân cần điều trị lượng hữu hiệu của hợp chất có Công thức I.

Trong một phương án, phương pháp theo sáng chế còn bao gồm sử dụng cho bệnh nhân cần điều trị lượng hữu hiệu của ít nhất một dược chất bổ sung. Trong một phương án, ít nhất một dược chất được chọn từ chất chống ung thư, chất điều hòa miễn dịch, chất chống dị ứng, chất chống nôn, chất giảm đau, chất bảo vệ tế bào, hoặc các kết hợp của chúng. Trong một phương án, ít nhất một dược chất là hydroxyurea, L-glutamin, các liệu pháp gen (ví dụ, CRISPR và AAV hoặc phân phối HBG virut khác), chất ức chế PDE9, các liệu pháp chống dính RBC (ví dụ, P-selectin), hoặc các hợp chất nhắm đích là quá trình điều hòa phiên mã khác. Trong một phương án, ít nhất một dược chất

là chất ức chế EZH2. Trong một phương án, ít nhất một dược chất là N-((4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-5-(etyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)-4-metyl-4′-(morpholinometyl)-[1,1′-biphenyl]-3-carboxamit (tazemetostat), (2R)-7-clo-2-[4-(dimetylamino)xyclohexyl]-N-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1H-pyridin-3-yl)metyl]-2,4-dimetyl-1,3-benzodioxole-5-carboxamit (valemetostat, DS-3201b), N-[(4-metoxy-6-metyl-2-oxo-1H-pyridin-3-yl)metyl]-2-metyl-1-[(1R)-1-[1-(2,2,2-trifloetyl)piperidin-4-yl]etyl]indole-3-carboxamit (CPI-1205), (S)-1-(sec-butyl)-N-((4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-3-metyl-6-(6-(piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)-1H-indole-4-carboxamit (GSK2816126), hoặc (R)-5,8-diclo-7-(metoxy(oxetan-3-yl)metyl)-2-((4-metoxy-6-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on (PF-06821497), hoặc SHR2554, hoặc kết hợp của chúng. Trong một phương án, ít nhất một dược chất là hydroxyurea. Trong một phương án, ít nhất một dược chất là 2-hydroxy-6-((2-(1-isopropyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridin-3-yl)metoxy)benzaldehyt (voxelotor, GBT-440), kháng thể P-Selectin, hoặc L-Glutamin, hoặc kết hợp của chúng. Trong một phương án, ít nhất một dược chất được chọn từ chất chống kết dính. Trong một phương án, ít nhất một dược chất là crizanlizumab (SEG101), axit (2S)-2-[(2R,3R,4S,5S,6R)-3-benzoyloxy-2-[(1R,2R,3S,5R)-3-[(2,4-dioxo-1H-pyrimidin-6-cacbonyl)amino]-5-[2-[[2-[2-[2-[2-oxo-2-[(3,6,8-trisulfonaphthalen-1-yl)amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]etylcarbamoyl]-2-[(2S,3S,4R,5S,6S)-3,4,5-trihydroxy-6-metyloxan-2-yl]oxyxyclohexyl]oxy-5-hydroxy-6-(hydroxymetyl)oxan-4-yl]oxy-3-xyclohexylpropanoic (rivipansel, GMI-1070), sevuparin, 6-[(3S,4S)-4-metyl-1-(pyrimidin-2-ylmetyl)pyrrolidin-3-yl]-1-(oxan-4-yl)-5H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-on (PF-04447943), inclacumab (LC1004-002), hoặc 3-[3-[4-(1-aminoxyclobutyl)phenyl]-5-phenylimidazo[4,5-b]pyridin-2-yl]pyridin-2-amin (miransertib, ARQ 092), hoặc các kết hợp của chúng. Trong một phương án, ít nhất một dược chất này được chọn từ chất chống tạo hồng cầu hình liềm khác. Trong một phương án, ít nhất một dược chất là 2-hydroxy-6-((2-(1-isopropyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridin-3-yl)metoxy)benzaldehyt (voxelotor, GBT-440) hoặc 6-[(3S,4S)-4-Metyl-1-(2-pyrimidinylmetyl)-3-pyrrolidinyl]-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on (IMR-687), hoặc các kết hợp của chúng. Trong một phương án, ít nhất một dược chất được chọn từ chất giải độc. Trong một phương án, ít nhất một dược chất là LJPC-401. Trong một phương án, ít nhất một dược chất được chọn từ chất chống

viêm, chất chống huyết khối, hoặc các kết hợp của chúng. Trong một phương án, ít nhất một dược chất là (1S,2S,3R,5S)-3-[7-{[(1R,2S)-2-(3,4-diflophenyl)xyclopropyl] amino}-5(propylthio)-3H-[1,2,3]-triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]-5-(2-hydroxyetoxy) xyclopentan-1,2-diol (Brilinta, tricagrelor), (2R)-3,3,3-triflo-2-[[[5-flo-2-[1-[(2-flophenyl)metyl]-5-(1,2-oxazol-3-yl)pyrazol-3-yl]pyrimidin-4-yl]amino]metyl]-2-hydroxypropanamit (olinciguat), hoặc NKTT120, hoặc các kết hợp của chúng. Trong một phương án, ít nhất một dược chất là sanguinate. Trong một phương án, ít nhất một dược chất gây ra sự phá vỡ PRC2. Trong một phương án, ít nhất một dược chất là AZD9291.

Một khía cạnh khác của sáng chế đề cập đến phương pháp gây ra sự biểu hiện hemoglobin thai (hemoglobin γ (HBγ), hoặc HbF) trong tế bào hồng cầu. Phương pháp này bao gồm sử dụng cho bệnh nhân cần điều trị lượng hữu hiệu của dược phẩm hoặc hợp chất có công thức I.

Trong một phương án, dược phẩm hoặc hợp chất có công thức I gây ra sự điều hòa tăng các mức mARN (ví dụ, HBG1 hoặc HBG2, với các trình tự được thể hiện ở đây) hoặc điều hòa tăng protein hemoglobin thai (HBγ) gây ra sự gia tăng protein HbF.

Trong một phương án, phương pháp này còn bao gồm sử dụng cho bệnh nhân cần điều trị một hoặc nhiều dược chất bổ sung điều hòa tăng HbF và/hoặc làm giảm hoặc cải thiện một hoặc nhiều triệu chứng của SCD và/hoặc β-thalassemia (ví dụ, tắc mạch và bệnh thiếu máu).

Trình tự tiểu đơn vị hemoglobin Gamma-1 (HBG1) (SEQ ID NO: 1):

MGHFTEEDKATITSLWGKVNVEDAGGETLGRLLVVYPWTQRFFDSFGNLS
SASAIMGNPKVKAHGKKVLTSLGDAIKHLDDLKGTFAQLSELHCDKLHVDPE
NFKLLGNVLVTVLAIHFGKEFTPEVQASWQKMVTAVASALSSRYH

Trình tự tiểu đơn vị hemoglobin Gamma-2 (HBG2) (SEQ ID NO: 2):

MGHFTEEDKATITSLWGKVNVEDAGGETLGRLLVVYPWTQRFFDSFGNLSSA
SAIMGNPKVKAHGKKVLTSLGDAIKHLDDLKGTFAQLSELHCDKLHVDPENF
KLLGNVLVTVLAIHFGKEFTPEVQASWQKMVTGVASALSSRYH

Trình tự axit amin tiểu đơn vị hemoglobin Alpha-1 (HBA1) (SEQ ID NO: 3):

MVLSPADKTNVKAAWGKVGAHAGEYGAEALERMFLSFPTTKTYFPHFDLSH
GSAQVKGHGKKVADALTNAVAHVDDMPNALSALSDLHAHKLRVDPVNFKL
LSHCLLVTLAAHLPAEFTPAVHASLDKFLASVSTVLTSKYR

Trình tự axit amin tiểu đơn vị hemoglobin Alpha-2 (HBA2) (SEQ ID NO: 4)

MVLSPADKTNVKAAWGKVGAHAGEYGAEALERMFLSFPTTKTYFPHFDLSH
GSAQVKGHGKKVADALTNAVAHVDDMPNALSALSDLHAHKLRVDPVNFKL
LSHCLLVTLAAHLPAEFTPAVHASLDKFLASVSTVLTSKYR

Khía cạnh khác của sáng chế đề cập đến việc sử dụng hợp chất có công thức I để điều trị bệnh hoặc rối loạn liên quan đến việc điều biến protein phát triển ngoại bì phôi (EED) và/hoặc phức hợp ức chế Polycomb 2 (PRC2).

Khía cạnh khác của sáng chế đề cập đến việc sử dụng hợp chất có công thức I để điều trị bệnh hoặc rối loạn liên quan đến việc điều biến protein phát triển ngoại bì phôi (EED).

Khía cạnh khác của sáng chế đề cập đến việc sử dụng hợp chất có công thức I để điều trị bệnh hoặc rối loạn liên quan đến việc điều biến phức hợp ức chế Polycomb 2 (PRC2).

Khía cạnh khác của sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I để sử dụng trong việc sản xuất thuốc để điều trị rối loạn hoặc bệnh liên quan đến protein phát triển ngoại bì phôi (EED) và/hoặc phức hợp ức chế Polycomb 2 (PRC2).

Khía cạnh khác của sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I để sử dụng trong việc sản xuất thuốc để điều trị rối loạn hoặc bệnh liên quan đến protein phát triển ngoại bì phôi (EED).

Khía cạnh khác của sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I để sử dụng trong việc sản xuất thuốc để điều trị rối loạn hoặc bệnh liên quan đến phức hợp ức chế Polycomb 2 (PRC2).

Các hợp chất được mô tả trong sáng chế có thể được sử dụng với lượng hữu hiệu để điều trị hoặc ngăn ngừa rối loạn và/hoặc ngăn ngừa sự phát triển của nó ở các đối tượng.

Việc sử dụng các hợp chất được mô tả có thể được thực hiện bằng đường sử dụng bất kỳ cho các dược chất. Các đường sử dụng này bao gồm sử dụng toàn thân hoặc khu

trú như các đường sử dụng trong miệng, mũi, ngoài đường tiêu hóa, qua da, dưới da, trong âm đạo, trong má, trong trực tràng hoặc tại chỗ.

Tùy thuộc vào đường sử dụng dự kiến, các dược phẩm được mô tả có thể ở dạng liều rắn, bán rắn hoặc lỏng, như, ví dụ, dạng tiêm được, viên nén, thuốc đạn, viên tròn, viên nang giải phóng theo thời gian, cồn ngọt, cồn thuốc, nhũ tương, siro, bột, chất lỏng, huyền phù hoặc dạng tương tự, đôi khi ở các liều đơn vị và phù hợp với thực hành dược thông thường. Tương tự, chúng cũng có thể được sử dụng ở dạng trong tĩnh mạch (cả dạng truyền tĩnh mạch nhanh liều lớn và dạng truyền), trong màng bụng, dưới da hoặc trong cơ, và tất cả các dạng sử dụng đã biết rõ với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực dược.

Khía cạnh khác của sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất có công thức I và chất mang dược dụng. Chất mang dược dụng này có thể bao gồm thêm tá dược, chất pha loãng, hoặc chất hoạt động bề mặt.

Trong một phương án, dược phẩm này còn chứa ít nhất một dược chất bổ sung. Trong một phương án, ít nhất một dược chất này được chọn từ chất chống ung thư, chất điều hòa miễn dịch, chất chống dị ứng, chất chống nôn, chất giảm đau, chất bảo vệ tế bào khác, và các kết hợp của chúng. Trong một phương án, ít nhất một dược chất này được chọn từ hydroxyurea, L-glutamin, các liệu pháp gen (ví dụ, CRISPR và AAV hoặc phân phối HBG virut khác), chất ức chế PDE9, các liệu pháp chống dính RBC (ví dụ, P-selectin), và các hợp chất nhắm đích là quá trình điều hòa phiên mã khác.

Các dược phẩm minh họa là các viên nén và viên nang gelatin chứa hợp chất theo sáng chế và chất mang dược dụng, như a) chất pha loãng, ví dụ, nước tinh khiết, dầu triglyxerit, như dầu thực vật được hydro hóa hoặc được hydro hóa một phần, hoặc các hỗn hợp của chúng, dầu ngô, dầu oliu, dầu hoa hướng dương, dầu hoa rum, dầu cá, như EPA hoặc DHA, hoặc các este hoặc triglycerit của chúng hoặc các hỗn hợp của chúng, các axit béo omega-3 hoặc các dẫn xuất của chúng, lactoza, dextroza, sucroza, mannitol, sorbitol, xenluloza, natri, saccharin, glucoza và/hoặc glyxin; b) chất làm trơn, ví dụ, silica, talcum, axit stearic, muối magie hoặc canxi của nó, natri oleat, natri stearat, magie stearat, natri benzoat, natri axetat, natri clorua và/hoặc polyetylen glycol; cũng đối với các viên nén; c) chất kết dính, ví dụ, magie nhôm silicat, hồ tinh bột, gelatin, tragacanth, metylxenluloza, natri carboxymetylxenluloza, magie cacbonat, đường tự nhiên như glucoza hoặc beta-lactoza, chất làm ngọt từ ngô, gôm tự nhiên và tổng hợp như acacia,

tragacanth hoặc natri alginat, sáp và/hoặc polyvinylpyrrolidon, nếu muốn; d) chất làm rã, ví dụ, tinh bột, agar, metyl xenluloza, bentonite, gôm xanthan, axit algiic hoặc muối natri của nó, hoặc các hỗn hợp sủi; e) chất hút thấm, chất màu, chất tạo mùi thơm và chất làm ngọt; f) chất nhũ hóa hoặc chất phân tán, như Tween 80, Labrasol, HPMC, DOSS, caproyl 909, labrafac, labrafil, peceol, transcutol, capmul MCM, capmul PG-12, captex 355, gelucire, vitamin E TGPS hoặc các chất nhũ hóa chấp nhận được khác; và/hoặc g) chất tăng cường hấp thu hợp chất hợp như xyclodextrin, hydroxypropyl-xyclodextrin, PEG400, PEG200.

Các dược phẩm lỏng, cụ thể là dược phẩm tiêm, có thể, ví dụ, được điều chế bằng cách hòa tan, phân tán, v.v.. Ví dụ, hợp chất được mô tả được hòa tan trong hoặc được trộn với dung môi dược dụng như, ví dụ, nước, nước muối, dung dịch nước dextroza, glyxerol, etanol, và tương tự, để nhờ đó tạo thành dung dịch hoặc huyền phù đẳng trương tiêm được. Protein như albumin, hạt chylomicron, hoặc protein huyết thanh có thể được sử dụng để hòa tan các hợp chất được mô tả.

Các hợp chất được mô tả cũng có thể được bào chế thành thuốc đạn mà có thể được bào chế từ nhũ tương hoặc huyền phù béo; sử dụng polyalkylen glycol như propylen glycol, làm chất mang.

Các hợp chất được mô tả cũng có thể được sử dụng ở dạng hệ phân phối liposom, như túi một lớp nhỏ, túi một lớp lớn và túi nhiều lớp. Liposom có thể được tạo ra từ nhiều loại phospholipit khác nhau, chứa cholesterol, stearylamin hoặc phosphatidylcholin. Trong một số phương án, màng chứa các thành phần lipit được hydrat hóa bằng dung dịch nước chứa dược chất để tạo thành lớp lipit bao bọc dược chất, như được mô tả trong Patent Mỹ số 5,262,564.

Các hợp chất được mô tả cũng có thể được phân phối bằng cách sử dụng kháng thể đơn dòng làm chất mang riêng mà các hợp chất được mô tả được kết hợp với chúng. Các hợp chất được mô tả cũng có thể được kết hợp với các polyme hòa tan làm chất mang dược chất gắn đích. Các polyme này có thể bao gồm polyvinylpyrrolidon, pyran copolyme, polyhydroxypropylmethacrylamit-phenol, polyhydroxyetyl aspanamitphenol, hoặc polyetylenoxitpolylysin được thế bằng các gốc palmitoyl. Ngoài ra, các hợp chất được mô tả có thể được kết hợp với nhóm các polyme có thể phân hủy sinh học hữu ích để đạt được sự giải phóng dược chất có kiểm soát, ví dụ, axit polylactic, polyepsilon caprolacton, axit polyhydroxy butyric, polyorthoeste, polyacetal,

polydihydropyran, polyxyanoacrylat và copolyme khối liên kết chéo hoặc lưỡng phần của hydrogel. Trong một phương án, các hợp chất được mô tả không được liên kết đồng hóa trị với polyme, ví dụ, polyme của axit polycarboxylic, hoặc polyacrylat.

Việc sử dụng bằng đường tiêm ngoài đường tiêu hóa thường được sử dụng cho tiêm dưới da, trong cơ hoặc trong tĩnh mạch và truyền. Dược phẩm tiêm có thể được bào chế ở dạng thông thường, dưới dạng dung dịch lỏng hoặc huyền phù hoặc dạng rắn thích hợp để hòa tan trong chất lỏng trước khi tiêm.

Các dược phẩm có thể được bào chế theo các phương pháp trộn, tạo hạt hoặc bao thông thường, tương ứng, và các dược phẩm này có thể chứa hợp chất được mô tả với lượng từ khoảng 0,1% đến khoảng 99%, từ khoảng 5% đến khoảng 90%, hoặc từ khoảng 1% đến khoảng 20% theo khối lượng hoặc thể tích.

Phác đồ liều sử dụng hợp chất theo sáng chế được chọn theo nhiều yếu tố khác nhau bao gồm giống, loài, tuổi, khối lượng, giới tính và tình trạng y tế của bệnh nhân; mức độ nghiêm trọng của tình trạng cần điều trị; đường sử dụng; chức năng gan hoặc thận của bệnh nhân; và hợp chất theo sáng chế được sử dụng cụ thể. Bác sỹ hoặc bác sỹ thú y có trình độ trung bình trong lĩnh vực này có thể dễ dàng xác định và kê đơn lượng hữu hiệu của thuốc cần thiết để phòng ngừa, chống lại hoặc kìm hãm diễn biến của tình trạng này.

Các liều hữu hiệu của các hợp chất theo sáng chế, khi được sử dụng cho các tác dụng được chỉ định, nằm trong khoảng từ 0,1 mg đến khoảng 5000 mg hợp chất theo sáng chế cần thiết để điều trị tình trạng này. Các dược phẩm để sử dụng in vivo hoặc in vitro có thể chứa khoảng 0,1, 0,5, 5, 20, 50, 75, 100, 150, 250, 500, 750, 1000, 1250, 2500, 3500, hoặc 5000 mg hợp chất theo sáng chế, hoặc, trong khoảng từ một lượng đến một lượng khác trong danh sách các liều này. Theo một phương án, các dược phẩm ở dạng viên nén mà có thể được khía rãnh.

Phương pháp tổng hợp các hợp chất

Các hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế theo nhiều phương pháp khác nhau, bao gồm các phương pháp hóa học chuẩn. Các con đường tổng hợp thích hợp được mô tả trong Sơ đồ được đưa ra dưới đây.

Hợp chất có công thức I có thể được điều chế bằng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực tổng hợp hữu cơ như được chỉ ra một phần bởi các sơ đồ tổng hợp sau đây. Trong các sơ đồ được mô tả dưới đây, được hiểu rõ là các nhóm bảo vệ cho các nhóm

nhạy cảm hoặc phản ứng được sử dụng nếu cần theo các nguyên tắc chung hoặc hóa học chung. Các nhóm bảo vệ được xử lý theo các phương pháp tổng hợp hữu cơ chuẩn (T. W. Greene và P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Third edition, Wiley, New York 1999). Các nhóm này được loại bỏ ở giai đoạn thích hợp của quá trình tổng hợp hợp chất bằng cách sử dụng các phương pháp đã được biết rõ đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Các quy trình lựa chọn, cũng như các điều kiện phản ứng và trật tự tiến hành, sẽ phù hợp với quy trình điều chế các hợp chất có Công thức (I).

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực sẽ nhận ra trung tâm lập thể có tồn tại trong hợp chất có công thức I hay không. Theo đó, sáng chế bao gồm cả hai chất đồng phân lập thể có thể có (trừ khi được xác định trong quy trình tổng hợp) và bao gồm không chỉ các hợp chất raxemic mà cả các chất đồng phân đối ảnh đơn lẻ và/hoặc cả các chất đồng phân không đối quang. Khi hợp chất được mong muốn dưới dạng chất đồng phân đối ảnh hoặc đồng phân không đối quang đơn, nó có thể thu được bằng quy trình tổng hợp đặc hiệu lập thể hoặc bằng cách tách sản phẩm cuối cùng hoặc chất trung gian thuận tiện bất kỳ. Quy trình tách sản phẩm cuối cùng, chất trung gian hoặc nguyên liệu khởi đầu có thể được tác động bởi phương pháp thích hợp bất kỳ đã biết trong lĩnh vực này. Xem, ví dụ, "Stereochemistry of Organic Compounds" by E. L. Eliel, S. H. Wilen, và L. N. Mander (Wiley-Interscience, 1994).

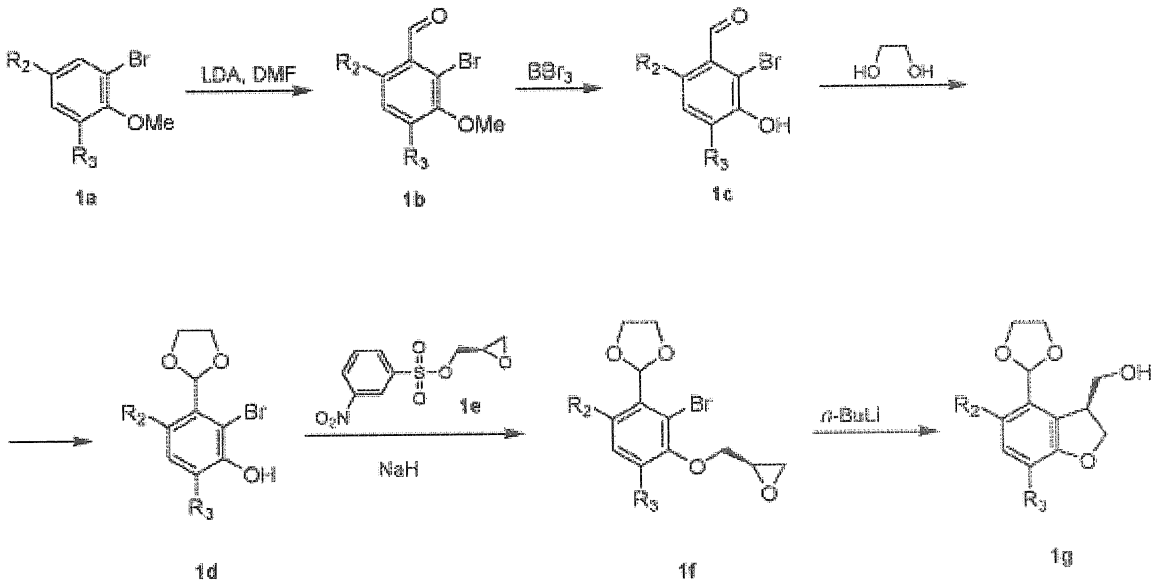
Các hợp chất được mô tả ở đây có thể được điều chế từ các nguyên liệu ban đầu có bán trên thị trường hoặc được tổng hợp bằng cách sử dụng các quy trình hữu cơ, vô cơ và/hoặc enzym đã biết.

Điều chế các hợp chất

Các hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế theo một số phương pháp đã được biết rõ bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực tổng hợp hữu cơ. Ví dụ, các hợp chất theo sáng chế có thể được tổng hợp bằng cách sử dụng các phương pháp được mô tả dưới đây, cùng với các phương pháp tổng hợp được biết trong lĩnh vực hóa hữu cơ tổng hợp, hoặc các phương án cải biến của nó như được biết rõ bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực. Các phương pháp chung bao gồm nhưng không giới hạn ở các phương pháp được mô tả dưới đây. Ngoài ra, nguyên liệu khởi đầu thích hợp sẵn có và được biết bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực có thể được lựa chọn để tạo ra các hợp chất cụ thể theo sáng chế. Các hợp chất có công thức I theo sáng chế

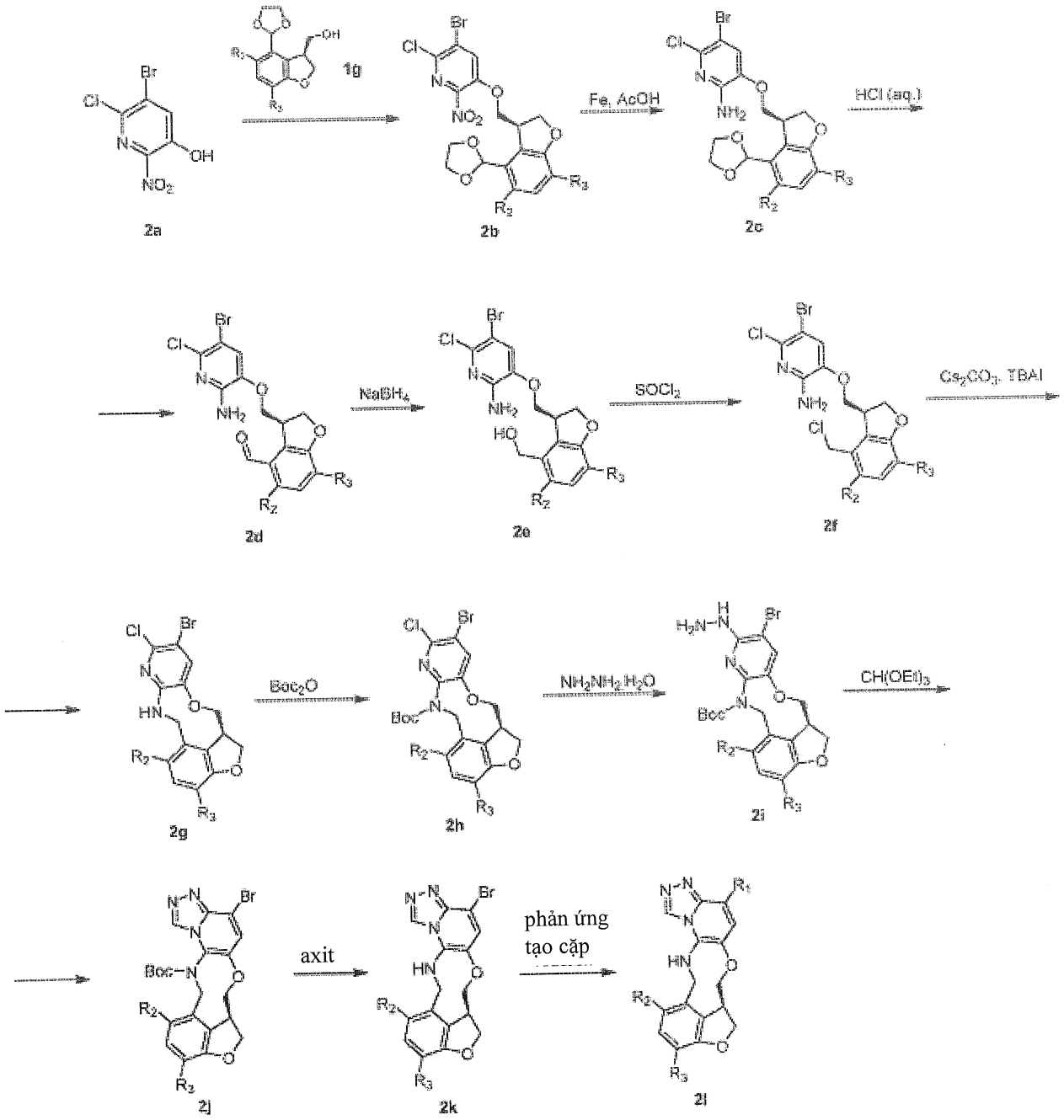
có thể được tổng hợp bằng tuân theo các bước được đưa ra trong các Sơ đồ 1-4, trong đó R_1, R_2, và R_3 được xác định trong công thức I. Các nguyên liệu khởi đầu là đã có trên thị trường hoặc được điều chế bằng các quy trình đã biết trong tài liệu được báo cáo hoặc như được minh họa.

Sơ đồ 1



Cách thức chung để điều chế chất trung gian 1g chung được chỉ ra trong sơ đồ 1, trong đó R_2 và R_3 được xác định trong công thức I. Bước khử proton của 1a sau đó là phản ứng với chất formyl hóa, như DMF, tạo ra chất trung gian 1b mà có thể được xử lý với bo tribromua để khử bảo vệ gốc phenolic để tạo ra 1c. Bước bảo vệ aldehyt tạo ra chất trung gian 1d mà có thể được cho phản ứng với epoxit 1e đã có trên thị trường để tạo ra 1f. Việc xử lý với bazơ mạnh, như *n*-butyl lithi, tạo ra chất trung gian 1g chung mà có thể được chuyển hóa trong nhiều con đường thành các hợp chất cuối cùng.

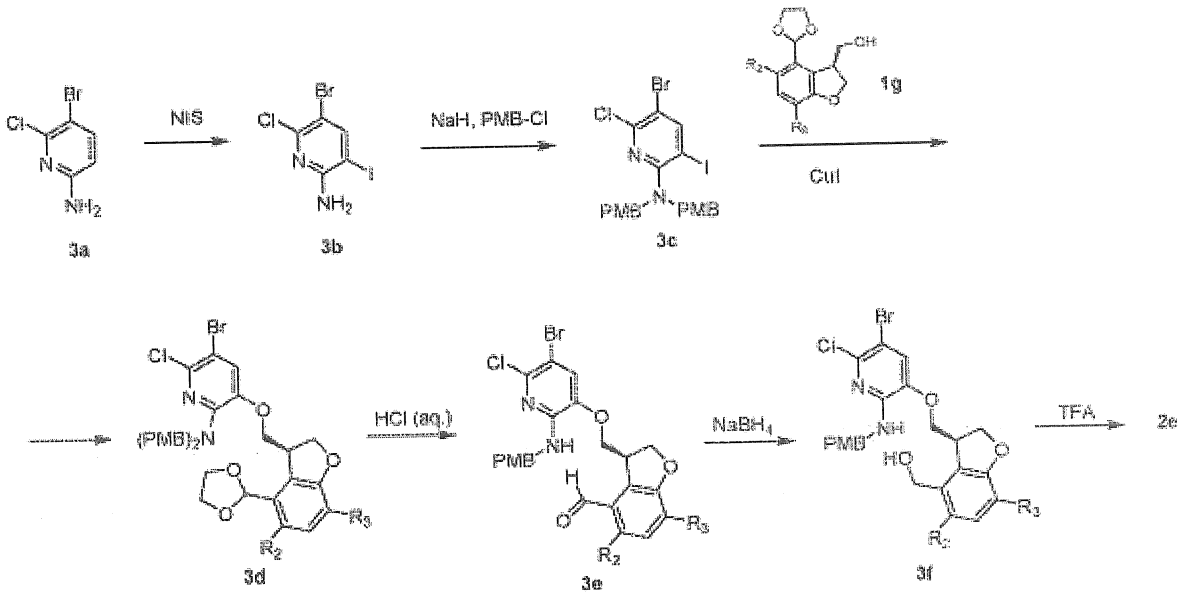
Sơ đồ 2



Cách thức chung để điều chế hợp chất đích 2l được chỉ ra trong sơ đồ 2, trong đó R_1, R_2 và R_3 được xác định trong công thức I. 5-Brom-6-clo-2-nitropyridin-3-ol (ví dụ 2) được cho phản ứng với rượu 1g trong các điều kiện Mitsunobu. Bước khử nhóm nitro sau đó là bước khử bảo vệ aldehyt tạo ra chất trung gian 2d mà có thể được chuyển hóa thành rượu và sau đó thành nhóm chuyển dời như clorua 2f. Bước tạo vòng có thể được thực hiện, ví dụ, với cesium cacbonat và tetrabutyl amoni iodua. Bước bảo vệ Boc tạo ra chất trung gian 2h mà sau đó có thể được cho phản ứng với hydrazin hydrat để tạo ra chất trung gian 2i. Bước tạo vòng triazol có thể được thực hiện, ví dụ, bằng trietyl

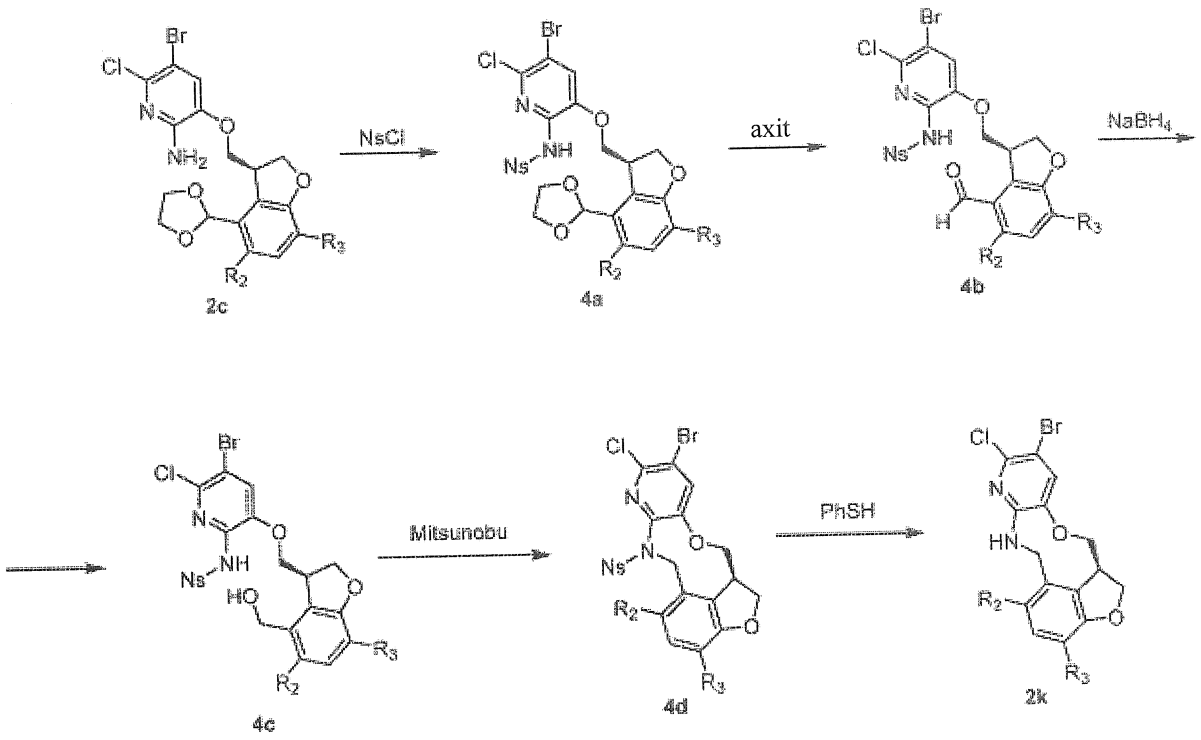
orthoformat, nhờ đó tạo ra chất trung gian chung 2j. Nhóm Boc có thể được loại bỏ trong các điều kiện axit sau đó là các bước tạo cặp với nhiều chất phản ứng khác nhau để tạo ra sản phẩm cuối cùng 2l. Theo cách khác, bước tạo cặp có thể được thực hiện trên chất trung gian 2j được bảo vệ Boc với bước khử bảo vệ Boc tiếp theo.

Sơ đồ 3



Cách chung khác để điều chế tiền chất tạo vòng 2e được chỉ ra trong sơ đồ 3, trong đó R_2 và R_3 được xác định trong công thức 1. Iodua 3b thu được từ 5-brom-6-clopyridin-2-amin nhờ N-iodosuxinimit và nhóm amino được bảo vệ bằng phản ứng alkyl hóa với, ví dụ, p-metoxybenzyl clorua. Chất trung gian 3c tạo thành có thể được tạo cặp với rượu 1g trong các điều kiện được xúc tác bởi đồng, ví dụ. Gốc dioxolan bị cắt trong các điều kiện axit, ví dụ, với dung dịch nước HCl, và aldehyt tạo thành được chuyển hóa thành rượu 3f với chất khử, như natri borohydrua. Bước khử bảo vệ hoàn toàn nhóm amino bằng axit mạnh, như TFA, tạo ra chất trung gian 2e, mà sau đó có thể được chuyển hóa thành sản phẩm cuối cùng như được mô tả trong Sơ đồ 2.

Sơ đồ 4



Cách chung khác để điều chế chất trung gian chung 2k được chỉ ra trong sơ đồ 4, trong đó R_2 và R_3 được xác định trong công thức 1. Bước bảo vệ nosyl của nhóm amino trong chất trung gian 2c với bước khử bảo vệ aldehyt tiếp theo tạo ra hợp chất 4b, mà có thể được khử để tạo ra rượu 4c. Bước tạo vòng có thể được thực hiện trong các điều kiện Mitsunobu để tạo ra chất trung gian 4d. Bước loại bỏ nhóm bảo vệ nosyl bằng PhSH tạo ra chất trung gian chung 2k mà sau đó có thể được chuyển hóa thành sản phẩm cuối cùng như được mô tả trong Sơ đồ 2.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sáng chế còn được minh hoạ thêm bởi các ví dụ và các sơ đồ tổng hợp sau đây, không được hiểu là làm giới hạn ý tưởng và phạm vi sáng chế vào các quy trình cụ thể được mô tả trong bản mô tả này. Cần phải hiểu rằng các ví dụ được cung cấp để minh họa một số phương án nhất định và không làm hạn chế phạm vi sáng chế được dự liệu ở đây. Cũng cần phải hiểu thêm rằng kết quả này có thể nhận được với nhiều phương án khác nhau, các cải biến và phương án tương đương với các phương án của sáng chế mà có thể gợi ý cho người có kiến thức trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này mà không vượt ra khỏi nội dung của sáng chế và/hoặc phạm vi của yêu cầu bảo hộ kèm theo.

Các ký hiệu viết tắt được sử dụng trong phần Ví dụ thực hiện sáng chế và trong bản mô tả này là:

23°C	nhiệt độ phòng;
Ac_2O	anhydrit axetic
ACN	axetonitril
AcOH hoặc HOAc	axit axetic
aq	dung dịch nước
Boc_2O	di-tert-butyl dicacbonat
BOP	amoni 4-(3-(pyridin-3-ylmetyl)ureido)benzensulfinat
$(Bpin)_2$	bis(pinacolato)dibo;
$CDCl_3$	cloform được đơteri hóa
CD_3OD	metanol được đơteri hóa
chất phản ứng của Comins	N-bis(triflometansulfonimit);
δ	chuyển dịch hóa học
DBDMH	1,3-dibrom-5,5-dimetylhydantoin
DCM	diclometan hoặc metylen clorua
DCE	1,2-dicloetan
DEAD	dietyl azodicarboxylat
DIAD	diisopropyl azodicarboxylat
DIBAL-H	diisobutylnhôm hydrua
DIEA	N,N-diisopropyletylamin
DMA	N,N-dimetylaxetamit
DME	dimetoxyetan
DMF	N,N-dimetylformamit
DMP	Dess-Martin Periodinane
DMSO	dimetylsulfoxit
DMSO-d_6	dimetylsulfoxit được đơteri hóa
DPPA	diphenyl phosphoryl azit
dppf	1,1′-Bis(diphenylphosphino)ferrocene
EDCI	N-(3-dimetylaminopropyl)-N′-etylcarbodiimit hydroclorua
EDTA	axit etylendiamintetraaxetic
ee	lượng dư chất đồng phân đối ảnh
eq. hoặc equiv.	đương lượng
Et_2O	dietyl ete
EtOAc	etyl axetat
EtOH	etanol
FA	format
Fe	sắt
h hoặc hr	giờ
^1H NMR	phổ cộng hưởng từ hạt nhân proton
HATU	2-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-3-yl)-1,1,3,3-tetrametylisou hexaflophosphat
HFIP	hexafloisopropanol
HOBT	1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ol hydrat
HPLC	sắc ký lỏng hiệu năng cao
Hz	hertz
IPA	rượu isopropylic
KOAc	kali axetat
LAH	lithi nhôm hydrua

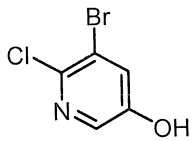
LCMS	sắc ký lỏng/khổ khối
LC-MS	sắc ký lỏng/phổ khối
LiHMDS	lithi bis(trimetylsilyl)amit
m	phút
(M+1)	khối lượng+1
m-CPBA	axit m-cloperbenzoic
MBTE	metyl tert-butyl ete
MeOH	metanol
MeMgBr	metyl magie bromua
MPLC	sắc ký lỏng áp suất trung bình
MS	phổ khối
NaHMDS	natri bis(trimetylsilyl)amit
NCS	N-closuxinimit
NMP	N-metylpyrrolidon
NMR	Phép đo phổ cộng hưởng từ hạt nhân
Ns	nosyl (4-nitrobenzensulfonyl)
Pd(dppf)Cl_2	[1,1′-Bis(diphenylphosphino)ferrocene]diclopaladi(II)
Paladi tetrakis	Tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0)
PMB	para-metoxybenzyl
t_R	thời gian lưu
sat.	bão hòa
SFC	sắc ký lỏng siêu tới hạn
TBAI	tetrabutylamoni iodua
TBDMS-Cl	tert-butyl dimetylsilyl clorua
TBME	tert-butyl metyl ete
TEA	trimetylamin
TFA	axit trifloaxetic
TFAA	anhydrit trifloaxetic
HFIP	hexafloisopropanol
THF	tetrahydrofuran
TLC	sắc ký lớp mỏng
OTf	triflometansulfonat
Xantphos	4,5-Bis(diphenylphosphino)-9,9-dimetylxanthen

Phương pháp chung

Tất cả nhiệt độ đều ở độ Celsius (° C.) và không được hiệu chỉnh. Các chất hóa học cấp độ chất phản ứng và dung môi khan được mua từ các nguồn thương mại và trừ khi được đề cập theo cách khác, được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. Sắc ký silica gel được thực hiện trên thiết bị Teledyne Isco sử dụng các cột pha tĩnh SiO_2 dùng một lần được đóng gói trước với khoảng tốc độ dòng rửa giải là từ 15 đến 200 mL/phút, phát hiện bằng UV (254 và 280 nm). HPLC điều chế pha đảo được thực hiện bằng cách sử dụng các cột C18, phát hiện bằng UV (214 và 254 nm) rửa giải bằng gradien của MeCN trong nước (0,03% $(NH_4)_2CO_3$/0,375% NH_4OH) hoặc MeCN trong nước (0,1%

HCOOH). Sắc ký HPLC phân tích được thực hiện bằng cách sử dụng thiết bị Agilent seri 1100 với máy dò DAD (190 nm đến 300 nm). Phổ khối lượng được ghi lại bằng máy dò Waters Micromass ZQ ở 130°C. Máy đo phổ khối được lắp với nguồn ion tia điện (ESI) hoạt động ở chế độ ion dương và được cài đặt để quét trong khoảng m/z 150-750 với thời gian quét là 0,3 giây. Trừ khi được xác định theo cách khác, các sản phẩm và chất trung gian được phân tích bằng HPLC/MS trên Gemini-NX (5 µM, 2,0×30 mm) sử dụng gradien đệm pH cao từ 5% đến 100% MeCN trong nước (0,03% $(NH_4)_2CO_3$/0,375% NH_4OH) trong 2,5 phút ở 1,8 mL/phút trong thời gian chạy 3,5 phút (B05) và EVO C18 (5 µM, 3,0×50 mm) sử dụng gradien đệm pH thấp là 5% đến 100% MeCN trong nước (0,1% HCOOH) trong 2,5 phút ở 2,2 mL/phút trong thời gian chạy 3,5 phút (A05). Trừ khi được xác định theo cách khác, bước tinh chế bằng HPLC điều chế được thực hiện bằng cách sử dụng chất rửa giải sau đây: MeCN/10 mM dung dịch nước NH_4HCO_3 cho phương pháp "các điều kiện trung tính", MeCN/0,04% dung dịch nước HCl cho phương pháp "các điều kiện HCl", và MeCN/0,2% dung dịch nước HCOOH cho phương pháp "điều kiện FA". Các dịch chuyển hóa học ^1H NMR đề cập đến các đỉnh dung môi, mà trong ^1H NMR xuất hiện ở 7,26 ppm đối với $CDCl_3$, 2,50 đối với DMSO-*d6*, và 3,31 ppm đối với CD_3OD.

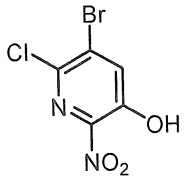
Ví dụ 1: 5-brom-6-clopyridin-3-ol



Hỗn hợp của $NaNO_2$ (31,9 g, 4620 mmol, 1,20 eq) trong nước (80,0 mL) được bổ sung vào dung dịch được làm lạnh bằng đá chứa 5-brom-6-clopyridin-3-amin (80,0 g, 386 mmol, 1,00 eq) trong H_2SO_4 (567 g, 2,89 mol, 308 mL, độ tinh khiết 50%, 7,50 eq) ở 0°C, và sau đó hỗn hợp này được khuấy ở 25°C trong 30 phút. Hỗn hợp này được bổ sung vào AcOH (400 mL) ở 100°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 100°C trong 12 h. LCMS thể hiện phản ứng đã hoàn toàn. Hỗn hợp này được cô đặc dưới áp suất giảm. Hỗn hợp này được bổ sung vào nước đá (2000 mL) và được điều chỉnh độ pH đến 6-7 bằng cách sử dụng dung dịch nước bão hòa Na_2CO_3. Hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc (5000 mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối (2000 mL), được làm khô qua Na_2CO_3, được lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, ete dầu hỏa/etyl axetat=1/0 đến 4/1, ete dầu hỏa/etyl axetat=2/1, R_f=0,56). 5-brom-6-

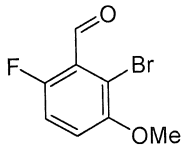
clopyridin-3-ol (52,0 g, thô) thu được dưới dạng chất rắn màu vàng. ^{1}H NMR $CDCl_3$ 400 MHz, δ=ppm 7,95 (d, J=2,6 Hz, 1H), 7,45 (d, J=2,6 Hz, 1H).

Ví dụ 2: 5-brom-6-clo-2-nitropyridin-3-ol



Phản ứng được thiết lập trong hai mẻ riêng biệt. Hỗn hợp của 5-brom-6-clopyridin-3-ol (46,0 g, 220 mmol, 1,00 eq) trong H_2SO_4 (138 mL, độ tinh khiết 98%) được khuấy ở 0°C trong 75 phút. H_2SO_4 (42,3 g, 423 mmol, 23,0 mL, độ tinh khiết 98%, 1,92 eq) và HNO_3 bốc khói (19,3 g, 294 mmol, 13,8 mL, độ tinh khiết 96%, 1,33 eq) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng ở 0°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 0°C trong 2 giờ. Sau khi khuấy trong 2 h, hỗn hợp này được khuấy ở 20°C trong 12 h. LCMS thể hiện là lượng nhỏ 5-brom-6-clopyridin-3-ol còn lại và khối lượng mong muốn được phát hiện. Hai hỗn hợp phản ứng được kết hợp và được bổ sung vào nước đá (3000 mL) và được khuấy ở 20°C trong 1 giờ. Hỗn hợp này được lọc và bánh lọc được làm khô dưới áp suất giảm để tạo ra 5-brom-6-clo-2-nitropyridin-3-ol (83,0 g, thô) dưới dạng chất rắn màu vàng. ^{1}H NMR DMSO-d_6 400 MHz, δ=ppm 7,97 (s, 1H).

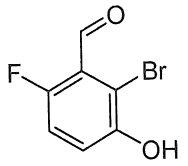
Ví dụ 3: 2-brom-6-flo-3-metoxybenzaldehyt



Phản ứng được thiết lập trong 3 mẻ riêng biệt. Dung dịch chứa 2-brom-4-flo-1-metoxybenzen (170 g, 829 mmol, 1,00 eq) trong THF (2500 mL) được bổ sung LDA (2 M, 456 mL, 1,10 eq) ở -78°C dưới nitơ. Hỗn hợp này được khuấy ở -78°C trong 1 giờ, sau đó DMF (121 g, 1,66 mol, 128 mL, 2,00 eq) được bổ sung ở -65°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở -65°C trong 1 hr. TLC (ete dầu hỏa:etyl axetat=3:1, R_f=0,6) phát hiện được một vết mới lớn có tính phân cực lớn hơn. Mỗi mẻ được dập tắt bằng cách bổ sung nước (700 mL) và sau đó dung môi hữu cơ được làm bay hơi. Ba mẻ của pha nước còn lại được kết hợp và được chiết bằng EtOAc (1000 mL*3). Các lớp hữu cơ kết hợp được

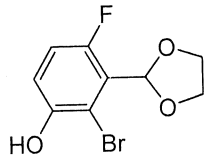
rửa bằng nước muối (1000 mL) và được làm khô qua Na_2SO_4, được lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được nghiền với MTBE (1000 mL) và được lọc để thu được 2-brom-6-flo-3-metoxybenzaldehyt (600 g, thô) dưới dạng chất rắn màu vàng. ^1H NMR $CDCl_3$ 400 MHz, δ=ppm 10,39 (s, 1H), 7,19-7,03 (m, 2H), 3,93 (s, 3H).

Ví dụ 4: 2-brom-6-flo-3-hydroxybenzaldehyt



Phản ứng được thiết lập trong 3 mẻ riêng biệt. Dung dịch chứa 2-brom-6-flo-3-metoxybenzaldehyt (165 g, 708 mmol, 1,00 eq) trong DCM (2000 mL) được bổ sung từng giọt BBr_3 (408 g, 1,63 mol, 157 mL, 2,30 eq) trong 0,5 hr trong khi giữ nhiệt độ bên trong nằm trong khoảng 0-10°C dưới N_2. Hỗn hợp này được khuấy ở 25°C trong 2 h dưới N_2. TLC (ete dầu hỏa:etyl axetat=3:1, R_f=0,25) phát hiện được một vết mới lớn có tính phân cực lớn hơn. Hỗn hợp phản ứng được dập tắt bằng nước (2500 mL) và được chiết bằng EtOAc (1000 mL*3). Các lớp hữu cơ từ ba mẻ được kết hợp, được rửa bằng nước muối (800 mL), được làm khô qua Na_2SO_4, được lọc và sau đó được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được rửa bằng PE/EtOAc (1/1, 600 mL) và được lọc, bánh lọc được làm khô trong chân không để thu được 2-brom-6-flo-3-hydroxybenzaldehyt (408 g, 1,86 mol, hiệu suất 87%) dưới dạng chất rắn màu vàng. ^1H NMR $CDCl_3$ 400 MHz, δ=ppm 10,32 (s, 1H), 7,28-7,22 (m, 1H), 7,15-7,05 (m, 1H), 5,90 (s, 1H).

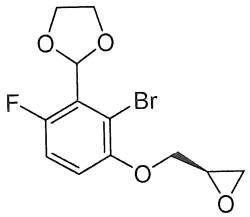
Ví dụ 5: 2-brom-3-(1,3-dioxolan-2-yl)-4-flophenol



Dung dịch chứa 2-brom-6-flo-3-hydroxybenzaldehyt (136 g, 621 mmol, 1,00 eq), etylen glycol (193 g, 3,10 mol, 173 mL, 5,00 eq) trong toluentoluen (2000 mL) được bổ sung TsOH (10,7 g, 62,1 mmol, 0,100 eq) ở 25°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 130°C trong 8 h dưới N_2. Ba phản ứng song song được thiết lập. LC-MS thể hiện không còn 2-brom-6-flo-3-hydroxybenzaldehyt. Một số đỉnh mới được thể hiện trên LC-MS và khối

lượng mong muốn được phát hiện. Mỗi mẻ chứa hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng và được cô đặc đến một phần ba thể tích ban đầu. Dung dịch còn lại sau đó được pha loãng với dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa (1000 mL) và được chiết bằng EtOAc (300 mL*3). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (200 mL), được làm khô qua Na_2SO_4, được lọc và cô đặc để tạo ra hợp chất ở tiêu đề dưới dạng chất rắn. Ba mẻ này được kết hợp và cặn được nghiền với MTBE (100 mL) và được lọc, bánh lọc là 2-brom-3-(1,3-dioxolan-2-yl)-4-flophenol. 2-brom-3-(1,3-dioxolan-2-yl)-4-flophenol (355 g, 1,35 mol, hiệu suất 72%) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. H NMR $CDCl_3$ 400 MHz, δ=ppm 7,08-6,92 (m, 2H), 6,28 (s, 1H), 5,67 (s, 1H), 4,33-4,20 (m, 2H), 4,14-4,01 (m, 2H).

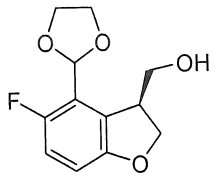
Ví dụ 6: (R)-2-(2-brom-6-flo-3-(oxiran-2-ylmetoxy)phenyl)-1,3-dioxolan



Hỗn hợp của NaH (18,2 g, 456 mmol, độ tinh khiết 60%, 1,2 eq) trong DMF (700 mL) được bổ sung từng giọt 2-brom-3-(1,3-dioxolan-2-yl)-4-flophenol (100 g, 380 mmol, 1,00 eq) trong DMF (500 mL) ở 0°C. Hỗn hợp này được để ấm đến 25°C và được khuấy trong 0,5 giờ. Sau đó (R)-oxiran-2-ylmetyl 3-nitrobenzensulfonat (98,6 g, 380 mmol, 1,00 eq) trong DMF (500 mL) được bổ sung từng giọt ở 0°C và hỗn hợp này được khuấy ở 25°C trong 12 h. HPLC thể hiện là còn sót lại một ít 2-brom-3-(1,3-dioxolan-2-yl)-4-flophenol. (R)-oxiran-2-ylmetyl 3-nitrobenzensulfonat thêm nữa (19,7 g, 76,0 mmol, 0,2 eq) trong DMF (100 mL) được bổ sung từng giọt ở 25°C và hỗn hợp này được khuấy ở 25°C trong 4 h. HPLC thể hiện không còn 2-brom-3-(1,3-dioxolan-2-yl)-4-flophenol. Hỗn hợp này được dập tắt bằng cách bổ sung nước (2500 mL), được lọc, và bánh lọc được làm khô dưới áp suất giảm. Dung dịch mẹ được chiết bằng EtOAc (1000 mL*3). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (1000 mL), được làm khô qua Na_2SO_4, được lọc, và được cô đặc đến chất rắn. Chất rắn và bánh lọc được kết hợp và được nghiền với MTBE (100 mL) và được lọc để thu được (R)-2-(2-brom-6-flo-3-(oxiran-2-ylmetoxy)phenyl)-1,3-dioxolan (105 g, 329 mmol, hiệu suất 86%) dưới

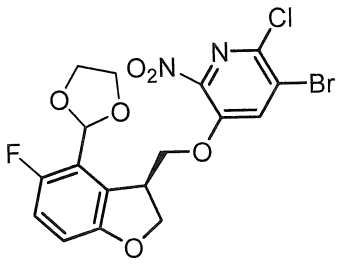
dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR $CDCl_3$ 400 MHz, δ=ppm 7,06-6,99 (m, 1H), 6,99-6,94 (m, 1H), 6,42 (d, J=1,0 Hz, 1H), 4,34-4,21 (m, 3H), 4,13-3,98 (m, 3H), 3,40 (tdd, J=5,3, 4,1, 2,8 Hz, 1H), 2,99-2,90 (m, 1H), 2,85 (dd, J=4,9, 2,7 Hz, 1H).

Ví dụ 7: (S)-(4-(1,3-dioxolan-2-yl)-5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-3-yl)metanol



Hỗn hợp của (R)-2-(2-brom-6-flo-3-(oxiran-2-ylmetoxy)phenyl)-1,3-dioxolan (113 g, 352 mmol, 1,00 eq) trong THF (1200 mL) được bổ sung từng giọt n-BuLi (2,5 M, 169 mL, 1,20 eq) ở -78°C. Hỗn hợp này được khuấy ở -78°C trong 2 h dưới N_2. TLC (ete dầu hỏa:etyl axetat=2:1, R_f=0,24) phát hiện được một vết mới lớn có tính phân cực lớn hơn. LC-MS thể hiện là không còn (R)-2-(2-brom-6-flo-3-(oxiran-2-ylmetoxy)phenyl)-1,3-dioxolan. Hỗn hợp phản ứng được dập tắt bằng cách bổ sung nước (500 mL) ở 0°C và được chiết bằng EtOAc (100 mL*3). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (100 mL), được làm khô qua Na_2SO_4, được lọc, và cô đặc dưới áp suất giảm để thu được (S)-(4-(1,3-dioxolan-2-yl)-5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-3-yl)metanol (85 g, thô) dưới dạng dầu màu vàng. ^{1}H NMR DMSO-d_6 400 MHz, δ=ppm 7,05-6,91 (m, 1H), 6,79 (dd, J=8,7, 3,9 Hz, 1H), 5,91 (s, 1H), 4,95 (t, J=5,3 Hz, 1H), 4,62 (dd, J=8,8, 1,8 Hz, 1H), 4,42 (t, J=8,7 Hz, 1H), 4,15-4,07 (m, 2H), 3,99-3,90 (m, 2H), 3,70-3,58 (m, 2H), 3,25-3,15 (m, 1H).

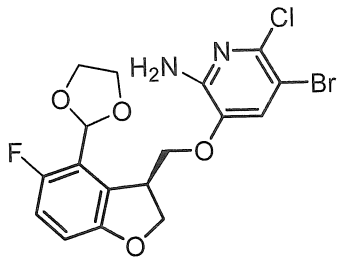
Ví dụ 8: (R)-3-((4-(1,3-dioxolan-2-yl)-5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-3-yl)metoxy)-5-brom-6-clo-2-nitropyridin



Phản ứng được thiết lập trong hai mẻ song song. Dung dịch chứa (S)-(4-(1,3-dioxolan-2-yl)-5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-3-yl)metanol (45,0 g, 187 mmol, 1,00 eq) và 5-brom-6-clo-2-nitropyridin-3-ol (41,8 g, 165 mmol, 0,88 eq) trong toluentoluen

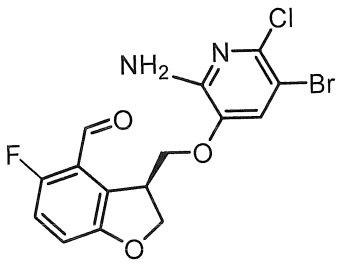
(1800 mL) được bổ sung PPh_3 (73,7 g, 281 mmol, 1,50 eq). Sau đó DIAD (45,5 g, 225 mmol, 43,7 mL, 1,20 eq) được bổ sung vào hỗn hợp này ở 20°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 20°C trong 12 h. LCMS chỉ ra là phản ứng đã hoàn toàn. Hai mẻ này được kết hợp. Hỗn hợp này được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, ete dầu hỏa/etyl axetat=1/0 đến 0/1; ete dầu hỏa/etyl axetat=2/1, R_f=0,72). (R)-3-((4-(1,3-dioxolan-2-yl)-5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-3-yl)metoxy)-5-brom-6-clo-2-nitropyridin (300 g, thô) thu được dưới dạng dầu màu vàng. ^1H NMR $CDCl_3$ 400 MHz, δ=ppm 7,80 (s, 1H), 6,94 (dd, J=10,3, 8,8 Hz, 1H), 6,81 (dd, J=8,7, 4,0 Hz, 1H), 6,05 (s, 1H), 4,75-4,70 (m, 1H), 4,54-4,46 (m, 2H), 4,20-4,15 (m, 2H), 4,11-3,99 (m, 4H).

Ví dụ 9: (R)-3-((4-(1,3-dioxolan-2-yl)-5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-3-yl)metoxy)-5-brom-6-clopyridin-2-amin



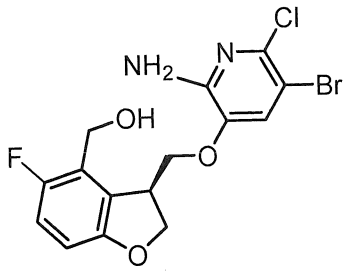
Dung dịch chứa (R)-3-((4-(1,3-dioxolan-2-yl)-5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-3-yl)metoxy)-5-brom-6-clo-2-nitropyridin (150 g, 315 mmol, 1,00 eq) trong AcOH (1250 mL) được bổ sung Fe (176 g, 3,15 mol, 10,0 eq) ở 20°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 35°C trong 2 h. LCMS chỉ ra là phản ứng đã hoàn toàn. Hỗn hợp này được lọc và dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra (R)-3-((4-(1,3-dioxolan-2-yl)-5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-3-yl)metoxy)-5-brom-6-clopyridin-2-amin (90,0 g, thô) dưới dạng dầu màu đen.

Ví dụ 10: (R)-3-(((2-amino-5-brom-6-clopyridin-3-yl)oxy)metyl)-5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-carbaldehyt



Dung dịch chứa (R)-3-((4-(1,3-dioxolan-2-yl)-5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-3-yl)metoxy)-5-brom-6-clopyridin-2-amin (90,0 g, 202 mmol, 1,00 eq) trong THF (1000 mL) được bổ sung HCl (1,5 M, 240 mL, 1,78 eq) ở 20°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 20°C trong 10 h. Hỗn hợp này được cô đặc dưới áp suất giảm. EtOAc (1000 mL) được bổ sung vào cặn và hỗn hợp này được khuấy ở 20°C trong 10 phút. Hỗn hợp này được lọc và chất rắn được rửa bằng EtOAc (300 mL) và được làm khô dưới áp suất giảm. EtOAc (1000 mL) được bổ sung vào cặn và độ pH được điều chỉnh đến 8-9 bằng dung dịch nước bão hòa $NaHCO_3$. Lớp hữu cơ được tách, được rửa bằng nước muối (300 mL), được làm khô qua Na_2SO_4, và được lọc. Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra (R)-3-(((2-amino-5-brom-6-clopyridin-3-yl)oxy)metyl)-5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-carbaldehyt (40,0 g, thô) dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. ^1H NMR DMSO-d_6 400 MHz, δ=ppm 10,26 (s, 1H), 7,45-7,34 (m, 1H), 7,27-7,16 (m, 2H), 4,74 (br d, J=8,2 Hz, 1H), 4,61-4,50 (m, 1H), 4,23 (br s, 1H), 4,16 (br dd, J=9,5, 3,5 Hz, 1H), 3,89-3,80 (m, 1H).

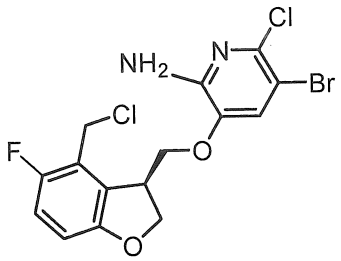
Ví dụ 11: (R)-(3-(((2-amino-5-brom-6-clopyridin-3-yl)oxy)metyl)-5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metanol



Dung dịch chứa (R)-3-(((2-amino-5-brom-6-clopyridin-3-yl)oxy)metyl)-5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-carbaldehyt (29,0 g, 72,2 mmol, 1,00 eq) trong THF (300 mL) và MeOH (60 mL) được bổ sung $NaBH_4$ (4,10 g, 108 mmol, 1,50 eq) ở 25°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 25°C trong 1 hr. LCMS thể hiện phản ứng đã hoàn toàn. Cặn được rót vào nước (400 mL) và được khuấy trong 5 phút. Pha nước được chiết bằng EtOAc (200 mL*2), được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và cô đặc trong chân không. (R)-(3-(((2-amino-5-brom-6-clopyridin-3-yl)oxy)metyl)-5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metanol (32,0 g, thô) thu được dưới dạng chất rắn màu vàng. ^1H NMR DMSO-d_6 400 MHz, δ=ppm 7,42 (s, 1H), 7,02 (dd, J=10,2, 8,7 Hz, 1H), 6,78 (dd, J=8,6, 3,9 Hz, 1H),

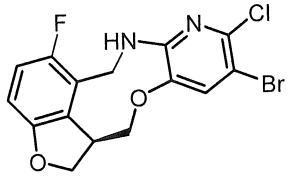
6,47 (br s, 2H), 5,39 (t, J=5,4 Hz, 1H), 4,75-4,67 (m, 2H), 4,63-4,56 (m, 2H), 4,40 (dd, J=9,4, 4,2 Hz, 1H), 4,22-4,09 (m, 1H), 4,03-3,95 (m, 1H).

Ví dụ 12: (R)-5-brom-6-clo-3-((4-(clometyl)-5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-3-yl) metoxy)pyridin-2-amin



Dung dịch chứa (R)-(3-(((2-amino-5-brom-6-clopyridin-3-yl)oxy)metyl)-5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)metanol (30,0 g, 74,3 mmol, 1,00 eq) trong THF (310 mL) được bổ sung $SOCl_2$ (13,3 g, 111 mmol, 8,09 mL, 1,5 eq) ở 20°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 20°C trong 1 hr. LCMS thể hiện phản ứng đã hoàn toàn. Hỗn hợp này được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, ete dầu hỏa/etyl axetat=1/0 đến 0/1, ete dầu hỏa/etyl axetat=2/1, R_f=0,56). (R)-5-brom-6-clo-3-((4-(clometyl)-5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-3-yl)metoxy)pyridin-2-amin (30,0 g, thô) thu được dưới dạng chất rắn màu vàng. ^{1}H NMR DMSO-d_6 400 MHz, δ=ppm 7,48-7,53 (br, m, 2H), 7,32 (s, 1H), 7,06 (t, J=9,6 Hz, 1H), 6,82-6,85 (m, 1H), 4,82-4,84 (m, 2H), 4,62-4,64 (m, 2H), 4,28-4,31 (m, 1H), 3,98-4,07 (m, 2H).

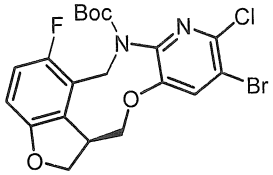
Ví dụ 13: (R)-10-brom-9-clo-5-flo-6,7,13,13a-tetrahydro-1H-benzofuro[4,3-fg] pyrido[3,2-b][1,4]oxazonin



Phản ứng được thiết lập trong bốn mẻ song song. Dung dịch chứa (R)-5-brom-6-clo-3-((4-(clometyl)-5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-3-yl)metoxy)pyridin-2-amin (7,50 g, 17,8 mmol, 1,00 eq) trong CH_3CN (1600 mL) được bổ sung Cs_2CO_3 (21,3 g, 65,4 mmol, 3,67 eq) và TBAI (1,21 g, 3,27 mmol, 0,18 eq) ở 20°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 65°C trong 3,5 h. Bốn mẻ được kết hợp và nước (1000 mL) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng. Hỗn hợp này được cô đặc dưới áp suất giảm để loại bỏ CH_3CN và pha nước được

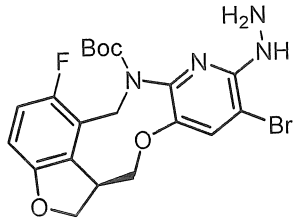
chiết bằng EtOAc (500 mL*3). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (500 mL), được làm khô qua Na_2SO_4, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, ete dầu hỏa/etyl axetat=1/0 đến 2/1, ete dầu hỏa/etyl axetat=2/1, R_f=0,76). (R)-10-brom-9-clo-5-flo-6,7,13,13a-tetrahydro-1H-benzofuro [4,3-fg]pyrido[3,2-b][1,4]oxazonin (12,0 g, 20,3 mmol, hiệu suất 47%) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR $CDCl_3$ 400 MHz, δ=ppm 7,25 (s, 1H), 6,88-6,80 (m, 1H), 6,62 (dd, J=8,7, 3,9 Hz, 1H), 5,36 (br t, J=7,8 Hz, 1H), 4,79 (dd, J=14,9, 9,2 Hz, 1H), 4,65-4,55 (m, 2H), 4,49 (dd, J=14,8, 6,8 Hz, 1H), 4,21 (dd, J=9,5, 2,9 Hz, 1H), 3,92-3,82 (m, 1H), 3,80-3,71 (m, 1H).

Ví dụ 14: tert-butyl (R)-10-brom-9-clo-5-flo-13,13a-dihydro-1H-benzofuro[4,3-fg]pyrido[3,2-b][1,4]oxazonin-7(6H)-carboxylat



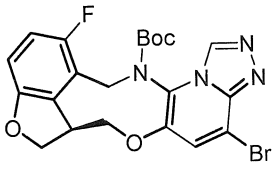
Dung dịch chứa (R)-10-brom-9-clo-5-flo-6,7,13,13a-tetrahydro-1H-benzofuro[4,3-fg]pyrido[3,2-b][1,4]oxazonin (5,80 g, 15,0 mmol, 1,00 eq) trong THF (90 mL) được bổ sung DMAP (441 mg, 3,61 mmol, 0,24 eq), TEA (4,57 g, 45,1 mmol, 6,28 mL, 3,00 eq) và Boc_2O (19,70 g, 90,25 mmol, 20,73 mL, 6 eq) ở 25°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 50°C trong 12 h. Hỗn hợp phản ứng được dập tắt bằng cách bổ sung nước (50 mL) và được chiết bằng EtOAc (30 mL*3). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng NaCl bão hòa (30 mL), được làm khô qua Na_2SO_4, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, ete dầu hỏa/etyl axetat=1/0 đến 0/1, ete dầu hỏa/etyl axetat=2:1, R_f=0,65). Tert-butyl (R)-10-brom-9-clo-5-flo-13,13a-dihydro-1H-benzofuro[4,3-fg]pyrido[3,2-b][1,4]oxazonin-7(6H)-carboxylat (6,60 g, 13,6 mmol, hiệu suất 90%) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR $CDCl_3$ 400 MHz, δ=ppm 7,60 (s, 1H), 6,83 (t, J=9,4 Hz, 1H), 6,65 (dd, J=8,6, 3,7 Hz, 1H), 5,00-4,87 (m, 2H), 4,46-4,38 (m, 1H), 4,31 (br dd, J=11,0, 5,1 Hz, 1H), 4,18-4,14 (m, 1H), 4,12-4,08 (m, 1H), 3,94-3,81 (m, 1H), 1,36 (s, 9H).

Ví dụ 15: tert-butyl (R)-10-brom-5-flo-9-hydrazinyl-13,13a-dihydro-1H-benzofuro[4,3-fg]pyrido[3,2-b][1,4]oxazonin-7(6H)-carboxylat



Phản ứng được thiết lập trong bốn mẻ song song. Dung dịch chứa tert-butyl (R)-10-brom-9-clo-5-flo-13,13a-dihydro-1H-benzofuro[4,3-fg]pyrido[3,2-b][1,4]oxazonin-7(6H)-carboxylat (1,60 g, 3,29 mmol, 1,00 eq) trong *n*-BuOH (60 mL) được bổ sung hydrazin hydrat (4,21 g, 82,4 mmol, 4,08 mL, độ tinh khiết 98%, 25 eq) ở 25°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 100°C trong 12 h. Bốn mẻ được kết hợp và hỗn hợp tạo thành được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, ete dầu hỏa/etyl axetat=1/0 đến 0/1, ete dầu hỏa:etyl axetat=1:1, R_f=0,1). Tert-butyl (R)-10-brom-5-flo-9-hydrazinyl-13,13a-dihydro-1H-benzofuro[4,3-fg]pyrido[3,2-b][1,4]oxazonin-7(6H)-carboxylat (4,20 g, 8,73 mmol, hiệu suất 66%) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. Tert-butyl (R)-10-brom-9-clo-5-flo-13,13a-dihydro-1H-benzofuro[4,3-fg]pyrido[3,2-b][1,4]oxazonin-7(6H)-carboxylat (0,7 g, thô) được thu hồi dưới dạng dầu màu vàng. ^{1}H NMR $CDCl_3$ 400 MHz, δ=ppm 7.47 (s, 1H), 6,88-6,82 (m, 1H), 6,65 (dd, J=8,7, 3,8 Hz, 1H), 6,06 (s, 1H), 5,11 (br d, J=15,7 Hz, 1H), 4,77 (br d, J=15,8 Hz, 1H), 4,39 (t, J=8,9 Hz, 1H), 4,18-4,12 (m, 1H), 4,10-4,05 (m, 2H), 3,96-3,87 (m, 2H), 1,33 (s, 9H).

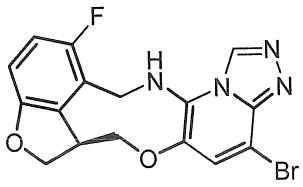
Ví dụ 16: tert-butyl (S)-4-brom-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat



Dung dịch chứa tert-butyl (R)-10-brom-5-flo-9-hydrazinyl-13,13a-dihydro-1H-benzofuro[4,3-fg]pyrido[3,2-b][1,4]oxazonin-7(6H)-carboxylat (4,20 g, 8,73 mmol, 1,00 eq) trong $CH(OEt)_3$ (40,1 g, 271 mmol, 45,0 mL, 31 eq) được bổ sung TFA (49,8 mg, 436 umol, 32,3 uL, 0,05 eq) ở 25°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 100°C trong 3 h. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột

(SiO_2, ete dầu hỏa/etyl axetat=1/0 đến 0/1, ete dầu hỏa/etyl axetat=1/2, R_f=0,28). tert-butyl (S)-4-brom-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (4,20 g, 8,55 mmol, hiệu suất 97%) thu được dưới dạng chất rắn màu vàng. ^{1}H NMR $CDCl_3$ 400 MHz, δ=ppm 8,70 (br s, 1H), 7,30-7,27 (m, 1H), 6,70-6,55 (m, 2H), 5,31 (br s, 1H), 4,78-4,54 (m, 2H), 4,53-4.45 (m, 1H), 4,27 (d, J=9,8 Hz, 1H), 4,03-3,83 (m, 2H), 1,34 (br s, 9H).

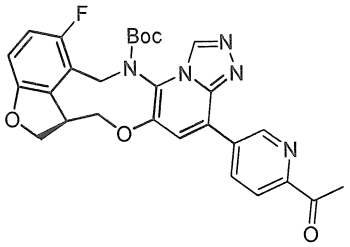
Ví dụ 17: (S)-4-brom-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6] pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin



Tert-butyl (S)-4-brom-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido [3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (2,50 g, 5,09 mmol, 1,00 eq) được bổ sung HFIP (25 mL) ở 25°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 100°C trong 12 h. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, ete dầu hỏa/etyl axetat=1/0 đến 0/1, ete dầu hỏa:etyl axetat=0:1, R_f=0,10). (S)-4-brom-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin (1,60 g, 4,09 mmol, hiệu suất 80%) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR DMSO-d_6 400 MHz, δ=ppm 9.46 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,50 (br t, J=6.4 Hz, 1H), 6,97-6,89 (m, 1H), 6,67 (dd, J=8,6, 3,9 Hz, 1H), 4,88-4,69 (m, 2H), 4,57-4,38 (m, 2H), 4,19 (dd, J=9,5, 3,5 Hz, 1H), 4,01-3,94 (m, 1H), 3,89-3,78 (m, 1H).

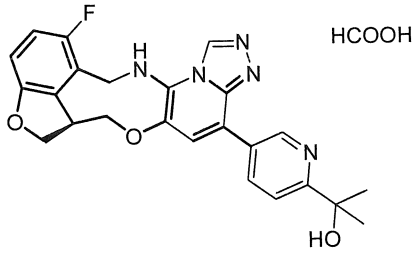
Ví dụ 18: (S)-2-(5-(12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6] pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-4-yl)pyridin-2-yl)propan-2-ol

Bước 1: tert-butyl (S)-4-(6-axetylpyridin-3-yl)-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat



Dung dịch chứa tert-butyl (S)-4-brom-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (100 mg, 204 umol, 1,00 eq) trong dioxan (5 mL) và nước (0,5 mL) được bổ sung 1-(5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-yl)etan-1-on (65.4 mg, 265 umol, 1,3 eq), $NaHCO_3$ (85,5 mg, 1,02 mmol, 39,6 uL, 5,00 eq) và $Pd(dppf)Cl_2$ (14,9 mg, 20,4 umol, 0,100 eq) ở 20°C dưới khí quyển nitơ, hỗn hợp này được khuấy ở 80°C trong 12 h. Phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (SiO_2, ete dầu hỏa/etyl axetat=0/1). Tert-butyl (S)-4-(6-axetylpyridin-3-yl)-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (80,0 mg, 151 umol, hiệu suất 73%) thu được dưới dạng dầu màu vàng.

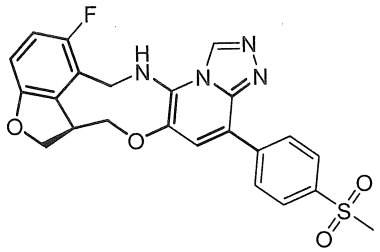
Bước 2: Muối (S)-2-(5-(12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo [4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-4-yl)pyridin-2-yl)propan-2-ol format



Dung dịch chứa tert-butyl (S)-4-(6-axetylpyridin-3-yl)-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (70,0 mg, 132 umol, 1,00 eq) trong toluen (4 mL) được bổ sung trimetylalumane (2 M, 217 uL, 3,3 eq) ở 20°C, hỗn hợp này được khuấy ở 50°C trong 12 h. LC-MS thể hiện tert-butyl (S)-4-(6-axetylpyridin-3-yl)-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat đã được sử dụng hoàn toàn và khối lượng mong muốn được phát hiện. Nước (3 mL) được bổ sung vào hỗn hợp, hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat (5

mL*3), các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô qua Na_2SO_4 và được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế (cột: Nano-micro Kromasil C18 100*30 mm 5 um; pha động: [nước (0,225% FA)-ACN]; B %: 10%-45%, 12 phút). (S)-2-(5-(12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-4-yl)pyridin-2-yl)propan-2-ol (25,0 mg, 50,6 umol, hiệu suất 38%, độ tinh khiết 99,9%, muối format) thu được dưới dạng chất rắn màu vàng. ^{1}H NMR DMSO-d_6 400 MHz, δ=ppm 9,44 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,49 (dd, J=8,5, 1,9 Hz, 1H), 7,76-7,65 (m, 2H), 7,58 (br t, J=5,8 Hz, 1H), 6,94 (br t, J=9,6 Hz, 1H), 6,67 (dd, J=8,5, 3,6 Hz, 1H), 5,25 (s, 1H), 4,97-4,71 (m, 2H), 4,60-4,43 (m, 2H), 4,30-4,14 (m, 1H), 4,09-3,85 (m, 2H), 1,46 (s, 6H). LCMS (ESI+): m/z 448,2 (M+H)

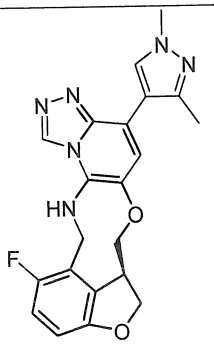
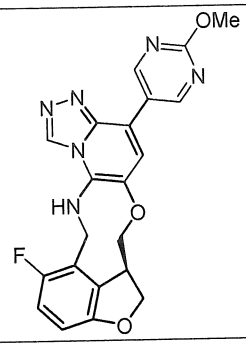
Ví dụ 19: Quy trình chung D. Điều chế (S)-12-flo-4-(4-(metylsulfonyl)phenyl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin



Dung dịch chứa (S)-4-brom-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin (55,0 mg, 141 umol, 1,00 eq) và 4,4,5,5-tetrametyl-2-(4-(metylsulfonyl)phenyl)-1,3,2-dioxaborolan (51,6 mg, 183 umol, 1,3 eq) trong dioxan (1 mL) và nước (0,1 mL) được bổ sung $Pd(dppf)Cl_2$ (10,3 mg, 14,1 umol, 0,100 eq) và $NaHCO_3$ (59,1 mg, 703 umol, 27,3 uL, 5,00 eq) ở 20°C. Hỗn hợp này được khử khí và được sục bằng khí nitơ 3 lần, sau đó được khuấy ở 80°C trong 3 h dưới khí quyển nitơ. Quá trình phản ứng được theo dõi bằng LC-MS. Hỗn hợp phản ứng được lọc và dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra sản phẩm thô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC điều chế (điều kiện trung tính). (S)-12-flo-4-(4-(metylsulfonyl)phenyl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo [4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin (12,7 mg, 26,3 umol, hiệu suất 18%, độ tinh khiết 96,7%) thu được dưới dạng chất rắn màu vàng. ^{1}H NMR DMSO-d_6 400 MHz, δ=ppm 9,48 (s, 1H), 8,52 (d, J=8,6 Hz, 2H), 7,97 (d, J=8,6 Hz, 2H), 7,89

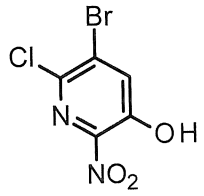
(s, 1H), 7,77 (br s, 1H), 6,99-6,92 (m, 1H), 6,69 (dd, J=8,6, 3,7 Hz, 1H), 4,97-4,86 (m, 1H), 4,86-4,76 (m, 1H), 4,54 (br t, J=9,2 Hz, 2H), 4,21 (dd, J=9,6, 3,2 Hz, 1H), 4,11-4,01 (m, 1H), 3,97 (br d, J=10,8 Hz, 1H), 3,25 (s, 3H). LCMS (ESI+): m/z 467,1 (M+H).

Các hợp chất 22 và 30 được điều chế theo quy trình chung D sử dụng nguyên liệu khởi đầu, tiền chất, chất trung gian và chất phản ứng thích hợp.

Hợp chất số	Tên hợp chất	Cấu trúc	Dữ liệu phổ
22	(S)-4-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4] triazolo[4',3':1,6] pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4] oxazonin		^{1}H NMR $CDCl_3$ 400 MHz, δ = ppm 8,74 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,89 - 6,79 (m, 1H), 6,64 (dd, *J*=8,7, 4,1 Hz, 1H), 5,04 (br dd, *J*=14,8, 7,7 Hz, 1H), 4,80 (br dd, *J*=14,6, 6,0 Hz, 1H), 4,65 - 4,58 (m, 2H), 4,47 (br s, 1H), 4,26 (dd, *J*=9,8, 2,5 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,88 - 3,81 (m, 1H), 2,49 (s, 3H), LCMS (ESI+): m/z 407,1 (M+H),
30	(S)-12-flo-4-(2-metoxypyrimidin-5-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6] pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4] oxazonin		^{1}H NMR DMSO-d_6 400MHz, δ = ppm 9,47 (s, 1H), 9,38 (s, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,67 - 7,62 (m, 1H), 6,96 (t, *J* = 9,6 Hz, 1H), 6,69 (dd, *J* = 8,4, 3,6 Hz, 1H), 4,94 - 4,87 (m, 1H), 4,81 (br s, 1H), 4,58 - 4,50 (m, 2H), 4,22 (br d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,04 (br s, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,97 - 3,91 (m, 1H), LCMS (ESI+): m/z 421,2 (M+H).

Ví dụ 20: (S)-4-(2-metylpyridin-3-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo [4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin

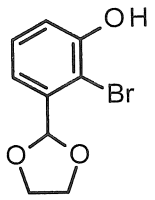
Bước 1: 5-brom-6-clo-2-nitro-pyridin-3-ol



5-Brom-6-clo-pyridin-3-ol (5,00 g, 24,0 mmol) được bổ sung từng giọt vào H_2SO_4 đặc (15,0 mL) ở 0°C. Sau 75 phút, hỗn hợp chứa H_2SO_4 đặc (98%) và axit nitric bốc khói (4,00 mL, 2,50/1,50 (v/v)) được bổ sung vào trong 5 phút bằng phễu nhỏ giọt trong khi khuấy mạnh. Sau khi khuấy trong 2 h ở 0°C, hỗn hợp được làm ấm đến nhiệt độ phòng trong 16 h. Hỗn hợp này được rót chậm vào 300 g nước đá (2/1), và hỗn hợp

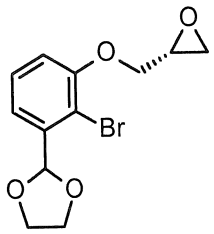
này được khuấy trong 1 h. Hỗn hợp này được lọc qua phễu Buchner, và bánh lọc được rửa bằng nước (3×150 mL). Chất rắn được hòa tan trong EtOAc (50 mL), và pha hữu cơ được rửa bằng nước muối (15 mL). Lớp hữu cơ được làm khô ($MgSO_4$), được lọc, và được cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra 5-brom-6-clo-2-nitro-pyridin-3-ol dưới dạng chất rắn (3,98 g, 65%). ^{1}H NMR DMSO 500 MHz, δ 8,02 (s, 1H).

Bước 2: 2-brom-3-(1,3-dioxolan-2-yl) phenol



Axit p-toluenesulfonic (857 mg, 4,98 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 2-brom-3-hydroxy-benzaldehyt (10,0 g, 49,8 mmol) và etylen glycol (13,9 mL, 249 mmol) trong toluen (225 mL). Hỗn hợp này được khuấy trong 5 h ở hồi lưu. Hỗn hợp này được làm nguội đến nhiệt độ phòng và được cô đặc đến một phần ba thể tích ban đầu. Dung dịch còn lại được pha loãng với dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa (150 mL), và pha nước được chiết bằng EtOAc (3×75 mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (150 mL), được làm khô ($MgSO_4$), được lọc, và được cô đặc để tạo ra 2-brom-3-(1,3-dioxolan-2-yl) phenol dưới dạng dầu (8,53 g, 70%). ^{1}H NMR $CDCl_3$ 500 MHz, δ 7,29-7,23 (m, 1H), 7,20-7,16 (m, 1H), 7,06 (dd, J=8,0, 1,7 Hz, 1H), 6,08 (s, 1H), 5,88 (s, 1H), 4,22-4,13 (m, 2H), 4,13-4,06 (m, 2H).

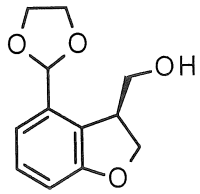
Bước 3: 2-[2-brom-3-[[(2R)-oxiran-2-yl]metoxy]phenyl]-1,3-dioxolan



CsF (10,6 g, 69,6 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 2-brom-3-(1,3-dioxolan-2-yl) phenol (8,53 g, 34,8 mmol) trong DMF khô (160 mL). Khuấy hỗn hợp này trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. [(2R)-Oxiran-2-yl]metyl 3-nitrobenzensulfonat (9,02 g, 34,8 mmol) được bổ sung, và hỗn hợp này được khuấy trong 18 h. Nước (250 mL) được bổ sung, và pha nước được chiết bằng EtOAc (3×200 mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước (2×300 mL) và nước muối (250 mL), được làm khô qua

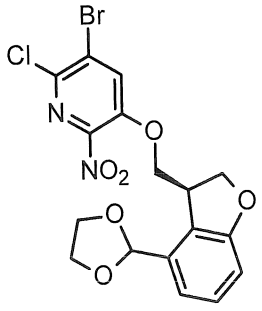
$MgSO_4$, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký silica gel (hộp đạn 120 g) rửa giải bằng EtOAc trong hexan (30-80%) để tạo ra 2-[2-brom-3-[[(2R)-oxiran-2-yl]metoxy]phenyl]-1,3-dioxolan dưới dạng dầu (6,11 g, 58%). ^{1}H NMR $CDCl_3$ 400 MHz, δ 7,28 (t, J=7,7 Hz, 1H), 7,24 (dd, J=7,8, 1,9 Hz, 1H), 6,94 (dd, J=7,7, 1,9 Hz, 1H), 6,16 (s, 1H), 4,29 (dd, J=11,2, 3,1 Hz, 1H), 4,15-4,12 (m, 1H), 4,11-4,04 (m, 4H), 3,43-3,35 (m, 1H), 2,91 (dd, J=5,0, 4,2 Hz, 1H), 2,86 (dd, J=5,0, 2,6 Hz, 1H).

Bước 4: [(3S)-4-(1,3-dioxolan-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-3-yl]metanol



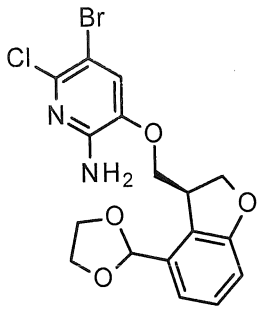
n-BuLi (8,93 mL, 22,3 mmol, 2,50 M trong hexan) được bổ sung từng giọt vào dung dịch chứa 2-[2-brom-3-[[(2R)-oxiran-2-yl]metoxy]phenyl]-1,3-dioxolan (6,11 g, 20,3 mmol) trong THF (100 mL) ở -78°C. Hỗn hợp này được làm ấm đến nhiệt độ phòng trong 3 h. Dung dịch NH_4Cl bão hòa (100 mL) được bổ sung vào. Pha nước được chiết bằng EtOAc (3×100 mL), và các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (100 mL), được làm khô qua $MgSO_4$, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký silica gel (hộp đạn 120 g) rửa giải bằng EtOAc trong hexan (0-100%) để tạo ra [(3S)-4-(1,3-dioxolan-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-3-yl]metanol dưới dạng chất rắn (1,93 g, 43%). ^{1}H NMR $CDCl_3$ 400 MHz, δ 7,19 (t, J=7,8 Hz, 1H), 7,05 (dd, J=7,7, 0,9 Hz, 1H), 6,84 (dd, J=8,0, 0,9 Hz, 1H), 5,87 (s, 1H), 4,62-4,49 (m, 2H), 4,24-4,11 (m, 2H), 4,10-4,01 (m, 2H), 3,85-3,68 (m, 3H), 2,33 (t, J=6,1 Hz, 1H), m/z (ES+) $[M+H]^+$: 223,0; HPLC t_R (B05)=1,39 phút.

Bước 5: 3-brom-2-clo-5-[[(3R)-4-(1,3-dioxolan-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-3-yl]metoxy]-6-nitro-pyridin



DIAD (1,92 mL, 9,77 mmol) được bổ sung từng giọt vào dung dịch chứa 5-brom-6-clo-2-nitro-pyridin-3-ol (2,19 g, 8,64 mmol), [(3S)-4-(1,3-dioxolan-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-3-yl]metanol (1,81 g, 8,14 mmol), và PPh_3 (3,20 g, 12,2 mmol) trong toluen (60,0 mL) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 20 h và được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký silica gel (hộp đạn 120 g) rửa giải bằng EtOAc trong hexan (0-60%) để tạo ra hợp chất ở tiêu đề, mà được tinh chế thêm bằng sắc ký cột pha đảo (C-18, hộp đạn 80 g) rửa giải với nước (được bổ sung 0,5% axit formic)/ACN để tạo ra 3-brom-2-clo-5-[[(3R)-4-(1,3-dioxolan-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-3-yl]metoxy]-6-nitro-pyridin dưới dạng chất rắn (3,38 g, 91%), ^1H NMR $CDCl_3$ 500 MHz, δ 7,85 (s, 1H), 7,23 (t, J=7,9 Hz, 1H), 7,06-7,02 (m, 1H), 6,87 (d, J=8,0 Hz, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,71 (dd, J=9,4, 1,8 Hz, 1H), 4,55-4,48 (m, 2H), 4,19-4,12 (m, 2H), 4,12-4,06 (m, 2H), 4,06-3,96 (m, 2H). m/z (ES+) $[M+H]^+$: 458,86; HPLC t_R (B05)=2,11 phút.

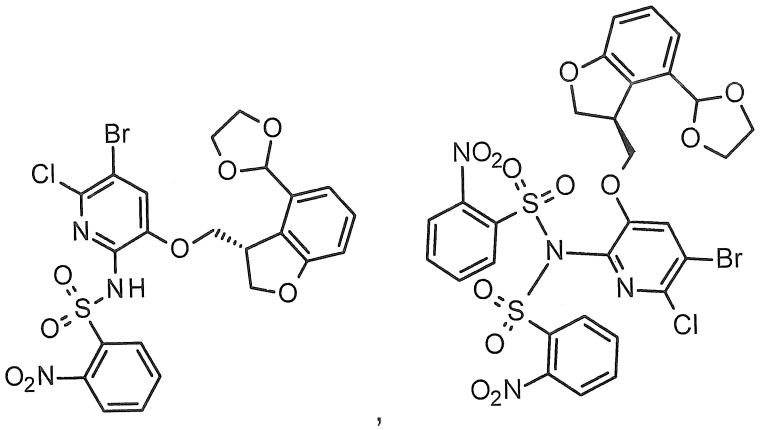
Bước 6: 5-brom-6-clo-3-[[(3R)-4-(1,3-dioxolan-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-3-yl]metoxy]pyridin-2-amin



Fe (3,74 g, 67,0 mmol) được bổ sung từng phần vào huyền phù chứa 3-brom-2-clo-5-[[(3R)-4-(1,3-dioxolan-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-3-yl]metoxy]-6-nitro-pyridin (3,07 g, 6,70 mmol) trong HOAc (60,0 mL) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 h. Hỗn hợp này được lọc qua miếng Celite. Celite được rửa bằng EtOAc (3×50 mL), và dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký silica gel (hộp đạn 40,0 g) rửa giải bằng EtOAc trong hexan (0-70%) để tạo ra 5-brom-6-clo-3-[[(3R)-4-(1,3-dioxolan-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-3-yl]metoxy]pyridin-2-amin dưới dạng chất rắn (2,39 g, 84%), ^1H NMR $CDCl_3$ 500 MHz, δ 7,23 (t, J=7,9 Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,05 (d, J=7,7 Hz, 1H), 6,87 (dd, J=8,0, 0,7 Hz, 1H), 5,88 (s, 1H), 4,81 (s, 2H), 4,66 (dd, J=9,2, 1,8 Hz, 1H), 4,58-4,49 (m, 1H), 4,34-

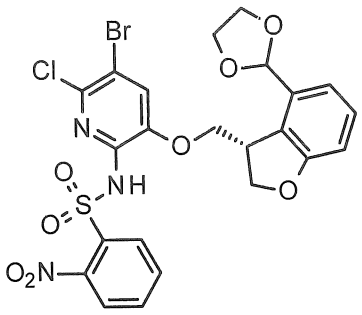
4,23 (m, 1H), 4,19-4,12 (m, 2H), 4,11-4,04 (m, 2H), 4,04-3,97 (m, 2H); m/z (ES+) [M+H]+: 429,16; HPLC t_R (B05)=2,02 phút.

Bước 7: N-[5-brom-6-clo-3-[[(3R)-4-(1,3-dioxolan-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran -3-yl]metoxy]-2-pyridyl]-2-nitro-benzensulfonamit



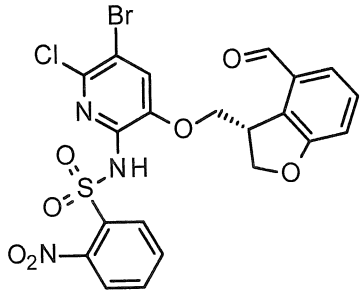
2-Nitrobenzensulfonyl clorua (3,71 g, 16,7 mmol) được bổ sung vào dung dịch đã khuấy chứa 5-brom-6-clo-3-[[(3R)-4-(1,3-dioxolan-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-3-yl]metoxy]pyridin-2-amin (1,59 g, 3,72 mmol) trong pyridin (50,0 mL) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp này được gia nhiệt đến 60°C trong 24 h. Hỗn hợp này được cô đặc, và nước (30 mL) được bổ sung vào cặn. Hỗn hợp này được lọc qua phễu Buchner, và chất rắn được rửa bằng nước (100 mL). Chất rắn được pha loãng trong dung dịch bão hòa $NaHCO_3$ (30 mL) và EtOAc (30 mL). Pha nước được chiết bằng EtOAc (3×50 mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (30 mL), được làm khô qua $MgSO_4$, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký silica gel (hộp đạn 120 g) rửa giải bằng EtOAc trong hexan (0-60%) để tạo ra sản phẩm được bảo vệ mono-Ns dưới dạng chất rắn (657 mg, 29%). m/z (ES+) $[M+H]^+$: 613,93, HPLC t_R (A05)=2,10 phút (xem bước 8) và sản phẩm được bảo vệ bis-Ns dưới dạng chất rắn (1,04 g, 35%), ^1H NMR $CDCl_3$ 500 MHz, δ 8,64 (dd, J=7,9, 1,5 Hz, 1H), 8,62-8,58 (m, 1H), 7,89-7,80 (m, 4H), 7,73 (s, 1H), 7,72-7,65 (m, 2H), 7,19 (t, J=7,9 Hz, 1H), 6,98 (d, J=7,4 Hz, 1H), 6,81 (d, J=7,7 Hz, 1H), 5,74 (s, 1H), 4,31 (dd, J=9,2, 2,7 Hz, 1H), 4,19 (dd, J=9,4, 2,2 Hz, 1H), 4,17-4,09 (m, 3H), 4,08-4,02 (m, 2H), 3,73 (dd, J=11,0, 9,2 Hz, 1H), 3,57-3,48 (m, 1H); m/z (ES+) $[M+H]^+$:798,64, HPLC t_R (A05)=2,18 phút.

Bước 8: N-[5-brom-6-clo-3-[[(3R)-4-(1,3-dioxolan-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran -3-yl]metoxy]-2-pyridyl]-2-nitro-benzensulfonamit



PhSH (27,9 µL, 0,263 mmol) và Cs_2CO_3 (85,7 mg, 0,263 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 3-brom-2-clo-5-[[(3R)-4-(1,3-dioxolan-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-3-yl]metoxy]-6-nitro pyridin (210 mg, 0,263 mmol) trong MeCN (15,0 mL) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 h. Hỗn hợp này được pha loãng với dung dịch nước bão hòa $NaHCO_3$ (10 mL) và EtOAc (30 mL). Pha nước được chiết bằng EtOAc (3×30 mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (25 mL), được làm khô qua $MgSO_4$, được lọc, và được cô đặc. Cặn được tinh chế bằng sắc ký silica gel (hộp đạn 12 g) rửa giải bằng EtOAc trong hexan (0-70%) để tạo ra N-[5-brom-6-clo-3-[[(3R)-4-(1,3-dioxolan-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-3-yl]metoxy]-2-pyridyl]-2-nitro-benzensulfonamit dưới dạng chất rắn (125 mg, 78%). ^{1}H NMR $CDCl_3$ 500 MHz, δ 8,59 (dd, J=7,8, 1,1 Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,81-7,73 (m, 3H), 7,33 (s, 1H), 7,24 (t, J=8,0 Hz, 1H), 7,06 (d, J=7,5 Hz, 1H), 6,89 (d, J=7,9 Hz, 1H), 5,97 (s, 1H), 4,63-4,55 (m, 2H), 4,30 (dd, J=8,7, 5,1 Hz, 1H), 4,18-4,10 (m, 4H), 4,08-4,05 (m, 1H), 4,00 (t, J=8,7 Hz, 1H); m/z (ES+) $[M+H]^+$: 613,56, HPLC t_R (B05)=1,78 phút.

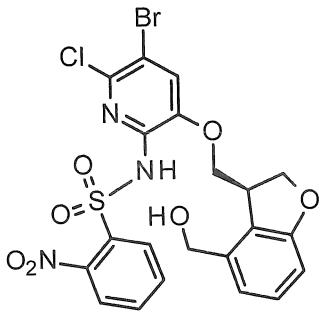
Bước 9: N-[5-brom-6-clo-3-[[(3R)-4-formyl-2,3-dihydrobenzofuran-3-yl]metoxy]-2-pyridyl]-2-nitro-benzensulfonamit



Dung dịch nước HCl (10,5 mL, 10,5 mmol, 1,00 M) được bổ sung vào dung dịch chứa N-[5-brom-6-clo-3-[[(3R)-4-(1,3-dioxolan-2-yl)-2,3-dihydrobenzofuran-3-yl]metoxy]-2-pyridyl]-2-nitro-benzensulfonamit (1,28 g, 2,09 mmol) trong THF (25,0

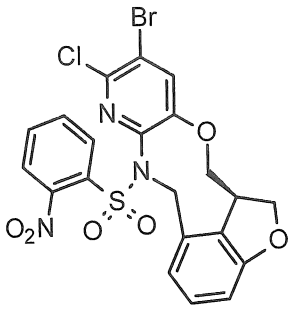
mL) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 h. Dung dịch bão hòa $NaHCO_3$ (8 mL) được bổ sung, và pha nước được chiết bằng EtOAc (3×25 mL). Dịch chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (15 mL), được làm khô qua $MgSO_4$, được lọc, và được cô đặc để tạo ra N-[5-brom-6-clo-3-[[(3R)-4-formyl-2,3-dihydrobenzofuran-3-yl]metoxy]-2-pyridyl]-2-nitro-benzensulfonamit dưới dạng chất rắn (1,18 g, 99%), được sử dụng như vậy trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế. m/z (ES+) $[M+H]^+$: 569,91, HPLC t_R (A05)=2,16 phút.

Bước 10: N-[5-brom-6-clo-3-[[(3R)-4-(hydroxymetyl)-2,3-dihydrobenzofuran-3-yl]metoxy]-2-pyridyl]-2-nitro-benzensulfonamit



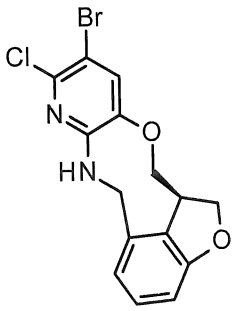
$NaBH_4$ (0,118 g, 3,13 mmol) được bổ sung từng phần vào hỗn hợp chứa 3-[(2-amino-5-brom-6-clo-3-pyridyl) oxymetyl]-2,3-dihydrobenzofuran-4-carbaldehyt (1,19 g, 2,08 mmol) trong THF (15,0 mL) và MeOH (3,00 mL) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 h. Hỗn hợp này được pha loãng với dung dịch bão hòa NH_4Cl (8,00 mL), nước (10,0 mL), và EtOAc (30,0 mL). Pha nước được chiết bằng EtOAc (4×25,0 mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (30 mL), được làm khô ($MgSO_4$), được lọc, và được cô đặc. Cặn được tinh chế bằng sắc ký silica gel (hộp đạn 40 g) với EtOAc trong Hexan (0-60%) để tạo ra N-[5-brom-6-clo-3-[[(3R)-4-(hydroxymetyl)-2,3-dihydrobenzofuran-3-yl]metoxy]-2-pyridyl]-2-nitro-benzensulfonamit dưới dạng chất rắn (877 mg, 74%). ^1H NMR $CDCl_3$ 500 MHz, δ 8,60 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,77 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,73 (s, 2H), 7,30 (s, 1H), 7,22 (t, J=7,8 Hz, 1H), 6,90 (d, J=7,6 Hz, 1H), 6,84 (d, J=7,9 Hz, 1H), 4,82 (dd, J=27,5, 12,3 Hz, 2H), 4,60 (dd, J=9,4, 7,5 Hz, 1H), 4,56-4,48 (m, 1H), 4,23 (t, J=7,1 Hz, 1H), 4,09-3,99 (m, 2H); m/z (ES+) [M+H]+. 571,59, HPLC t_R (B05)=1,71 phút.

Bước 11: (R)-10-brom-9-clo-7-((2-nitrophenyl)sulfonyl)-6,7,13,13a-tetrahydro-1H-benzofuro[4,3-fg]pyrido[3,2-b][1,4]oxazonin



Dung dịch chứa DIAD (0,398 mL, 2,02 mmol) trong toluen (40,0 mL) được bổ sung từng giọt trong 1 h vào dung dịch đã khuấy chứa N-[5-brom-6-clo-3-[[4-(hydroxymetyl)-2,3-dihydrobenzofuran-3-yl]metoxy]-2-pyridyl]-2-nitro-benzensulfonamit (770 mg, 1,35 mmol) và PPh_3 (637 mg, 2,43 mmol) trong toluen (300 mL) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 h và được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký silica gel (hộp đạn 80 g) với EtOAc trong hexan (0-50%) để tạo ra (R)-10-brom-9-clo-7-((2-nitrophenyl)sulfonyl)-6,7,13,13a-tetrahydro-1H-benzofuro[4,3-fg]pyrido[3,2-b][1,4]oxazonin dưới dạng chất rắn (600 mg, 81%). ^{1}H NMR $CDCl_3$ 500 MHz, δ 8,42-8,35 (m, 1H), 7,79-7,73 (m, 3H), 7,42 (s, 1H), 7,04 (t, J=7,9 Hz, 1H), 6,86 (d, J=7,8 Hz, 1H), 6,68 (d, J=7,8 Hz, 1H), 5,28 (d, J=13,3 Hz, 1H), 5,08 (d, J=13,3 Hz, 1H), 4,69 (dd, J=10,6, 5,5 Hz, 1H), 4,50 (dd, J=9,6, 8,2 Hz, 1H), 4,23 (dd, J=9,7, 2,0 Hz, 1H), 4,07-3,98 (m, 1H), 3,90 (t, J=11,1 Hz, 1H); ^{13}C NMR $CDCl_3$ 125 MHz, 159,71, 149,69, 148,38, 141,65, 141,11, 134,71, 134,60, 133,89, 133,76, 132,27, 131,64, 130,04, 127,65, 123,87, 122,62, 117,39, 109,80, 78,11, 72,09, 50,99, 40,87; m/z (ES+) $[M+H]^+$: 553,44, HPLC t_R (B05)=2,42 phút.

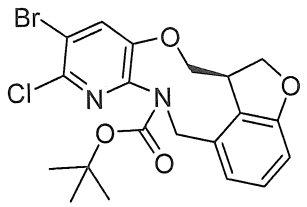
Bước 12: (R)-10-brom-9-clo-6,7,13,13a-tetrahydro-1H-benzofuro[4,3-fg] pyrido[3,2-b][1,4]oxazonin



PhSH (0,0187 mL, 0,176 mmol) và Cs_2CO_3 (0,115 g, 0,353 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa (R)-10-brom-9-clo-7-((2-nitrophenyl)sulfonyl)-6,7,13,13a-tetrahydro-1H-benzofuro[4,3-fg]pyrido[3,2-b][1,4]oxazonin (65,0 mg, 0,118 mmol)

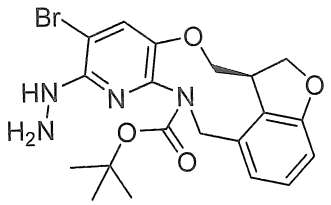
trong MeCN (1,00 mL) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 h. Hỗn hợp này được pha loãng với dung dịch bão hòa $NaHCO_3$ (10 mL) và EtOAc (10 mL). Nước (10 mL) được bổ sung. Pha nước được chiết bằng EtOAc (3×30 mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (15 mL), được làm khô qua $MgSO_4$, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký silica gel (hộp đạn 12 g) rửa giải bằng EtOAc trong hexan (0-70%) để tạo ra (R)-10-brom-9-clo-6,7,13,13a-tetrahydro-1H-benzofuro[4,3-fg]pyrido[3,2-b][1,4]oxazonin dưới dạng chất rắn (43,0 mg, 99%). ^{1}H NMR $CDCl_3$ 500 MHz, δ 7,29 (s, 1H), 7,14 (t, J=7,8 Hz, 1H), 6,76 (d, J=7,6 Hz, 1H), 6,71 (d, J=8,0 Hz, 1H), 5,35 (t, J=7,8 Hz, 1H), 4,70 (dd, J=15,1, 8,5 Hz, 1H), 4,54 (t, J=9,2 Hz, 2H), 4,46 (dd, J=9,5, 3,9 Hz, 1H), 4,17 (dd, J=9,6, 3,2 Hz, 1H), 3,95 (ddd, J=12,5, 8,4, 3,7 Hz, 1H), 3,90-3,79 (m, 1H). m/z (ES+) $[M+H]^+$: 368,97; HPLC t_R (B05)=2,73 phút.

Bước 13:



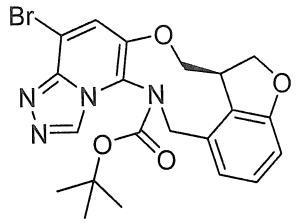
Boc anhydrit (4,05 mL, 17,6 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa (R)-10-brom-9-clo-6,7,13,13a-tetrahydro-1H-benzofuro[4,3-fg]pyrido[3,2-b][1,4]oxazonin (1,08 g, 2,94 mmol), TEA (1,23 mL, 8,82 mmol), và DMAP (90,0 mg, 0,735 mmol) trong THF (50,0 mL). Hỗn hợp này được khuấy ở 50°C trong 8 h. Nước (40 mL) được bổ sung, và pha nước được chiết bằng EtOAc (3×75 mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (30 mL), được làm khô qua $MgSO_4$, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký silica gel (hộp đạn 40 g) rửa giải bằng EtOAc trong hexan (30-80%) để tạo ra tert-butyl (R)-10-brom-9-clo-13,13a-dihydro-1H-benzofuro[4,3-fg]pyrido[3,2-b][1,4]oxazonin-7(6H)-carboxylat dưới dạng chất rắn (1,37 g, 99%). ^{1}H NMR $CDCl_3$ 400 MHz, δ 7,52 (s, 1H), 7,06 (t, J=7,8 Hz, 1H), 6,78 (d, J=7,6 Hz, 1H), 6,68 (d, J=7,8 Hz, 1H), 4,92 (d, J=14,6 Hz, 1H), 4,74 (d, J=14,5 Hz, 1H), 4,42-4,33 (m, 2H), 4,15 (dd, J=9,5, 2,0 Hz, 1H), 4,01 (t, J=11,3 Hz, 1H), 3,81-3,72 (m, 1H), 1,35 (s, 9H). m/z (ES+) $[M-Boc]^+$: 367,6; HPLC t_R (B05)=2,87 phút.

Bước 14: tert-butyl (R)-10-brom-9-hydrazinyl-13,13a-dihydro-1H-benzofuro[4,3-fg]pyrido[3,2-b][1,4]oxazonin-7(6H)-carboxylat



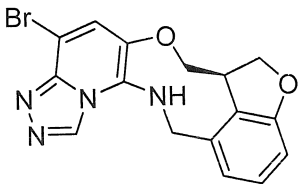
Hydrazin monohydrat (0,519 mL, 10,7 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa tert-butyl (R)-10-brom-9-clo-13,13a-dihydro-1H-benzofuro[4,3-fg]pyrido[3,2-b][1,4]oxazonin-7(6H)-carboxylat (0,200 g, 0,428 mmol) trong EtOH (10,0 mL). Hỗn hợp này được gia nhiệt đến 100°C trong 72 h. Sau khi làm lạnh đến nhiệt độ phòng, hỗn hợp được cô đặc dưới áp suất giảm, và cặn được tinh chế bằng sắc ký silica gel (hộp đạn 24 g) với MeOH trong DCM (0-10%) để tạo ra tert-butyl (R)-10-brom-9-hydrazinyl-13,13a-dihydro-1H-benzofuro[4,3-fg]pyrido[3,2-b][1,4]oxazonin-7(6H)-carboxylat dưới dạng chất rắn (178 mg, 90%). m/z (ES+) $[M]^+$: 463,77, HPLC t_R (B05)=2,59 phút.

Bước 15: tert-butyl (S)-4-brom-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6] pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat



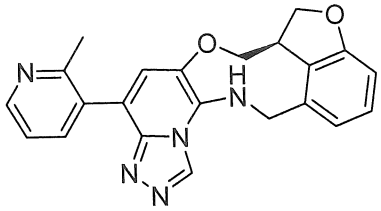
Hỗn hợp của tert-butyl (R)-10-brom-9-hydrazinyl-13,13a-dihydro-1H-benzofuro[4,3-fg]pyrido[3,2-b][1,4]oxazonin-7(6H)-carboxylat (330 mg, 0,712 mmol), trietyl orthoformat (21,3 mL, 128 mmol), và TFA (2,70 uL, 0,0356 mmol) được gia nhiệt đến 100° C trong 1 h. Sau khi làm lạnh đến nhiệt độ phòng, hỗn hợp được cô đặc, và cặn được tinh chế bằng sắc ký silica gel (24 g) với MeOH trong DCM (0-10%) để tạo ra tert-butyl (S)-4-brom-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat dưới dạng chất rắn (315 mg, 93%). m/z (ES+) $[M]^+$: 473,74; HPLC t_R (B05)=2,51 phút.

Bước 16: (S)-4-brom-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6] pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin



Dung dịch chứa tert-butyl tert-butyl (S)-4-brom-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (0,110 g, 0,232 mmol) trong HFIP (5,00 mL) được gia nhiệt đến 100°C trong bể dầu trong 3 h. Hỗn hợp này được cô đặc dưới áp suất giảm, và cặn được tinh chế bằng sắc ký silica gel (12 g) với MeOH trong DCM (0-20%) để tạo ra (S)-4-brom-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4] oxazonin dưới dạng chất rắn (44,0 mg, 51%). ^{1}H NMR CD_3OD 400 MHz, δ 9,24 (s, J=15,5 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,07 (t, J=7,8 Hz, 1H), 6,81 (d, J=7,5 Hz, 1H), 6,61 (d, J=7,9 Hz, 1H), 4,48 (t, J=9,4 Hz, 1H), 4,42 (dd, J=10,4, 4,4 Hz, 1H), 4,16 (dd, J=9,6, 3,6 Hz, 1H), 4,01-3,91 (m, J=13,1, 8,4, 4,0 Hz, 1H), 3,86-3,77 (m, 1H), 2,24 (t, J=7,4 Hz, 1H), 1,33-1,27 (m, 1H). m/z (ES+) $[M]^+$: 373,80; HPLC t_R (B05)=2,35 phút.

Bước 17: (S)-4-(2-metylpyridin-3-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo [4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin



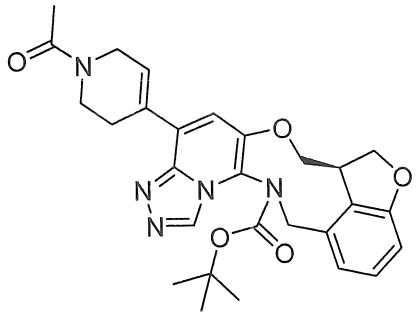
Dioxan (3,00 mL) và nước (0,600 mL) được bổ sung lần lượt vào hỗn hợp chứa (S)-4-brom-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin (44,0 mg, 0,118 mmol), 2-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin (31,0 mg, 0,141 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (8,63 mg, 0,0118 mmol), và $NaHCO_3$ (49,5 mg, 0,589 mmol) dưới N_2. Hỗn hợp này được gia nhiệt đến 90°C trong 2 h. Hỗn hợp này được cô đặc dưới áp suất giảm, và cặn được tinh chế bằng sắc ký silica gel (hộp đạn 12 g) rửa giải bằng MeOH trong DCM (0-30%) và được tinh chế thêm bằng HPLC (BEH 30×100 mm ACN/AmForm 31-51%) để tạo ra (S)-4-(2-metylpyridin-3-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido [3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin dưới dạng chất rắn (30,0 mg, 66%). ^{1}H NMR DMSO 400 MHz, δ 9,38 (s, 1H), 8,47 (dd, J=4,8, 1,7 Hz, 1H), 7,76 (dd, J=7,7, 1,7 Hz, 1H), 7,52 (t, J=6,5 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,29 (dd, J=7,7, 4,9 Hz, 1H), 7,13 (t, J=7,8 Hz, 1H), 6,91 (d, J=7,5 Hz, 1H), 6,68 (d, J=7,8 Hz, 1H), 4,87-4,74 (m, 2H), 4,51 (t, J=9,5 Hz, 1H), 4,47-4,39 (m, 1H), 4,16 (dd, J=9,6, 3,8 Hz, 1H), 4,07-3,96 (m, 1H), 3,83 (t, J=11,4 Hz, 1H), 2,36 (s, 3H). m/z (ES+) $[M+H]^+$: 386,91; HPLC t_R (B05)=2,30 phút.

Ví dụ 21: (S)-1-(4-(7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido [3,2-b] benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-4-yl)piperidin-1-yl)etan-1-on

Bước 1: (S)-4-brom-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6] pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin

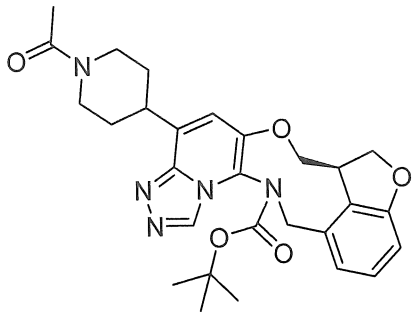
(S)-4-brom-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido [3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin được tổng hợp theo Ví dụ 20, bước 15.

Bước 2: tert-butyl (S)-4-(1-axetyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-7a,13-dihydro -7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat



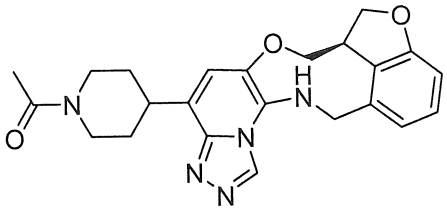
Dioxan (2,00 mL), nước (0,400 mL), và $NaHCO_3$ (0,634 mmol, 53,2 mg) được bổ sung vào hỗn hợp chứa tert-butyl (S)-4-(1-axetyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4] oxazonin-14(8H)-carboxylat (0,127 mmol, 60,0 mg), 1-[4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl]etanon (0,133 mmol, 33,3 mg), và $Pd(dppf)Cl_2$ (0,0127 mmol, 9,28 mg) dưới N_2. Hỗn hợp này được gia nhiệt đến 100°C trong 2 h. Sau khi làm lạnh đến nhiệt độ phòng, hỗn hợp được cô đặc dưới áp suất giảm, và cặn được tinh chế bằng sắc ký silica gel (hộp đạn 12 g) rửa giải bằng MeOH trong DCM (0-30%) để tạo ra tert-butyl (S)-4-(1-axetyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat dưới dạng chất rắn (63,0 mg, 96%). m/z (ES+) $[M+H]^+$: 518,8; HPLC t_R (B05)=2,42 phút.

Bước 3: tert-butyl (S)-4-(1-axetylpiperidin-4-yl)-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4] triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat



MeOH (10,00 mL) được bổ sung vào hỗn hợp chứa tert-butyl (S)-4-(1-axetyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (0,122 mmol, 63,0 mg) và Pd/C (10,0%, 24,3 μmol, 25,9 mg) ở nhiệt độ phòng. Bình phản ứng được hút chân không và được sục bằng H2. Dung dịch được khuấy ở rt trong 12 h. Hỗn hợp này được lọc qua Celite, và miếng Celite được rửa bằng DCM (3×15 mL). Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được sử dụng như vậy trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm (63 mg, quant.). m/z (ES+) $[M+H]^+$: 520,97. HPLC t_R (B05)=2,36 phút.

Bước 4: (S)-1-(4-(7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-4-yl)piperidin-1-yl)etan-1-on

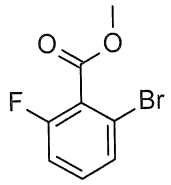


Dung dịch chứa tert-butyl (S)-4-(1-axetylpiperidin-4-yl)-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (0,121 mmol, 63,0 mg) trong HFIP (2,00 mL) được gia nhiệt đến 100°C trong 3 h. Hỗn hợp này được cô đặc dưới áp suất giảm, và cặn được tinh chế bằng HPLC (BEH 30×100 mm ACN/AmBicarb, 27-47%) để tạo ra (S)-1-(4-(7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-4-yl)piperidin-1-yl)etan-1-on dưới dạng chất rắn (32,0 mg, 63%). ^{1}H NMR DMSO 500 MHz, δ 9,29 (s, 1H), 7,18 (t, J=6,7 Hz, 1H), 7,08 (t, J=7,8 Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,86 (d, J=7,6 Hz, 1H), 6,64 (d, J=7,8 Hz, 1H), 4,75 (dd, J=14,7, 6,4 Hz, 1H), 4,69-4,59 (m, 1H), 4,57-4,50 (m, 1H), 4,48 (t, J=9,4 Hz, 1H), 4,45-4,38 (m, 1H), 4,16 (dd, J=9,6, 3,5 Hz, 1H), 4,00-3,87 (m, 2H), 3,74 (td, J=11,7, 3,7 Hz, 1H), 3,25-3,10 (m, 2H), 2,66-2,56

(m, 1H), 2,02 (d, J=3,8 Hz, 3H), 1,97-1,82 (m, 2H), 1,82-1,67 (m, 1H), 1,67-1,53 (m, 1H). m/z (ES+) $[M+H]^+$: 420,8; HPLC t_R (B05)=2,22 phút.

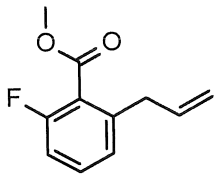
Ví dụ 22: 12-flo-4-(2-metylpyridin-3-yl)-7,8,13,14-tetrahydro-[1,2,4]triazolo [4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzo[f][1,4]oxazonin hydroclorua hydroclorua

Bước 1: metyl 2-brom-6-flo-benzoat



Axit 2-brom-6-flobenzoic (12,5 g, 57,1 mmol) được hòa tan trong hỗn hợp chứa MeOH (60,0 mL) và axit sulfuric đặc (60,0 mL). Dung dịch được gia nhiệt đến 80°C trong 12 h. Hỗn hợp này được bổ sung chậm vào dung dịch của dung dịch nước natri cacbonat (20%, 500 mL) ở 0°C. Pha nước được chiết bằng DCM (3×175 mL), và các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô ($MgSO_4$), được lọc, và được cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra metyl 2-brom-6-flo-benzoat dưới dạng dầu (7,06 g, 53%). ^{1}H NMR $CDCl_3$ 500 MHz, δ 7,40 (dt, J=8,1, 0,8 Hz, 1H), 7,27 (dd, J=14,1, 8,3 Hz, 1H), 7,09 (td, J=8,6, 1,0 Hz, 1H), 3,97 (s, 3H).

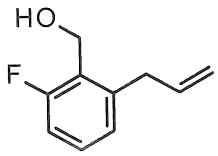
Bước 2: metyl 2-allyl-6-flo-benzoat



Dioxan (50,0 mL) và nước (12,5 mL) được bổ sung lần lượt vào hỗn hợp chứa metyl 2-brom-6-flo-benzoat (5,00 g, 21,5 mmol), K_2CO_3 (9,00 g, 65,1 mmol), và $Pd(dppf)Cl_2$ (1,50 g, 2,05 mmol) dưới nitơ. 2-Allyl-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (6,04 mL, 32,2 mmol) được bổ sung, và hỗn hợp được gia nhiệt đến 90°C trong 24 h. Hỗn hợp này được pha loãng với DCM (150 mL), được lọc (Celite), và dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký silica gel (hộp đạn 40 g) với gradien của EtOAc trong hexan (0-100%) để tạo ra metyl 2-allyl-6-flo-benzoat dưới dạng dầu (2,12 g, 51%). ^{1}H NMR $CDCl_3$ 500 MHz, δ 7,40-7,32 (m, 1H), 7,06 (d,

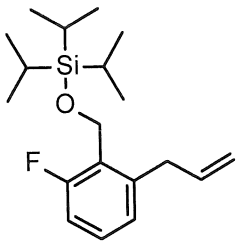
J=7,7 Hz, 1H), 7,00 (t, J=8,9 Hz, 1H), 5,93 (ddt, J=16,8, 10,1, 6,6 Hz, 1H), 5,08 (tq, J=17,2, 1,6 Hz, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,51 (d, J=6,6 Hz, 2H).

Bước 3: (2-Allyl-6-flo-phenyl) metanol



DIBAL-H (30,0 mL, 30,0 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa metyl 2-allyl-6-flo-benzoat (2,10 g, 10,8 mmol) trong THF (40,0 mL) ở 0°C. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 14 h. Nước (1,60 mL) được bổ sung từng giọt ở 0°C, sau đó là NaOH (1,60 mL, 1,00 M) và nước bổ sung (1,60 mL). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 h và được lọc qua Celite, rửa bằng Et_2O (150 mL). Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm, và cặn được sử dụng như vậy mà không cần tinh chế thêm (1,79 g, >99%). ^1H NMR $CDCl_3$ 500 MHz, δ 7,23 (td, J=8,0, 5,9 Hz, 1H), 7,00 (d, J=7,6 Hz, 1H), 6,96 (t, J=9,0 Hz, 1H), 6,02 (ddt, J=16,3, 10,1, 6,2 Hz, 1H), 5,10 (dq, J=10,1, 1,6 Hz, 1H), 5,01 (dq, J=17,1, 1,7 Hz, 1H), 4,76 (dd, J=6,3, 1,8 Hz, 2H), 3,55 (dt, J=6,2, 1,5 Hz, 2H).

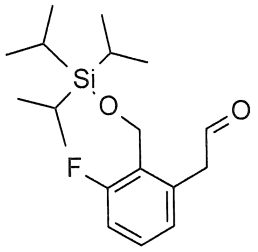
Bước 4: (2-Allyl-6-flo-phenyl) metoxy-triisopropyl-silan



TIPS-Cl (3,52 mL, 16,4 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa (2-allyl-6-flo-phenyl) metanol (2,10 g, 12,6 mmol), imidazol (2,58 g, 37,9 mmol), và DMAP (30,0 mg, 0,246 mmol) trong DCM (36,0 mL) ở rt dưới nitơ. Hỗn hợp này được khuấy ở rt trong 18. Dung dịch được pha loãng với nước (125 mL), và pha nước được chiết bằng Et_2O (125 mL) và hexan (2×50,0 mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô qua $MgSO_4$, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký silica gel (hộp đạn 40 g) với gradien của EtOAc trong hexan (0-100%) để tạo ra (2-Allyl-6-flo-phenyl) metoxy-triisopropyl-silan dưới dạng dầu (3,97 g, 97%). ^1H NMR $CDCl_3$ 400 MHz, δ 7,19-7,13 (m, 1H), 6,96 (d, J=7,6 Hz, 1H), 6,87 (t, J=9,0 Hz, 1H),

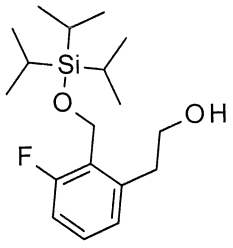
5,97 (ddt, J=16,6, 10,1, 6,4 Hz, 1H), 5,01 (tq, J=17,0, 1,7 Hz, 2H), 4,81 (d, J=2,0 Hz, 2H), 3,57 (dt, J=6,4, 1,4 Hz, 2H), 1,20-1,07 (m, 3H), 1,06-1,00 (m, 18H).

Bước 5: 2-[3-flo-2-(triisopropylsilyloxymetyl) phenyl]axetaldehyt



$NaIO_4$ (10,5 g, 49,2 mmol) được bổ sung vào dung dịch đã khuấy chứa OsO_4 (4,00%, 0,500 mL, 0,0787 mmol) và (2-allyl-6-flo-phenyl) metoxy-triisopropyl-silan (3,97 g, 12,3 mmol) trong hỗn hợp chứa 1,4-dioxan (50,0 mL) và nước (16,0 mL) dưới N_2. Hỗn hợp này được khuấy ở rt trong 12 h. Dung dịch nước bão hòa Na_2SO_3 (100 mL) được bổ sung vào, và pha nước được chiết bằng EtOAc (3×100 mL). Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước bão hòa $NaHCO_3$ (100 mL), được làm khô qua $MgSO_4$, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được sử dụng như vậy mà không cần tinh chế thêm. ^1H NMR $CDCl_3$ 500 MHz, δ 9,74 (t, J=1,9 Hz, 1H), 7,30-7,20 (m, 1H), 7,03-6,96 (m, 2H), 4,84 (d, J=1,9 Hz, 2H), 3,90 (d, J=1,9 Hz, 2H), 1,17-1,11 (m, 3H), 1,05 (s, 18H).

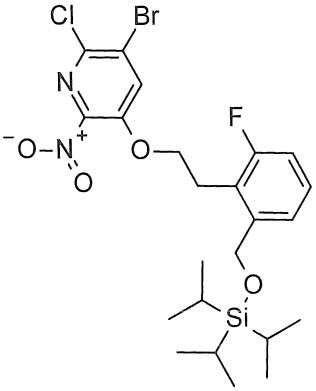
B*ước 6: 2-[3-flo-2-(triisopropylsilyloxymetyl) phenyl]etanol*



$NaBH_4$ (700 mg, 18,5 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 2-[3-flo-2-(triisopropylsilyloxymetyl)phenyl]axetaldehyt (3,98 g, 12,3 mmol) trong THF (60,0 mL) và MeOH (20,0 mL) ở 0°C. Hỗn hợp này được làm ấm đến nhiệt độ phòng và được khuấy trong 1 h. Hỗn hợp này được pha loãng với dung dịch bão hòa NH_4Cl (10 mL), nước (100 mL), và EtOAc (200 mL). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Pha nước được chiết bằng EtOAc (2×200 mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô qua $MgSO_4$, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký silica gel (hộp đạn 24 g) với gradien của EtOAc trong hexan (0-40%) để tạo

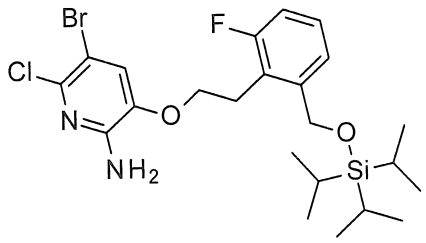
ra 2-[3-flo-2-(triisopropylsilyloxymetyl) phenyl]etanol dưới dạng dầu (2,44 g, 61% qua 2 bước). ^{1}H NMR $CDCl_3$ 500 MHz, δ 7,30-7,24 (m, 1H), 7,08 (d, J=7,6 Hz, 1H), 6,96 (ddd, J=9,5, 8,3, 1,1 Hz, 1H), 4,89 (d, J=2,1 Hz, 2H), 3,92 (t, J=6,2 Hz, 2H), 3,06 (t, J=6,2 Hz, 2H), 1,27-1,18 (m, 3H), 1,12 (dd, J=7,1, 1,9 Hz, 18H).

Bước 7: [2-[2-[(5-Brom-6-clo-2-nitro-3-pyridyl)oxy]etyl]-3-flo-phenyl]metoxy - triisopropyl-silan



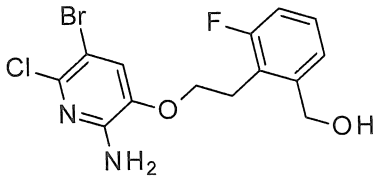
DIAD (1,00 mL, 5,08 mmol) được bổ sung từng giọt vào dung dịch chứa 2-[3-flo-2-(triisopropylsilyloxymetyl)phenyl]etanol (1,20 g, 3,68 mmol), 5-brom-6-clo-2-nitro-pyridin-3-ol (1,02 g, 4,04 mmol), và triphenylphosphin (1,45 g, 5,51 mmol) trong toluen (39,0 mL) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 48 h. Hỗn hợp này được cô đặc dưới áp suất giảm, và cặn được tinh chế hai lần bằng sắc ký silica gel với gradient MeOH trong DCM (0-5%, hộp đạn 80 g) và gradient ete trong hexan (0-10%, hộp đạn 40 g) để tạo ra [2-[2-[(5-Brom-6-clo-2-nitro-3-pyridyl) oxy]etyl]-3-flo-phenyl]metoxy-triisopropyl-silan dưới dạng dầu (480 mg, 23%). ^{1}H NMR $CDCl_3$ 500 MHz, δ 7,64 (s, 1H), 7,25-7,19 (m, 1H), 7,06 (d, J=7,4 Hz, 1H), 6,96 (t, J=9,0 Hz, 1H), 4,88 (d, J=2,0 Hz, 2H), 4,42 (t, J=6,6 Hz, 2H), 3,31 (t, J=6,6 Hz, 2H), 1,20-1,12 (m, 3H), 1,09-1,04 (m, 18H).

Bước 8: 5-Brom-6-clo-3-[2-[2-flo-6-(triisopropylsilyloxymetyl)phenyl]etoxy] pyridin-2-amin



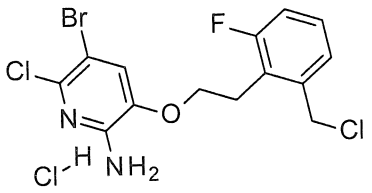
Fe (1,00 g, 17,9 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa [2-[2-[(5-brom-6-clo-2-nitro-3-pyridyl) oxy]etyl]-3-flo-phenyl]metoxy-triisopropyl-silan (1,09 g, 1,94 mmol) trong HOAc (18,0 mL) ở 0°C. Hỗn hợp này được làm ấm chậm đến nhiệt độ phòng và được khuấy trong 2 h. Hỗn hợp này được lọc qua miếng Celite. Celite được rửa bằng EtOAc (3×100 mL), và dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký silica gel (hộp đạn 12 g) với gradien của EtOAc trong Hexan (0-100%) để tạo ra 5-Brom-6-clo-3-[2-[2-flo-6-(triisopropylsilyloxymetyl)phenyl]etoxy]pyridin-2-amin dưới dạng dầu (978 mg, 95%). ^{1}H NMR $CDCl_3$ 500 MHz, δ 7,26-7,20 (m, 1H), 7,04 (d, J=7,2 Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,96 (ddd, J=9,5, 8,3, 1,0 Hz, 1H), 4,88 (d, J=2,0 Hz, 2H), 4,72 (s, 2H), 4,25 (t, J=7,0 Hz, 2H), 3,30 (t, J=7,0 Hz, 2H), 1,19-1,11 (m, 3H), 1,09-0,97 (m, 18H). m/z (ES+) $[M\text{-}OTIPS]^+$: 359,05; HPLC t_R (A05)=3,07 phút.

Bước 9: [2-[2-[(2-amino-5-brom-6-clo-3-pyridyl)oxy]etyl]-3-flo-phenyl] metanol



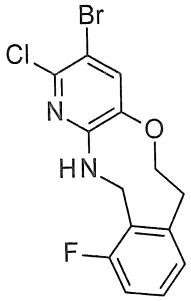
TBAF (1,04 mL, 1,04 mmol) được bổ sung vào dung dịch đã khuấy chứa 5-brom-6-clo-3-[2-[2-flo-6-(triisopropylsilyloxymetyl) phenyl]etoxy]pyridin-2-amin (0,158 g, 0,297 mmol) trong THF (2,00 mL) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 h và được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký silica gel (hộp đạn 12 g) với MeOH trong DCM (0-20%) để tạo ra [2-[2-[(2-amino-5-brom-6-clo-3-pyridyl) oxy]etyl]-3-flo-phenyl]metanol (0,105 mg, 94%) dưới dạng chất rắn. ^{1}H NMR CD_3OD 400 MHz, δ 7,31-7,24 (m, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,17 (d, J=7,1 Hz, 1H), 6,99 (ddd, J=9,6, 8,2, 1,1 Hz, 1H), 4,76 (d, J=2,0 Hz, 2H), 4,27 (t, J=6,7 Hz, 2H), 3,30-3,26 (m, 2H). m/z (ES+) $[M+H]^+$: 377,0; HPLC t_R (A05)=2,46 phút.

Bước 10: 5-Brom-6-clo-3-[2-[2-(clometyl)-6-flo-phenyl]etoxy]pyridin-2-amin; hydroclorua



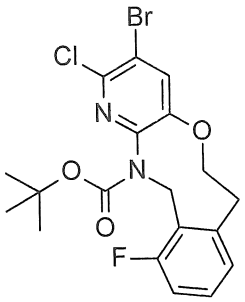
$SOCl_2$ (0,250 mL, 3,43 mmol) được bổ sung vào dung dịch đã khuấy chứa [2-[2-[(2-amino-5-brom-6-clo-3-pyridyl)oxy]etyl]-3-flo-phenyl]metanol (0,670 g, 1,78 mmol) trong THF (15,0 mL) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 h. Hỗn hợp này được cô đặc dưới áp suất giảm, và cặn được sử dụng như vậy trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm (636 mg, 83%). ^{1}H NMR CD_3OD 400 MHz, δ 7,34-7,28 (m, 2H), 7,18 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,01 (ddd, J=9,5, 8,4, 1,0 Hz, 1H), 4,79 (d, J=1,6 Hz, 1H), 4,31 (t, J=6,8 Hz, 1H), 3,29-3,27 (m, 2H). m/z (ES+) $[M+H]^+$: 395,09; HPLC t_R (A05)=2,66 phút.

Bước 11: 3-Brom-2-clo-11-flo-6,7,12,13-tetrahydropyrido[2,3-c][5,2] benzoxazonin



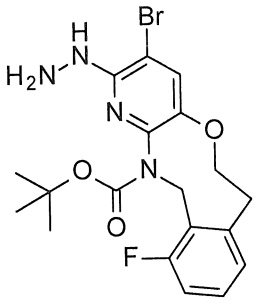
Cs_2CO_3 (1,59 g, 0,153 mmol) và TBAI (0,636 g, 1,72 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 5-brom-6-clo-3-[2-[2-(clometyl)-6-flo-phenyl]etoxy]pyridin-2-amin (636 mg, 1,61 mmol) trong DMF (400 mL) ở nhiệt độ phòng dưới nitơ. Hỗn hợp này được gia nhiệt đến 70°C trong 5 h. Hỗn hợp này được cô đặc dưới áp suất giảm, và cặn được tinh chế bằng sắc ký silica gel (hộp đạn 12 g) với MeOH trong DCM (0-20%) để tạo ra 3-brom-2-clo-11-flo-6,7,12,13-tetrahydropyrido[2,3-c][5,2]benzoxazonin dưới dạng chất rắn (307 mg, 53%). ^{1}H NMR $CDCl_3$ 500 MHz, δ 7,59 (s, 1H), 7,19 (td, J=8,0, 5,9 Hz, 1H), 7,10-6,95 (m, 3H), 4,58 (s, 2H), 4,33 (s, 2H), 3,01 (s, 2H). m/z (ES+) $[M+H]^+$. 359,0; HPLC t_R (B05)=2,61 phút.

Bước 12: Tert-butyl 3-brom-2-clo-11-flo-7,12-dihydro-6H-pyrido[2,3-c][5,2]benzoxazonin-13-carboxylat



Boc_2O (3,85 mL, 16,8 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp chứa tert-butyl 3-brom-2-clo-11-flo-7,12-dihydro-6H-pyrido[2,3-c][5,2]benzoxazonin-13-carboxylat (300 mg, 0,839 mmol), Et_3N (2,92 mL, 21,0 mol), và DMAP (0,0102 g, 0,0839 mmol) trong THF (20,0 mL), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 12 h. DMAP (200 mg, 1,64 mmol) được bổ sung vào, và hỗn hợp này được khuấy trong 72 h. Hỗn hợp này được cô đặc dưới áp suất giảm, và cặn được tinh chế bằng sắc ký silica gel (hộp đạn 40 g) với EtOAc và hexan (0-100%) để tạo ra tert-butyl 3-brom-2-clo-11-flo-7,12-dihydro-6H-pyrido[2,3-c][5,2]benzoxazonin-13-carboxylat dưới dạng chất rắn (293 mg, 76%). ^1H NMR $CDCl_3$ 500 MHz, δ 7,49 (s, 1H), 7,13 (td, J=7,9, 5,6 Hz, 1H), 6,91-6,78 (m, 2H), 4,99 (s, 2H), 4,37 (s, 2H), 2,92 (s, 2H), 1,40 (s, 9H). m/z (ES+) $[M\text{-}tBu]^+$: 403,02; HPLC t_R (A05)=2,70 phút.

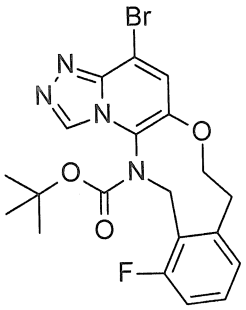
Bước 13: Tert-butyl 3-brom-11-flo-2-hydrazino-7,12-dihydro-6H pyrido[2,3-c][5,2]benzoxazonin-13-carboxylat



Hydrazin monohydrat (0,776 mL, 0,0160 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa tert-butyl 3-brom-2-clo-11-flo-7,12-dihydro-6H-pyrido [2,3-c][5,2]benzoxazonin-13-carboxylat (293 mg, 0,64 mmol) trong EtOH (15,0 mL). Hỗn hợp này được khuấy ở 105°C trong 36 h. Hỗn hợp này được cô đặc dưới áp suất giảm, và cặn được tinh chế bằng sắc ký silica gel (hộp đạn 24 g) với MeOH trong DCM (0-15%) để tạo ra tert-butyl 3-brom-11-flo-2-hydrazino-7,12-dihydro-6H pyrido[2,3-c][5,2]benzoxazonin-13-

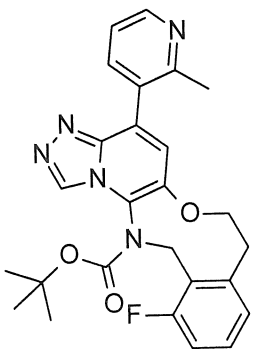
carboxylat dưới dạng chất rắn (232 mg, 80%). m/z (ES+) $[M+2H-^tBu]^+$: 399,02; HPLC t_R (A05)=2,39 phút.

Bước 14: tert-butyl 4-brom-12-flo-8,13-dihydro-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6] pyrido[3,2-b]benzo[f][1,4]oxazonin-14(7H)-carboxylat



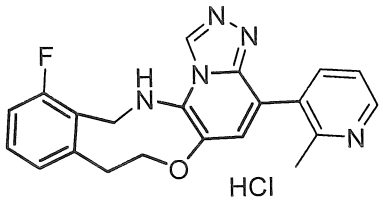
TFA (1,90 µL, 0,0256 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa tert-butyl 3-brom-11-flo-2-hydrazino-7,12-dihydro-6H-pyrido[2,3-c][5,2]benzoxazonin-13-carboxylat (232 mg, 0,512 mmol) trong trietyl orthoformat (15,0 mL, 90,2 mmol). Hỗn hợp này được gia nhiệt đến 100°C trong 1 h. Hỗn hợp này được cô đặc dưới áp suất giảm, và cặn được tinh chế bằng sắc ký silica gel (hộp đạn 24 g) với MeOH trong DCM (0-30%) để tạo ra tert-butyl 4-brom-12-flo-8,13-dihydro-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido [3,2-b]benzo[f][1,4]oxazonin-14(7H)-carboxylatdưới dạng chất rắn (218 mg, 92%). ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,72 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,10 (dd, J=13,9, 7,8 Hz, 1H), 6,90 (d, J=7,6 Hz, 1H), 6,68 (t, J=8,7 Hz, 1H), 4,91 (d, J=11,6 Hz, 1H), 4,72 (dt, J=11,8, 3,2 Hz, 1H), 4,08 (t, J=11,6 Hz, 1H), 3,47 (t, J=13,2 Hz, 1H), 2,75 (d, J=14,7 Hz, 1H), 1,69 (s, 1H), 1,46-1,30 (m, 9H). m/z (ES+) $[M-^tBu+2H]^+$: 409,01; HPLC t_R (A05)=2,37 phút.

Bước 15: tert-butyl 12-flo-4-(2-metylpyridin-3-yl)-8,13-dihydro-[1,2,4]triazolo [4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzo[f][1,4]oxazonin-14(7H)-carboxylat



Dioxan (1,70 mL) và nước (0,300 mL) được bổ sung lần lượt vào hỗn hợp chứa tert-butyl 4-brom-12-flo-8,13-dihydro-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzo[f][1,4]oxazonin-14(7H)-carboxylat (50,0 mg, 0,108 mmol), 2-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl) pyridin (28,4 mg, 0,130 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (13,0 mg, 0,0178 mmol), và $NaHCO_3$ (50,0 mg, 0,595 mmol) dưới N_2. Hỗn hợp này được gia nhiệt đến 90°C trong 3 h. Hỗn hợp này được pha loãng với DCM (10 mL) và được lọc qua Celite. Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm, và cặn được tinh chế bằng sắc ký silica gel (hộp đạn 12 g) rửa giải bằng MeOH trong DCM (0-30%) để tạo ra tert-butyl 12-flo-4-(2-metylpyridin-3-yl)-8,13-dihydro-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzo[f][1,4]oxazonin-14(7H)-carboxylat dưới dạng chất rắn (51,3 mg, >99%). m/z (ES+) $[M-^tBu+2H]^+$: 420,14, HPLC t_R (A05)=2,29 phút.

Bước 16: 12-flo-4-(2-metylpyridin-3-yl)-7,8,13,14-tetrahydro-[1,2,4]triazolo [4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzo[f][1,4]oxazonin hydroclorua



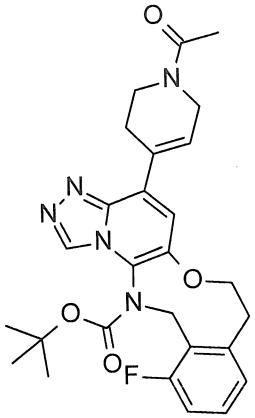
Dung dịch chứa tert-butyl tert-butyl 12-flo-4-(2-metylpyridin-3-yl)-8,13-dihydro-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzo[f][1,4]oxazonin-14(7H)-carboxylat (25,8 mg, 0,0543 mmol) trong HFIP (2,50 mL) được gia nhiệt ở 100°C trong bể dầu trong 6 h. Hỗn hợp này được cô đặc dưới áp suất giảm, và cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế (Gemini C18 30×100 mm AmBicarb/ACN 30-50%) để tạo ra dạng tự do của 12-flo-4-(2-metylpyridin-3-yl)-7,8,13,14-tetrahydro-[1,2,4]triazolo [4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzo[f][1,4]oxazonin hydroclorua dưới dạng chất rắn (16,2 mg, 80%). ^1H NMR (500 MHz, MeOD) δ 9,31 (s, 1H), 8,44 (dd, J=5,0, 1,7 Hz, 1H), 7,73 (dd, J=7,7, 1,7 Hz, 1H), 7,33 (dd, J=7,9, 4,8 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,17 (td, J=7,9, 5,9 Hz, 1H), 7,00 (d, J=7,7 Hz, 1H), 6,95-6,90 (m, 1H), 5,01 (s, 2H), 4,41 (s, 2H), 3,13 (s, 2H), 2,32 (s, 3H). m/z (ES+)$[M+H]^+$: 376,1, HPLC t_R (B05)=1,21 phút.

HCl (0,0535 mmol, 13,4 µL, 4,0 M trong 1,4-dioxan) được bổ sung từng giọt vào dung dịch chứa 12-flo-4-(2-metylpyridin-3-yl)-7,8,13,14-tetrahydro-[1,2,4]triazolo [4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzo[f][1,4]oxazonin (16,2 mg, 0,0432 mmol) trong DCM/MeOH (3,00 mL/0,300 mL). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1

h. Hỗn hợp này được cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra 12-flo-4-(2-metylpyridin-3-yl)-7,8,13,14-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzo[f][1,4]oxazonin hydroclorua dưới dạng chất rắn (23,3 mg, 74%). ^{1}H NMR MeOD 500 MHz, δ 9,34 (s, 1H), 8,53 (dd, J=5,0, 1,2 Hz, 1H), 7,96 (dd, J=7,8, 1,2 Hz, 1H), 7,51 (dd, J=7,7, 5,3 Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,18 (td, J=7,9, 5,9 Hz, 1H), 7,01 (d, J=7,7 Hz, 1H), 6,98-6,90 (m, 1H), 5,03 (s, 2H), 4,42 (s, 2H), 3,14 (s, 2H), 2,40 (s, 3H). ES+[M+H]$^+$: 376,1, HPLC t_R (B05)=1,21 phút.

Ví dụ 23: 1-(4-(12-flo-7,8,13,14-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzo[f][1,4]oxazonin-4-yl)piperidin-1-yl)etan-1-on bismesylat

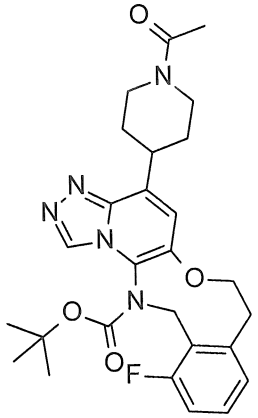
Bước 1: tert-butyl 4-(1-axetyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-12-flo-8,13-dihydro-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzo[f][1,4]oxazonin-14(7H)-carboxylat



1,4-Dioxan (1,80 mL) và nước (0,350 mL) được bổ sung lần lượt vào hỗn hợp chứa tert-butyl 4-brom-12-flo-8,13-dihydro-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzo[f][1,4]oxazonin-14(7H)-carboxylat (từ ví dụ 22; 50,0 mg, 0,108 mmol), 1-[4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl]etanon (28,4 mg, 0,113 mmol), Pd(dppf)Cl_2 (11,8 mg, 0,0162 mmol), và $NaHCO_3$ (30,0 mg, 0,357 mmol) dưới N_2. Hỗn hợp này được khuấy ở 90°C trong 2,5 h. Hỗn hợp này được lọc qua miếng silica ngắn, rửa bằng DCM (3×5 mL). Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm, và cặn được tinh chế bằng sắc ký silica gel (hộp đạn 12,0 g) rửa giải bằng MeOH trong DCM (0-30%) để tạo ra tert-butyl 4-(1-axetyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-12-flo-8,13-dihydro-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzo[f][1,4]oxazonin-14(7H)-

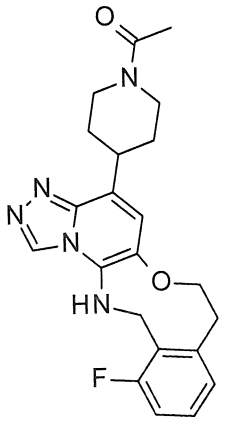
carboxylat dưới dạng chất rắn (66,1 mg, 97%, độ tinh khiết 80%). m/z (ES+) [M-tBu+2H]$^+$: 552,2; HPLC t_R (B05)=2,28 phút.

Bước 2: tert-butyl 4-(1-axetylpiperidin-4-yl)-12-flo-8,13-dihydro-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzo[f][1,4]oxazonin-14(7H)-carboxylat



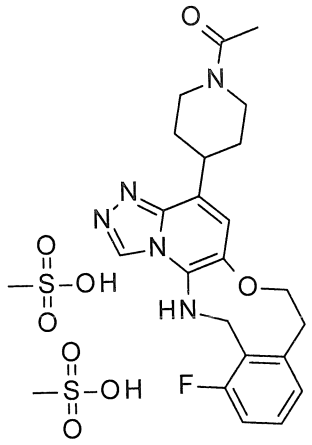
Dung dịch chứa tert-butyl 4-(1-axetyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-12-flo-8,13-dihydro-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzo[f][1,4]oxazonin-14(7H)-carboxylat (54,8 mg, 0,108 mmol) trong MeOH (2,00 mL) được bổ sung vào bình nón được nạp Pd/C (100 mg, 0,094 mmol) dưới khí quyển nitơ ở nhiệt độ phòng. Bình nón được hút chân không và được sục bằng H_2 3 lần. Hỗn hợp này được khuấy ở 23°C trong 62 h và được lọc qua Celite, rửa bằng MeOH (3×10,0 mL). Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra tert-butyl 4-(1-axetylpiperidin-4-yl)-12-flo-8,13-dihydro-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzo[f][1,4]oxazonin-14(7H)-carboxylat dưới dạng chất rắn (25,8 mg, 47%), mà được sử dụng như vậy trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. m/z (ES+) [M+H]$^+$: 510,3; HPLC t_R (A05)=2,26 phút.

Bước 3: 1-(4-(12-flo-7,8,13,14-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzo[f][1,4]oxazonin-4-yl)piperidin-1-yl)etan-1-on



Dung dịch chứa tert-butyl 4-(1-axetylpiperidin-4-yl)-12-flo-8,13-dihydro-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzo[f][1,4]oxazonin-14(7H)-carboxylat (25,8 mg, 0,0506 mmol) trong HFIP (2,50 mL) được gia nhiệt ở 100°C trong 3 h. Hỗn hợp này được cô đặc dưới áp suất giảm, và cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế (BEH C18 30×150 mm AmBicarb/ACN 25-45%) để thu được 1-(4-(12-flo-7,8,13,14-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzo[f][1,4]oxazonin-4-yl)piperidin-1-yl)etan-1-on dưới dạng chất rắn (11,1 mg, 53%). ^{1}H NMR MeOD 500 MHz, δ 9,23 (s, 1H), 7,13 (td, J=8,0, 5,9 Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,96 (d, J=7,2 Hz, 1H), 6,87 (ddd, J=9,9, 8,2, 0,9 Hz, 1H), 4,91 (s, 2H), 4,67 (ddt, J=13,2, 4,4, 2,2 Hz, 1H), 4,42-4,29 (m, 2H), 4,02 (ddt, J=13,5, 4,1, 1,9 Hz, 1H), 3,30-3,22 (m, 2H), 3,08 (s, 2H), 2,75 (td, J=13,0, 2,7 Hz, 1H), 2,13 (s, 3H), 2,05-1,98 (m, 1H), 1,97-1,91 (m, 1H), 1,75-1,57 (m, 2H). m/z (ES+) $[M+H]^+$: 410,2; HPLC t_R (B05)=1,12 phút.

Bước 5: 1-(4-(12-flo-7,8,13,14-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzo[f][1,4]oxazonin-4-yl)piperidin-1-yl)etan-1-on bismesylat

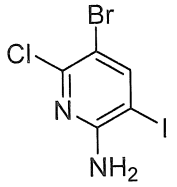


MsOH (3,52 µL, 0,0542 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 1-(4-(12-flo-7,8,13,14-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzo[f][1,4]oxazonin-4-yl)piperidin-1-yl)etan-1-on (11,1 mg, 0,0271 mmol) trong MeCN (1,50 mL) và nước (0,500 mL) ở rt. Hỗn hợp này được khuấy trong 14 h và được cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất ở tiêu đề dưới dạng chất rắn (13,5 mg, 83%). ^{1}H NMR MeOD 500 MHz, δ 9,42 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,19 (td, J=7,9, 5,9 Hz, 1H), 7,01 (d, J=7,6 Hz, 1H), 6,97-6,92 (m, 1H), 5,04 (s, 2H), 4,71 (ddt, J=8,1, 4,2, 2,1 Hz, 1H), 4,45 (s, 2H), 4,12-4,04 (m, 1H), 3,25 (td, J=13,4, 2,8 Hz, 1H), 3,19-3,05 (m, 3H), 2,76-2,71 (m, 1H), 2,71

(s, 6H), 2,14 (s, 3H), 1,97-1,86 (m, 2H), 1,76 (ddd, J=25,1, 12,6, 4,0 Hz, 1H), 1,63 (qd, J=12,4, 4,0 Hz, 1H). m/z (ES+) $[M+H]^+$: 410,2; HPLC t_R (B05)=1,13 phút.

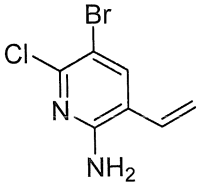
Ví dụ 24: muối hydroclorua của 12-flo-4-(2-metylpyridin-3-yl)-6,8,13,14-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-c]benzo[g][1,5]oxazonin

Bước 1: 5-brom-6-clo-3-iot-pyridin-2-amin



Axit axetic (100 mL) được bổ sung vào hỗn hợp chứa 5-brom-6-clo-pyridin-2-amin (10,4 g, 50,0 mmol) và N-iodosuxinimit (12,4 g, 55,0 mmol). TFA (1,00 mL) được bổ sung vào, và hỗn hợp này được khuấy ở 23°C trong 3 h. Hỗn hợp này được rót vào đá lạnh đã được nghiền vỡ, và pha nước được pha loãng đến độ pH=10 với amoni hydroxit (150 mL). Chất rắn được lọc, được rửa bằng nước và hexan, và được làm khô trong chân không cao để tạo ra 5-brom-6-clo-3-iot-pyridin-2-amin dưới dạng chất rắn (16,4 g, 98%). ^{1}H NMR $CDCl_3$ 400 MHz, δ 7,99 (d, J=0,8 Hz, 1H), 5,06 (br, 2H). m/z (ES+), $[M+H]^+$: 332,9. HPLC (A05) t_R=2,46 phút.

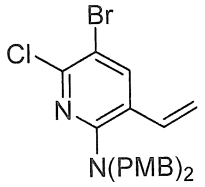
Bước 2: 5-brom-6-clo-3-vinyl-pyridin-2-amin



DME (60,0 mL) và nước (20,0 mL) được bổ sung vào hỗn hợp chứa 5-brom-6-clo-3-iot-pyridin-2-amin (6,67 g, 20,0 mmol), kali vinyltrifloborat (2,68 g, 20,0 mmol), K_2CO_3 (2,76 g, 20,0 mmol), và Pd(dppf)Cl_2-DCM (1,63 g, 2,00 mmol). Hỗn hợp này được gia nhiệt đến 85°C trong 18 h. Sau khi làm nguội xuống 23°C, EtOAc (100 mL) được bổ sung, và hỗn hợp được lọc qua Celite. Dịch lọc được rửa bằng nước muối (100 mL), và pha hữu cơ được làm khô ($MgSO_4$), được lọc, và được cô đặc dưới áp suất giảm. Sản phẩm được tinh chế bằng sắc ký silica gel (hộp đạn 80 g) rửa giải bằng hexan và EtOAc (0-20%), sau đó nghiền từ hexan (50,0 mL) để tạo ra 5-brom-6-clo-3-vinyl-pyridin-2-amin dưới dạng chất rắn (2,51 g; 54%). ^{1}H NMR $CDCl_3$ 500 MHz, δ 7,68 (s, 1H), 6,52 (ddd, J=17,3, 11,1, 0,6 Hz, 1H), 5,70 (dd, J=17,4, 0,8 Hz, 1H), 5,48 (dd,

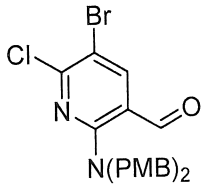
J=11,1, 0,8 Hz, 1H), 4,70 (br, 2H). m/z (ES+), $[M+H]^+$: 232,9. HPLC (A05) t_R=2,38 phút.

Bước 3: 5-brom-6-clo-N,N-bis[(4-metoxyphenyl)metyl]-3-vinyl-pyridin-2-amin



5-brom-6-clo-3-vinyl-pyridin-2-amin (0,500 g, 2,14 mmol) được hòa tan trong DMF (10,0 mL), và hỗn hợp được làm nguội đến 0°C. 60% khối lượng NaH trong dầu khoáng (0,343 g, 8,57 mmol) được bổ sung từng giọt vào, và hỗn hợp này được khuấy ở 0°C trong 10 phút. 4-Metoxybenzyl clorua (0,639 mL, 4,71 mmol) được bổ sung, và hỗn hợp này được khuấy ở 0°C trong 1 h. Nước (10,0 mL) được bổ sung từng giọt, và hỗn hợp này được khuấy ở 0°C trong 5 phút. Pha nước được chiết bằng EtOAc (3×20,0 mL). Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (20,0 mL), được làm khô ($MgSO_4$), được lọc, và được cô đặc dưới áp suất giảm. Sản phẩm được tinh chế bằng sắc ký silica gel (hộp đạn 40 g) rửa giải bằng hexan và EtOAc (0-10%) để tạo ra 5-brom-6-clo-N,N-bis[(4-metoxyphenyl)metyl]-3-vinyl-pyridin-2-amin dưới dạng dầu (0,859 g; 85%). ^{1}H NMR $CDCl_3$ 400 MHz, δ 7,78 (s, 1H), 7,16-7,08 (m, 4H), 6,87-6,81 (m, 4H), 6,77 (dd, J=17,5, 10,9 Hz, 1H), 5,64 (dd, J=17,5, 0,8 Hz, 1H), 5,35-5,28 (m, 1H), 4,35 (s, 4H), 3,80 (s, 6H). m/z (ES+), $[M+H]^+$: 473,1. HPLC (A05) t_R=2,98 phút.

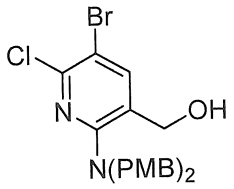
Bước 4: 2-[bis[(4-metoxyphenyl)metyl]amino]-5-brom-6-clo-pyridin-3-carbaldehyt



1,4-Dioxan (21,0 mL) và nước (7,00 mL) được bổ sung vào 5-brom-6-clo-N,N-bis[(4-metoxyphenyl)metyl]-3-vinyl-pyridin-2-amin (0,845 g, 1,78 mmol). Sau khi làm nguội xuống 0°C, 2,6-lutidine (0,415 mL, 3,57 mmol), 4% khối lượng OsO_4 trong nước (0,568 mL, 0,0892 mmol) và $NaIO_4$ (0,763 g, 3,57 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp này được làm ấm đến 23°C và được khuấy trong 18 h. Nước (20,0 mL) được bổ sung, và pha nước được chiết bằng EtOAc (3×25,0 mL). Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng

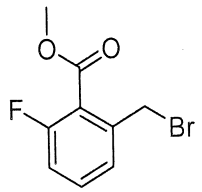
nước muối (25,0 mL), được làm khô ($MgSO_4$), được lọc, và được cô đặc dưới áp suất giảm. Sản phẩm được tinh chế bằng sắc ký silica gel (hộp đạn 40 g) rửa giải bằng hexan và EtOAc (0-15%) để tạo ra 2-[bis[(4-metoxyphenyl)metyl]amino]-5-brom-6-clo-pyridin-3-carbaldehyt dưới dạng dầu (0,675 g; 80%). ^{1}H NMR $CDCl_3$ 500 MHz, δ 9,80 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,13-7,06 (m, 4H), 6,89-6,79 (m, 4H), 4,62 (s, 4H), 3,80 (s, 6H). m/z (ES+), $[M+H]^+$: 475,1. HPLC (A05) t_R=2,84 phút.

Bước 5: [2-[bis[(4-metoxyphenyl)metyl]amino]-5-brom-6-clo-3-pyridyl] metanol



2-[Bis[(4-metoxyphenyl)metyl]amino]-5-brom-6-clo-pyridin-3-carbaldehyt (0,670 g, 1,41 mmol) được hòa tan trong hỗn hợp chứa THF (8,00 mL) và MeOH (2,00 mL). $NaBH_4$ (6,51 mg, 0,172 mmol) được bổ sung từng giọt, và hỗn hợp này được khuấy ở 23°C trong 30 phút. Dung dịch bão hòa NH_4Cl (20,0 mL) được bổ sung từng giọt vào, và pha nước được chiết bằng EtOAc (3×25,0 mL). Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (25,0 mL), được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Sản phẩm được tinh chế bằng sắc ký silica gel (hộp đạn 25 g) rửa giải bằng hexan và EtOAc (0-40%) để tạo ra [2-[bis[(4-metoxyphenyl)metyl]amino]-5-brom-6-clo-3-pyridyl] dưới dạng dầu (0,558 g; 83%). ^{1}H NMR $CDCl_3$ 500 MHz, δ 7,80 (s, 1H), 7,18-7,11 (m, 4H), 6,85-6,79 (m, 4H), 4,57 (d, J=5,4 Hz, 2H), 4,26 (s, 4H), 3,79 (s, 6H), 2,50 (t, J=5,6 Hz, 1H). m/z (ES+), $[M+H]^+$: 477,3. HPLC (A05) t_R=2,72 phút.

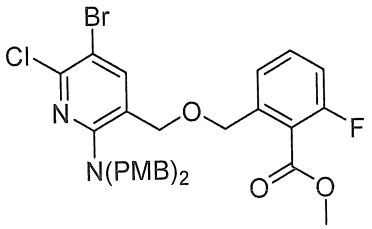
Bước 6: metyl 2-(brommetyl)-6-flo-benzoat



Benzoyl peroxit (75,0%, 1,15 g, 3,57 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa metyl 2-flo-6-metyl-benzoat (6,00 g, 35,7 mmol) và NBS (6,99 g, 39,2 mmol) trong CCl_4 (200 mL). Hỗn hợp này được khử khí bằng cách sục nitơ qua dung môi trong 15 phút. Hỗn hợp này được gia nhiệt đến 80°C trong 12 h. Nước muối (100 mL) được bổ

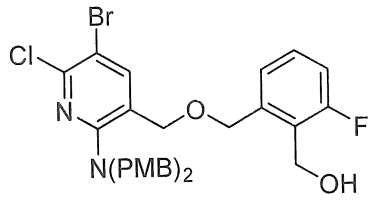
sung vào, và pha nước được chiết bằng DCM (3×150 mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô ($MgSO_4$), được lọc, và được cô đặc dưới áp suất giảm. Sản phẩm được tinh chế bằng sắc ký silica gel (hộp đạn 120 g) rửa giải bằng hexan và EtOAc (0-10%) để tạo ra metyl 2-(brommetyl)-6-flo-benzoat dưới dạng dầu (5,70 g, 65%). ^1H NMR $CDCl_3$ 500 MHz, δ 7,44-7,33 (m, 1H), 7,22 (dd, J=7,7, 0,4 Hz, 1H), 7,08 (ddd, J=9,5, 8,4, 1,0 Hz, 1H), 4,65 (s, 2H), 3,98 (s, 3H). m/z (ES+), Không ion hóa. HPLC (A05) t_R=2,40 phút.

Bước 7: metyl 2-[[2-[bis[(4-metoxyphenyl)metyl]amino]-5-brom-6-clo-3-pyridyl]metoxymetyl]-6-flo-benzoat



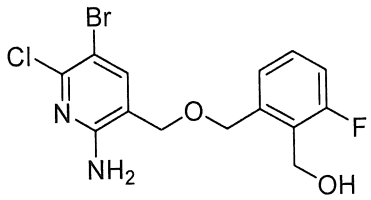
[2-[Bis[(4-metoxyphenyl)metyl]amino]-5-brom-6-clo-3-pyridyl]metanol (2,00 g, 4,19 mmol) được hòa tan trong THF (20,0 mL), và hỗn hợp được làm nguội đến 0°C. 60% khối lượng NaH trong dầu khoáng (335 mg, 8,37 mmol) được bổ sung từng phần vào, và hỗn hợp được làm ấm đến 23°C. Sau khi khuấy trong 10 phút, dung dịch chứa metyl 2-(brommetyl)-6-flo-benzoat (1,55 g, 6,28 mmol) trong THF (10,0 mL) được bổ sung từng giọt vào. Hỗn hợp này được hồi lưu trong 12 h. Sau khi làm lạnh đến 0°C., dung dịch bão hòa NH_4Cl (10,0 mL) được bổ sung từng giọt vào, và hỗn hợp này được khuấy ở 0°C trong 5 phút. Pha nước được chiết bằng EtOAc (2×100 mL), và các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (50,0 mL), được làm khô ($MgSO_4$), được lọc, và được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký silica gel (hộp đạn 80 g) rửa giải bằng hexan và EtOAc (0-25%) để tạo ra metyl 2-[[2-[bis[(4-metoxyphenyl)metyl]amino]-5-brom-6-clo-3-pyridyl]metoxymetyl]-6-flo-benzoat dưới dạng dầu (2,10 g; 78%). ^1H NMR $CDCl_3$ 400 MHz, δ 7,79 (s, 1H), 7,41-7,31 (m, 1H), 7,21-7,00 (m, 6H), 6,89-6,74 (m, 4H), 4,60 (s, 2H), 4,39 (s, 2H), 4,30 (s, 4H), 3,82 (s, 3H), 3,79 (s, 6H). m/z (ES+), $[M+H]^+$: 643,1. HPLC (A05) t_R=2,96 phút.

Bước 8: [2-[[2-[bis[(4-metoxyphenyl)metyl]amino]-5-brom-6-clo-3-pyridyl]metoxymetyl]-6-flo-phenyl]metanol



Metyl 2-[[2-[bis[(4-metoxyphenyl)metyl]amino]-5-brom-6-clo-3-pyridyl] metoxymetyl]-6-flo-benzoat (2,10 g, 3,26 mmol) được hòa tan trong THF (30,0 mL), và hỗn hợp được làm nguội đến -78°C. 1,0 M DIBAL-H trong PhMe (13,0 mL, 13,0 mmol) được bổ sung từng giọt vào. Hỗn hợp này được làm ấm đến 0°C và được khuấy trong 1 h. Muối Rochelle được bổ sung (50,0 mL). Hỗn hợp này được làm ấm đến 23°C và được khuấy đến khi dung dịch trở nên trong. Pha nước được chiết bằng EtOAc (3×100 mL), và các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (50,0 mL), được làm khô ($MgSO_4$), được lọc, và được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký silica gel (hộp đạn 80 g) rửa giải bằng hexan và EtOAc (0-40%) để tạo ra [2-[[2-[bis[(4-metoxyphenyl)metyl]amino]-5-brom-6-clo-3-pyridyl]metoxymetyl]-6-flo-phenyl]metanol dưới dạng dầu (1,90 g; 95%). ^{1}H NMR $CDCl_3$ 400 MHz, δ 7,78 (s, 1H), 7,28-7,21 (m, 1H), 7,15-7,09 (m, 4H), 7,07 (t, J=8,8 Hz, 1H), 6,99 (d, J=7,5 Hz, 1H), 6,86-6,78 (m, 4H), 4,72 (dd, J=6,5, 1,5 Hz, 2H), 4,55 (s, 2H), 4,45 (s, 2H), 4,32 (s, 4H), 3,79 (s, 6H), 2,35 (t, J=6,5 Hz, 1H). m/z (ES+), $[M+H]^+$: 617,0. HPLC (A05) t_R-2,84 phút.

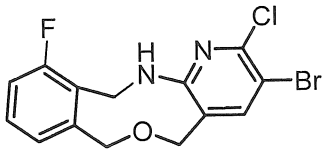
Bước 9: [2-[(2-amino-5-brom-6-clo-3-pyridyl)metoxymetyl]-6-flo-phenyl]metanol



[2-[[2-[Bis[(4-metoxyphenyl)metyl]amino]-5-brom-6-clo-3-pyridyl]metoxymetyl]-6-flo-phenyl]metanol (1,87 g, 3,04 mmol) được hòa tan trong DCM (15,0 mL). TFA (4,00 mL, 53,8 mmol) được bổ sung từng giọt, và hỗn hợp này được khuấy ở 23°C trong 3 h. Hỗn hợp này được cô đặc dưới áp suất giảm. 2,0 N NaOH (50,0 ml) được bổ sung vào cặn, và pha nước được chiết bằng EtOAc (3×100 mL). Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (100 mL), được làm khô ($MgSO_4$), được lọc, và được cô đặc dưới áp suất giảm. Sản phẩm được tinh chế bằng sắc ký silica gel

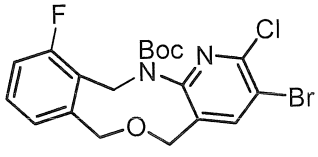
(hộp đạn 80 g) rửa giải bằng EtOAc và hexan (0-50%) để tạo ra [2-[(2-amino-5-brom-6-clo-3-pyridyl)metoxymetyl]-6-flo-phenyl]metanol dưới dạng chất rắn (1,00 g; 87%). ^{1}H NMR $CDCl_3$ 400 MHz, δ 7,50 (s, 1H), 7,34-7,27 (m, 1H), 7,15-7,07 (m, 2H), 5,09 (s, 2H), 4,78 (dd, J=6,4, 1,7 Hz, 2H), 4,63 (s, 2H), 4,47 (s, 2H), 2,26 (t, J=6,5 Hz, 1H). m/z (ES+), $[M+H]^+$: 377,0. HPLC (A05) t_R=2,39 phút.

Bước 10: 3-brom-2-clo-11-flo-5,7,12,13-tetrahydrobenzo[g]pyrido[3,2-c][1,5]oxazonin



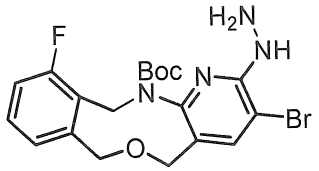
[2-[(2-Amino-5-brom-6-clo-3-pyridyl)metoxymetyl]-6-flo-phenyl]metanol (984 mg, 2,62 mmol) được hòa tan trong THF (15,0 mL). $SOCl_2$ (1,60 mL, 21,9 mmol) được bổ sung, và hỗn hợp được gia nhiệt đến 50°C trong 40 phút (phản ứng sinh khí). Hỗn hợp này được cô đặc dưới áp suất giảm, và cặn được pha loãng lặp lại với DCM và được cô đặc để loại bỏ hết lượng nhỏ $SOCl_2$ bất kỳ. Chất trung gian (m/z (ES+), $[M-Cl]^+$: 394,9. HPLC (A05) t_R=2,60 m) được làm khô trong chân không cao trong 30 m. DMF (15,0 mL) được bổ sung vào chất rắn, sau đó là TBAI (968 mg, 2,62 mmol) và Cs_2CO_3 (2,56 g, 7,86 mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở 100°C trong 50 phút. Hỗn hợp này được cô đặc dưới áp suất giảm. Nước (50,0 mL) được bổ sung, và pha nước được chiết bằng EtOAc (3×100 mL). Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (50,0 mL), được làm khô ($MgSO_4$), được lọc, và được cô đặc dưới áp suất giảm. Sản phẩm được tinh chế bằng sắc ký silica gel (hộp đạn 24 g) rửa giải bằng hexan và EtOAc (0-25%) để tạo ra 3-brom-2-clo-11-flo-5,7,12,13-tetrahydrobenzo[g]pyrido[3,2-c][1,5]oxazonindưới dạng chất rắn (753 mg; 64%). ^{1}H NMR $CDCl_3$ 500 MHz, δ 7,59 (s, 1H), 7,30-7,24 (m, 1H), 7,05 (t, J=8,8 Hz, 1H), 6,96 (d, J=7,6 Hz, 1H), 5,43 (t, J=7,2 Hz, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,69 (dd, J=7,5, 2,0 Hz, 2H), 4,35 (s, 2H). m/z (ES+), $[M+H]^+$: 357,0. HPLC (A05) t_R=2,63 phút.

Bước 11: tert-butyl 3-brom-2-clo-11-flo-7,12-dihydrobenzo[g]pyrido[3,2-c][1,5]oxazonin-13(5H)-carboxylat



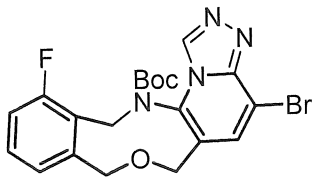
Di-tert-butyl dicacbonat (0,443 mL, 1,93 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 3-brom-2-clo-11-flo-5,7,12,13-tetrahydrobenzo[g]pyrido[3,2-c][1,5]oxazonin (115 mg, 0,322 mmol), NEt_3 (0,134 mL, 0,965 mmol), và DMAP (9,82 mg, 0,0804 mmol) trong THF (2,00 mL). Hỗn hợp này được gia nhiệt đến 50°C trong 15 h. Nước (5,00 mL) được bổ sung, và pha nước được chiết bằng EtOAc (3×20,0 mL). Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (20,0 mL), được làm khô ($MgSO_4$), được lọc, và được cô đặc dưới áp suất giảm. Sản phẩm được tinh chế bằng sắc ký silica gel (hộp đạn 4 g) rửa giải bằng hexan và EtOAc (0-45%) để tạo ra tert-butyl 3-brom-2-clo-11-flo-7,12-dihydrobenzo[g]pyrido[3,2-c][1,5]oxazonin-13(5H)-carboxylat dưới dạng chất rắn (91,0 mg; 62%). Phức NMR (đồng phân quay). m/z (ES+), $[M+H-tBu]^+$: 402,9. HPLC (A05) t_R=2,71 phút.

Bước 12: tert-butyl 3-brom-11-flo-2-hydrazinyl-7,12-dihydrobenzo[g]pyrido [3,2-c][1,5]oxazonin-13(5H)-carboxylat



Dung dịch chứa tert-butyl 3-brom-2-clo-11-flo-7,12-dihydrobenzo[g]pyrido[3,2-c][1,5]oxazonin-13(5H)-carboxylat (91,0 mg, 0,199 mmol) và hydrazin monohydrat (0,500 mL, 10,3 mmol) trong EtOH (2,00 mL) được gia nhiệt ở 100°C trong 18 h. Sau khi làm lạnh đến 23°C, hỗn hợp được cô đặc dưới áp suất giảm. Sản phẩm được tinh chế bằng sắc ký silica gel (hộp đạn 4 g) rửa giải bằng DCM và MeOH (0-10%) để tạo ra tert-butyl 3-brom-11-flo-2-hydrazinyl-7,12-dihydrobenzo[g]pyrido[3,2-c][1,5]oxazonin-13(5H)-carboxylat dưới dạng chất rắn (82,0 mg; 91%). Phức NMR (đồng phân quay). m/z (ES+), $[M+H-tBu]^+$: 397,0. HPLC (A05) t_R=2,40 phút.

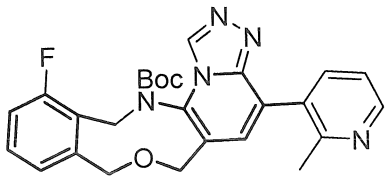
Bước 13: tert-butyl 4-brom-12-flo-8,13-dihydro-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido [3,2-c]benzo[g][1,5]oxazonin-14(6H)-carboxylat



TFA (0,01 mL) được bổ sung vào dung dịch chứa tert-butyl 3-brom-11-flo-2-hydrazinyl-7,12-dihydrobenzo[g]pyrido[3,2-c][1,5]oxazonin-13(5H)-carboxylat (82,0

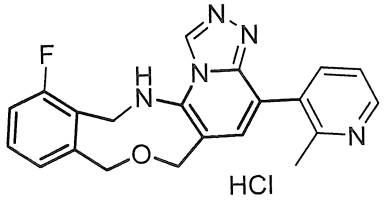
mg, 0,181 mmol) trong trietyl orthoformat (5,42 mL, 32,6 mmol). Hỗn hợp này được gia nhiệt đến 100°C trong 1,5 h. Sau khi làm lạnh đến 23°C, hỗn hợp được cô đặc dưới áp suất giảm. Sản phẩm được tinh chế bằng sắc ký silica gel (hộp đạn 4 g) rửa giải bằng DCM và MeOH (0-10%) để tạo ra tert-butyl 4-brom-12-flo-8,13-dihydro-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-c]benzo[g][1,5]oxazonin-14(6H)-carboxylat dưới dạng chất rắn (66,0 mg; 78%). Phức NMR (đồng phân quay). m/z (ES+), $[M+H\text{-}tBu]^+$: 465,0. HPLC (A05) t_R=2,32 phút.

Bước 14: tert-butyl 12-flo-4-(2-metylpyridin-3-yl)-8,13-dihydro-[1,2,4]triazolo [4',3':1,6]pyrido[3,2-c]benzo[g][1,5]oxazonin-14(6H)-carboxylat



1,4-Dioxan (1,50 mL) và nước (0,300 mL) được bổ sung vào hỗn hợp chứa tert-butyl 4-brom-12-flo-8,13-dihydro-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-c]benzo[g][1,5]oxazonin-14(6H)-carboxylat (66,0 mg, 0,142 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (10,4 mg, 0,0142 mmol), và $NaHCO_3$ (35,9 mg, 0,427 mmol) dưới nitơ. Hỗn hợp này được gia nhiệt đến 90°C trong 2 h. Sau khi làm lạnh đến 23°C, hỗn hợp được lọc qua nút silica rửa bằng EtOAc. Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Sản phẩm được tinh chế bằng sắc ký silica gel (hộp đạn 24 g) rửa giải bằng DCM và MeOH (0-10%) để tạo ra tert-butyl 12-flo-4-(2-metylpyridin-3-yl)-8,13-dihydro-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-c]benzo[g][1,5]oxazonin-14(6H)-carboxylat dưới dạng chất rắn (60,0 mg; 89%). Phức NMR (đồng phân quay). m/z (ES+), $[M+H]^+$: 476,2. HPLC (A05) t_R=2,24 phút.

Bước 15: Muối hydroclorua của tert-butyl 12-flo-4-(2-metylpyridin-3-yl)-8,13-dihydro-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-c]benzo[g][1,5]oxazonin-14(6H)-carboxylat

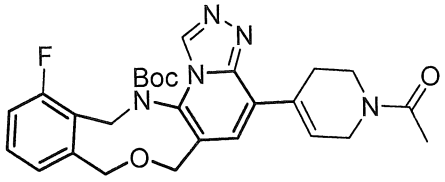


Dung dịch chứa tert-butyl 12-flo-4-(2-metylpyridin-3-yl)-8,13-dihydro-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-c]benzo[g][1,5]oxazonin-14(6H)-carboxylat (53,0

mg, 0,111 mmol) trong HFIP (1,50 mL) được gia nhiệt đến 100°C trong 15 h. Sau khi làm lạnh đến 23°C, hỗn hợp được cô đặc dưới áp suất giảm. Sản phẩm được tinh chế bằng sắc ký silica gel (hộp đạn 24 g) rửa giải bằng DCM và MeOH (0-15%) để tạo ra bazơ tự do của hợp chất ở tiêu đề dưới dạng chất rắn (28,0 mg; 67%). ^{1}H NMR (500 MHz, MeOD) δ 9,50 (s, 1H), 8,48 (dd, J=5,0, 1,7 Hz, 1H), 7,76 (dd, J=7,7, 1,7 Hz, 1H), 7,36 (dd, J=7,7, 5,0 Hz, 1H), 7,33-7,28 (m, 2H), 7,16 (d, J=7,5 Hz, 1H), 7,05 (t, J=9,1 Hz, 1H), 4,90 (d, J=1,4 Hz, 2H), 4,84 (s, 2H), 4,63 (s, 2H), 2,33 (s, 3H). Hợp chất này được chuyển hóa thành muối hydroclorua bằng cách bổ sung 4,0 N HCl trong dioxan (18,6 µL, 0,0746 mmol) vào dung dịch chứa 5-flo-15-(2-metyl-3-pyridyl)-11-oxa-2,17,18,20-tetrazatetraxyclo[11,7,0,04,9,016,20]icosa-1(13),4(9),5,7,14,16,18-heptaen (28,0 mg, 0,0746 mmol) trong DCM (5,00 mL) và MeOH (0,500 mL). Hỗn hợp này được khuấy ở 23°C trong 1 h. Hỗn hợp này được cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất ở tiêu đề dưới dạng chất rắn (25,0 mg, 81%). ^{1}H NMR MeOD 500 MHz, δ 9,62 (s, 1H), 8,74 (d, J=5,7 Hz, 1H), 8,45 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,93-7,89 (m, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,38-7,29 (m, 1H), 7,15 (d, J=7,5 Hz, 1H), 7,09 (t, J=9,0 Hz, 1H), 4,98 (s, 2H), 4,94 (s, 2H), 4,67 (s, 2H), 2,58 (s, 3H). m/z (ES+), $[M+H]^+$: 376,5. HPLC (A05) t_R=2,03 phút.

Ví dụ 25: 1-(4-(12-flo-6,8,13,14-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-c]benzo[g][1,5]oxazonin-4-yl)piperidin-1-yl)etan-1-on

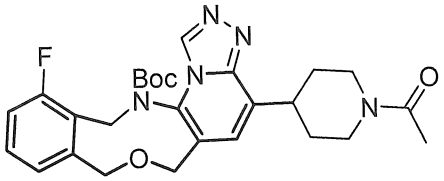
Bước 1: tert-butyl 4-(1-axetyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-12-flo-8,13-dihydro-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-c]benzo[g][1,5]oxazonin-14(6H)-carboxylat



1,4-Dioxan (4,00 mL) và nước (0,800 mL) được bổ sung vào hỗn hợp chứa tert-butyl 4-brom-12-flo-8,13-dihydro-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-c]benzo[g][1,5]oxazonin-14(6H)-carboxylat (ví dụ 24; 113 mg, 0,244 mmol), 1-[4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl]etanon (67,4 mg, 0,268 mmol, $Pd(dppf)Cl_2$ (17,8 mg, 0,0244 mmol), và $NaHCO_3$ (61,5 mg, 0,732 mmol) dưới nitơ. Hỗn hợp này được gia nhiệt ở 90°C trong 2,5 h. Hỗn hợp này được làm nguội đến 23°C và được lọc qua nút silica, rửa bằng EtOAc và 10% MeOH trong DCM. Dịch lọc được

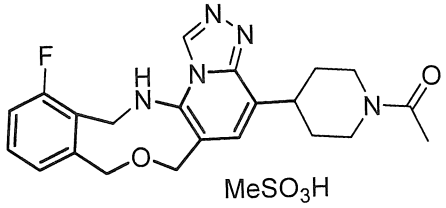
cô đặc dưới áp suất giảm, và cặn được tinh chế bằng sắc ký silica gel (hộp đạn 12 g) rửa giải bằng DCM và MeOH (0-10%) để tạo ra tert-butyl 4-(1-axetyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-12-flo-8,13-dihydro-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-c]benzo[g][1,5]oxazonin-14(6H)-carboxylat dưới dạng chất rắn (141 mg; 80%, độ tinh khiết 91%). Phức NMR (đồng phân quay). m/z (ES+), $[M+H]^+$: 508,1. HPLC (A05) t_R=2,22 phút.

Bước 2: tert-butyl 4-(1-axetylpiperidin-4-yl)-12-flo-8,13-dihydro-[1,2,4]triazolo [4′,3′:1,6]pyrido[3,2-c]benzo[g][1,5]oxazonin-14(6H)-carboxylat



Dung dịch chứa tert-butyl 4-(1-axetyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-12-flo-8,13-dihydro-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-c]benzo[g][1,5]oxazonin-14(6H)-carboxylat (111 mg, 0,175 mmol) trong MeOH (12,0 mL) được bổ sung ở 23°C vào bình nón được nạp 10% Pd/C (74,0 mg, 0,0695 mmol) dưới khí quyển nitơ. Bình nón được hút chân không và được sục bằng khí H_2 3 lần. Hỗn hợp này được khuấy ở 23°C trong 1 h và được lọc qua Celite rửa bằng MeOH. Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm, và sản phẩm được tinh chế bằng sắc ký silica gel (24 g) rửa giải bằng DCM và MeOH (0-10%) để tạo ra tert-butyl 4-(1-axetylpiperidin-4-yl)-12-flo-8,13-dihydro-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-c]benzo[g][1,5]oxazonin-14(6H)-carboxylat dưới dạng chất rắn (71,0 mg, 80%). NMR phức (đồng phân quay). m/z (ES+) $[M+H]^+$: 510,2. HPLC (A05) t_R=2,20 phút.

Bước 3: Muối metansulfonyl của 1-(4-(12-flo-6,8,13,14-tetrahydro-[1,2,4] triazolo[4′,3′:1,6] pyrido[3,2-c]benzo[g][1,5]oxazonin-4-yl)piperidin-1-yl)etan-1-on

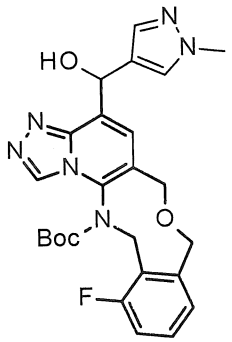


Dung dịch chứa tert-butyl 4-(1-axetylpiperidin-4-yl)-12-flo-8,13-dihydro-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-c]benzo[g][1,5]oxazonin-14(6H)-carboxylat (85,0 mg, 0,167 mmol) trong HFIP (4,00 mL) được gia nhiệt ở 100°C trong 12 h. Sau khi làm

nguội xuống 23°C, hỗn hợp được cô đặc dưới áp suất giảm. Sản phẩm được tinh chế bằng sắc ký silica gel (hộp đạn 12 g) rửa giải bằng DCM và MeOH (0-10%) để tạo ra bazơ tự do của 1-(4-(12-flo-6,8,13,14-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-c]benzo[g][1,5]oxazonin-4-yl)piperidin-1-yl)etan-1-on dưới dạng chất rắn (40,0 mg; 59%). ^{1}H NMR (500 MHz, MeOD) δ 9,44-9,33 (m, 1H), 7,33-7,23 (m, 1H), 7,16 (d, J=8,6 Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,03 (t, J=9,1 Hz, 1H), 4,73 (s, 2H), 4,72-4,68 (m, 1H), 4,69 (s, 2H), 4,52 (s, 2H), 4,06 (d, J=13,8 Hz, 1H), 3,39-3,33 (m, 1H), 3,30-3,24 (m, 1H), 2,79 (t, J=13,0 Hz, 1H), 2,14 (s, 3H), 2,07 (d, J=13,1 Hz, 1H), 2,00 (d, J=13,2 Hz, 1H), 1,82-1,63 (m, 2H). Hợp chất này được chuyển hóa thành muối metansulfonyl bằng cách bổ sung $MeSO_3H$ (3,01 µL, 0,0464 mmol) vào dung dịch chứa 1-(4-(12-flo-6,8,13,14-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-c]benzo[g][1,5]oxazonin-4-yl)piperidin-1-yl)etan-1-on (19,0 mg, 0,0464 mmol) trong MeCN (2,00 mL). Hỗn hợp này được khuấy ở 23°C trong 1 h. Hỗn hợp này được cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất ở tiêu đề dưới dạng chất rắn (21,0 mg, 89%). ^{1}H NMR MeOD 500 MHz, δ 9,75 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,37 (td, J=7,9, 5,7 Hz, 1H), 7,19-7,02 (m, 2H), 4,94 (s, 4H), 4,74 (d, J=13,5 Hz, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,12 (d, J=13,9 Hz, 1H), 3,36-3,26 (m, 1H), 3,24-3,15 (m, 1H), 2,84-2,75 (m, 1H), 2,70 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,06-1,93 (m, 2H), 1,83 (qd, J=12,6, 3,8 Hz, 1H), 1,69 (qd, J=12,8, 4,2 Hz, 1H). m/z (ES+), $[M+H]^+$: 410,1. HPLC (A05) t_R 2,04 phút.

Ví dụ 26: 12-flo-4-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)metyl)-6,8,13,14-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-c]benzo[g][1,5]oxazonin

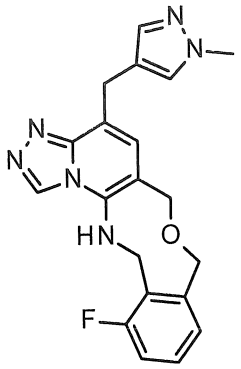
Bước 1 (12-flo-6,8,13,14-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-c]benzo[g][1,5]oxazonin-4-yl)(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)metanol



^{i}PrMgCl.LiCl (0,540 mL, 0,703 mmol) được bổ sung từng giọt vào dung dịch chứa tert-butyl 4-brom-12-flo-8,13-dihydro-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-

c]benzo[g][1,5]oxazonin-14(6H)-carboxylat (Ví dụ 24; 93,0 mg, 0,201 mmol) trong THF (3,00 mL) ở -78°C dưới nitơ. Hỗn hợp này được khuấy ở -78°C trong 10 phút và được làm ấm đến 0°C trong 30 phút. Dung dịch chứa 1-metylpyrazol-4-carbaldehyt (88,4 mg, 0,803 mmol) trong THF (1,00 mL) được bổ sung từng giọt ở 0°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 0°C trong 30 phút và được làm ấm đến nhiệt độ phòng trong 2 h. Hỗn hợp này được pha loãng với NH_4Cl (5 mL) và nước (8 mL). Pha nước được chiết bằng etyl axetat (5×20 mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô qua $MgSO_4$, được lọc, và được cô đặc. Cặn được tinh chế bằng sắc ký silica gel (hộp đạn 12 g) rửa giải bằng MeOH trong DCM (0-15%) để tạo ra (12-flo-6,8,13,14-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6] pyrido[3,2-c]benzo[g][1,5]oxazonin-4-yl)(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)metanol (31 mg, 31%) dưới dạng chất rắn. m/z (ES+) $[M+H]^+$: 495,1; HPLC t_R (A05)=2,13 phút.

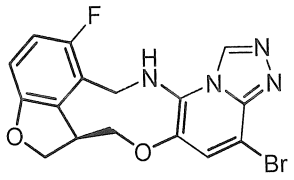
Bước 2: 12-flo-4-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)metyl)-6,8,13,14-tetrahydro-[1,2,4] triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-c]benzo[g][1,5]oxazonin



Trietylsilan (0,400 mL, 2,51 mmol) và TFA (0,186 mL, 2,51 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa (12-flo-6,8,13,14-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-c]benzo[g][1,5]oxazonin-4-yl)(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)metanol (31,0 mg, 0,0627 mmol) trong MeCN (2,50 mL). Hỗn hợp này được khuấy ở 60°C trong 3 h và được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng HPLC (Torus-2PIC 10×250 mm MeOH/CO_2 5-55% MeOH) để tạo ra hợp chất ở tiêu đề dưới dạng chất rắn (7,47 mg, 31%). ^1H NMR (500 MHz, MeOD) δ 9,39 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,28 (td, J=7,9, 5,6 Hz, 1H), 7,15 (d, J=7,3 Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,02 (t, J=8,6 Hz, 1H), 4,73 (d, J=1,6 Hz, 2H), 4,67 (s, 2H), 4,49 (s, 2H), 4,04 (s, 2H), 3,82 (s, 3H). m/z (ES+) $[M+H]^+$: 379,1; HPLC t_R (A05)=2,05 phút.

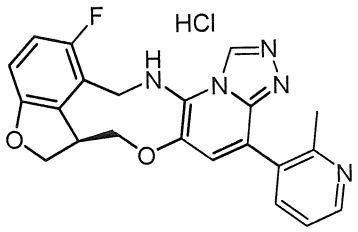
Ví dụ 27: (S)-12-flo-4-(2-metylpyridin-3-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4] triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin

Bước 1: (S)-4-brom-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6] pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin



Hỗn hợp của tert-butyl (S)-4-brom-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (2,4 g, 4,88 mmol, 1,00 eq; như được điều chế trong ví dụ 17) trong DCM (20 mL) được bổ sung TFA (9,24 g, 81,0 mmol, 6 mL, 16,6 eq) trong một phần ở 18°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 18°C trong 12 giờ. TLC (ete dầu hỏa:etyl axetat=0:1, R_f=0,2) phát hiện được một vết mới chính có tính phân cực lớn hơn. Hỗn hợp này được làm bay hơi để thu được sản phẩm. Cặn được bổ sung EtOAc (20 mL), sau đó được bazơ hóa đến pH=8 bằng dung dịch nước bão hòa $NaHCO_3$. Kết tủa được tạo ra. Hỗn hợp này được lọc và bánh lọc được rửa bằng 10 mL EtOAc, được làm khô trong chân không để tạo ra (S)-4-brom-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin (1,78 g, 4,55 mmol, hiệu suất 93%) dưới dạng chất rắn màu xám.

Bước 2: (S)-12-flo-4-(2-metylpyridin-3-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4] triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin

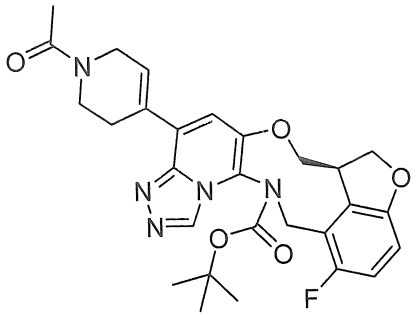


Dioxan (181 mL) và nước (39,0 mL) được bổ sung lần lượt vào hỗn hợp chứa (S)-4-brom-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin (2,59 g, 6,62 mmol, 1,00 eq), 2-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin (1,74 g, 7,94 mmol, 1,2 eq), $Pd(dppf)Cl_2$ (484 mg, 662 umol, 0,100 eq) và $NaHCO_3$ (2,78 g, 33,1 mmol, 1,29 mL, 5,00 eq) ở 20°C dưới N_2. Hỗn hợp này được gia nhiệt đến 90°C trong 2 giờ. LC-MS thể

hiện là không còn (S)-4-brom-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6] pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin. Một số đỉnh mới được thể hiện trên LC-MS và khối lượng mong muốn được phát hiện. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi. Cặn được kết hợp với hai mẻ khác (từ 1,82 g (S)-4-brom-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo [4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin và 1,0 g (S)-4-brom-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin) và cặn này (18 g) được bổ sung MeOH (100 mL) và silica-thiol (700 mg, gel silicon biến đổi để loại bỏ Pd, silica gel bất thường, lưới 100-200, clorua (Cl), %≤0,004, phân bố cỡ hạt 45-75 um) ở 20°C và được khuấy ở 20°C trong 12 giờ. Huyền phù được lọc và bánh lọc được rửa bằng 200 mL MeOH và 20 mL DMSO, dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm để loại bỏ MeOH và được tinh chế bằng HPLC điều chế (điều kiện HCl: cột: Phenomenex luna c18 250 mm*100 mm*10 um; pha động: [nước (0,05% HCl)-ACN]; B %: 1%-31%, 25 phút). Phân đoạn của HPLC điều chế được cô đặc dưới áp suất giảm để loại bỏ MeCN ở 30°C và cặn được làm đông khô. (S)-12-flo-4-(2-metylpyridin-3-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin (4,1 g, 9,29 mmol, độ tinh khiết 99,7%, 100% ee, HCl) thu được dưới dạng chất rắn màu vàng. ^{1}H NMR DMSO-d_6 400 MHz, δ=ppm 9,89 (s, 1H), 8,86-8,75 (m, 1H), 8,64-8,57 (m, 1H), 8,54-8,49 (m, 1H), 7,98-7,89 (m, 1H), 7,82-7,75 (m, 1H), 7,03-6,92 (m, 1H), 6,71 (dd, J=8,6, 3,7 Hz, 1H), 5,00-4,91 (m, 1H), 4,84 (br dd, J=14,7, 5,6 Hz, 1H), 4,58-4,45 (m, 2H), 4,25-4,17 (m, 1H), 4,11-4,00 (m, 1H), 3,95-3,83 (m, 1H), 2,64 (s, 3H). LCMS (ESI+): m/z 404,1 (M+H).

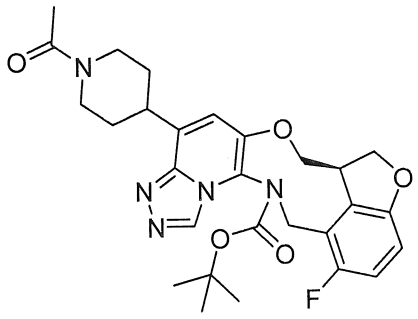
Ví dụ 28: (S)-1-(4-(12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6] pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-4-yl)piperidin-1-yl)etan-1-on

Bước 1: tert-butyl (S)-4-(1-axetyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat



Dioxan (2,00 mL) và nước (0,400 mL) được bổ sung vào hỗn hợp chứa tert-butyl (S)-4-brom-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro [4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (Ví dụ 16; 0,122 mol, 60,0 mg), 1-[4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-yl]etanon (0,128 mmol, 32,1 mg), $Pd(dppf)Cl_2$ (0,0122 mmol, 8,94 mg), và $NaHCO_3$ (0,366 mmol, 30,8 mg) dưới N_2. Hỗn hợp này được khuấy ở 90°C trong 2,5 h. Hỗn hợp này được lọc qua miếng silica ngắn. Bánh lọc được rửa bằng EtOAc (3×5 mL). Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm, và cặn được tinh chế bằng sắc ký silica gel (hộp đạn 4 g) rửa giải bằng MeOH trong DCM (0-10%) để tạo ra tert-butyl (S)-4-(1-axetyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat dưới dạng chất rắn (53,6 mg, 82%). ES+$[M]^+$: 535,63; LC-MS (B05); t_R=2,23 phút.

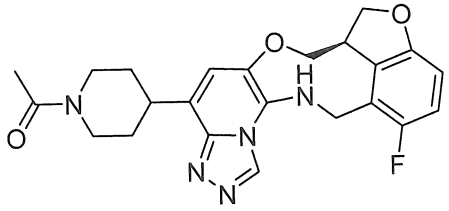
Bước 2: tert-butyl (S)-4-(1-axetylpiperidin-4-yl)-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat



Dung dịch chứa tert-butyl (S)-4-(1-axetyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (99,0 µmol, 53,0 mg) trong MeOH (10,0 mL) được bổ sung vào bình nón được nạp bằng Pd/C (19,8 µmol, 21,1 mg, 10,0%) dưới khí quyển nitơ ở nhiệt độ phòng. Bình nón được hút chân không và được sục bằng khí H_2 3 lần.

Hỗn hợp này được khuấy ở rt trong 20 h và được lọc qua Celite. Bánh lọc được rửa bằng MeOH (3×8 mL), và dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn (53 mg) được sử dụng như vậy trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. m/z (ES+) $[M]^+$: 537,75. HPLC (B05) t_R=2,09 phút.

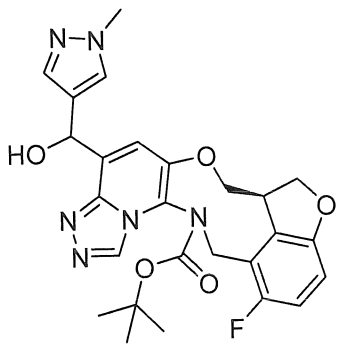
Bước 3: (S)-1-(4-(12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6] pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-4-yl)piperidin-1-yl)etan-1-on



Dung dịch chứa tert-butyl (S)-4-(1-axetylpiperidin-4-yl)-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (98,6 µmol, 53,0 mg) trong HFIP (2,00 mL) được gia nhiệt đến 100°C trong 3 h. Hỗn hợp này được cô đặc dưới áp suất giảm, và cặn được tinh chế bằng HPLC (BEH C18 30×150 mm AmBicarb/ACN 25-45%) để tạo ra hợp chất ở tiêu đề dưới dạng chất rắn (22,7 mg, 53%). ^{1}H NMR DMSO 500 MHz, δ 9,33 (s, 1H), 7,15 (t, J=6,4 Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,97-6,84 (m, 1H), 6,66 (dd, J=8,6, 3,8 Hz, 1H), 4,82 (dd, J=14,9, 5,9 Hz, 1H), 4,68 (dd, J=14,9, 6,6 Hz, 1H), 4,51 (t, J=9,4 Hz, 2H), 4,48-4,38 (m, 1H), 4,20 (dd, J=9,6, 3,3 Hz, 1H), 4,02-3,86 (m, 2H), 3,77 (td, J=11,6, 4,2 Hz, 1H), 3,26-3,09 (m, 2H), 2,67-2,55 (m, 1H), 2,02 (d, J=3,9 Hz, 3H), 1,98-1,83 (m, 2H), 1,80-1,67 (m, 1H), 1,67-1,53 (m, 1H). m/z (ES+) $[M+H]^+$: 438,61, HPLC (B05) t_R=1,91 phút.

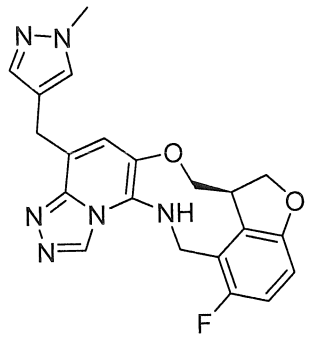
Ví dụ 29: (S)-12-flo-4-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)metyl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin

Bước 1: tert-butyl (7aS)-12-flo-4-(hydroxy(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)metyl)-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4] oxazonin-14(8H)-carboxylat



Dung dịch chứa tert-butyl (S)-4-brom-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (ví dụ 16; 0,122 mmol, 60,0 mg) trong THF (2,00 mL) được làm lạnh đến -78°C. ^{i}PrMgCl.LiCl (0,427 mmol, 0,329 mL) được bổ sung từng giọt vào. Hỗn hợp này được khuấy ở -78°C trong 10 phút và được làm ấm đến 0°C trong 30 phút. Dung dịch chứa 1-metylpyrazol-4-carbaldehyt (0,488 mmol, 53,8 mg) trong THF (1,00 mL) được bổ sung từng giọt ở 0°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 0°C trong 30 phút và được làm ấm đến nhiệt độ phòng trong 2 h. Hỗn hợp này được pha loãng với NH_4Cl (5 mL) và nước (8 mL). Pha nước được chiết bằng etyl axetat (5×15 mL), và các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô qua $MgSO_4$, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký silica gel (hộp đạn 4 g) rửa giải bằng MeOH trong DCM (0-15%) để tạo ra tert-butyl (7aS)-12-flo-4-(hydroxy(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)metyl)-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat dưới dạng chất rắn (10,5 mg, 17%). LC-MS m/z (ES+) $[M+H]^+$:523,88; (A05) t_R=2,02 phút.

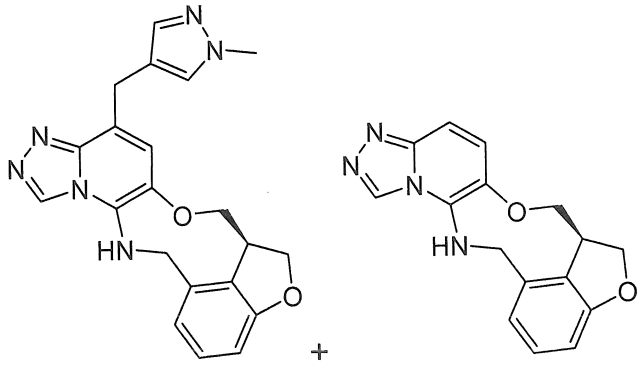
Bước 2: (S)-12-flo-4-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)metyl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin



Dung dịch chứa tert-butyl 12-flo-4-(hydroxy(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)metyl)-8,13-dihydro-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-c]benzo[g][1,5]oxazonin-14(6H)-carboxylat (0,0201 mmol, 10,5 mg) trong MeCN (1,50 mL) được bổ sung Et_3SiH (0,804 mmol, 0,0597 mL) và TFA (0,804 mmol, 0,128 mL). Hỗn hợp này được khuấy ở 60°C trong 3 h. Hỗn hợp này được cô đặc dưới áp suất giảm, và cặn được tinh chế bằng HPLC (BEH C18 30×150 mm AmBicarb/ACN 25-45%) để tạo ra hợp chất ở tiêu đề dưới dạng chất rắn (5,2 mg, 64%). ^{1}H NMR MeOD 400 MHz, δ 9,23 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,82 (dd, J=10,3, 8,7 Hz, 1H), 6,58 (dd, J=8,7, 3,8 Hz, 1H), 4,95 (d, J=14,8 Hz, 1H), 4,77 (d, J=14,7 Hz, 1H), 4,57-4,42 (m, 2H), 4,23 (dd, J=9,6, 3,0 Hz,

1H), 4,04-3,99 (m, 2H), 3,98-3,89 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,80-3,72 (m, 1H). m/z (ES+) $[M+H]^+$: 407,62, HPLC (B05) t_R=1,93 phút.

Ví dụ 30: (S)-4-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)metyl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin và (S)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin



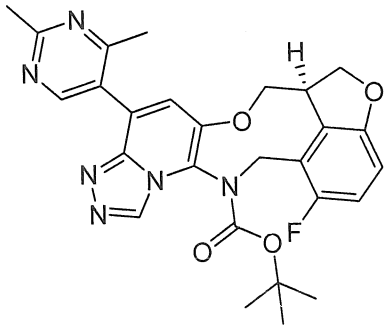
Nitơ $(C_2H_5)_3SiH$ (7,93 mmol, 1,27 mL) và TFA (7,93 mmol, 0,589 mL) được bổ sung vào dung dịch chứa (S)-12-flo-4-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)metyl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin (ví dụ 30; 0,198 mmol, 100 mg) trong MeCN (2,00 mL). Hỗn hợp này được gia nhiệt đến 60°C trong 3 h. Hỗn hợp này được cô đặc. Cặn được tinh chế bằng HPLC (BEH 30×150mm ACN/AmBicarb 30-35%) để tạo ra (S)-4-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)metyl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin dưới dạng chất rắn (8,00 mg, 10%). ^{1}H NMR (500 MHz, MeOD) δ 9,18 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,11-7,04 (m, 2H), 6,84 (d, J=7,6 Hz, 1H), 6,62 (d, J=7,9 Hz, 1H), 4,89-4,84 (m, 1H), 4,75 (d, J=14,3 Hz, 1H), 4,49 (t, J=9,3 Hz, 1H), 4,41 (dd, J=10,5, 4,3 Hz, 1H), 4,17 (dd, J=9,6, 3,4 Hz, 1H), 4,02 (d, J=3,0 Hz, 2H), 3,99-3,92 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,78 (dd, J=11,9, 10,8 Hz, 1H). m/z (ES+) $[M+H]^+$: 389,95; HPLC t_R (B05)=2,26 phút.

Từ bước tinh chế trước, (S)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin được phân lập dưới dạng chất rắn (9,00 mg, 15%). ^{1}H NMR (500 MHz, MeOD) δ 9,17 (d, J=0,8 Hz, 1H), 7,37 (d, J=9,5 Hz, 1H), 7,09 (t, J=7,8 Hz, 1H), 7,02 (dd, J=9,5, 0,9 Hz, 1H), 6,86 (d, J=7,7 Hz, 1H), 6,63 (d, J=7,9 Hz, 1H), 4,94-4,85 (m, 1H), 4,79 (s, 1H), 4,51 (t, J=9,4 Hz, 1H), 4,47 (dd,

J=10,4, 4,4 Hz, 1H), 4,19 (dd, J=9,6, 3,5 Hz, 1H), 3,98 (ddd, J=13,1, 8,6, 4,0 Hz, 1H), 3,88-3,81 (m, 1H).

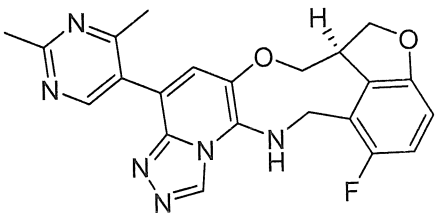
Ví dụ 31: (S)-4-(2,4-dimetylpyrimidin-5-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin

Bước 1: tert-butyl (S)-4-(2,4-dimetylpyrimidin-5-yl)-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat



Dioxan (1,50 mL) và nước (0,300 mL) được bổ sung vào hỗn hợp chứa tert-butyl (S)-4-brom-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro [4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (Ví dụ 16; 0,122 mmol, 60,0 mg), 2,4-dimetyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrimidin (0,147 mmol, 34,3 mg), $Pd(dppf)Cl_2$ (0,0122 mmol, 8,94 mg), và $NaHCO_3$ (0,366 mmol, 30,8 mg) dưới N_2. Hỗn hợp này được khuấy ở 90°C trong 4 h. Hỗn hợp này được lọc qua đệm silica, và bánh lọc được rửa bằng EtOAc (3×5 mL). Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm, và cặn được tinh chế bằng sắc ký silica gel (hộp đạn 4 g) rửa giải bằng MeOH trong DCM (0-15%) để tạo ra tert-butyl (S)-4-(2,4-dimetylpyrimidin-5-yl)-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4] oxazonin-14(8H)-carboxylat dưới dạng chất rắn (60 mg, 95%). ES+$[M]^+$: 518,47; LC-MS (B05) t_R=2,10 phút.

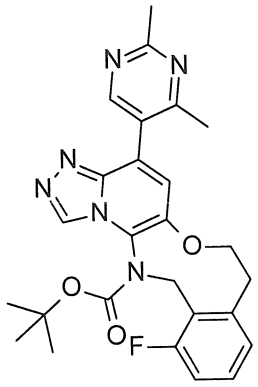
Bước 3: (S)-4-(2,4-dimetylpyrimidin-5-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin



Dung dịch chứa tert-butyl (15R)-21-flo-10-(2,4-dimetyl pyrimidyl)-13,17-dioxa-3,5,7,8-tetrazapentaxyclo [13,6,1,04,12,05,9,018,22]docosa-1(21),4(12),6,8,10,18(22),19-heptaen-3-carboxylat (0,116 mmol, 60,0 mg) trong HFIP (1,50 mL) được gia nhiệt đến 100°C trong 4 h. Hỗn hợp này được cô đặc dưới áp suất giảm, và cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế (BEH C18 30×150 mm AmForm/ACN 35-45%_13 phút) để tạo ra (S)-4-(2,4-dimetylpyrimidin-5-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin dưới dạng chất rắn (11,2 mg, 23%). ^{1}H NMR DMSO 400 MHz, δ 9,44 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 7,62 (t, J=6,3 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,04-6,89 (m, 1H), 6,70 (dd, J=8,6, 3,8 Hz, 1H), 4,92 (dd, J=15,1, 5,7 Hz, 1H), 4,79 (dd, J=15,1, 6,7 Hz, 1H), 4,54 (t, J=9,4 Hz, 1H), 4,50-4,42 (m, 1H), 4,21 (dd, J=9,6, 3,5 Hz, 1H), 4,10-3,99 (m, 1H), 3,88 (t, J=11,4 Hz, 1H), 2,63 (s, 3H), 2,35 (s, 3H). ES+[M+H]$^+$: 419,88; LC-MS (A05) t_R=1,91 phút.

Ví dụ 32: 4-(2,4-dimetylpyrimidin-5-yl)-12-flo-7,8,13,14-tetrahydro-[1,2,4] triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzo[f][1,4]oxazonin, 3MsOH

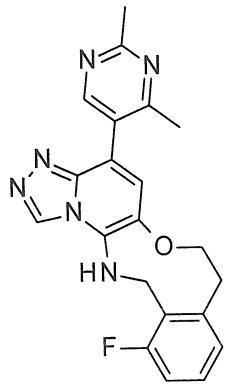
Bước 1: tert-butyl 4-(2,4-dimetylpyrimidin-5-yl)-12-flo-8,13-dihydro-[1,2,4] triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzo[f][1,4]oxazonin-14(7H)-carboxylat



Dioxan (1,33 mL) và nước (0,265 mL) được bổ sung lần lượt vào hỗn hợp chứa tert-butyl (S)-4-brom-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (ví dụ 16; 50,0 mg, 0,108 mmol), 2,4-dimetyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrimidin (35,4 mg, 0,151 mmol), Pd(dppf)Cl_2 (11,8 mg, 0,0162 mmol), và $NaHCO_3$ (27,2 mg, 0,324 mmol) dưới N_2. Hỗn hợp này được khuấy ở 90°C trong 3 h. Hỗn hợp này được lọc qua miếng silica ngắn, rửa bằng DCM (3×5 mL). Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm, và cặn được tinh chế bằng sắc ký silica gel (hộp đạn 12 g) rửa giải bằng MeOH trong DCM (0-15%)

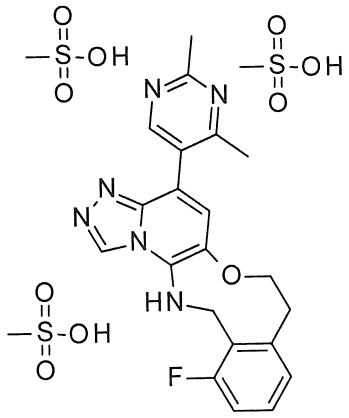
để tạo ra tert-butyl 4-(2,4-dimetylpyrimidin-5-yl)-12-flo-8,13-dihydro-[1,2,4]triazolo [4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzo[f][1,4]oxazonin-14(7H)-carboxylat dưới dạng chất rắn (60,0 mg, độ tinh khiết 75%, 85%), được sử dụng như vậy trong bước tiếp theo. ES+[M+H]$^+$: 491,21; HPLC t_R = 2,25 phút.

Bước 2: 4-(2,4-dimetylpyrimidin-5-yl)-12-flo-7,8,13,14-tetrahydro-[1,2,4] triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzo[f][1,4]oxazonin



Dung dịch chứa tert-butyl 4-(2,4-dimetylpyrimidin-5-yl)-12-flo-8,13-dihydro-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzo[f][1,4]oxazonin-14(7H)-carboxylat (45,0 mg, 0,0917 mmol) trong HFIP (3,00 mL) được gia nhiệt đến 100°C trong 4 h. Hỗn hợp này được cô đặc dưới áp suất giảm, và cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế (BEH C18 30×150 mm AmBicarb/ACN 25-45%) để tạo ra 4-(2,4-dimetylpyrimidin-5-yl)-12-flo-7,8,13,14-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzo[f][1,4]oxazonin dưới dạng chất rắn (14,7 mg, 41%). ES+[M+H]$^+$: 391,2; HPLC t_R=2,08 phút.

Bước 3: 4-(2,4-dimetylpyrimidin-5-yl)-12-flo-7,8,13,14-tetrahydro-[1,2,4] triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzo[f][1,4]oxazonin, 3MsOH

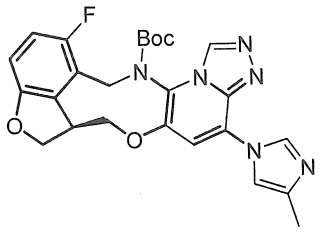


4-(2,4-dimetylpyrimidin-5-yl)-12-flo-7,8,13,14-tetrahydro-[1,2,4]triazolo [4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzo[f][1,4]oxazonin (14,7 mg, 0,0377 mmol) được hòa tan

trong MeOH (4,00 mL). MsOH (7,34 uL, 0,113 mmol) được bổ sung vào, và hỗn hợp này được khuấy trong 2 h ở rt. Hỗn hợp này được cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất ở tiêu đề dưới dạng chất rắn (20,6 mg, 81%). ^{1}H NMR MeOD 500 MHz, δ 9,54 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,24 (td, J=8,0, 5,9 Hz, 1H), 7,06 (d, J=6,9 Hz, 1H), 7,03-6,98 (m, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,51 (s, 2H), 3,19 (s, 2H), 2,87 (s, 3H), 2,70 (s, 9H), 2,51 (s, 3H). ES+[M+H]$^+$: 391,1; HPLC t_R=1,15 phút.

Ví dụ 33: (S)-12-flo-4-(4-metyl-1H-imidazol-1-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin hydroclorua

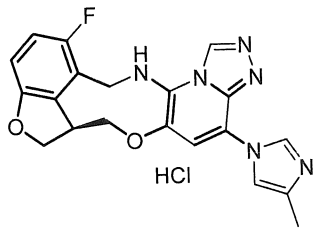
Bước 1: tert-butyl (S)-12-flo-4-(4-metyl-1H-imidazol-1-yl)-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat



Bình nón được nạp bằng tert-butyl (S)-4-brom-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (ví dụ 16; 0,12 g, 244 umol, 1,00 eq), 4-metyl-1H-imidazol (30,1 mg, 366 umol, 1,5 eq) và K_3PO_4 (104 mg, 488 umol, 2,00 eq) ở 15°C và được sục bằng N_2. Bình nón khác được nạp bằng $Pd_2(dba)_3$ (11,2 mg, 12,2 umol, 0,05 eq) và ditert-butyl-[2,3,4,5-tetrametyl-6-(2,4,6-triisopropylphenyl)phenyl]phosphan (11,7 mg, 24,4 umol, 0,100 eq), toluen (2 mL) và dioxan (0,4 mL) ở 15°C, sau đó được sục bằng khí nitơ và được gia nhiệt ở 120°C trong 0,05 hr. Sau đó, nó được làm lạnh đến 15°C. Hỗn hợp thu được (theo mỗi chất xúc tác) được bổ sung vào hỗn hợp thứ nhất bằng xylanh. Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở 120°C trong 10 h. LC-MS thể hiện là tert-butyl (S)-4-brom-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4] oxazonin-14(8H)-carboxylat đã được sử dụng hoàn toàn và khối lượng mong muốn được phát hiện. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (SiO_2, etyl axetat/Metanol=10/1) để tạo ra tert-butyl (S)-12-flo-4-(4-metyl-1H-imidazol-1-yl)-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (40 mg) và (S)-12-flo-4-(4-

metyl-1H-imidazol-1-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido [3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin (15 mg). Chúng được xác nhận bằng LCMS, tương ứng. Tert-butyl (S)-12-flo-4-(4-metyl-1H-imidazol-1-yl)-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (0,04 g, 81,22 umol, hiệu suất 33%) thu được dưới dạng chất rắn màu nâu và được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo. (S)-12-flo-4-(4-metyl-1H-imidazol-1-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin được tinh chế thêm bằng HPLC điều chế (các điều kiện axit formic) (cột: Luna C18 100*30 5u; pha động: [nước (0,2% FA)-ACN]; B %: 10%-25%,12 phút) để tạo ra (S)-12-flo-4-(4-metyl-1H-imidazol-1-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin tinh khiết (3,20 mg, 7,15 umol, hiệu suất 2%, độ tinh khiết 97,974%, muối format) dưới dạng chất rắn màu vàng, mà được kết hợp với mẻ khác (de-Boc của tert-butyl (S)-12-flo-4-(4-metyl-1H-imidazol-1-yl)-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat).

Bước 2: (S)-12-flo-4-(4-metyl-1H-imidazol-1-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin hydroclorua

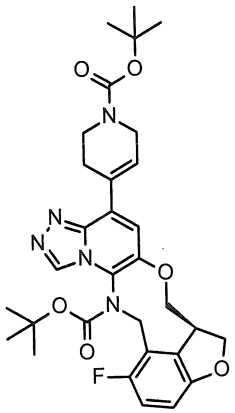


Dung dịch chứa tert-butyl (S)-12-flo-4-(4-metyl-1H-imidazol-1-yl)-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (0,030 g, 60,9 umol, 1,00 eq) trong DCM (1 mL) được bổ sung TFA (1,54 g, 13,5 mmol, 1,00 mL, 222 eq) ở 15°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 15°C trong 1 giờ. LC-MS thể hiện là tert-butyl (S)-12-flo-4-(4-metyl-1H-imidazol-1-yl)-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat đã được sử dụng hoàn toàn và một đỉnh chính có khối lượng mong muốn được phát hiện. Hỗn hợp phản ứng được thổi đến khô bằng dòng khí nitơ. Cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế (các điều kiện axit formic) (cột: Luna C18 100*30 5u; pha động: [nước (0,225% FA)-ACN]; B %: 1%-30%, 12 phút). Phân đoạn này được

kết hợp với mẻ ((S)-12-flo-4-(4-metyl-1H-imidazol-1-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin từ bước trước, 3,2 mg dưới dạng muối format) và được làm đông khô cùng nhau. Sau đó một giọt dung dịch nước HCl 6N được bổ sung vào và được làm đông khô lại. (S)-12-flo-4-(4-metyl-1H-imidazol-1-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin (11,5 mg, 26,5 umol, độ tinh khiết 98,8%, HCl) thu được dưới dạng chất rắn màu vàng. ^{1}H NMR CD_3OD 400 MHz, δ=ppm 9,82 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 6,93 (t, J=9,48 Hz, 1H), 6,69 (dd, J=8,68, 3,79 Hz, 1H), 5,20 (br d, J=14,79 Hz, 1H), 5,02 (br d, J=14,18 Hz, 1H), 4,80 (br s, 1H), 4,64 (t, J=9,41 Hz, 1H), 4,34 (br dd, J=9,66, 2,81 Hz, 1H), 4,11 (br s, 1H), 4,06-3,93 (m, 1H), 2,49 (s, 3H). LCMS (ESI+): m/z 393,2 (M+H).

Ví dụ 34: muối mesylat của metyl (S)-4-(12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-4-yl)piperidin-1-carboxylat

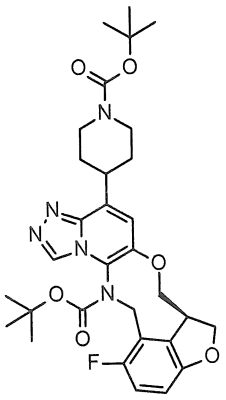
Bước 1: tert-butyl (S)-4-(1-(tert-butoxycacbonyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat



Dioxan (2,00 mL) và nước (0,400 mL) được bổ sung vào hỗn hợp chứa tert-butyl (R)-4-brom-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (ví dụ 16; 0,204 mmol, 100 mg), tert-butyl 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-carboxylat (0,305 mmol, 94,4 mg), $Pd(dppf)Cl_2$ (0,0204 mmol, 14,9 mg), và $NaHCO_3$ (0,611 mmol, 51,3 mg) dưới N_2. Hỗn hợp này được khuấy ở 90°C trong 2 h. Hỗn hợp này được lọc qua đệm silica. Bánh lọc được rửa bằng EtOAc (3×5 mL), và

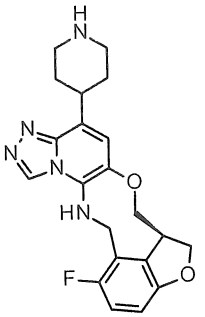
dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký silica gel (hộp đạn 4 g) rửa giải bằng MeOH trong DCM (0-10%) để tạo ra tert-butyl (S)-4-(1-(tert-butoxycacbonyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (102 mg, 84%). ES+$[M]^+$: 593,48; LC-MS (A05); t_R=2,49 phút.

Bước 2: tert-butyl (S)-4-(1-(tert-butoxycacbonyl)piperidin-4-yl)-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat



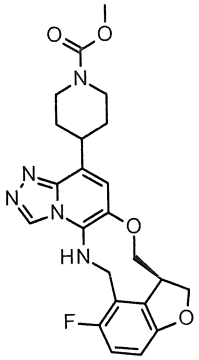
Dung dịch chứa tert-butyl (S)-4-(1-(tert-butoxycacbonyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (172 µmol, 102 mg) trong MeOH (10,0 mL) được bổ sung vào bình nón được nạp bằng Pd/C (34,4 µmol, 36,6 mg, 10,0%) dưới khí quyển nitơ ở nhiệt độ phòng. Bình nón được hút chân không và được sục bằng khí H_2 3 lần. Hỗn hợp này được khuấy ở rt trong 20 h. Hỗn hợp này được lọc qua Celite, và bánh lọc được rửa bằng MeOH (3×8 mL). Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm, và cặn được tinh chế bằng sắc ký silica gel (hộp đạn 4 g) rửa giải bằng MeOH trong DCM (0-15%) để tạo ra tert-butyl (S)-4-(1-(tert-butoxycacbonyl)piperidin-4-yl)-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat dưới dạng chất rắn (81,2 mg, 79%). m/z (ES+) $[M]^+$: 596,32, LC-MS, (A05) t_R=2,52 phút.

Bước 3: (S)-12-flo-4-(piperidin-4-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin



TFA (2,73 mmol, 0,209 mL) được bổ sung vào dung dịch chứa tert-butyl (S)-4-(1-(tert-butoxycacbonyl)piperidin-4-yl)-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo [4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (136 µmol, 81,2 mg) trong DCM (2,00 mL) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 8,5 h. Hỗn hợp này được cô đặc dưới áp suất giảm và được sử dụng như vậy trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. m/z (ES+) $[M]^+$: 395,54; LC-MS (A05), t_R=1,69 phút.

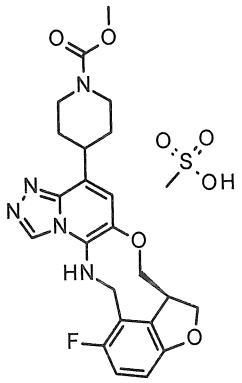
Bước 5: metyl (S)-4-(12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo [4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-4-yl)piperidin-1-carboxylat



Metyl cloroformat (150 µmol, 14,2 mg, 11,6 µL) được bổ sung từng giọt vào dung dịch chứa (S)-12-flo-4-(piperidin-4-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo [4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin (136 µmol, 53,9 mg) và trietylamin (818 µmol, 82,8 mg, 114 µL) trong DCM (2,00 mL) ở 0°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 0°C trong 2 h. Hỗn hợp này được cô đặc dưới áp suất giảm, và cặn được tinh chế bằng HPLC (Gemini C18 30×100 mm AmBiCarb/ACN 36-56%) để tạo ra metyl (S)-4-(12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b] benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-4-yl)piperidin-1-carboxylat dưới dạng chất rắn (30,5 mg, 49%). ^{1}H NMR DMSO 500 MHz, δ 9,32 (s, 1H), 7,14 (t, J=6,4 Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,92 (dd, J=10,2, 8,8 Hz, 1H), 6,66 (dd, J=8,6, 3,8 Hz, 1H), 4,82 (dd, J=14,9, 5,9

Hz, 1H), 4,68 (dd, J=15,0, 6,9 Hz, 1H), 4,51 (t, J=9,4 Hz, 1H), 4,44 (d, J=6,4 Hz, 1H), 4,20 (dd, J=9,6, 3,3 Hz, 1H), 4,15-4,03 (m, 2H), 4,02-3,91 (m, 1H), 3,78 (t, J=11,5 Hz, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,22-3,09 (m, 1H), 2,91 (brs, 2H), 1,89 (t, J=13,7 Hz, 2H), 1,76-1,60 (m, 2H). m/z (ES+) $[M]^+$: 453,25; LC-MS (A05); t_R=2,17 phút.

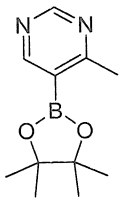
Bước 6: Muối mesylat của metyl (S)-4-(12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-4-yl)piperidin-1-carboxylat



$MeSO_3H$ (0,0529 mmol, 3,44 µL) được bổ sung vào huyền phù được khuấy chứa metyl (S)-4-(12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-4-yl)piperidin-1-carboxylat (0,0529 mmol, 24,0 mg) trong MeCN (1,00 mL) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 h. Dung dịch được cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất ở tiêu đề dưới dạng chất rắn (26,3 mg, 90%). ^{1}H NMR DMSO 500 MHz, δ 9,59 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 6,96 (dd, J=10,2, 8,8 Hz, 1H), 6,70 (dd, J=8,6, 3,8 Hz, 1H), 4,89 (dd, J=14,9, 5,3 Hz, 1H), 4,75 (dd, J=14,9, 6,8 Hz, 1H), 4,61-4,56 (m, 1H), 4,54 (t, J=9,5 Hz, 1H), 4,23 (dd, J=9,7, 3,5 Hz, 1H), 4,13 (s, 2H), 4,01 (ddd, J=13,6, 8,5, 3,9 Hz, 1H), 3,82 (t, J=11,4 Hz, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,08 (tt, J=12,0, 3,2 Hz, 1H), 2,89 (s, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,81 (t, J=13,4 Hz, 2H), 1,76-1,50 (m, 2H). m/z (ES+) $[M\text{-}MsOH]^+$: 453,52; LC-MS (A05) t_R=2,04 phút.

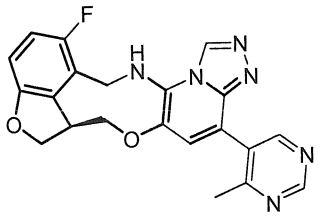
Ví dụ 35: (S)-12-flo-4-(4-metylpyrimidin-5-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin

Bước 1: 4-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrimidin



Dung dịch chứa 5-brom-4-metylpyrimidin (700 mg, 4,05 mmol, 1,00 eq), 4,4,5,5-tetrametyl-2-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,3,2-dioxaborolan (1,34 g, 5,26 mmol, 1,3 eq) trong dioxan (10 mL) được bổ sung KOAc (794 mg, 8,09 mmol, 2,00 eq) $Pd(dppf)Cl_2$ (296 mg, 405 umol, 0,100 eq) ở 25°C, sau đó hỗn hợp này được khuấy ở 80°C dưới nitơ trong 12 h. LCMS thể hiện phản ứng đã hoàn toàn, nguyên liệu khởi đầu đã được sử dụng hết, MS mục tiêu mong muốn được phát hiện. Hỗn hợp này được cô đặc, sau đó được hòa tan với EtOAc (15 mL), được lọc, dịch lọc được cô đặc. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, ete dầu hỏa/etyl axetat=1/0 đến 0/1 và sau đó etyl axetat/MeOH=1/0 đến 0/1). 4-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrimidin (0,800 g, 3,64 mmol, hiệu suất 89%) thu được dưới dạng dầu màu vàng. ^1H NMR $CDCl_3$ 400 MHz, δ=ppm 9,08 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 2,71 (s, 3H), 1,36 (s, 12H).

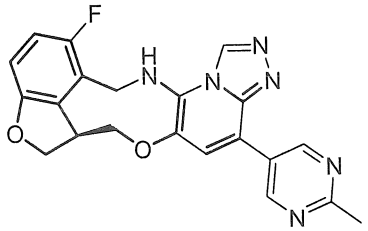
Bước 2: (S)-12-flo-4-(4-metylpyrimidin-5-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin



Dung dịch chứa 4-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrimidin (56,3 mg, 256 umol, 2,00 eq), (S)-4-brom-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin (50,0 mg, 128 umol, 1,00 eq) trong dioxan (5 mL), nước (0,5 mL) được bổ sung $NaHCO_3$ (53,7 mg, 639. umol, 24,9 uL, 5,00 eq), $Pd(dppf)Cl_2$ (9,35 mg, 12,8 umol, 0,100 eq) trong 25°C, sau đó hỗn hợp này được khuấy ở 80°C trong 6 h. LCMS thể hiện phản ứng đã hoàn toàn, nguyên liệu khởi đầu đã được sử dụng hết, khối lượng mục tiêu mong muốn được phát hiện. Hỗn hợp này được cô đặc dưới áp suất giảm, được hòa tan trong etyl axetat (20 mL), sau đó được lọc, dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra sản phẩm thô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC điều chế (cột: Luna C18 100*30 5u;

pha động: [nước (0,225% FA)-ACN]; B %: 20%-50%, 12 phút). (S)-12-flo-4-(4-metylpyrimidin-5-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin (19,8 mg, 48,2 umol, hiệu suất 37%, độ tinh khiết 98,5%) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR DMSO-d_6 400 MHz, δ=ppm 9,46 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 7,69-7,62 (m, 1H), 7,48 (s, 1H), 6,98 (br t, J=9,4 Hz, 1H), 6,71 (br dd, J=8,4, 3,5 Hz, 1H), 4,98-4,89 (m, 1H), 4,86-4,74 (m, 1H), 4,54 (br d, J=9,5 Hz, 1H), 4,52-4,45 (m, 1H), 4,22 (br dd, J=9,4, 3,4 Hz, 1H), 4,05 (br d, J=3,5 Hz, 1H), 3,95-3,83 (m, 1H), 2,41 (s, 3H). LCMS (ESI+): m/z 405,1 (M+H).

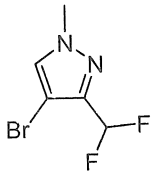
Ví dụ 36: (S)-12-flo-4-(2-metylpyrimidin-5-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin



Dung dịch đã khuấy chứa 2-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrimidin (45,0 mg, 205 umol, 2,00 eq), (S)-4-brom-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin (40,0 mg, 102 umol, 1,00 eq) và $NaHCO_3$ (43,0 mg, 511 umol, 19,9 uL, 5,00 eq) trong dioxan (3,00 mL) và nước (0,60 mL) được bổ sung $Pd(dppf)Cl_2$ (7,48 mg, 10,2 umol, 0,100 eq) ở 15°C dưới N_2. Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở 90°C trong 2 h. Hỗn hợp này được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế trung tính. (S)-12-flo-4-(2-metylpyrimidin-5-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin (8,20 mg, 19,5 umol, hiệu suất 19%, độ tinh khiết 96,0%) thu được dưới dạng chất rắn màu vàng. ^{1}H NMR DMSO-d_6 400 MHz, δ=ppm 9,48 (s, 3H), 7,93 (s, 1H), 7,73 (br s, 1H), 6,96 (t, J=9,3 Hz, 1H), 6,69 (dd, J=8,6, 3,9 Hz, 1H), 4,97-4,87 (m, 1H), 4,83 (br s, 1H), 4,54 (br t, J=9,2 Hz, 2H), 4,23 (dd, J=9,6, 3,2 Hz, 1H), 4,03 (br d, J=9,0 Hz, 1H), 3,99-3,90 (m, 1H), 2,66 (s, 3H). LCMS (ESI+): m/z 405,1 (M+H).

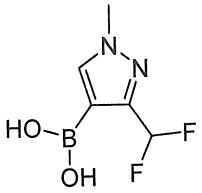
Ví dụ 37: (S)-4-(3-(diflometyl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin

Bước 1: 4-brom-3-(diflometyl)-1-metyl-1H-pyrazol



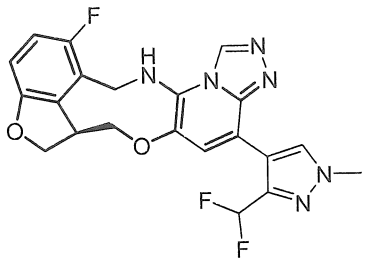
Phản ứng được thiết lập thành hai mẻ riêng. Dung dịch chứa 4-brom-1-metyl-1H-pyrazol-3-carbaldehyt (450 mg, 2,38 mmol, 1,00 eq) trong DCM (8 mL) được bổ sung DAST (2,30 g, 14,3 mmol, 1,89 mL, 6 eq) ở 0°C, sau đó hỗn hợp này được khuấy ở 20°C trong 5 h dưới khí quyển nitơ. LCMS chỉ ra rằng sự chuyển hóa đã hoàn toàn. Các mẻ được kết hợp, dung dịch nước $NaHCO_3$ (5%, 6 mL) được bổ sung từng giọt dung dịch phản ứng trong điều kiện làm mát bằng bể đá để điều chỉnh độ pH đến 7-8, sau đó hỗn hợp được chiết bằng EtOAc (10 mL*3), các lớp hữu cơ được làm khô qua Na_2SO_4 và được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, ete dầu hỏa/etyl axetat=1/0 đến 3/1; ete dầu hỏa/etyl axetat=3/1, R_f=0,4). 4-brom-3-(diflometyl)-1-metyl-1H-pyrazol (830 mg, 3,93 mmol, hiệu suất 82%) thu được dưới dạng dầu màu nâu nhạt.

Bước 2: Axit (3-(diflometyl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)boronic



Dung dịch chứa 4-brom-3-(diflometyl)-1-metyl-1H-pyrazol (400 mg, 1,90 mmol, 1,00 eq) trong THF (10 mL) được bổ sung *n*-BuLi (2,5 M, 910 uL, 1,2 eq) ở -78°C, hỗn hợp này được khuấy ở -78°C trong 0,5 giờ, sau đó triisopropyl borat (1,07 g, 5,69 mmol, 1,31 mL, 3,00 eq) được bổ sung vào hỗn hợp ở -78°C, hỗn hợp này được khuấy ở -78°C trong 1,5 h. LCMS thể hiện là 4-brom-3-(diflometyl)-1-metyl-1H-pyrazol đã được sử dụng hoàn toàn và khối lượng mong muốn được phát hiện. Nước (10 mL) được bổ sung vào hỗn hợp, sau đó hỗn hợp được cô đặc. Cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế (cột: Xbridge 150*30 mm*10 um; pha động: [nước (0,1% TFA)-ACN]; B %: 1%-20%, 10 phút). Axit (3-(diflometyl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)boronic (110 mg, 625 umol, hiệu suất 32%) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng.

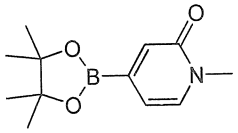
Bước 3: (S)-4-(3-(diflometyl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin



Dung dịch chứa (S)-4-brom-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo [4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin (60,0 mg, 153,4 umol, 1,00 eq) trong dioxan (1 mL), nước (0,1 mL) được bổ sung axit (3-(diflometyl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)boronic (67,5 mg, 383 umol, 2,5 eq), $Pd(dppf)Cl_2$ (11,2 mg, 15,3 umol, 0,100 eq) và $NaHCO_3$ (64,4 mg, 767 umol, 29,8 uL, 5,00 eq) ở 20°C, hỗn hợp này được khuấy ở 80°C trong 12 h dưới N_2. LC-MS thể hiện là (S)-4-brom-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin đã được sử dụng hoàn toàn và khối lượng mong muốn được phát hiện. Phản ứng được lọc, dịch lọc được cô đặc. Cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế (cột: Luna C18 100*30 5u; pha động: [nước (0,2% FA)-ACN]; B %: 35%-45%, 12 phút). (S)-4-(3-(diflometyl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6] pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin (25,0 mg, 56,0 umol, hiệu suất 36%, độ tinh khiết 99,1%) thu được dưới dạng chất rắn màu vàng. ^{1}H NMR DMSO-d_6 400 MHz, δ=ppm 9,43 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,47 (br t, J=6,4 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,24 (t, J=54,0 Hz, 1H), 6,99-6,91 (m, 1H), 6,69 (dd, J=8,6, 3,9 Hz, 1H), 4,93-4,73 (m, 2H), 4,57-4,42 (m, 2H), 4,24 (dd, J=9,5, 3,3 Hz, 1H), 4,04 (br s, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,89-3,80 (m, 1H). ^{1}H NMR $CDCl_3$ 400 MHz, δ=ppm 8,77 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 7,47 (br t, J=6,4 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 6,92-6,82 (m, 1H), 6,85 (t, J=54,0 Hz, 1H), 6,67 (dd, J=8,6, 3,9 Hz, 1H), 5,13-5,05 (m, 1H), 4,88-4,80 (m, 1H), 4,70-4,60 (m, 2H), 4,30 (dd, J=9,5, 3,3 Hz, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,97-3,80 (m, 2H). LCMS (ESI+): m/z 443,1 (M+H).

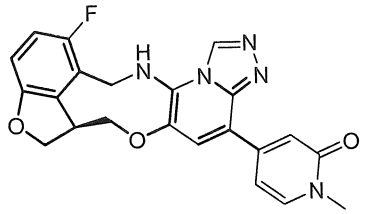
Ví dụ 38: (S)-4-((S)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6] pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-4-yl)-1-metylpiperidin-2-on và (R)-4-((S)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro [4,3-fg][1,4]oxazonin-4-yl)-1-metylpiperidin-2-on

Bước 1: 1-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2(1H)-on



Dung dịch chứa 4-brom-1-metylpyridin-2(1H)-on (950 mg, 5,05 mmol, 1,00 eq) trong dioxan (50 mL) được bổ sung KOAc (1,49 g, 15,2 mmol, 3,00 eq), 4,4,4′,4′,5,5,5′,5′-octametyl-2,2′-bi(1,3,2-dioxaborolan) (1,80 g, 7,07 mmol, 1,4 eq) và $Pd(dppf)Cl_2$.DCM (413 mg, 505 umol, 0,100 eq). Hỗn hợp này được khuấy ở 110°C trong 2 giờ dưới khí quyển nitơ. LCMS thể hiện là nguyên liệu khởi đầu đã được sử dụng hoàn toàn và MS mong muốn được phát hiện. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra cặn. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, etyl axetat:Metanol=0:1 đến 1:0). 1-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2(1H)-on (650 mg, thô) thu được dưới dạng dầu màu vàng. ^1H NMR $CDCl_3$ 400 MHz, δ=ppm 7,27-7,21 (m, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,40 (d, J=6,6 Hz, 1H), 3,53 (s, 3H), 1,31 (s, 12H).

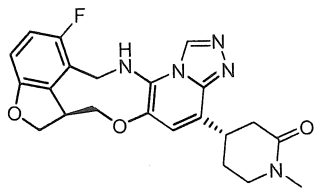
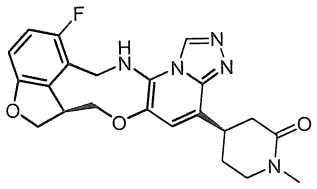
Bước 2: (S)-4-(12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6] pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-4-yl)-1-metylpyridin-2(1H)-on



Dung dịch chứa 1-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2(1H)-on (397 mg, 1,69 mmol, 2,2 eq) trong dioxan (10 mL) và nước (2 mL) được bổ sung $NaHCO_3$ (193 mg, 2,30 mmol, 89,5 uL, 3,00 eq), (S)-4-brom-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin (Ví dụ 17; 300 mg, 767 umol, 1,00 eq) và $Pd(dppf)Cl_2$ (56,1 mg, 76,7 umol, 0,100 eq) dưới khí quyển nitơ. Hỗn hợp này được khuấy ở 80°C trong 8 giờ. LCMS thể hiện là nguyên liệu khởi đầu đã được sử dụng hoàn toàn và MS mong muốn được phát hiện. Hỗn hợp phản ứng được lọc và bánh lọc được rửa bằng MeOH (20 mL). Bánh lọc được làm khô dưới áp suất giảm để tạo ra sản phẩm thô. Sản phẩm thô được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. (S)-4-(12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-4-yl)-1-metylpyridin-2(1H)-on (280 mg, thô) thu được dưới dạng chất rắn màu xanh lá cây. ^1H

NMR DMSO-d_6 400 MHz, δ=ppm 9,39 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 4,89 (s, 2H), 4,51 (s, 2H), 4,04-3,90 (m, 2H), 4,04-3,89 (m, 3H), 3,32 (s, 3H).

Bước 3: (S)-4-((S)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6] pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-4-yl)-1-metylpiperidin-2-on và (R)-4-((S)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-4-yl)-1-metylpiperidin-2-on


và


Dung dịch chứa (S)-4-(12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo [4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-4-yl)-1-metylpyridin-2(1H)-on (190 mg, 453 umol, 1,00 eq) trong MeOH (20 mL) được bổ sung AcOH (10,5 g, 175 mmol, 10,0 mL, 386 eq) và 10% Pd/C (200 mg, độ tinh khiết 50% ở 20°C). Hỗn hợp này được khuấy ở 50°C trong 5 giờ dưới khí quyển H_2 (15 Psi). LCMS thể hiện là hầu hết nguyên liệu khởi đầu đã được sử dụng hết và MS mong muốn được phát hiện. Hỗn hợp phản ứng được lọc và dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra cặn. Cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế (các điều kiện axit formic) để tạo ra 4-((S)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4] oxazonin-4-yl)-1-metylpiperidin-2-on (120 mg). Chất đồng phân không đối quang được tách bằng SFC bất đối xứng. Các điều kiện cột: Waters Prep 80Q SFC; Chiralpak AD, 250*30 mm i.d. 10u; pha động A cho CO_2; pha động B cho MeOH (0,1% NH_3H_2O)-CH_3CN (2:1); Gradien, B %=50%; Tốc độ dòng, 80 g/phút; 40°C.; 100 bar.

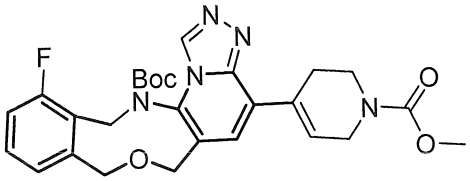
(S)-4-((S)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-4-yl)-1-metylpiperidin-2-on (54,4 mg, 126,6 umol, hiệu suất 27%, độ tinh khiết 98,6%) (Rt=1,71 phút) thu được dưới dạng chất rắn màu vàng. ^{1}H NMR DMSO-d_6 400 MHz, δ=ppm 9,35 (s, 1H), 7,22 (t, J=6,2 Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,93 (t, J=9,5 Hz, 1H), 6,68 (dd, J=8,6, 3,7 Hz, 1H), 4,87-4,80 (m, 1H), 4,75-4,67 (m, 1H), 4,52 (t, J=9,4 Hz, 1H), 4,44 (d, J=6,4 Hz, 1H), 4,21 (dd, J=9,6, 3,1 Hz,

1H), 4,04-3,95 (m, 1H), 3,84-3,76 (m, 1H), 3,49-3,39 (m, 2H), 3,32-3,25 (m, 1H), 2,86 (s, 3H), 2,60 (d, J=8,3 Hz, 2H), 2,16-2,06 (m, 2H). LCMS (ESI+): m/z 424,2 (M+H).

(R)-4-((S)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-4-yl)-1-metylpiperidin-2-on (41,6 mg, 93,64 umol, hiệu suất 20%, độ tinh khiết 95,254%) (Rt=2,44 phút) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR ET15715-773-P2B2 DMSO-d_6 400 MHz, δ=ppm 9,36 (s, 1H), 7,23 (t, J=6,1 Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,93 (t, J=9,5 Hz, 1H), 6,67 (dd, J=8,6, 3,7 Hz, 1H), 4,84 (dd, J=15,0, 5,7 Hz, 1H), 4,73-4,65 (m, 1H), 4,52 (t, J=9,4 Hz, 1H), 4,46 (d, J=5,6 Hz, 1H), 4,23 (dd, J=9,5, 2,8 Hz, 1H), 3,98 (br s, 1H), 3,85-3,77 (m, 1H), 3,43 (dd, J=10,4, 5,5 Hz, 2H), 3,32-3,28 (m, 1H), 2,86 (s, 3H), 2,60-2,56 (m, 2H), 2,18-2,10 (m, 2H). LCMS (ESI+): m/z 424,2 (M+H).

Ví dụ 39: muối metansulfonyl của metyl 4-(12-flo-6,8,13,14-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-c]benzo[g][1,5]oxazonin-4-yl)piperidin-1-carboxylat

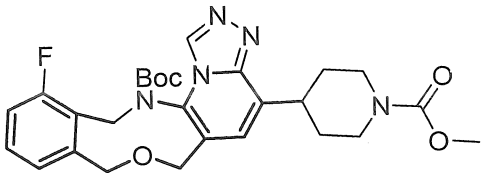
Bước 1: tert-butyl 12-flo-4-(1-(metoxycacbonyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-8,13-dihydro-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-c]benzo[g][1,5]oxazonin-14(6H)-carboxylat



1,4-Dioxan (3,00 mL) và nước (0,600 mL) được bổ sung vào hỗn hợp chứa tert-butyl 4-brom-12-flo-8,13-dihydro-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-c]benzo[g][1,5]oxazonin-14(6H)-carboxylat (từ ví dụ 24; 99,0 mg, 0,214 mmol), metyl 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-carboxylat (68,5 mg, 0,256 mmol), Pd(dppf)Cl_2 (15,6 mg, 0,0214 mmol), và $NaHCO_3$ (53,9 mg, 0,641 mmol) dưới nitơ. Hỗn hợp này được gia nhiệt đến 90°C trong 2,5 h. Sau khi làm lạnh đến 23°C, hỗn hợp được lọc qua nút silica mà sau đó được rửa bằng EtOAc và 10% MeOH trong DCM. Các dịch lọc kết hợp được cô đặc dưới áp suất giảm. Sản phẩm được tinh chế bằng sắc ký silica gel (hộp đạn 12 g) rửa giải bằng DCM và MeOH (0-10%) để tạo ra tert-butyl 12-flo-4-(1-(metoxycacbonyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-8,13-dihydro-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-c]benzo[g][1,5]oxazonin-14(6H)-carboxylat dưới

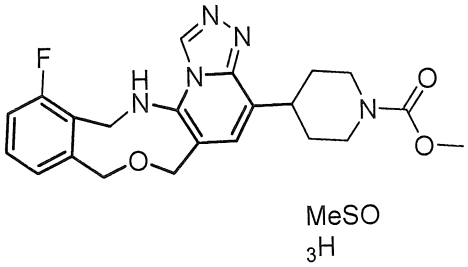
dạng chất rắn (107 mg, 77%). Phức NMR (đồng phân quay). m/z (ES+), $[M+H]^+$: 524,2. HPLC (A05) t_R=2,37 phút.

Bước 2: tert-butyl 12-flo-4-(1-(metoxycacbonyl)piperidin-4-yl)-8,13-dihydro-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-c]benzo[g][1,5]oxazonin-14(6H)-carboxylat



Dung dịch chứa tert-butyl 12-flo-4-(1-(metoxycacbonyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-8,13-dihydro-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-c]benzo[g][1,5]oxazonin-14(6H)-carboxylat (102 mg, 156 µmol) trong MeOH (12,0 mL) được bổ sung ở 23°C vào bình nón được nạp bằng 10% Pd/C (65,9 mg, 0,0619 mmol) dưới khí quyển nitơ. Bình nón được hút chân không và được sục bằng khí H_2 3 lần. Hỗn hợp này được khuấy ở 23°C trong 1,5 h và được lọc qua Celite rửa bằng MeOH. Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Sản phẩm được tinh chế bằng sắc ký silica gel (12 g) rửa giải bằng DCM và MeOH (0-10%) để tạo ra tert-butyl 12-flo-4-(1-(metoxycacbonyl)piperidin-4-yl)-8,13-dihydro-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-c]benzo[g][1,5]oxazonin-14(6H)-carboxylat dưới dạng chất rắn (69,0 mg, 84%). NMR phức (đồng phân quay). m/z (ES+) $[M+H]^+$: 526,2. HPLC (A05) t_R=2,33 phút.

Bước 3: metyl 4-(12-flo-6,8,13,14-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-c]benzo[g][1,5]oxazonin-4-yl)piperidin-1-carboxylat mesylat



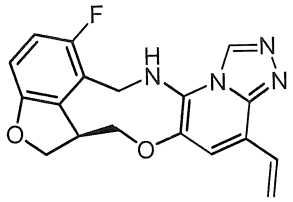
MeSO$_3$H

Dung dịch chứa tert-butyl 12-flo-4-(1-(metoxycacbonyl)piperidin-4-yl)-8,13-dihydro-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-c]benzo[g][1,5]oxazonin-14(6H)-carboxylat (69,0 mg, 0,131 mmol) trong HFIP (4,00 mL) được gia nhiệt đến 100°C trong 12 h. Sau khi làm lạnh đến 23°C, hỗn hợp này được cô đặc dưới áp suất giảm. Sản phẩm được tinh chế bằng sắc ký silica gel (hộp đạn 12 g) rửa giải bằng DCM và MeOH (0-10%) để tạo ra bazơ tự do của hợp chất ở tiêu đề dưới dạng chất rắn (48,0 mg; 86%). ^1H

NMR (500 MHz, MeOD) δ 9,39 (s, 1H), 7,29 (td, J=7,9, 5,7 Hz, 1H), 7,16 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,03 (t, J=9,0 Hz, 1H), 4,73 (s, 2H), 4,68 (s, 2H), 4,52 (s, 2H), 4,26 (d, J=10,7 Hz, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,29-3,24 (m, 1H), 3,08-2,92 (m, 2H), 1,99 (d, J=12,9 Hz, 2H), 1,70 (qd, J=12,6, 4,1 Hz, 2H). Hợp chất này được chuyển hóa thành muối metansulfonyl bằng cách bổ sung $MeSO_3H$ (3,36 µL, 51,7 mmol) vào dung dịch chứa bazơ tự do (22,0 mg, 0,0517 mmol) trong MeCN (2,00 mL). Hỗn hợp này được khuấy ở 23°C trong 1 h. Hỗn hợp này được cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất ở tiêu đề dưới dạng chất rắn (24,0 mg, 89%). ^1H NMR MeOD 500 MHz, δ 9,74 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,37 (td, J=8,0, 5,7 Hz, 1H), 7,20-7,04 (m, 2H), 4,94 (s, 2H), 4,93 (s, 2H), 4,61 (s, 2H), 4,31 (d, J=12,2 Hz, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,19-3,07 (m, 1H), 3,06-2,94 (m, 2H), 2,70 (s, 3H), 1,93 (d, J=13,1 Hz, 2H), 1,74 (qd, J=12,4, 4,1 Hz, 2H). m/z (ES+), $[M+H]^+$: 426,5. HPLC (A05) t_R=2,15 phút.

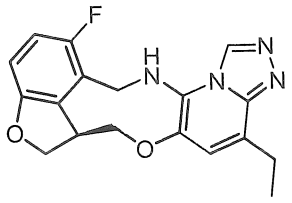
Ví dụ 40: (S)-4-etyl-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6] pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin

Bước 1: (S)-12-flo-4-vinyl-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6] pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin



Dung dịch chứa (S)-4-brom-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo [4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin (100 mg, 255,63 umol, 1,00 eq), 4,4,5,5-tetrametyl-2-vinyl-1,3,2-dioxaborolan (78,7 mg, 511 umol, 86,7 uL, 2,00 eq) và $NaHCO_3$ (107 mg, 1,28 mmol, 49,7 uL, 5,00 eq) trong dioxan (2 mL) và nước (0,2 mL) được bổ sung $Pd(dppf)Cl_2$ (18,70 mg, 25,56 umol, 0,100 eq) ở 25°C. Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở 80°C dưới nitơ trong 2,5 h. Hỗn hợp này được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (SiO_2, EtOAc:MeOH=20:1). (S)-12-flo-4-vinyl-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4] oxazonin (100 mg, thô) thu được dưới dạng chất rắn màu vàng.

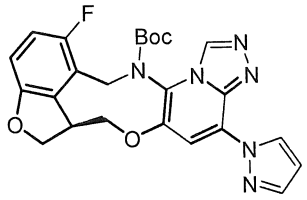
Bước 2: (S)-4-etyl-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6] pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin



Dung dịch chứa (S)-12-flo-4-vinyl-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo [4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin (90,0 mg, 266 umol, 1,00 eq) trong MeOH (4 mL) được bổ sung 10% Pd/C (90,0 mg, độ tinh khiết 50%) ở 25°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 40°C dưới H_2 (15 psi) trong 1 giờ. Hỗn hợp này được lọc và dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế axit (cột: Luna C18 100*30 5u; pha động: [nước (0,225% FA)-ACN]; B%: 10%-50%,12 phút). (S)-4-etyl-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b] benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin (11,7 mg, 32,9 umol, hiệu suất 12%, độ tinh khiết 95,6%) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR $CDCl_3$ 400 MHz, δ=ppm 8,68 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,80-6,72 (m, 1H), 6,56 (dd, J=8,6, 3,9 Hz, 1H), 4,92 (br dd, J=14,5, 7,4 Hz, 1H), 4,70 (br dd, J=14,5, 5,7 Hz, 1H), 4,58-4,45 (m, 3H), 4,17 (dd, J=9,6, 2,6 Hz, 1H), 3,86-3,71 (m, 2H), 2,97-2,82 (m, 2H), 1,27 (t, J=7,5 Hz, 3H). LCMS (ESI+): m/z 341,1 (M+H).

Ví dụ 41: (S)-12-flo-4-(1H-pyrazol-1-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4] triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin

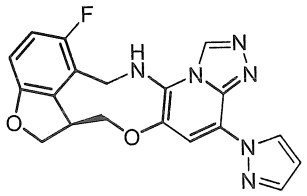
Bước 1: tert-butyl (S)-12-flo-4-(1H-pyrazol-1-yl)-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4] triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat



Bình nón được nạp bằng tert-butyl (S)-4-brom-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (0,120 g, 244 umol, 1,00 eq), 1H-pyrazol (24,9 mg, 366 umol, 1,5 eq) và K_3PO_4 (104 mg, 488 umol, 2,00 eq) ở 15°C và được sục bằng N_2. Bình nón khác được nạp bằng $Pd_2(dba)_3$ (11,2 mg, 12,2 umol, 0,0500 eq) và ditert-butyl-[2,3,4,5-tetrametyl-6-(2,4,6-triisopropylphenyl)phenyl]phosphan (11,7 mg, 24,4 umol, 0,100 eq), toluen (2,00 mL) và dioxan (0,400 mL) được bổ sung vào ở 15°C, sau đó được sục bằng khí

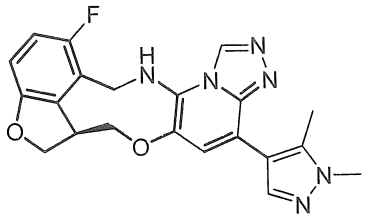
nitơ và được gia nhiệt ở 120°C trong 0,05 giờ, sau đó nó được làm lạnh xuống 15°C. Hỗn hợp thu được (theo chất xúc tác) được bổ sung vào hỗn hợp thứ nhất bằng xylanh. Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở 120°C trong 10 h. LC-MS chỉ ra sự chuyển hóa đã hoàn toàn. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (SiO_2, ete dầu hỏa/etyl axetat=1/1). Tert-butyl (S)-12-flo-4-(1H-pyrazol-1-yl)-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (0,070 g, 146 umol, hiệu suất 59%) thu được dưới dạng chất rắn màu nâu.

Bước 2: (S)-12-flo-4-(1H-pyrazol-1-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4] triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin



Hỗn hợp của tert-butyl (S)-12-flo-4-(1H-pyrazol-1-yl)-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (0,0700 g, 146 umol, 1,00 eq) trong HFIP (2 mL) được khuấy ở 80°C trong 12 h dưới khí quyển nitơ. LC-MS chỉ ra sự chuyển hóa đã hoàn toàn. Hỗn hợp phản ứng được thổi đến khô bằng dòng khí nitơ. Cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế (các điều kiện axit formic). (S)-12-flo-4-(1H-pyrazol-1-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin (15,3 mg, 34,9 umol, hiệu suất 23%, độ tinh khiết 96,8%, muối format) thu được dưới dạng chất rắn màu vàng. ^{1}H NMR DMSO-*d6* 400 MHz, δ=ppm 9,52 (s, 1H), 9,05 (d, J=1,96 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,50 (br t, J=6,11 Hz, 1H), 6,94 (br t, J=9,54 Hz, 1H), 6,67 (dd, J=8,56, 3,67 Hz, 1H), 6,56 (d, J=1,96 Hz, 1H), 4,95-4,83 (m, 1H), 4,82-4,71 (m, 1H), 4,58-4,45 (m, 2H), 4,23 (br dd, J=9,41, 3,06 Hz, 1H), 4,04 (br s, 1H), 3,92-3,81 (m, 1H). LCMS (ESI+): m/z 379,1 (M+H).

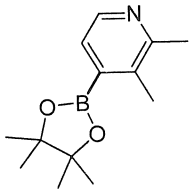
Ví dụ 42: (S)-4-(1,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin



Hỗn hợp của (S)-4-brom-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo [4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin (100 mg, 256 umol, 1,00 eq) và 1,5-dimetyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (85,2 mg, 383 umol, 1,5 eq) trong EtOH (3,5 mL) và nước (0,5 mL) được bổ sung KOAc (50,2 mg, 511 umol, 2,00 eq), 4-ditert-butylphosphanyl-N,N-dimetyl-anilin; diclopaladi (18,1 mg, 25,6 umol, 18,1 uL, 0,100 eq) trong một phần ở 25°C dưới N_2. Hỗn hợp này được khuấy ở 80°C trong 16 h dưới N_2. LC-MS thể hiện là không còn (S)-4-brom-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin. Một số đỉnh mới được thể hiện trên LC-MS và MS mong muốn được phát hiện. Hỗn hợp phản ứng được lọc và dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế (cột: Waters Xbridge 150*25 5u; pha động: [nước (10 mM NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 10%-40%, 10 phút). (S)-4-(1,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin (13,21 mg, 32,13 umol, hiệu suất 12%, độ tinh khiết 98,9%) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR DMSO-d_6 400 MHz, δ=ppm 9,37 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,27 (t, J=6,3 Hz, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,01-6,89 (m, 1H), 6,68 (dd, J=8,7, 3,9 Hz, 1H), 4,92-4,82 (m, 1H), 4,79-4,69 (m, 1H), 4,58-4,41 (m, 2H), 4,21 (dd, J=9,6, 3,2 Hz, 1H), 4,11-3,96 (m, 1H), 3,92-3,83 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,37 (s, 3H). LCMS (ESI+): m/z 407,1 (M+H).

Ví dụ 43: (S)-4-(2,3-dimetylpyridin-4-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin

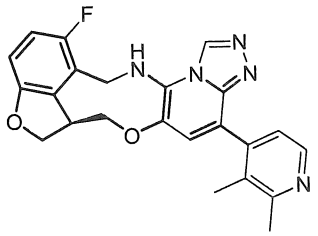
Bước 1: 2,3-dimetyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin



Hỗn hợp của 4-brom-2,3-dimetylpyridin (0,81 g, 4,35 mmol, 1,00 eq), KOAc (855 mg, 8,71 mmol, 2,00 eq) và 4,4,4′,4′,5,5,5′,5′-octametyl-2,2′-bi(1,3,2-

dioxaborolan) (2,21 g, 8,71 mmol, 2,00 eq) trong dioxan (20 mL) được bổ sung $Pd(dppf)Cl_2$ (320 mg, 437 umol, 0,100 eq) trong một phần ở 18°C dưới N_2. Hỗn hợp này được khuấy ở 110°C trong 15 h. Hỗn hợp này được làm bay hơi để thu được sản phẩm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, ete dầu hỏa/etyl axetat=1/0 đến 0/1, ete dầu hỏa/etyl axetat=0:1, R_f=0,06). 2,3-dimetyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin (400 mg, 1,72 mmol, hiệu suất 39%) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng.

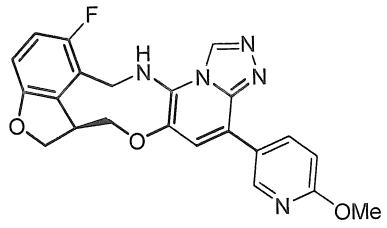
Bước 2: (S)-4-(2,3-dimetylpyridin-4-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin



Hỗn hợp của (S)-4-brom-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo [4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin (50 mg, 127,81 umol, 1,00 eq), $NaHCO_3$ (53,7 mg, 639 umol, 24,9 uL, 5,00 eq) và 2,3-dimetyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin (89,4 mg, 383,4 umol, 3,00 eq) trong dioxan (5 mL) và nước (0,5 mL) được bổ sung $Pd(dppf)Cl_2$ (9,35 mg, 12,8 umol, 0,100 eq) trong một phần ở 15°C dưới N_2. Hỗn hợp này được khuấy ở 80°C trong 2 h. LCMS thể hiện là nguyên liệu khởi đầu đã được sử dụng hoàn toàn. Hỗn hợp này được làm bay hơi để thu được sản phẩm thô. Cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế (điều kiện trung tính: cột: Nano-micro Kromasil C18 100*30 mm 5 um; pha động: [nước (10 mM NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 35%-52%, 10 phút). (S)-4-(2,3-dimetylpyridin-4-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin (25,7 mg, 61,2 umol, hiệu suất 47%, độ tinh khiết 99,4%) thu được dưới dạng chất rắn màu vàng. ^1H NMR DMSO-d_6 400 MHz, δ=ppm 9,42 (s, 1H), 8,28 (d, J=5,1 Hz, 1H), 7,54 (br t, J=6,2 Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,20 (d, J=5,0 Hz, 1H), 7,00-6,92 (m, 1H), 6,70 (dd, J=8,6, 3,9 Hz, 1H), 4,96-4,87 (m, 1H), 4,84-4,74 (m, 1H), 4,54 (t, J=9,4 Hz, 1H), 4,46 (br d, J=5,9 Hz, 1H), 4,20 (dd, J=9,5, 3,5 Hz, 1H), 4,09-3,99 (m, 1H), 3,90-3,80 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,07 (s, 3H). ^1H NMR CD_3OD 400 MHz, δ=ppm 9,71 (s, 1H), 8,65 (d, J=6,1 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,96 (d, J=6,1 Hz, 1H), 6,99-6,88 (m, 1H), 6,69 (dd, J=8,7, 3,8 Hz, 1H), 5,23 (br d, J=14,8 Hz, 1H), 5,02 (br d, J=14,9 Hz, 1H), 4,78 (br s, 1H), 4,63

(t, J=9,5 Hz, 1H), 4,32 (dd, J=9,7, 3,2 Hz, 1H), 4,10 (br d, J=9,5 Hz, 1H), 4,02-3,92 (m, 1H), 2,87 (s, 3H), 2,36 (s, 3H). LCMS (ESI+): m/z 418,2 (M+H).

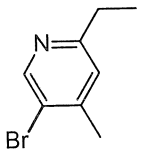
Ví dụ 44: (S)-12-flo-4-(6-metoxypyridin-3-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin



Dung dịch chứa (S)-4-brom-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin (50,0 mg, 128 umol, 1,00 eq), 2-metoxy-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin (90,1 mg, 383 umol, 3,00 eq) trong dioxan (3 mL) và nước (0,3 mL) được bổ sung Na_2CO_3 (27,1 mg, 256 umol, 2,00 eq) và $Pd(PPh_3)_4$ (14,77 mg, 12,78 umol, 0,100 eq) ở 25°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 90°C trong 12 h. LC-MS thể hiện là không còn (S)-4-brom-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin. Một số đỉnh mới được thể hiện trên LC-MS và MS mong muốn được phát hiện. Hỗn hợp phản ứng được lọc và dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế (cột: Waters Xbridge 150*25 5u; pha động: [nước (10 mM NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 20%-50%, 10 phút). (S)-12-flo-4-(6-metoxypyridin-3-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin (19,10 mg, 44,33 umol, hiệu suất 34%, độ tinh khiết 97,4%) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR DMSO-d_6 400 MHz, δ=ppm 9,44 (s, 1H), 8,98 (d, J=2,4 Hz, 1H), 8,48 (dd, J=8,7, 2,5 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,50 (br t, J=6,3 Hz, 1H), 6,99-6,87 (m, 2H), 6,68 (dd, J=8,6, 3,7 Hz, 1H), 4,94-4,84 (m, 1H), 4,83-4,72 (m, 1H), 4,58-4,46 (m, 2H), 4,21 (dd, J=9,7, 3,3 Hz, 1H), 4,10-3,98 (m, 1H), 3,94 (br d, J=11,0 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H). LCMS (ESI+): m/z 420,2 (M+H).

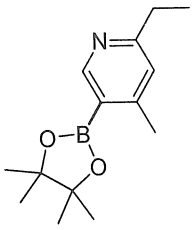
Ví dụ 45: (S)-4-(6-etyl-4-metylpyridin-3-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin

Bước 1: 5-brom-2-etyl-4-metylpyridin



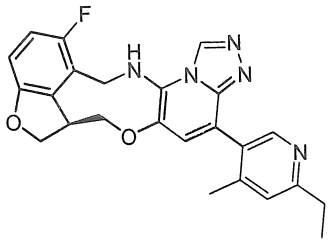
Dung dịch đã khuấy chứa 2,5-dibrom-4-metylpyridin (2,00 g, 7,97 mmol, 1,00 eq.) và $ZnEt_2$ (1 M, 4,78 mL, 0,6 eq.) trong THF (15,0 mL) được bổ sung $Pd(PPh_3)_4$ (92,1 mg, 79,7 umol, 0,01 eq.) ở 0°C dưới N_2. Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở 70°C trong 1 giờ. Hỗn hợp này được bổ sung vào dung dịch nước bão hòa $NaHCO_3$ (30 mL) và sau đó hỗn hợp được chiết bằng EtOAc (20 mL*3) và các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô qua Na_2SO_4 và sau đó được cô đặc dưới áp suất giảm. Hỗn hợp này được tinh chế bằng MPLC (SiO_2, PE/EtOAc=1/0 đến 5/1). 5-brom-2-etyl-4-metylpyridin (720 mg, 3,60 mmol, hiệu suất 45%) thu được dưới dạng dầu không màu. ^1H NMR $CDCl_3$ 400 MHz, δ=ppm 8,54 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 2,75 (q, J=7,5 Hz, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,29 (t, J=7,6 Hz, 3H).

Bước 2: 2-etyl-4-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin



Dung dịch đã khuấy chứa 5-brom-2-etyl-4-metylpyridin (290 mg, 1,45 mmol, 1,00 eq.), 4,4,5,5-tetrametyl-2-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,3,2-dioxaborolan (1,47 g, 5,80 mmol, 4,00 eq.) và KOAc (285 mg, 2,90 mmol, 2,00 eq) trong dioxan (15,00 mL) được bổ sung $Pd(dppf)Cl_2$.DCM (237 mg, 290 umol, 0,20 eq) ở 15°C dưới N_2. Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở 80°C trong 8 h. LCMS thể hiện là 5-brom-2-etyl-4-metylpyridin đã được sử dụng hết và khối lượng mong muốn được phát hiện. Hỗn hợp này được cô đặc dưới áp suất giảm. Hỗn hợp này được tinh chế bằng MPLC (SiO_2, PE/EtOAc=1/1 đến EtOAc/MeOH=1/1). 2-etyl-4-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin (200 mg, 809 umol, hiệu suất 55%) thu được dưới dạng dầu màu nâu. ^1H NMR $CDCl_3$ 400 MHz, δ=ppm 8,76 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 2,78 (q, J=7,6 Hz, 2H), 2,50 (s, 3H), 1,27-1,25 (m, 15H).

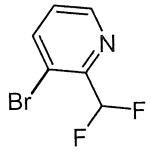
Bước 3: (S)-4-(6-etyl-4-metylpyridin-3-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin



Dung dịch đã khuấy chứa 2-etyl-4-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin (126 mg, 511 umol, 4,00 eq), (S)-4-brom-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin (50,0 mg, 128 umol, 1,00 eq) và $NaHCO_3$ (53,7 mg, 639 umol, 24,9 uL, 5,00 eq) trong dioxan (4,00 mL) và nước (0,80 mL) được bổ sung $Pd(dppf)Cl_2$ (9,35 mg, 12,8 umol, 0,100 eq) ở 15°C dưới N_2. Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở 90°C trong 5 h. Hỗn hợp này được cô đặc dưới áp suất giảm. Hỗn hợp này được tinh chế bằng HPLC điều chế trung tính. (S)-4-(6-etyl-4-metylpyridin-3-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin (21,7 mg, 49,4 umol, hiệu suất 38%, độ tinh khiết 98,1%) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR DMSO-d_6 400 MHz, δ=ppm 9,42 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,49 (br t, J=6,4 Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,02-6,92 (m, 1H), 6,71 (dd, J=8,6, 3,9 Hz, 1H), 4,96-4,86 (m, 1H), 4,83-4,75 (m, 1H), 4,55 (t, J=9,3 Hz, 1H), 4,47 (br d, J=6,6 Hz, 1H), 4,21 (dd, J=9,4, 3,3 Hz, 1H), 4,05 (br s, 1H), 3,91-3,82 (m, 1H), 2,76 (q, J=7,5 Hz, 2H), 2,17 (s, 3H), 1,26 (t, J=7,6 Hz, 3H). LCMS (ESI+): m/z 432,1 (M+H).

Ví dụ 46: (S)-4-(2-(diflometyl)pyridin-3-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin

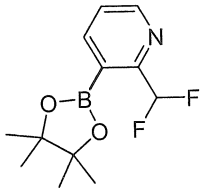
Bước 1: 3-brom-2-(diflometyl)pyridin



Dung dịch chứa 3-brompicolinaldehyt (1,00 g, 5,38 mmol, 1,00 eq) trong DCM (20 mL) được bổ sung DAST (1,73 g, 10,8 mmol, 1,42 mL, 2,00 eq) ở 0°C dưới khí quyển nitơ. Hỗn hợp này được khuấy ở 0°C trong 2 h. LC-MS thể hiện 3-brompicolinaldehyt đã được sử dụng hoàn toàn và một đỉnh chính có khối lượng mong muốn được phát hiện. Hỗn hợp phản ứng được dập tắt bằng cách bổ sung nước (20 mL), và sau đó được pha loãng với EtOAc (20 mL) và được chiết bằng EtOAc (20 mL*3).

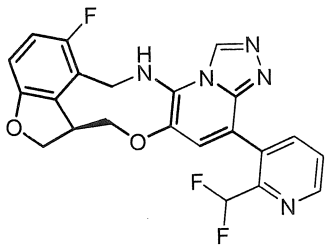
Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước bão hòa NaCl (30 mL), được làm khô qua Na_2SO_4, được lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, ete dầu hỏa:etyl axetat=1:0 đến 0:1; ete dầu hỏa:etyl axetat=5:1, R_f=0,4). 3-brom-2-(diflometyl)pyridin (480 mg, 2,31 mmol, hiệu suất 42%) thu được dưới dạng dầu màu vàng.

Bước 2: 2-(diflometyl)-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin



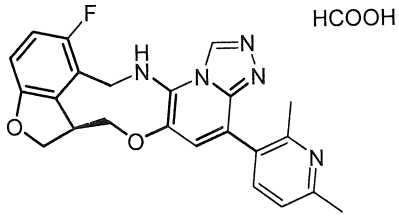
Dung dịch chứa 3-brom-2-(diflometyl)pyridin (480 mg, 2,31 mmol, 1,00 eq) trong dioxan (6 mL) được bổ sung 4,4,4′,4′,5,5,5′,5′-octametyl-2,2′-bi(1,3,2-dioxaborolan) (762 mg, 3,00 mmol, 1,3 eq), KOAc (453 mg, 4,62 mmol, 2,00 eq) và $Pd(dppf)Cl_2$ (169 mg, 231 umol, 0,100 eq) ở 25°C dưới khí quyển nitơ. Hỗn hợp này được khuấy ở 80°C trong 12 h. LC-MS chỉ ra sự có mặt của nguyên liệu khởi đầu còn lại. Hỗn hợp được bổ sung 4,4,4′,4′,5,5,5′,5′-octametyl-2,2′-bi(1,3,2-dioxaborolan) (586,00 mg, 2,31 mmol, 1,00 eq), KOAc (452,96 mg, 4,62 mmol, 2,00 eq) và $Pd(dppf)Cl_2$ (169 mg, 231 umol, 0,100 eq) ở 25°C dưới khí quyển nitơ. Hỗn hợp này được khuấy ở 80°C trong 2 h. LC-MS chỉ ra sự chuyển hóa hoàn toàn. Hỗn hợp này được cô đặc trong chân không. Cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (SiO_2, ete dầu hỏa:etyl axetat=1:1, R_f=0,5). 2-(diflometyl)-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin (500 mg, thô) thu được dưới dạng chất rắn màu vàng. ^1H NMR $CDCl_3$ 400 MHz, δ=ppm 8,78 (br d, J=3,2 Hz, 1H), 8,17 (br d, J=7,6 Hz, 1H), 7,43-7,37 (m, 1H), 7,26 (t, J=53,2 Hz, 1H), 1,37 (s, 12H).

Bước 3: (S)-4-(2-(diflometyl)pyridin-3-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin



Dung dịch chứa 2-(diflometyl)-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin (156 mg, 614 umol, 4,00 eq) trong dioxan (4,5 mL) và nước (0,5 mL) được bổ sung (S)-4-brom-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido [3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin (60,0 mg, 153 umol, 1,00 eq), $NaHCO_3$ (64,4 mg, 767 umol, 29,8 uL, 5,00 eq) và $Pd(dppf)Cl_2$ (11,2 mg, 15,3 umol, 0,100 eq) ở 25°C dưới khí quyển nitơ. Hỗn hợp này được khuấy ở 80°C trong 5 h. LC-MS thể hiện 2-(diflometyl)-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin đã được sử dụng hoàn toàn và một đỉnh chính có khối lượng mong muốn được phát hiện. Hỗn hợp phản ứng được lọc và dịch lọc được làm khô trong chân không cao. Cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế (điều kiện trung tính: cột: Waters Xbridge 150*25 5u; pha động: [nước (10 mM NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 25%-35%, 10 phút). (S)-4-(2-(diflometyl)pyridin-3-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro [4,3-fg][1,4]oxazonin (7,64 mg, 17,2 umol, hiệu suất 11%, độ tinh khiết 98,7%) thu được dưới dạng chất rắn màu vàng. ^1H NMR DMSO-d_6 400 MHz, δ=ppm 9,45 (s, 1H), 8,74 (dd, J=4,6, 1,3 Hz, 1H), 8,05 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,66 (dd, J=7,9, 4,4 Hz, 2H), 7,32 (s, 1H), 6,98 (t, J=10,0 Hz, 1H), 6,90 (t, J=53,6 Hz, 1H), 6,71 (dd, J=8,8, 4,0 Hz, 1H), 4,97-4,89 (m, 1H), 4,86-4,74 (m, 1H), 4,58-4,43 (m, 2H), 4,21 (dd, J=9,5, 3,5 Hz, 1H), 4,04 (br s, 1H), 3,93-3,83 (m, 1H). LCMS (ESI+): m/z 440,1 (M+H).

Ví dụ 47: (S)-4-(2,6-dimetylpyridin-3-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin format

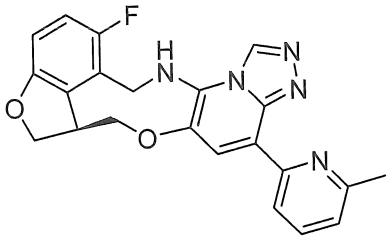


Dung dịch chứa (S)-4-brom-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo [4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin (100 mg, 256 umol, 1,00 eq) và 2,6-dimetyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin (89,4 mg, 383 umol, 1,50 eq) trong nước (0,30 mL) và EtOH (2,10 mL) được bổ sung 4-ditert-butylphosphanyl-N,N-dimetyl-anilin diclopaladi (18,1 mg, 25,6 umol, 18,1 uL, 0,100 eq) và KOAc (50,2 mg, 511 umol, 2,00 eq) ở 20°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 80°C trong 12 h. Hỗn hợp này được lọc và dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được

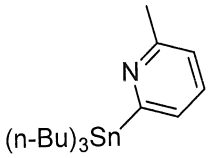
tinh chế bằng HPLC điều chế (các điều kiện axit formic). (S)-4-(2,6-dimetylpyridin-3-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro [4,3-fg][1,4]oxazonin (4,00 mg, 8,48 umol, hiệu suất 3%, độ tinh khiết 98,3%, muối format) thu được dưới dạng chất rắn màu vàng. ^{1}H NMR DMSO-d_6 400 MHz, δ=ppm 9,33 (s, 1H), 7,70 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,24 (d, J=7,8 Hz, 1H), 6,95-6,82 (m, 1H), 6,65 (dd, J=8,6, 3,9 Hz, 1H), 5,08 (d, J=14,8 Hz, 1H), 4,86 (s, 1H), 4,59 (br t, J=9,4 Hz, 2H), 4,29 (dd, J=9,6, 3,1 Hz, 1H), 4,11-3,97 (m, 1H), 3,95-3,81 (m, 1H), 2,58 (s, 3H), 2,38 (s, 3H). LCMS (ESI+): m/z 418,2 (M+H).

Ví dụ 48: (S)-12-flo-4-(6-metylpyridin-2-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin format

HCOOH



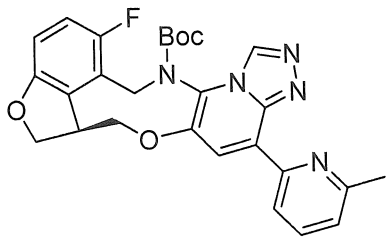
Bước 1: tert-butyl (S)-12-flo-4-(6-metylpyridin-2-yl)-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat



Dung dịch chứa 2-brom-6-metylpyridin (500 mg, 2,91 mmol, 331 uL, 1,00 eq) trong THF (20 mL) được bổ sung n-BuLi (2,5 M, 1,74 mL, 1,5 eq) ở -70°C, hỗn hợp này được khuấy ở -70°C trong 0,5 giờ, sau đó tributyl(clo)stannane (3,78 g, 11,6 mmol, 3,13 mL, 4,00 eq) được bổ sung vào hỗn hợp ở -70°C, sau đó hỗn hợp này được khuấy ở 20°C trong 12 h. TLC (ete dầu hỏa/etyl axetat=5/1 R_f=0,5) và LCMS thể hiện nguyên liệu khởi đầu đã được sử dụng hoàn toàn. Cặn được rót vào nước (10 mL) và được khuấy trong 5 phút. Pha nước được chiết bằng etyl axetat (10 mL*2). Pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (10 mL), được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, ete dầu hỏa/etyl axetat=1/0 đến 1/1). Tert-butyl (S)-12-flo-4-(6-metylpyridin-2-yl)-7a,13-dihydro-7H-

[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (1,00 g, 2,62 mmol, hiệu suất 90%) thu được dưới dạng dầu màu vàng. 1H NMR $CDCl_3$ 400 MHz δ=ppm 7,36 (t, J=7,5 Hz, 1H), 7,21-7,15 (m, 1H), 6,96 (d, J=7,7 Hz, 1H), 2,54 (s, 3H), 1,70-1,51 (m, 12H), 1,43-1,22 (m, 6H), 0,95-0,87 (td, J=16,9, 7,4 Hz, 9H).

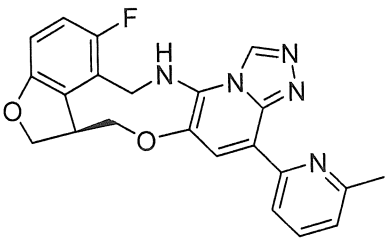
Bước 2: tert-butyl (S)-12-flo-4-(6-metylpyridin-2-yl)-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4] triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat



Dung dịch chứa tert-butyl (S)-4-brom-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4] triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (150 mg, 305 umol, 1,00 eq) trong dioxan (10 mL) được bổ sung tert-butyl (S)-12-flo-4-(6-metylpyridin-2-yl)-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro [4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (467 mg, 1,22 mmol, 4,00 eq), CuI (23,3 mg, 122 umol, 0,4 eq), LiCl (25,9 mg, 611 umol, 12,5 uL, 2,00 eq) và $Pd(PPh_3)_4$ (35,3 mg, 30,5 umol, 0,100 eq) ở 20°C dưới khí quyển nitơ. Hỗn hợp này được khuấy ở 80°C trong 12 h dưới khí quyển nitơ. Hỗn hợp này được làm bay hơi để thu được sản phẩm thô. Cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (SiO_2, ete dầu hỏa:etyl axetat=1:2). (S)-12-flo-4-(6-metylpyridin-2-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin (120 mg, 238 umol, hiệu suất 78%) thu được dưới dạng chất rắn màu vàng.

Bước 3: (S)-12-flo-4-(6-metylpyridin-2-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin

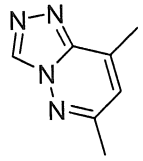
HCOOH



Hỗn hợp của tert-butyl (S)-12-flo-4-(6-metylpyridin-2-yl)-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (110 mg, 218,46 umol, 1,00 eq) trong DCM (10 mL) được bổ sung TFA (5,08 g, 44,6 mmol, 3,30 mL, 204 eq) trong một phần ở 18°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 18°C trong 1,5 h. Hỗn hợp này được làm bay hơi để thu được sản phẩm thô. Huyền phù được lọc, dịch lọc được cô đặc và được tinh chế bằng HPLC điều chế axit (các điều kiện axit formic; cột: Welch Xtimate C18 150*40 mm*10 um; pha động: [nước (0,225% FA)-ACN]; B%: 10%-50%,12 phút). Phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc dưới áp suất giảm để loại bỏ phần lớn MeCN ở 30°C và pha nước được làm đông khô. (S)-12-flo-4-(6-metylpyridin-2-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido [3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin (54,7 mg, 120 umol, hiệu suất 54%, độ tinh khiết 98,3%, muối format) thu được dưới dạng chất rắn màu cam. 1H NMR DMSO-d_6 400 MHz δ=ppm 12,74 (br s, 1H), 9,48 (s, 1H), 8,82 (d, J=7,9 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,82-7,72 (m, 2H), 7,16 (d, J=7,6 Hz, 1H), 6,99-6,91 (m, 1H), 6,68 (dd, J=8,6, 3,8 Hz, 1H), 4,97-4,88 (m, 1H), 4,86-4,77 (m, 1H), 4,52 (br t, J=9,4 Hz, 2H), 4,27 (br dd, J=9,4, 3,1 Hz, 1H), 4,05 (br s, 1H), 3,95-3,84 (m, 1H), 2,54 (s, 3H). LCMS (ESI+): m/z 404,2 (M+H).

Ví dụ 49: (S)-4-(4,6-dimetylpyridazin-3-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin

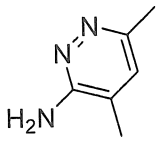
Bước 1: 6,8-dimetyl-[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin



Hỗn hợp của 6,8-dimetyl-[1,2,4]triazolo[4,3 b]pyridazin (5,95 g, 59,5 mmol, 6,11 mL, 1,00 eq) và 1,2,4-triazol-4-amin (5,00 g, 59,5 mmol, 1,00 eq) trong toluen (30 mL) được bổ sung TsOH.nước (56,6 mg, 297 umol, 0,005 eq) trong một phần ở 18°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 120°C trong 16 h. TLC (etyl axetat/Metanol=5/1 R_f=0,5) thể hiện là nguyên liệu khởi đầu đã được sử dụng hoàn toàn. Hỗn hợp này được làm bay hơi dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm thô. Cặn được tinh chế bằng cách kết tinh lại từ EtOH/TBME (50 mL, v/v=1/5) để tạo ra sản phẩm tinh khiết. 6,8-Dimetyl-[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin (6,60 g, 44,5 mmol, hiệu suất 74%) thu được dưới dạng

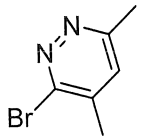
chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR DMSO-d_6 400 MHz δ=ppm 9,52 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,53 (br s, 3H)

Bước 2: 4,6-dimetylpyridazin-3-amin



Hỗn hợp của 6,8-dimetyl-[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin (6,60 g, 44,5 mmol, 1,00 eq) trong MeCN (60 mL) được bổ sung 2-brom-1-phenyletan-1-on (8,87 g, 44,5 mmol, 1,00 eq) trong một phần ở 18°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 85°C trong 6 h. Phần lớn dung môi được loại bỏ bằng cách làm bay hơi và nước (27 mL) được bổ sung vào cặn sau đó bổ sung NaOH (3,00 g, 75,0 mmol, 1,68 eq) trong một phần ở 18°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 100°C trong 16 h. LCMS chỉ ra sự tạo thành sản phẩm mong muốn. Huyền phù được lọc qua miếng Celite và bánh lọc được rửa bằng nước (40 mL*2) ở 50°C. Dịch lọc được làm lạnh đến 18°C và kết tủa thu được được lọc ra. Bánh lọc được rửa bằng 30 mL nước và được làm khô trong chân không để tạo ra sản phẩm. 4,6-Dimetylpyridazin-3-amin (2,00 g, 16,2 mmol, hiệu suất 36%) thu được dưới dạng chất rắn màu vàng. ^{1}H NMR DMSO-d_6 400 MHz δ=ppm 6,99 (s, 1H), 5,91 (br s, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,03 (s, 3H).

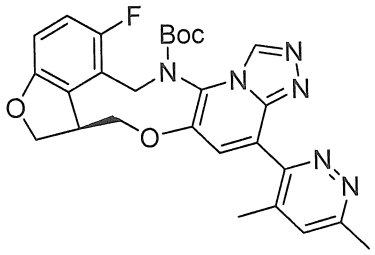
Bước 3: 3-brom-4,6-dimetylpyridazin



Hỗn hợp của 4,6-dimetylpyridazin-3-amin (1,80 g, 14,6 mmol, 1,00 eq) trong HBr (26,8 g, 159 mmol, 18,0 mL, độ tinh khiết 48%, 10,9 eq) được bổ sung $NaNO_2$ (1,02 g, 14,8 mmol, 1,01 eq) trong nước (8 mL) trong một phần ở 0°C. Sau đó hỗn hợp được bổ sung CuBr (2,94 g, 20,5 mmol, 623 uL, 1,40 eq) trong HBr (26,8 g, 159 mmol, 18,0 mL, độ tinh khiết 48%, 10,9 eq) trong một phần ở 0°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 100°C trong 5 h. Lớp pha nước được kiềm hóa bằng dung dịch nước NaOH (10%) đến độ pH=10. Pha nước được chiết bằng etyl axetat (10 mL*2). Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (10 mL*2), được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc, và được cô đặc trong chân không. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, ete dầu hỏa/etyl axetat=1/0 đến 1/1). Tert-butyl (S)-4-(4,6-dimetylpyridazin-3-yl)-12-flo-7a,13-dihydro-

7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (1,20 g, 6,40 mmol, hiệu suất 43%) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR DMSO-d_6 400 MHz δ=ppm 7,57 (s, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,32 (s, 3H).

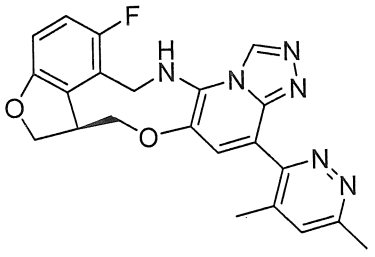
Bước 4: tert-butyl (S)-4-(4,6-dimetylpyridazin-3-yl)-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat



Dung dịch chứa tert-butyl (S)-12-flo-4-(tributylstannyl)-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (100 mg, 143 umol, 1,00 eq) trong dioxan (5 mL) được bổ sung 3-brom-4,6-dimetylpyridazin (66,7 mg, 356 umol, 1,06 uL, 2,50 eq), CuI (10,9 mg, 57,0 umol, 0,400 eq), LiCl (12,1 mg, 285 umol, 5,84 uL, 2,00 eq) và $Pd(PPh_3)_4$ (16,5 mg, 14,3 umol, 0,100 eq) ở 20°C dưới khí quyển nitơ. Hỗn hợp này được khuấy ở 80°C trong 12 h dưới khí quyển nitơ. Hỗn hợp này được làm bay hơi dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm. Cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (SiO_2, EtOAc:MeOH=10:1). Tert-butyl (S)-4-(4,6-dimetylpyridazin-3-yl)-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6] pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (50 mg, 96,42 umol, hiệu suất 67%) thu được dưới dạng chất rắn màu vàng.

Bước 5: (S)-4-(4,6-dimetylpyridazin-3-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin format

HCOOH

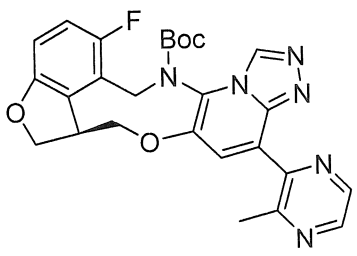


Hỗn hợp của tert-butyl (S)-4-(4,6-dimetylpyridazin-3-yl)-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-

carboxylat (60,0 mg, 116 umol, 1,00 eq) trong DCM (10 mL) được bổ sung TFA (2,69 g, 23,6 mmol, 1,75 mL, 204 eq) trong một phần ở 18°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 18°C trong 1,5 h. LCMS thể hiện còn lại 0% tert-butyl (S)-4-(4,6-dimetylpyridazin-3-yl)-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat. Một số đỉnh mới được thể hiện trên LCMS và 74% sản phẩm với khối lượng mong muốn được phát hiện. Hỗn hợp này được kết hợp với mẻ khác (từ 50 mg tert-butyl (S)-4-(4,6-dimetylpyridazin-3-yl)-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat) và được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được hòa tan trong DMSO (2 mL) và được lọc để loại bỏ nguyên liệu không tan. Dịch lọc được tinh chế bằng HPLC điều chế axit (các điều kiện axit formic; cột: Welch Xtimate C18 150*40 mm*10 um; pha động: [nước (0,225% FA)-ACN]; B %: 1%-40%, 12 phút). Phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc dưới áp suất giảm để loại bỏ phần lớn MeCN ở 30°C và pha nước được làm đông khô. (S)-4-(4,6-Dimetylpyridazin-3-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin (19,5 mg, 40,7 umol, độ tinh khiết 96,96%, muối format) thu được dưới dạng chất rắn màu vàng. ^{1}H NMR DMSO-d_6 400 MHz δ=ppm 9,46 (br s, 1H), 7,67 (br s, 1H), 7,52 (br s, 1H), 7,47 (s, 1H), 6,97 (t, J=9,5 Hz, 1H), 6,70 (dd, J=8,6, 3,8 Hz, 1H), 4,97-4,88 (m, 1H), 4,86-4,76 (m, 1H), 4,59-4,46 (m, 2H), 4,23 (dd, J=9,7, 3,3 Hz, 1H), 4,06 (br s, 1H), 3,92-3,80 (m, 1H), 2,63 (s, 3H), 2,18 (s, 3H). LCMS (ESI+): m/z 419,1 (M+H).

Ví dụ 50: (S)-12-flo-4-(3-metylpyrazin-2-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin

Bước 1: tert-butyl (S)-12-flo-4-(3-metylpyrazin-2-yl)-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat

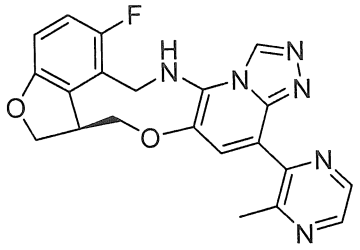


Hỗn hợp của tert-butyl (S)-12-flo-4-(tributylstannyl)-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-

carboxylat (150 mg, 214 umol, 1,00 eq), 2-brom-3-metylpyrazin (44,4 mg, 257 umol, 1,20 eq), CuI (16,3 mg, 85,5 umol, 0,400 eq), LiCl (18,1 mg, 428 umol, 8,76 uL, 2,00 eq) và $Pd(PPh_3)_4$ (24,7 mg, 21,4 umol, 0,100 eq) trong dioxan (4,00 mL) được khử khí và được sục bằng khí nitơ 3 lần ở 20°C, và sau đó hỗn hợp này được khuấy ở 80°C trong 2,5 h dưới khí quyển nitơ. LCMS thể hiện phản ứng đã hoàn toàn và khối lượng mong muốn được phát hiện. Hỗn hợp này được lọc và dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (SiO_2, ete dầu hỏa:etyl axetat=0:1). Tert-butyl (S)-12-flo-4-(3-metylpyrazin-2-yl)-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido [3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (90,00 mg, thô) thu được dưới dạng chất rắn màu vàng.

Bước 2: (S)-12-flo-4-(3-metylpyrazin-2-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4] triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin format

HCOOH

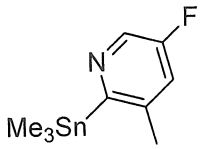


Dung dịch chứa tert-butyl (S)-12-flo-4-(tributylstannyl)-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (90,0 mg, 178 umol, 1,00 eq) trong DCM (1,50 mL) được bổ sung TFA (770 mg, 6,75 mmol, 0,500 mL, 37,9 eq) ở 20°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 20°C trong 1 giờ. Hỗn hợp này được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được kết hợp với mẻ khác (12 mg đích cuối cùng với độ tinh khiết 96,3%). Hỗn hợp này được hòa tan trong DMSO (3 mL). Huyền phù được lọc, dịch lọc được cô đặc và được tinh chế bằng HPLC điều chế axit (các điều kiện axit formic). Phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc dưới áp suất giảm để loại bỏ phần lớn MeCN ở 30°C và pha nước được làm đông khô. (S)-12-flo-4-(3-metylpyrazin-2-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin (30,0 mg, 65,7 umol, hiệu suất 36%, độ tinh khiết 98,6%, muối format) thu được dưới dạng chất rắn màu vàng. ^{1}H NMR DMSO-d_6 400 MHz δ=ppm 9,44 (s, 1H), 8,62-8,45 (m, 2H), 7,69 (br t, J=6,2 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H),

7,04-6,87 (m, 1H), 6,68 (dd, J=8,6, 3,7 Hz, 1H), 4,96-4,86 (m, 1H), 4,84-4,73 (m, 1H), 4,57-4,40 (m, 2H), 4,20 (dd, J=9,5, 3,5 Hz, 1H), 4,03 (br s, 1H), 3,88-3,75 (m, 1H), 2,40 (s, 3H). LCMS (ESI+): m/z 405,1 (M+H).

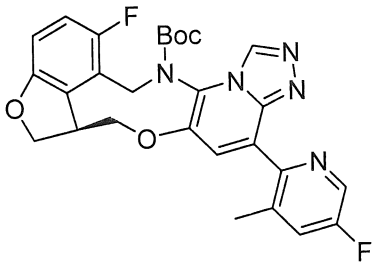
Ví dụ 51: (S)-12-flo-4-(5-flo-3-metylpyridin-2-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin

Bước 1: 5-flo-3-metyl-2-(trimetylstannyl)pyridin



2-brom-5-flo-3-metylpyridin (200 mg, 1,05 mmol, 1,00 eq), trimetyl(trimetylstannyl)stannane (690 mg, 2,11 mmol, 437 uL, 2,00 eq) và $Pd(PPh_3)_4$ (122 mg, 105 umol, 0,100 eq) được lấy vào ống vi sóng trong dioxan (10 mL) ở 18°C dưới N_2. Ống đóng kín được gia nhiệt ở 110°C trong 3 h trong vi sóng. LCMS thể hiện phản ứng đã hoàn toàn. Huyền phù được lọc qua miếng Celite và bánh lọc được rửa bằng dioxan (1 mL). 5-flo-3-metyl-2-(trimetylstannyl)pyridin (288 mg, 1,05 mmol, hiệu suất 99%) trong dioxan (11 mL) được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước 2: tert-butyl (S)-12-flo-4-(5-flo-3-metylpyridin-2-yl)-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat

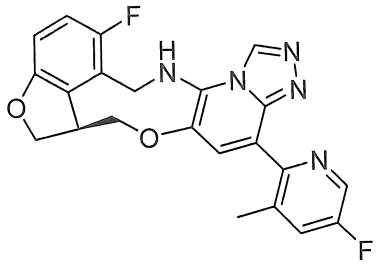


Dung dịch chứa tert-butyl (S)-4-brom-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (200 mg, 407,08 umol, 1,00 eq) trong dioxan (10 mL) được bổ sung 5-flo-3-metyl-2-(trimetylstannyl)pyridin (288 mg, 1,05 mmol, 2,59 eq) trong dioxan (11 mL), CuI (31,0 mg, 163 umol, 0,400 eq), LiCl (34,5 mg, 814 umol, 16,7 uL, 2,00 eq) và $Pd(PPh_3)_4$ (47,0 mg, 40,7 umol, 0,100 eq) ở 20°C dưới khí quyển nitơ. Hỗn hợp này được khuấy ở 80°C trong 2 h dưới khí quyển nitơ. LCMS thể hiện tert-butyl (S)-4-brom-

12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat đã được sử dụng hoàn toàn. Một số đỉnh mới được thể hiện trên LCMS và khối lượng mong muốn được phát hiện. Hỗn hợp này được làm bay hơi dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm thô. Cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (SiO_2, ete dầu hỏa:etyl axetat=0:1). tert-butyl (S)-12-flo-4-(5-flo-3-metylpyridin-2-yl)-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4] oxazonin-14(8H)-carboxylat (200 mg, 384 umol, hiệu suất 94%) thu được dưới dạng chất rắn màu vàng.

Bước 3: (S)-12-flo-4-(5-flo-3-metylpyridin-2-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin format

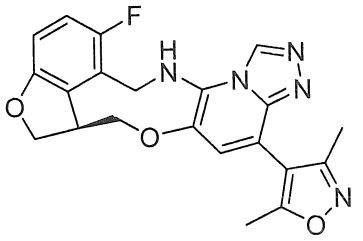
HCOOH



Dung dịch chứa tert-butyl (S)-12-flo-4-(5-flo-3-metylpyridin-2-yl)-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (150 mg, 288 umol, 1,00 eq) trong DCM (3 mL) được bổ sung TFA (1,54 g, 13,5 mmol, 1,00 mL, 47,0 eq) ở 20°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 20°C trong 2 giờ. TLC (SiO_2, PE:EtOAc=0:1) chỉ ra rằng tert-butyl (S)-12-flo-4-(5-flo-3-metylpyridin-2-yl)-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro [4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat đã được sử dụng hoàn toàn. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được hòa tan trong MeCN (2 mL) và được lọc để loại bỏ nguyên liệu không tan. Dịch lọc được làm bay hơi và được tinh chế bằng HPLC điều chế axit (các điều kiện axit formic; cột: Phenomenex Luna C18 200*40 mm*10 um; pha động: [nước (0,225% FA)-ACN]; B%: 15%-45%, 12 phút). Phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc dưới áp suất giảm để loại bỏ phần lớn MeCN ở 30°C và pha nước được làm đông khô. (S)-12-flo-4-(5-flo-3-metylpyridin-2-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin (33,4 mg, 78,7 umol, hiệu suất 27%, độ tinh khiết 99,3%, muối format) thu được dưới

dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR DMSO-d_6 400 MHz δ=ppm 9,43 (s, 1H), 8,45 (d, J=2,4 Hz, 1H), 7,72 (dd, J=9,6, 2,3 Hz, 1H), 7,62-7,53 (m, 1H), 7,35 (s, 1H), 6,96 (t, J=9,4 Hz, 1H), 6,75-6,65 (m, 1H), 4,97-4,85 (m, 1H), 4,84-4,71 (m, 1H), 4,59-4,44 (m, 2H), 4,28-4,17 (m, 1H), 4,05 (br s, 1H), 3,89-3,75 (m, 1H), 2,20 (s, 3H). LCMS (ESI+): m/z 422,2 (M+H).

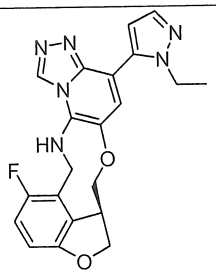
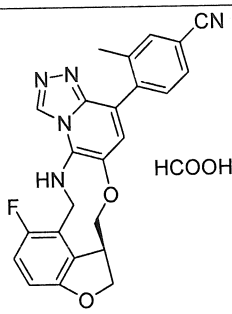
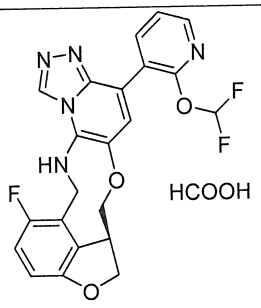
Ví dụ 52: Quy trình chung A. Điều chế (S)-4-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin

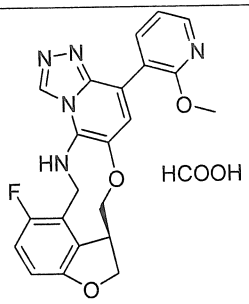
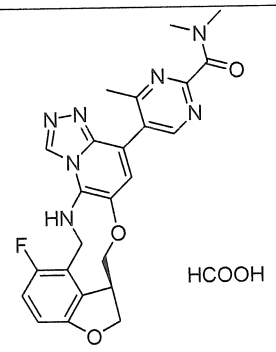
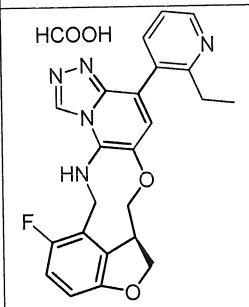
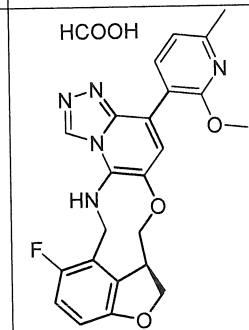


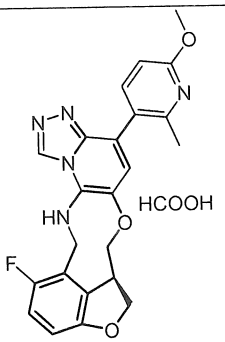
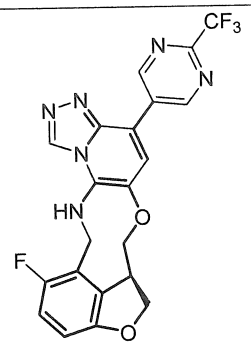
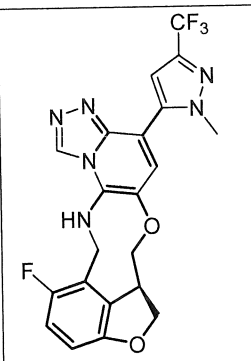
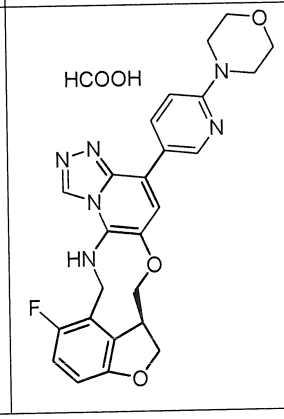
Dung dịch chứa (S)-4-brom-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin (80,0 mg, 205 umol, 1,00 eq) trong dioxan (2,00 mL) và nước (0,200 mL) được bổ sung 3,5-dimetyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)isoxazol (57,6 mg, 409 umol, 2,00 eq), Na_2CO_3 (43,4 mg, 409 umol, 2,00 eq) và Pd(dppf)Cl_2 (15,0 mg, 20,4 umol, 0,100 eq) ở 20°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 80°C trong 2 h dưới khí quyển nitơ. Quá trình phản ứng được theo dõi bằng LC-MS. Hỗn hợp phản ứng được lọc, dịch lọc được cô đặc. Cặn được hòa tan trong MeOH (8 mL) và silica-thiol (500 mg, gel silicon biến đổi để loại bỏ Pd, silica gel bất thường, lưới 100-200, các clorua (Cl), %≤0,004, phân bố cỡ hạt 45-75 um) được bổ sung ở 20°C và được khuấy ở 20°C trong 2 h. Huyền phù được lọc và dịch lọc được làm bay hơi và được tinh chế bằng HPLC điều chế trung tính (cột: Nano-micro Kromasil C18 80*25 mm 3 um; pha động: [nước (10 mM NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 30%-50%, 10 phút). Phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc dưới áp suất giảm để loại bỏ phần lớn MeCN ở 30°C và cặn được làm đông khô. (S)-4-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin (58,0 mg, 140 umol, hiệu suất 68%, độ tinh khiết 98,4%) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR DMSO-d_6 400 MHz δ=ppm 9,41 (s, 1H), 7,52 (br s, 1H), 7,35 (s, 1H), 6,98 (t, J=9,5 Hz, 1H), 6,71 (dd, J=8,6, 3,7 Hz, 1H), 4,95-4,87 (m, 1H), 4,83-4,74 (m, 1H), 4,56-4,49 (m, 1H), 4,45 (br d, J=6,5 Hz, 1H), 4,21 (dd,

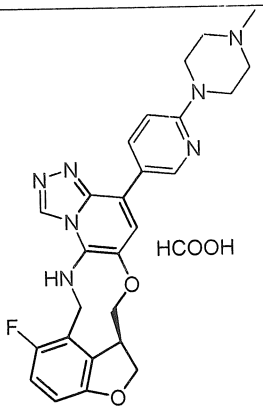
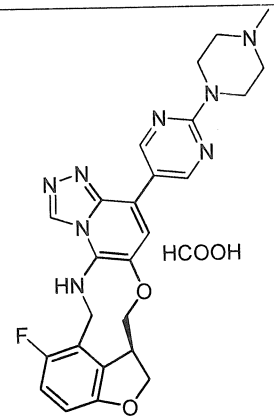
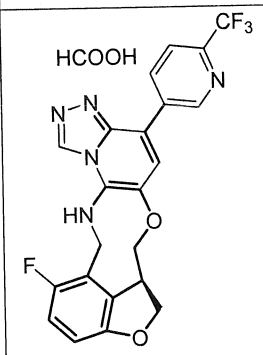
J=9,5, 3,5 Hz, 1H), 4,05 (br s, 1H), 3,92-3,77 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,19 (s, 3H). LCMS (ESI+): m/z 408,1 (M+H)

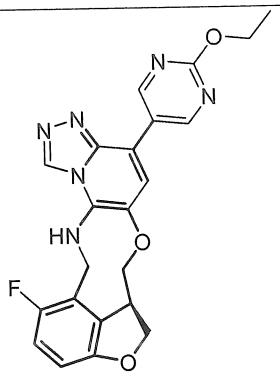
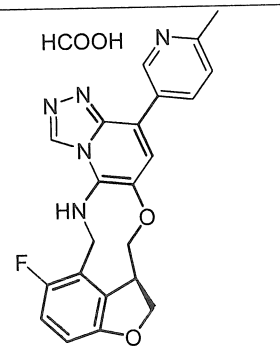
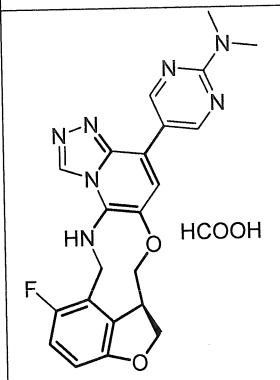
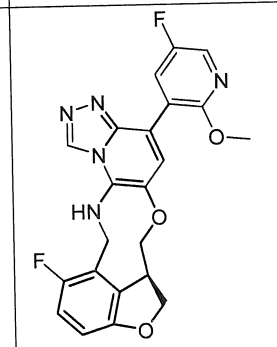
Các hợp chất 49, 58, 72, 77-78, 91, 94, 96, 103, 105-106, 108-109, 111-112, 114-118, và 142 được điều chế theo quy trình chung A sử dụng nguyên liệu khởi đầu, tiền chất, chất trung gian và chất phản ứng thích hợp.

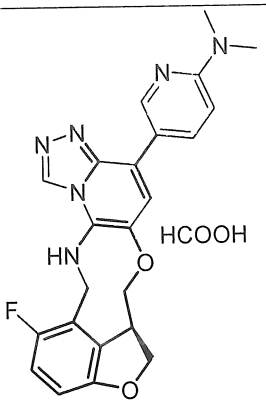
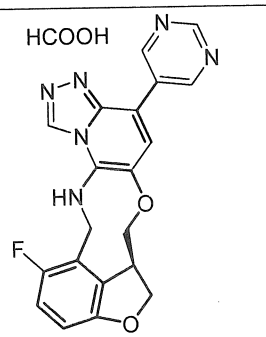
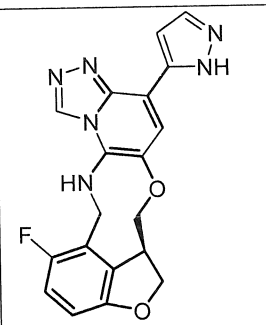
Hợp chất số	Tên hợp chất	Cấu trúc hợp chất	Số liệu phổ
72	(S)-4-(1-etyl-1H-pyrazol-5-yl)-12-fluoro-7a,8,13,14- tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo [4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg] [1,4]oxazonin		^{1}H NMR DMSO-d_6 400 MHz δ = ppm 9,42 (s, 1H), 7,63 (br t, J = 6,4 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,99 - 6,90 (m, 1H), 6,68 (dd, J = 8,7, 3,9 Hz, 1H), 6,43 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 4,93 - 4,84 (m, 1H), 4,82 - 4,72 (m, 1H), 4,56 - 4,41 (m, 2H), 4,19 (dd, J = 9,6, 3,6 Hz, 1H), 4,08 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 4,02 (br s, 1H), 3,90 - 3,78 (m, 1H), 1,23 (t, J = 7,2 Hz, 3H). LCMS (ESI+): m/z 407,1 (M+H).
49	(S)-4-(12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo [4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-4-yl)-3-metylbenzonitril		^{1}H NMR DMSO-d_6 400 MHz δ = ppm 9,43 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,75 - 7,69 (m, 1H), 7,63 - 7,55 (m, 2H), 7,34 (s, 1H), 6,98 (dd, J = 10,1, 8,9 Hz, 1H), 6,71 (dd, J = 8,6, 3,7 Hz, 1H), 4,98 - 4,87 (m, 1H), 4,84 - 4,75 (m, 1H), 4,59 - 4,43 (m, 2H), 4,21 (dd, J = 9,4, 3,5 Hz, 1H), 4,09 - 4,00 (m, 1H), 3,92 - 3,83 (m, 1H), 2,23 (s, 3H). LCMS (ESI+): m/z 428,1 (M+H)
78	(S)-4-(2-(diflometoxy) pyridin-3-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo [4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin		^{1}H NMR DMSO-d_6 400 MHz δ = ppm 9,45 (s, 1H), 8,40 (dd, J = 7,5, 1,5 Hz, 1H), 8,26 (dd, J = 4,8, 1,7 Hz, 1H), 7,73 (t, J = 72,4 Hz, 1H), 7,66 (br t, J = 6,4 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,40 (dd, J = 7,5, 5,0 Hz, 1H), 6,97 (t, J = 9,5 Hz, 1H), 6,70 (dd, J = 3,7, 8,6 Hz, 1H), 4,97 - 4,87 (m, 1H), 4,86 - 4,77 (m, 1H), 4,54 (t, J = 9,5 Hz, 1H), 4,46 (br s, 1H), 4,21 (dd, J = 9,5, 3,4 Hz, 1H), 4,06 (br s, 1H), 3,92 - 3,80

			(m, 1H). LCMS (ESI+): m/z 456,1 (M+H).
77	(S)-12-flo-4-(2-metoxypyridin-3-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo [4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg] [1,4]oxazonin	 HCOOH	^{1}H NMR $CDCl_3$ 400 MHz δ = ppm 8,93 (s, 1H), 8,32 (br d, J = 7,1 Hz, 1H), 8,15 (br d, J = 3,9 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 6,99 (dd, J = 7,0, 5,2 Hz, 1H), 6,85 (br t, J = 9,4 Hz, 1H), 6,65 (dd, J = 8,6, 3,7 Hz, 1H), 5,36 (br s, 1H), 5,07 (br dd, J = 14,6, 6,4 Hz, 1H), 4,91 - 4,77 (m, 1H), 4,69 - 4,50 (m, 2H), 4,18 - 4,28 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,95 - 3,76 (m, 2H). LCMS (ESI+): m/z 420,1 (M+H).
58	(S)-5-(12- flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo [4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-4-yl)-N,N,4-trimetylpyrimidin-2-carboxamit	 HCOOH	^{1}H NMR DMSO-d_6 400 MHz δ = ppm 9,58 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 7,98 (br s, 1H), 7,68 (s, 1H), 6,99 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 6,72 (dd, J = 8,4, 3,6 Hz, 1H), 5,03 - 4,91 (m, 1H), 4,83 (br d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,62 - 4,51 (m, 2H), 4,23 (br d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,06 (br s, 1H), 3,93 - 3,84 (m, 1H), 3,04 (s, 3H), 2,86 (s, 3H), 2,44 (s, 3H). LCMS (ESI+): m/z 476,2 (M+H).
96	(S)-4-(2-etylpyridin -3-yl)-12-flo-7a,8,13, 14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo [4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro [4,3-fg][1,4]oxazonin	 HCOOH	^{1}H NMR DMSO-d_6 400 MHz δ = ppm 9,41 (s, 1H), 8,53 (dd, *J* = 4,9, 1,5 Hz, 1H), 7,68 (dd, *J* = 7,6, 1,7 Hz, 1H), 7,55 - 7,47 (m, 1H), 7,33 - 7,22 (m, 2H), 7,00 - 6,90 (m, 1H), 6,73 - 6,64 (m, 1H), 4,95 - 4,84 (m, 1H), 4,81 - 4,72 (m, 1H), 4,57 - 4,42 (m, 2H), 4,25 - 4,16 (m, 1H), 4,07 - 3,97 (m, 1H), 3,89 - 3,78 (m, 1H), 2,60 (q, *J* = 7,4 Hz, 2H), 1,06 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H). LCMS (ESI+): m/z 418,0 (M+H).
105	(S)-12-flo-4-(2-metoxy-6-metylpyridin-3-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo [4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin	 HCOOH	^{1}H NMR DMSO-d_6 400 MHz δ = ppm 9,40 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,17 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,47 (br t, *J* = 6,2 Hz, 1H), 7,00 - 6,89 (m, 2H), 6,69 (dd, *J* = 8,7, 3,8 Hz, 1H), 4,95 - 4,86 (m, 1H), 4,83 - 4,74 (m, 1H), 4,58 - 4,42 (m, 2H), 4,22 (dd, *J* = 9,5, 3,5 Hz, 1H), 4,10 - 3,99 (m, 1H), 3,89 (s,

			3H), 3,85 - 3,78 (m, 1H), 2,45 (s, 3H). LCMS (ESI+): m/z 434,1 (M+H).
106	(S)-12-flo-4- (6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo [4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin		^{1}H NMR $CDCl_3$ 400 MHz δ = ppm 8,88 (s, 1H), 7,60 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,87 (t, J = 9,5 Hz, 1H), 6,67 (dd, J = 8,7, 3,9 Hz, 1H), 6,61 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,16 - 5,03 (m, 2H), 4,83 (br d, J = 9,3 Hz, 1H), 4,64 (t, J = 9,4 Hz, 1H), 4,58 (dd, J = 9,9, 4,2 Hz, 1H), 4,25 (dd, J = 9,7, 3,3 Hz, 1H), 4,00 9 是， 3H), 3,98 - 3,89 (m, 1H), 3,87 - 3,77 (m, 1H), 2,38 (s, 3H). LCMS (ESI+): m/z 434,2 (M+H)
114	(S)-12-flo-4-(2-(triflometyl) pyrimidin-5-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo [4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin		^{1}H NMR DMSO-d_6 400 MHz δ = ppm 9,86 (s, 2H), 9,45 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,95 (br s, 1H), 7,03 - 6,89 (m, 1H), 6,78 - 6,65 (m, 1H), 4,97 - 4,88 (m, 1H), 4,87 - 4,79 (m, 1H), 4,53 (br t, J = 9,3 Hz, 2H), 4,25 - 4,18 (m, 1H), 4,09 - 4,00 (m, 1H), 3,99 - 3,91 (m, 1H), LCMS (ESI+): m/z 459,2 (M+H).
115	(S)-12-flo-4 -(1-metyl-3-(triflometyl)-1H-pyrazol-5-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo [4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin		^{1}H NMR DMSO-d_6 400 MHz δ = ppm 9,47 (s, 1H), 7,81 (br t, J = 6,2 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 7,00 - 6,91 (m, 1H), 6,70 (dd, J = 8,6, 3,9 Hz, 1H), 4,98 - 4,88 (m, 1H), 4,86 - 4,76 (m, 1H), 4,58 - 4,44 (m, 2H), 4,21 (dd, J = 9,6, 3,5 Hz, 1H), 4,10 - 3,99 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,91 - 3,84 (m, 1H). LCMS (ESI+): m/z 461,2 (M+H).
116	(S)-12-flo-4-(6-morpholinopyridin -3-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo [4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin		^{1}H NMR DMSO-d_6 400 MHz δ = ppm 9,41 (s, 1H), 8,96 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,36 (dd, J = 9,0, 2,4 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,41 (br t, J = 6,5 Hz, 1H), 6,97 - 6,89 (m, 2H), 6,67 (dd, J = 8,6, 3,9 Hz, 1H), 4,92 - 4,82 (m, 1H), 4,80 - 4,68 (m, 1H), 4,56 - 4,46 (m, 2H), 4,21 (dd, J = 9,5, 3,2 Hz, 1H), 4,07 - 3,86 (m, 2H), 3,76 - 3,67 (m, 4H), 3,53 -

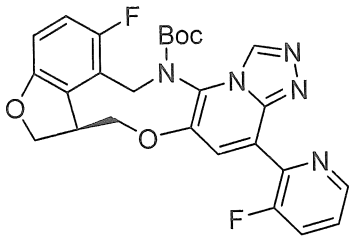
			3,46 (m, 4H). LCMS (ESI+): m/z 475,2 (M+H).
117	(S)-12-flo-4-(6-(4-metylpiperazin-1-yl)pyridin-3-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo [4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin		^{1}H NMR DMSO-d_6 400 MHz δ = ppm 9,41 (s, 1H), 8,93 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,37 - 8,30 (m, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,44 - 7,33 (m, 1H), 7,00 - 6,85 (m, 2H), 6,71 - 6,63 (m, 1H), 4,92 - 4,83 (m, 1H), 4,81 - 4,71 (m, 1H), 4,57 - 4,46 (m, 2H), 4,25 - 4,17 (m, 1H), 4,09 - 3,99 (m, 1H), 3,96 - 3,86 (m, 1H), 3,57 - 3,52 (m, 4H), 2,43 (br t, J = 4,9 Hz, 4H), 2,24 (s, 3H). LCMS (ESI+): m/z 488,2 (M+H).
118	(S)-12-flo-4-(2-(4-metylpiperazin-1-yl)pyrimidin-5-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo [4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin		^{1}H NMR DMSO-d_6 400 MHz δ = ppm 9,42 (s, 1H), 9,13 (s, 2H), 8,15 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,48 (br t, J = 6,4 Hz, 1H), 6,99 - 6,90 (m, 1H), 6,73 - 6,63 (m, 1H), 4,91 - 4,83 (m, 1H), 4,80 - 4,71 (m, 1H), 4,56 - 4,42 (m, 2H), 4,25 - 4,16 (m, 1H), 4,08 - 3,97 (m, 1H), 3,95 - 3,86 (m, 1H), 3,82 - 3,75 (m, 4H), 2,42 - 2,37 (m, 4H), 2,23 (s, 3H). LCMS (ESI+): m/z 489,2 (M+H).
112	(S)-12-flo-4-(6-(triflometyl) pyridin-3-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo [4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin		^{1}H NMR DMSO-d_6 400 MHz δ = ppm 9,56 (s, 1H), 9,51 (s, 1H), 8,97 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,99 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 6,97 (t, J = 9,5 Hz, 1H), 6,70 (dd, J = 8,6, 3,7Hz, 1H), 4,98 - 4,90 (m, 1H), 4,88 - 4,79 (m, 1H), 4,55 (t, J = 9,3 Hz, 2H), 4,23 (dd, J = 9,7, 3,0 Hz, 1H), 4,06 (s, 1H), 4,01 - 3,92 (m, 1H). LCMS (ESI+): m/z 458,1 (M+H).

109	(S)-4-(2-etoxypyrimidin-5-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin		^{1}H NMR DMSO-d_6 400 MHz δ = ppm 9,45 (s, 1H), 9,35 (s, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,60 (br s, 1H), 6,98 - 6,89 (m, 1H), 6,72 - 6,63 (m, 1H), 4,94 - 4,85 (m, 1H), 4,82 - 4,72 (m, 1H), 4,60 - 4,48 (m, 2H), 4,40 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,26 - 4,17 (m, 1H), 4,08 - 3,86 (m, 2H), 1,36 (t, J = 7,1 Hz, 3H). LCMS (ESI+): m/z 435,1 (M+H).
94	(S)-12-flo-4-(6-metylpyridin-3-yl)-7a,8,13, 14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin		^{1}H NMR DMSO-d_6 400 MHz δ = ppm 9,45 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,46 (dd, J = 8,1, 2,3 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,62 - 7,55 (m, 1H), 7,33 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,95 (dd, J = 10,0, 8,9 Hz, 1H), 6,68 (dd, J = 8,6, 3,8 Hz, 1H), 4,95 - 4,85 (m, 1H), 4,83 - 4,74 (m, 1H), 4,58 - 4,49 (m, 2H), 4,24 - 4,18 (m, 1H), 4,08 - 3,99 (m, 1H), 3,97 - 3,90 (m, 1H), 2,52 (br s, 3H). LCMS (ESI+): m/z 404,1 (M+H).
108	(S)-5-(12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-4-yl)-N,N-dimetylpyrimidin-2-amin		^{1}H NMR DMSO-d_6 400 MHz δ = ppm 9,42 (s, 1H), 9,12 (s, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,44 (br t, J = 6,5 Hz, 1H), 6,99 - 6,90 (m, 1H), 6,67 (dd, J = 8,5, 3,9 Hz, 1H), 4,92 - 4,83 (m, 1H), 4,81 - 4,72 (m, 1H), 4,57 - 4,45 (m, 2H), 4,21 (dd, J = 9,8, 3,2 Hz, 1H), 4,09 - 3,97 (m, 1H), 3,96 - 3,87 (m, 1H), 3,17 (s, 6H). LCMS (ESI+): m/z 434,1 (M+H).
111	(S)-12-flo-4-(5-flo-2-metoxypyridin-3-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin		^{1}H NMR DMSO-d_6 400 MHz δ = ppm 9,44 (s, 1H), 8,53 - 8,40 (m, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,72 - 7,60 (m, 1H), 7,01 - 6,91 (m, 1H), 6,74 - 6,65 (m, 1H), 4,96 - 4,86 (m, 1H), 4,85 - 4,74 (m, 1H), 4,58 - 4,42 (m, 2H), 4,27 - 4,16 (m, 1H), 4,11 - 3,98 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,87 - 3,78 (m, 1H), LCMS (ESI+): m/z 438,1 (M+H).

103	(S)-5-(12-flo -7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo [4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-4-yl)-N,N-dimetylpyridin-2-amin		^{1}H NMR DMSO-d_6 400 MHz δ = ppm 9,38 (s, 1H), 8,89 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,28 (dd, J = 9,0, 2,4 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,32 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 6,95 - 6,86 (m, 1H), 6,70 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,65 (dd, J = 8,6, 4,0 Hz, 1H), 4,89 - 4,81 (m, 1H), 4,79 - 4,68 (m, 1H), 4,55 - 4,43 (m, 2H), 4,19 (dd, J = 9,6, 3,2 Hz, 1H), 4,07 - 3,95 (m, 1H), 3,94 - 3,84 (m, 1H), 3,05 (s, 6H). LCMS (ESI+): m/z 433,1 (M+H).
91	(S)-12-flo-4- (pyrimidin-5-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo [4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin		^{1}HNMR DMSO-d_6 400 MHz δ = ppm 9,61 (s, 2H), 9,51 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,82 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 6,97 (t, J = 9,6 Hz, 1H), 6,70 (dd, J = 8,6, 3,7 Hz, 1H), 5,02 - 4,88 (m, 1H), 4,84 (s, 1H), 4,55 (t, J = 9,3 Hz, 2H), 4,23 (dd, J = 9,6, 3,0 Hz, 1H), 4,05 (s, 1H), 4,01 - 3,91 (m, 1H), 2,88 - 2,64 (m, 1H). LCMS (ESI+): m/z 391,1 (M+H).
142	(S)-12-flo-4-(1H-pyrazol-5-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo [4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin		^{1}H NMR ET20970-391-P1C12 DMSO-d_6 400 MHz δ = ppm 9,39 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,67 (br s, 1H), 7,32 (br s, 1H), 7,20 (br s, 1H), 6,92 (dd, J = 10,4, 8,8 Hz, 1H), 6,66 (dd, J = 8,8, 4,0 Hz, 1H), 4,98 - 4,89 (m, 1H), 4,87 - 4,78 (m, 1H), 4,59 - 4,48 (m, 2H), 4,23 (dd, J = 9,6, 3,6 Hz, 1H), 4,13 - 4,00 (m, 1H), 3,97 - 3,87 (m, 1H). LCMS (ESI+): m/z 379,1 (M+H).

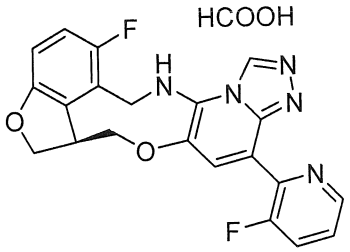
Ví dụ 53: (S)-12-flo-4-(3-flopyridin-2-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4] triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]bezofuro[14,3-fg][1,4]oxazonin

Bước 1: tert-butyl (S)-12-flo-4-(3-flopyridin-2-yl)-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4] triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat



Dung dịch chứa tert-butyl (S)-12-flo-4-(tributylstannyl)-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (150 mg, 214 umol, 1,00 eq) và 3-flo-2-iot-pyridin (62,0 mg, 278 umol, 1,30 eq) trong dioxan (6 mL) được bổ sung LiCl (18,1 mg, 428 umol, 8,76 uL, 2,00 eq), CuI (16,3 mg, 85,5 umol, 0,400 eq) và $Pd(PPh_3)_4$ (24,7 mg, 21,4 umol, 0,100 eq) dưới khí quyển nitơ. Hỗn hợp này được khuấy ở 80°C trong 8 h dưới khí quyển nitơ. Hỗn hợp phản ứng được lọc, chất rắn thu được được rửa bằng MeOH (20 mL) và được làm khô dưới áp suất giảm để tạo ra 82 mg sản phẩm. Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm và cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (SiO_2, EtOAc:MeOH=10:1) để tạo ra thêm 10 mg sản phẩm được kết hợp với mẻ thứ nhất. Tert-butyl (S)-12-flo-4-(3-flopyridin-2-yl)-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4] oxazonin-14(8H)-carboxylat (92,0 mg, 181 umol, hiệu suất 84%) thu được dưới dạng dầu màu vàng.

Bước 2: (S)-12-flo-4-(3-flopyridin-2-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4] triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin format

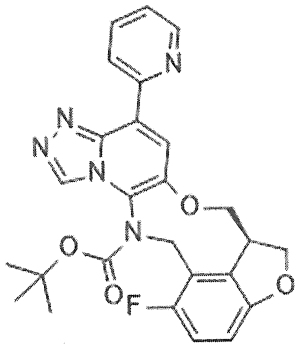


Hỗn hợp của tert-butyl (S)-12-flo-4-(3-flopyridin-2-yl)-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (92,0 mg, 181 umol, 1,00 eq) và HFIP (5 mL) được khuấy ở 80°C trong 8 h. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế (các điều kiện axit formic). Phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc dưới áp suất giảm để loại bỏ phần lớn MeCN ở 30°C và pha nước được làm đông khô. (S)-12-flo-4-(3-flopyridin-2-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin (23,0 mg, 50,3 umol, hiệu suất 27%, độ tinh khiết

99,2%, muối format) thu được dưới dạng chất rắn màu vàng. ^{1}H NMR DMSO-d_6 400 MHz δ=ppm 9,45 (s, 1H), 8,49 (d, J=3,1 Hz, 1H), 7,85-7,70 (m, 2H), 7,56-7,45 (m, 2H), 6,93 (t, J=9,4 Hz, 1H), 6,66 (dd, J=8,5, 3,2 Hz, 1H), 4,93-4,85 (m, 1H), 4,79 (br s, 1H), 4,57-4,37 (m, 2H), 4,25-4,15 (m, 1H), 4,01 (br s, 1H), 3,88-3,75 (m, 1H). LCMS (ESI+): m/z 408,1 (M+H).

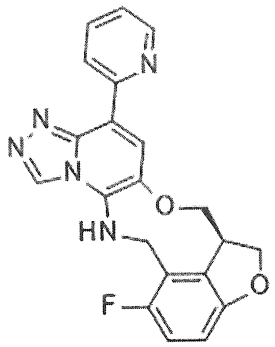
Ví dụ 54: Muối mesylat của (S)-12-flo-4-(pyridin-2-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4] triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin

Bước 1: tert-butyl (S)-4-brom-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo [4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat



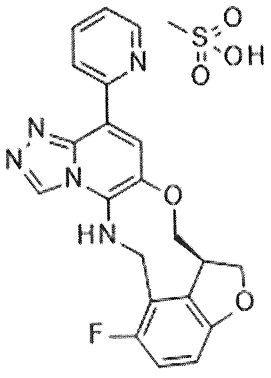
Tributyl (2-pyridyl) stannane (56,2 mg, 0,153 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa tert-butyl (S)-4-brom-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido [3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (ví dụ 16; 50,0 mg, 0,102 mmol) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (35,3 mg, 0,0306 mmol) trong toluen (1,00 mL) dưới nitơ. Hỗn hợp này được khuấy ở 115°C trong 16 h và được pha loãng với dung dịch nước bão hòa NaCl (15,0 mL). Pha nước được chiết bằng DCM (3×15 mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô qua $MgSO_4$, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silica gel (hộp đạn 12 g) rửa giải bằng EtOAc trong hexan (0-100%) để tạo ra hợp chất tert-butyl (S)-4-brom-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4] oxazonin-14(8H)-carboxylat dưới dạng dầu (31,3 mg, 63%). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9,21 (d, J=8,0 Hz, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,67 (d, J=3,8 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,85 (td, J=7,8, 1,9 Hz, 1H), 7,35-7,27 (m, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,53 (s, 1H), 5,37 (s, 1H), 4,74 (s, 1H), 4,62 (s, 1H), 4,48 (t, J=8,8 Hz, 1H), 4,26 (dd, J=9,7, 1,2 Hz, 1H), 4,18-4,11 (m, 1H), 3,97-3,86 (m, 1H), 1,35 (s, 9H). m/z (ES+) $[M+H]^+$: 490,11. HPLC t_R (A05)=2,44 phút.

Bước 2: (S)-12-flo-4-(pyridin-2-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo [4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin



Dung dịch chứa tert-butyl (S)-4-brom-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4] triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (31,3 mg, 0,0639 mmol) trong HFIP (2,00 mL) được khuấy ở 100°C trong 5 h. Dung dịch được cô đặc dưới áp suất giảm, và cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế (BEH C18 30×150mm AmBicarb/ACN 35-55%) để tạo ra (S)-12-flo-4-(pyridin-2-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin dưới dạng chất rắn (13,0 mg, 52%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,49 (s, 1H), 9,01 (d, J=8,2 Hz, 1H), 8,64 (d, J=5,0 Hz, 1H), 8,31 (d, J=1,7 Hz, 1H), 7,90 (t, J=7,8 Hz, 1H), 7,79 (t, J=6,6 Hz, 1H), 7,30 (dd, J=7,6, 4,7 Hz, 1H), 6,95 (t, J=9,8 Hz, 1H), 6,68 (dd, J=9,7, 3,6 Hz, 1H), 4,87 (tdd, J=16,6, 11,3, 5,2 Hz, 2H), 4,54 (dd, J=20,7, 10,4 Hz, 2H), 4,25 (d, J=11,4 Hz, 1H), 4,05 (s, 1H), 3,88 (t, J=10,9 Hz, 1H). m/z (ES+) $[M+H]^+$: 390,2. HPLC t_R (A05)=2,73 phút.

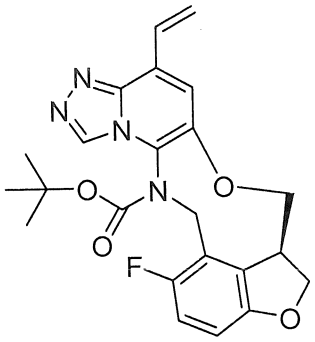
Bước 3: (S)-12-flo-4-(pyridin-2-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo [4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin monomesylat



Axit metansulfonic (0,00217 mL, 0,0334 mmol) được bổ sung vào huyền phù chứa (S)-12-flo-4-(pyridin-2-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6] pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin (13,0 mg, 0,0334 mmol) trong MeCN (2,00 mL). Hỗn hợp này được khuấy ở rt trong 1 h. Hỗn hợp này được cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất ở tiêu đề dưới dạng chất rắn (15,2 mg, 94%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,67 (s, 1H), 8,74 (d, J=4,8 Hz, 1H), 8,66-8,47 (m, 3H), 8,08 (t, J=7,5 Hz, 1H), 7,49-7,42 (m, 1H), 6,99 (t, J=9,0 Hz, 1H), 6,73 (d, J=6,9 Hz, 1H), 4,98 (dd, J=25,9, 15,4 Hz, 2H), 4,65 (s, 1H), 4,56 (t, J=9,0 Hz, 1H), 4,25 (d, J=6,9 Hz, 1H), 4,11 (s, 1H), 3,99 (s, 1H), 2,30 (s, 3H). m/z (ES+) $[M+H-MsOH]^+$: 393,2, HPLC t_R (B05)=1,33 phút.

Ví dụ 55: Quy trình chung E. Điều chế (S)-12-flo-N,N-dimetyl-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-4-carboxamit

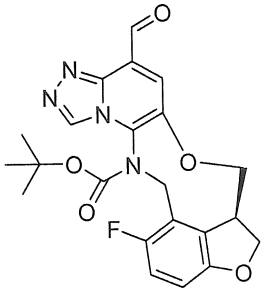
Bước 1: tert-butyl (S)-12-flo-4-vinyl-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6] pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-48H-carboxylat



Hỗn hợp của tert-butyl (S)-4-brom-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (Ví dụ 16; 300 mg, 0,611 mmol), kali vinyltrifloborat (164 mg, 1,22 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (44,7 mg, 0,0611 mmol), và $NaHCO_3$ (256 mg, 3,05 mmol) trong 1,4-dioxan/nước (5,00/0,500 mL) được khử oxy hóa bằng cách sử dụng chân không và tái nạp nitơ. Hai chu kỳ khử oxy hóa bổ sung được áp dụng. Hỗn hợp này được khuấy ở 90°C trong 4 h. Hỗn hợp này được pha loãng với nước (15,0 mL) ở nhiệt độ phòng, và pha nước được chiết bằng EtOAc (4×25,0 mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước bão hòa NaCl (15,0 mL), được làm khô qua $MgSO_4$, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký silica gel (hộp đạn 24 g) rửa

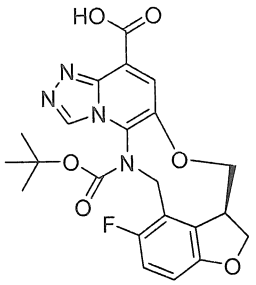
giải bằng MeOH trong DCM (0-15%) để tạo ra tert-butyl (S)-12-flo-4-vinyl-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat dưới dạng chất rắn (0,258 g, 96%). ES+[M]+: 438,37; HPLC tR (A05)=2,27 phút.

Bước 2: tert-butyl (S)-12-flo-4-formyl-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo [4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat



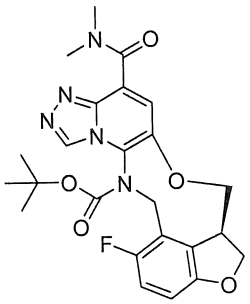
$NaIO_4$ (755 mg, 3,53 mmol) và 2,6-lutidine (0,137 mL, 1,18 mmol) được bổ sung lần lượt vào dung dịch đã khuấy của dung dịch nước OsO_4 (0,187 mL, 29,4 mol, 4,00%) và tert-butyl (S)-12-flo-4-vinyl-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (258 mg, 0,588 mmol) trong 1,4-dioxan/nước (6,00 mL/2,00 mL) dưới N_2. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4,5 h. Nước (15,0 mL) và EtOAc (20,0 mL) được bổ sung. Pha nước được chiết bằng EtOAc (3×30 mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước bão hòa NaCl (15,0 mL), được làm khô qua $MgSO_4$, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký silica gel (hộp đạn 24 g) với EtOAc trong hexan (10-90%) để tạo ra tert-butyl (S)-12-flo-4-formyl-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo [4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (159 mg, 61%) dưới dạng chất rắn. ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 10,63 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 6,72-6,47 (m, 2H), 5,34 (bs, 1H), 4,74 (bs, 1H), 4,63 (bs, 1H), 4,48 (dd, J=9,6, 7,8 Hz, 1H), 4,27 (dd, J=9,7, 1,4 Hz, 1H), 4,01 (t, J=11,5 Hz, 1H), 3,96-3,85 (m, 1H), 1,36 (s, 9H). m/z (ES+) $[M+H]^+$: 441,62; HPLC t_R (A05)=2,13 phút.

Bước 3: Axit (S)-14-(tert-butoxycacbonyl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-4-carboxylic



2-Metyl-2-buten (0,373 mL, 3,52 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa tert-butyl (S)-12-flo-4-formyl-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (155 mg, 0,352 mmol) trong tBuOH (4,50 mL). Dung dịch chứa $NaClO_2$ (95,5 mg, 1,06 mmol) và NaH_2PO_4 (76,0 mg, 0,633 mmol) trong nước (3,00 mL) được bổ sung từng giọt vào. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 h. Hỗn hợp này được cô đặc dưới áp suất giảm. Nước (10,0 mL) được bổ sung, và pha nước được chiết bằng EtOAc (4×20,0 mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước bão hòa NaCl (8,00 mL), được làm khô qua $MgSO_4$, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký silica gel (hộp đạn 12 g) với MeOH trong DCM (0-30%) để tạo ra axit (S)-14-(tert-butoxycacbonyl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-4-carboxylic dưới dạng chất rắn (128 mg, 80%). m/z (ES+) $[M]^+$: 456,73; HPLC t_R (A05)=1,98 phút

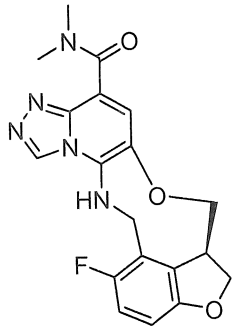
Bước 4: tert-butyl (S)-4-(dimetylcarbamoyl)-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4] triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat



N, N-Diisopropyletylamin (22,9 µL, 0,131 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa axit (S)-14-(tert-butoxycacbonyl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo [4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-4-carboxylic (30,0 mg, 0,0657 mmol) và dimetylamin hydroclorua (8,04 mg, 0,0986 mmol) trong DMF (1,00 mL). HATU (50,0 mg, 0,131 mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 h. Sự hoàn thành phản ứng được theo dõi bằng sắc ký. Hỗn hợp này được

cô đặc dưới áp suất giảm. Nước (10,0 mL) được bổ sung, và pha nước được chiết bằng EtOAc (3×20,0 mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước bão hòa NaCl (8,00 mL), được làm khô qua $MgSO_4$, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký silica gel (hộp đạn 4 g) với MeOH trong DCM (0-10%) để tạo ra tert-butyl (S)-4-(dimetylcarbamoyl)-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat dưới dạng chất rắn (25,0 mg, 79%). m/z (ES+) $[M+H]^+$: 484,78; HPLC t_R (A05)=2,05 phút.

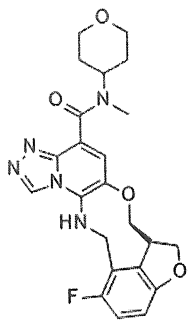
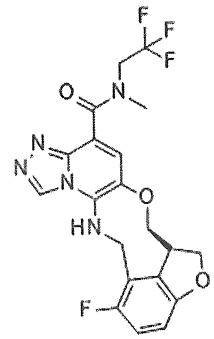
Bước 5: (S)-12-flo-N,N-dimetyl-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo [4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-4-carboxamit



Dung dịch chứa tert-butyl (S)-4-(dimetylcarbamoyl)-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (25,0 mg, 0,0517 mmol) trong HFIP (1,00 mL) được gia nhiệt đến 100°C trong 2 h. Hỗn hợp này được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế (Gemini C18 30×100 mm AmBicarb/ACN 25-45%) để tạo ra hợp chất ở tiêu đề dưới dạng chất rắn (4,50 mg, 23%). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,30 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 6,86 (dd, J=10,3, 8,7 Hz, 1H), 6,62 (dd, J=8,7, 3,9 Hz, 1H), 5,05 (d, J=14,8 Hz, 1H), 4,86 (d, J=14,6 Hz, 1H), 4,57 (t, J=9,3 Hz, 2H), 4,27 (dd, J=9,6, 3,3 Hz, 1H), 3,99 (ddd, J=12,9, 9,8, 4,8 Hz, 1H), 3,92-3,77 (m, 1H), 3,13 (s, 3H), 2,94 (s, 3H). m/z (ES+) $[M]^+$: 383,38; HPLC t_R (A05)=1,83 phút.

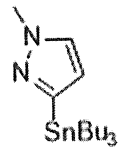
Các hợp chất 38 và 64 được điều chế theo quy trình chung E sử dụng nguyên liệu khởi đầu, tiền chất, chất trung gian và chất phản ứng thích hợp.

Hợp chất số	**Tên hợp chất**	**Cấu trúc**	**Số liệu phổ**

64	(S)-12-flo-N -metyl-N-(tetrahydro-2H -pyran-4-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4] oxazonin-4-carboxamit		^{1}H NMR (500 MHz, MeOD) δ 9,31 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 6,86 (dd, J = 10,3, 8,7 Hz, 1H), 6,62 (dd, J = 8,7, 3,8 Hz, 1H), 5,05 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 4,86 (m, 2H), 4,56 (t, J = 9,3 Hz, 2H), 4,27 (dd, J = 9,6, 3,2 Hz, 1H), 4,09 – 3,93 (m, 2H), 3,85 (t, J = 11,2 Hz, 2H), 3,56 (bs, 1H), 3,11 – 2,72 (m, 3H), 2,20 – 2,10 (m, 1H), 1,98 – 1,85 (m, 2H), 1,79 (bs, 2H) (các đồng phân quay); m/z (ES+) [M]+: 453,35; LC-MS (A05) tR = 1,85 phút.
38	(S)-12-flo-N- metyl-N-(2,2,2-trifloetyl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-4-carboxamit		1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 9,42 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 6,96 (dd, J = 10,2, 8,8 Hz, 1H), 6,69 (dd, J = 8,7, 3,8 Hz, 1H), 4,90 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 4,80 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 4,52 (t, J = 9,4 Hz, 1H), 4,46 (bs, 1H), 4,35 (bs, 2H), 4,21 (dd, J = 9,5, 3,7 Hz, 1H), 4,02 (t, J = 10,8 Hz, 1H), 3,80 (t, J = 11,4 Hz, 1H), 3,02 (s, 3H) (các đồng phân quay); m/z (ES+) [M]+: 451,21; LC-MS (A05) tR = 2,03 phút.

Ví dụ 56: (S)-12-flo-4-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin mesylat

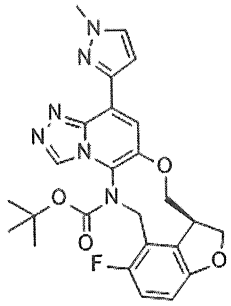
Bước 1: tributyl-(1-metylpyrazol-3-yl)stannane



n-BuLi trong THF (0,960 mL, 2,40 mmol, 2,50 M) được bổ sung từng giọt vào dung dịch chứa 5-brom-1-metyl-1H-pyrazol (0,322 g, 2,00 mmol) trong THF (10,0 mL) ở -78°C. Hỗn hợp này được khuấy ở -78°C trong 30 phút. Tributyltin clorua (0,651 mL, 2,40 mmol) được bổ sung từng giọt vào. Hỗn hợp này được khuấy ở -78°C trong 1 h, được làm ấm đến nhiệt độ phòng, và được khuấy trong 2 h. Dung dịch bão hòa NH_4Cl (10 mL) được bổ sung, và pha nước được chiết bằng EtOAc (3×20 mL). Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (20 mL), được làm khô qua $MgSO_4$, được lọc, và được cô đặc. Cặn được tinh chế bằng sắc ký silica gel (hộp đạn 40 g) rửa giải bằng hexan và EtOAc (0-20%) để tạo ra hợp chất ở tiêu đề dưới dạng dầu (0,142 g, 19%). 1H NMR

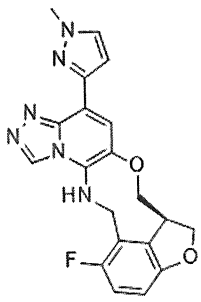
(500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,42 (d, J=2,0 Hz, 1H), 6,32 (d, J=2,1 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H), 1,60-1,52 (m, 6H), 1,38-1,28 (m, 6H), 1,10-1,04 (m, 6H), 0,88 (t, J=7,3 Hz, 9H); m/z (ES+) $[M]^+$: 371,06 (nhiều đồng vị Sn), HPLC t_R (A05)=3,03 phút.

Bước 2: tert-butyl (S)-12-flo-4-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat



Dung dịch chứa tributyl-(1-metylpyrazol-3-yl) stannane (51,0 mg, 0,137 mmol) trong toluen (1,50 mL) được bổ sung vào hỗn hợp chứa tert-butyl (S)-4-brom-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4] oxazonin-14(8H)-carboxylat (Ví dụ 16; 50,0 mg, 0,102 mmol) và $Pd(PPh_3)_4$ (23,5 mg, 0,0204 mmol) dưới nitơ. Hỗn hợp này được gia nhiệt ở 110°C trong 20 h. Hỗn hợp này được cô đặc dưới áp suất giảm, và cặn được tinh chế bằng sắc ký silica gel (hộp đạn 4 g) rửa giải bằng MeOH trong DCM (0-15%) để tạo ra tert-butyl (S)-12-flo-4-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro [4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat dưới dạng chất rắn (37,0 mg, 74%). m/z (ES+) [M+H]+: 493,49; HPLC t_R (A05)=2,21 phút.

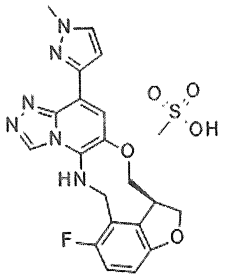
Bước 3: (S)-12-flo-4-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin



Dung dịch chứa tert-butyl (S)-12-flo-4-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-

14(8H)-carboxylat (37,0 mg, 75,1 μmol) trong HFIP (2,00 mL) được gia nhiệt ở 100°C trong 16 h. Hỗn hợp này được cô đặc dưới áp suất giảm, và cặn được tinh chế bằng HPLC (Gemini C18 30×100 mm AmBicarb/ACN 27-47%) để tạo ra nguyên liệu được khử bảo vệ dưới dạng chất rắn (20,8 mg, 71%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 9,41 (s, 1H), 7,74 (d, J=2,1 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,44 (t, J=5,3 Hz, 1H), 7,22 (d, J=2,2 Hz, 1H), 6,99-6,88 (m, 1H), 6,66 (dd, J=8,6, 3,8 Hz, 1H), 4,88 (d, J=11,4 Hz, 1H), 4,76 (d, J=11,6 Hz, 1H), 4,55-4,50 (m, 2H), 4,24 (dd, J=9,6, 3,4 Hz, 1H), 4,06-3,97 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,84 (t, J=11,5 Hz, 1H). m/z (ES+) [M+H]+: 392,38; HPLC t_R (A05)=1,97 phút.

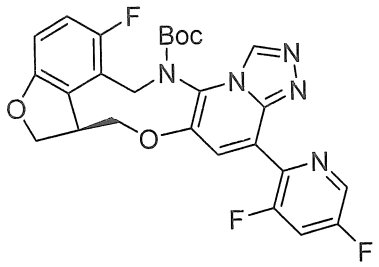
Bước 4: Muối mesylat của (S)-12-flo-4-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin



Axit metansulfonic (1,90 μL, 29,3 μmol) được bổ sung vào huyền phù chứa (S)-12-flo-4-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin (11,5 mg, 29,3 μmol) trong MeCN (1,50 mL). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 h. Hỗn hợp này được cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất ở tiêu đề dưới dạng chất rắn (13,5 mg, 94%). 1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 9,47 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,70 (d, J=2,4 Hz, 1H), 6,89 (dd, J=10,3, 8,7 Hz, 1H), 6,85 (d, J=2,4 Hz, 1H), 6,66 (dd, J=8,7, 3,9 Hz, 1H), 5,14 (d, J=14,8 Hz, 1H), 4,94 (d, J=14,9 Hz, 1H), 4,76 (dd, J=9,9, 4,1 Hz, 1H), 4,60 (t, J=9,3 Hz, 1H), 4,31 (dd, J=9,7, 3,3 Hz, 1H), 4,09-4,02 (m, 1H), 4,01 (s, 3H), 4,01-3,92 (m, 1H), 2,70 (s, 3H). m/z (ES+) [M-MeSO3H]$^+$: 392,1; HPLC t_R (B05)=1,53 phút.

Ví dụ 57: Quy trình chung B. Điều chế (S)-4-(3,5-diflopyridin-2-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin

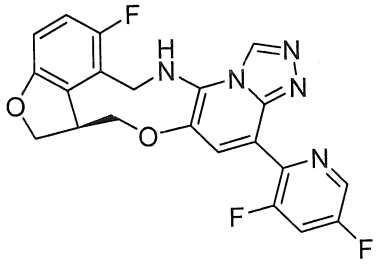
Bước 1: tert-butyl (S)-4-(3,5-diflopyridin-2-yl)-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat



Dung dịch chứa tert-butyl (S)-12-flo-4-(tributylstannyl)-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (200 mg, 285 umol, 1,00 eq) trong dioxan (5 mL) được bổ sung 2-brom-3,5-diflo-pyridin (55,3 mg, 285 umol, 1,00 eq), CuI (21,7 mg, 114 umol, 0,400 eq), $Pd(PPh_3)_4$ (33,0 mg, 28,5 umol, 0,100 eq) và LiCl (24,2 mg, 570 umol). Sự hoàn thành phản ứng được theo dõi bằng LC-MS. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (SiO_2, ete dầu hỏa/etyl axetat=1/4). tert-butyl (S)-4-(3,5-diflopyridin-2-yl)-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (140 mg, thô) thu được dưới dạng chất rắn màu vàng.

Bước 2: (S)-4-(3,5-diflopyridin-2-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin

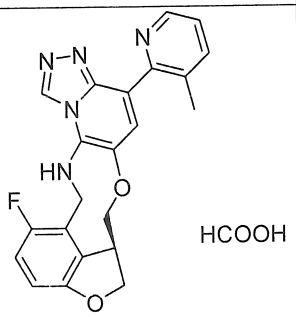
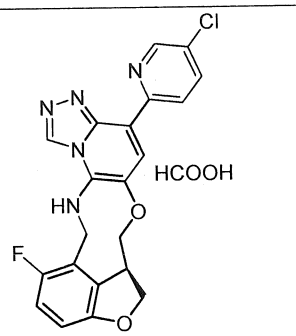
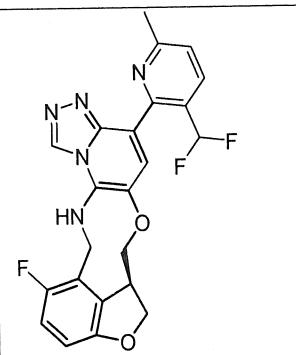
HCOOH

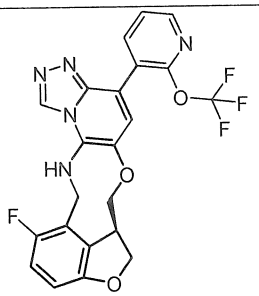
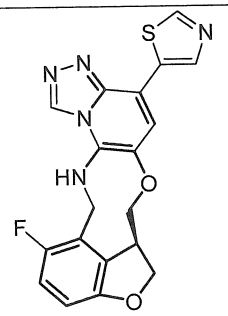
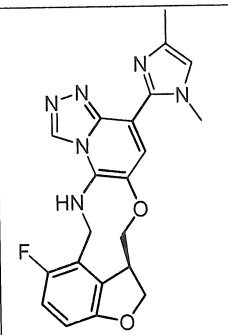
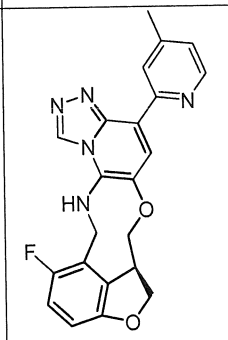


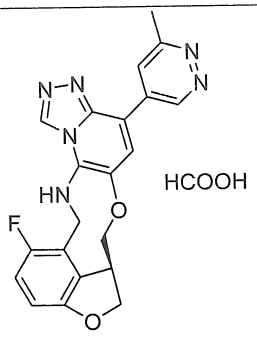
Dung dịch chứa tert-butyl (S)-4-(3,5-diflopyridin-2-yl)-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (120 mg, 228 umol, 1,00 eq) trong DCM (3 mL) được bổ sung TFA (1,5 mL) ở 15°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 15°C trong 2 h. Sự hoàn thành phản ứng được theo dõi bằng LC-MS. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế (Hệ FA). (S)-4-(3,5-diflopyridin-2-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin (50 mg, 104,59 umol, hiệu suất 45%, độ tinh khiết 98,607%, muối format) thu được

dưới dạng chất rắn màu vàng. ^{1}H NMR ET20970-310-P1C11 DMSO-d_6 400 MHz δ=ppm 9,46 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,08 (br t, J=9,2 Hz, 1H), 7,75 (br t, J=5,6 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 6,97 (t, J=9,6 Hz, 1H), 6,70 (dd, J=8,8, 3,6 Hz, 1H), 4,98-4,88 (m, 1H), 4,87-4,76 (m, 1H), 4,60-4,46 (m, 2H), 4,22 (br dd, J=9,4, 3,2 Hz, 1H), 4,05 (br s, 1H), 3,92-3,79 (m, 1H). LCMS (ESI+): m/z 426,1 (M+H).

Các hợp chất 83, 93, 95, 101, 123, 135, 144, và 149 được điều chế theo Quy trình chung B sử dụng nguyên liệu khởi đầu, tiền chất, chất trung gian và chất phản ứng thích hợp.

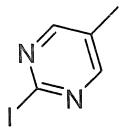
Hợp chất số	Tên hợp chất	Cấu trúc	Số liệu phổ
95	(S)-12-flo-4-(3-metyl pyridin-2-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo [4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin		^{1}H NMR DMSO-d_6 400 MHz δ = ppm 9,48 (br s, 1H), 8,49 (br s, 1H), 7,80 (br s, 1H), 7,71 (br s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,41 (br s, 1H), 7,07 - 6,91 (m, 1H), 6,71 (dd, J = 8,7, 3,8 Hz, 1H), 4,98 - 4,88 (m, 1H), 4,88 - 4,75 (m, 1H), 4,60 - 4,47 (m, 2H), 4,24 (dd, J = 9,6, 3,5 Hz, 1H), 4,05 (br s, 1H), 3,91 - 3,79 (m, 1H), 2,24 (s, 3H). LCMS (ESI+): m/z 404,1 (M+H).
101	(S)-4-(5-clopyridin - 2-yl)-12-flo-7a,8, 13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo [4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin		^{1}H NMR CD_3OD 400 MHz, δ = ppm 9,50 (br s, 1H), 8,71 (br s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,17 (br s, 1H), 7,99 (s, 1H), 6,90 (t, J = 9,6 Hz, 1H), 6,66 (dd, J = 8,6, 3,7 Hz, 1H), 5,19 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 4,97 (br d, J = 15,0 Hz, 1H), 4,79 (br d, J = 6,2 Hz, 1H), 4,62 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 4,32 (dd, J = 9,5, 2,9 Hz, 1H), 4,13 - 3,92 (m, 2H). LCMS (ESI+): m/z 424,0 (M+H).
144	(S)-4-(3-(diflometyl)-6-metylpyridin-2-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3': 1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin		^{1}H NMR DMSO-d_6 400 MHz δ = ppm 9,43 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,67 (br t, J = 6,3 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,05 (t, J = 52,8 Hz, 1H), 6,99 - 6,90 (m, 1H), 6,68 (dd, J = 8,6, 3,7 Hz, 1H), 4,96 - 4,87 (m, 1H), 4,83 - 4,74 (m, 1H), 4,56 - 4,46 (m, 2H), 4,22 (dd, J = 9,7, 3,5 Hz, 1H), 4,08 - 3,98 (m, 1H), 3,86 - 3,80 (m, 1H), 2,54 (s, 3H). LCMS (ESI+): m/z 454,1 (M+H).

83	(S)-12-flo-4-(2 - (triflometoxy) pyridin-3-yl)-7a, 8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo [4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro [4,3-fg][1,4]oxazonin		^{1}H NMR DMSO-d_6 400 MHz δ = ppm 9,40 (br d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,36 (dd, J = 5,2, 3,2 Hz, 2H), 7,68 (br t, J = 6,2 Hz, 1H), 7,58 - 7,48 (m, 2H), 6,96 (t, J = 9,5 Hz, 1H), 6,70 (dd, J = 8,6, 3,7 Hz, 1H), 4,90 (br d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,81 (br s, 1H), 4,61 - 4,41 (m, 2H), 4,24 - 4,15 (m, 1H), 4,04 (br s, 1H), 3,87 (br d, J = 11,5 Hz, 1H). LCMS (ESI+): m/z 474,2 (M+H).
93	(S)-12-flo-4 - (thiazol-5-yl)-7a,8,13,14 - tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo [4',3':1,6]pyrido [3,2-b]benzofuro [4,3-fg] [1,4]oxazonin		^{1}H NMR DMSO-d_6 400 MHz δ = ppm 9,49 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,75 (br t, J = 6,4 Hz, 1H), 6,95 (dd, J = 10,1, 8,8 Hz, 1H), 6,68 (dd, J = 8,7, 3,9 Hz, 1H), 4,95 - 4,86 (m, 1H), 4,85 - 4,76 (m, 1H), 4,59 - 4,47 (m, 2H), 4,22 (dd, J = 9,6, 3,4 Hz, 1H), 4,09 - 3,99 (m, 1H), 3,97 - 3,87 (m, 1H). LCMS (ESI+): m/z 396,1 (M+H).
135	(S)-4-(1,4-dimetyl-1H-imidazol-2-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3': 1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin		^{1}H NMR CD_3OD 400 MHz δ = ppm 9,54 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 6,95 - 6,87 (m, 1H), 6,68 (dd, J = 8,7, 3,9 Hz, 1H), 5,20 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 4,96 (br d, J = 14,7 Hz, 1H), 4,74 (br d, J = 6,2 Hz, 1H), 4,62 (t, J = 9,4 Hz, 1H), 4,31 (dd, J = 9,7, 3,2 Hz, 1H), 4,06 (br d, J = 2,8 Hz, 1H), 3,93 (br d, J = 10,9 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 2,42 (s, 3H). LCMS (ESI+): m/z 407,2 (M+H).
149	(S)-12-flo-4-(4-metylpyridin-2-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo [4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin		^{1}H NMR CD_3OD 400 MHz δ = ppm 9,86 (br s, 1H), 8,65 (br s, 2H), 8,34 (br s, 1H), 7,61 (br s, 1H), 6,90 (br t, J = 9,3 Hz, 1H), 6,71 - 6,61 (m, 1H), 5,28 - 5,08 (m, 1H), 5,04 - 4,96 (m, 1H), 4,81 (br s, 1H), 4,62 (br t, J = 7,8 Hz, 1H), 4,32 (br d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,03 (br s, 2H), 2,67 (s, 3H), VTNMR DMSO-d_6 400 MHz δ = ppm 8,81 (br s, 1H), 8,63 (br s, 1H), 7,02 - 6,88 (m, 1H), 6,70 (br dd, J = 8,3, 3,3 Hz, 1H), 5,07 - 4,87 (m, 2H), 4,66 - 4,51 (m, 2H), 4,25 - 4,18 (m, 1H), 4,15 - 4,06 (m, 1H), 4,02 (br d, J = 10,8 Hz, 1H), 2,54 (s, 3H). LCMS (ESI+): m/z 404,1 (M+H).

123	(S)-12-flo-4-(6-metylpyridazin-4-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin		^{1}H NMR DMSO-d_6 400 MHz δ = ppm 9,92 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 9,50 (s, 1H), 8,47 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,06 - 7,96 (m, 1H), 6,99 - 6,90 (m, 1H), 6,68 (dd, J = 8,7, 3,9 Hz, 1H), 4,97 - 4,89 (m, 1H), 4,84 (br s, 1H), 4,53 (br t, J = 9,3 Hz, 2H), 4,20 (dd, J = 9,3, 3,3 Hz, 1H), 4,04 (br s, 1H), 3,99 - 3,88 (m, 1H), 2,65 (s, 3H). LCMS (ESI+): m/z 405,1 (M+H)

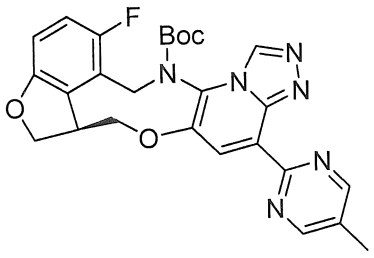
Ví dụ 58: (S)-12-flo-4-(5-metylpyrimidin-2-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin

Bước 1: 2-iot-5-metylpyrimidin



Hỗn hợp của 2-clo-5-metylpyrimidin (1,00 g, 7,78 mmol, 1,00 eq) trong HI (13,6 g, 50,0 mmol, 8,00 mL, độ tinh khiết 47%, 6,42 eq) được khuấy ở 0°C trong 1 giờ dưới khí quyển nitơ. LC-MS thể hiện là còn lại một lượng nguyên liệu khởi đầu. Hỗn hợp này được khuấy ở 15°C thêm 2 h nữa. Hỗn hợp phản ứng được điều chỉnh độ pH đến 8-9 bằng dung dịch nước bão hòa $NaHCO_3$ bổ sung và được chiết bằng EtOAc (50 mL*3). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô qua Na_2SO_4 khan, được lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Sau đó cặn được tinh chế bằng silica gel nhanh (PE/MTBE=1/1) để tạo ra 2-iot-5-metylpyrimidin (400 mg, thô) dưới dạng chất rắn màu trắng.

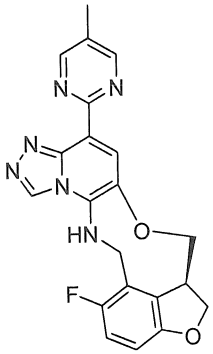
Bước 2: tert-butyl (S)-12-flo-4-(5-metylpyrimidin-2-yl)-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat



Dung dịch chứa tert-butyl (S)-12-flo-4-(tributylstannyl)-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-

carboxylat (150 mg, 214 umol, 1,00 eq) trong dioxan (4 mL) được bổ sung CuI (16,3 mg, 85,5 umol, 0,400 eq), 2-iot-5-metylpyrimidin (56,5 mg, 257 umol, 1,20 eq), $Pd(PPh_3)_4$ (24,7 mg, 21,4 umol, 0,100 eq) và LiCl (18,1 mg, 428 umol, 8,76 uL, 2,00 eq) ở 15°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 80°C trong 12 h dưới khí quyển nitơ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (SiO_2, ete dầu hỏa/etyl axetat=0/1). (S)-12-flo-4-(5-metylpyrimidin-2-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin (55,0 mg, thô) thu được dưới dạng chất rắn màu vàng.

Bước 3: (S)-12-flo-4-(5-metylpyrimidin-2-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4] triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin hydroclorua

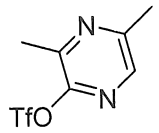


Dung dịch chứa tert-butyl (S)-12-flo-4-(5-metylpyrimidin-2-yl)-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (55,0 mg, 109 umol, 1,00 eq) trong DCM (2 mL) được bổ sung TFA (1,54 g, 13,5 mmol, 1,00 mL, 124 eq) ở 15°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 15°C trong 2 h. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế (cột: Welch Xtimate C18 150*40 mm*10 um; pha động: [nước (0,225% FA)-ACN]; B%: 10%-50%, 12 phút). (S)-12-flo-4-(5-metylpyrimidin-2-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin (29,5 mg, 46,1 umol, hiệu suất 42%, độ tinh khiết 99,1%, muối format) thu được dưới dạng chất rắn màu vàng. Hợp chất này được tinh chế thêm bằng HPLC điều chế (cột: Phenomenex Luna C18 150*30 mm*5 um; pha động: [nước (0,04% HCl)-ACN]; B%: 15%-50%, 10 phút). (S)-12-flo-4-(5-metylpyrimidin-2-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo [4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin (25,0 mg, 56,5 umol, hiệu suất 51%, độ tinh khiết 99,6%, muối HCl) thu được dưới dạng chất rắn màu vàng. ^1H NMR CD_3OD 400 MHz δ=ppm 9,55 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,79 (s, 2H), 6,93 (t, J=9,4 Hz, 1H),

6,69 (dd, J=8,5, 3,7 Hz, 1H), 5,24 (br d, J=14,8 Hz, 1H), 5,01 (br d, J=15,6 Hz, 1H), 4,85-4,80 (m, 1H), 4,70-4,61 (m, 1H), 4,35 (br d, J=6,8 Hz, 1H), 4,09 (br s, 1H), 4,04-3,94 (m, 1H), 2,41 (s, 3H). LCMS (ESI+): m/z 405,2 (M+H).

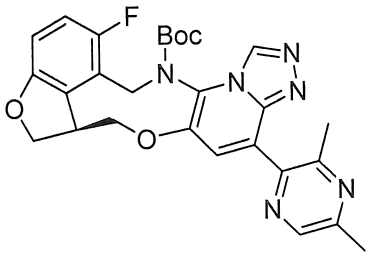
Ví dụ 59: (S)-4-(3,5-dimetylpyrazin-2-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin

Bước 1: 3,5-dimetylpyrazin-2-yl triflometansulfonat



Dung dịch chứa 3,5-dimetylpyrazin-2-ol (200 mg, 1,61 mmol, 1,00 eq) và TEA (326 mg, 3,22 mmol, 448 uL, 2,00 eq) trong DCM (5 mL) được bổ sung Tf_2O (682 mg, 2,42 mmol, 399 uL, 1,50 eq) ở 0°C dưới khí quyển nitơ. Hỗn hợp này được khuấy ở 0°C trong 0,5 giờ và sau đó ở 25°C trong 12 h. LC-MS thể hiện 3,5-dimetylpyrazin-2-ol đã được sử dụng hoàn toàn và một đỉnh chính có khối lượng mong muốn được phát hiện. Hỗn hợp phản ứng được dập tắt bằng cách bổ sung nước đá (5 mL), và sau đó được pha loãng với DCM (5 mL) và được chiết bằng DCM (5 mL*3). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước bão hòa NaCl (10 mL), được làm khô qua Na_2SO_4, được lọc và được thổi đến khô bằng dòng khí nitơ. Cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (SiO_2, ete dầu hỏa:etyl axetat=3:1, R_f=0,5). 3,5-dimetylpyrazin-2-yl triflometansulfonat (200 mg, 781 umol, hiệu suất 48%) thu được dưới dạng dầu màu vàng.

Bước 2: tert-butyl (S)-4-(3,5-dimetylpyrazin-2-yl)-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat

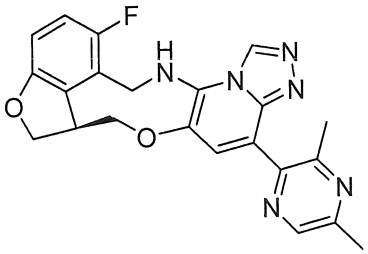


Hỗn hợp của tert-butyl (S)-12-flo-4-(tributylstannyl)-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (200 mg, 285 umol, 1,00 eq), 3,5-dimetylpyrazin-2-yl triflometansulfonat (110 mg, 428 umol, 1,50 eq), LiCl (36,3 mg, 855 umol, 17,5 uL, 3,00 eq),

$Pd(PPh_3)_4$ (33,0 mg, 28,5 umol, 0,100 eq) trong dioxan (5 mL) được khử khí và được sục bằng khí nitơ trong 3 lần ở 25°C, và sau đó hỗn hợp này được khuấy ở 100°C trong 17 h dưới khí quyển nitơ. LC-MS thể hiện sự có mặt của nguyên liệu khởi đầu. Hỗn hợp này được khuấy ở 100°C trong 7 h. Phản ứng vẫn không hoàn toàn bởi LC-MS. Hỗn hợp được bổ sung 3,5-dimetylpyrazin-2-yl triflometansulfonat (110 mg, 428 umol, 1,500 eq), LiCl (36,3 mg, 855 umol, 17,5 uL, 3,00 eq), $Pd(PPh_3)_4$ (33,0 mg, 28,5 umol, 0,100 eq) ở 25°C dưới khí quyển nitơ. Hỗn hợp này được khuấy ở 100°C trong 16 h. Hỗn hợp phản ứng được dập tắt bằng cách bổ sung nước (5 mL), và sau đó được pha loãng với EtOAc (5 mL) và được chiết bằng EtOAc (5 mL*3). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước bão hòa NaCl (10 mL), được làm khô qua Na_2SO_4, được lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (SiO_2, etyl axetat:Metanol=10:1, R_f=0,5). tert-butyl (S)-4-(3,5-dimetylpyrazin-2-yl)-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (130 mg, 251 umol, hiệu suất 87%) thu được dưới dạng dầu màu vàng.

Bước 3: (S)-4-(3,5-dimetylpyrazin-2-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin format

HCOOH

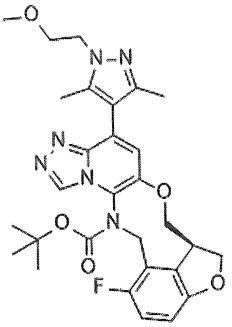


Hỗn hợp của tert-butyl (S)-4-(3,5-dimetylpyrazin-2-yl)-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (120 mg, 231,42 umol, 1,00 eq) trong HFIP (5 mL) được khử khí bằng cách sục khí nitơ 3 lần ở 25°C, và sau đó hỗn hợp này được khuấy ở 80°C trong 12 h dưới khí quyển nitơ. Hỗn hợp này được cô đặc trong chân không. Cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế (các điều kiện axit formic: cột: Phenomenex Luna C18 200*40 mm*10 um; pha động: [nước (0,225% FA)-ACN]; B%: 10%-40%, 12 phút). (S)-4-(3,5-dimetylpyrazin-2-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]

pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin (24,5 mg, 52,2 umol, hiệu suất 22%, độ tinh khiết 99,0%, format) thu được dưới dạng chất rắn màu vàng. ^{1}H NMR $CDCl_3$ 400 MHz δ=ppm 9,02 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 6,83 (t, J=9,4 Hz, 1H), 6,64 (dd, J=8,6, 3,9 Hz, 1H), 5,67 (br s, 1H), 5,06 (br dd, J=14,5, 7,0 Hz, 1H), 4,84 (br dd, J=14,6, 6,1 Hz, 1H), 4,65-4,54 (m, 2H), 4,22 (br d, J=7,8 Hz, 1H), 3,97-3,86 (m, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,53 (s, 3H). LCMS (ESI+): m/z 419,2 (M+H)

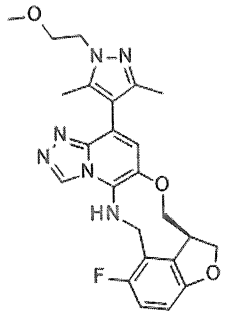
Ví dụ 60: (S)-12-flo-4-(1-(2-metoxyetyl)-1H-pyrazol-4-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin

Bước 1: tert-butyl (S)-12-flo-4-(1-(2-metoxyetyl)-1H-pyrazol-4-yl)-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat



$Pd(PPh_3)_4$ (25,9 mg, 0,0224 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp chứa tert-butyl (S)-4-brom-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (ví dụ 16; 55,0 mg, 0,112 mmol), 1-(2-metoxyetyl)-3,5-dimetyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl) pyrazol (50,2 mg, 0,179 mmol), và $NaHCO_3$ (47,0 mg, 0,560 mmol) trong 1,4-dioxan (1,00 mL) và nước (0,200 mL). Nitơ được sục qua hỗn hợp trong 5 phút. Hỗn hợp này được khuấy ở 110°C trong 3 h. Hỗn hợp này được làm nguội đến nhiệt độ phòng và được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký silica gel (hộp đạn 40 g) rửa giải bằng MeOH trong DCM (0-10%) để tạo ra tert-butyl (S)-12-flo-4-(1-(2-metoxyetyl)-1H-pyrazol-4-yl)-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat dưới dạng chất rắn (56,0 mg, 87%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) (đồng phân quay, phân tích một phần) δ 8,66 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,56 (s, 2H), 4,18 (t, J=5,6 Hz, 2H), 3,75 (t, J=5,6 Hz, 2H), 3,33 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,36 (s, 9H). m/z (ES+) $[M+H]^+$: 565,5. HPLC t_R (A05)=2,18 phút.

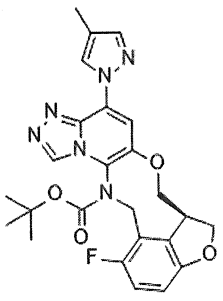
Bước 2: (S)-12-flo-4-(1-(2-metoxyetyl)-1H-pyrazol-4-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin



Dung dịch chứa tert-butyl (S)-12-flo-4-(1-(2-metoxyetyl)-1H-pyrazol-4-yl)-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4] oxazonin-14(8H)-carboxylat (56,0 mg, 99,2 µmol) trong HFIP (2,00 mL) được gia nhiệt ở 100°C trong 5 h. Hỗn hợp này được cô đặc dưới áp suất giảm, và cặn được tinh chế bằng sắc ký silica gel (hộp đạn 24 g) rửa giải bằng MeOH trong DCM (0-10%) để tạo ra hợp chất 4 ở tiêu đề dưới dạng chất rắn (37,0 mg, 80%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,93 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,84 (dd, J=10,1, 8,8 Hz, 1H), 6,64 (dd, J=8,7, 3,9 Hz, 1H), 5,35 (s, 1H), 5,05 (dd, J=14,7, 7,0 Hz, 1H), 4,81 (dd, J=14,8, 5,8 Hz, 1H), 4,61 (t, J=9,4 Hz, 1H), 4,53 (dd, J=10,0, 4,3 Hz, 1H), 4,22 (dd, J=9,7, 3,2 Hz, 1H), 4,17 (t, J=5,7 Hz, 2H), 3,93 (dt, J=8,3, 6,2 Hz, 1H), 3,81 (dd, J=11,9, 10,1 Hz, 1H), 3,75 (t, J=5,7 Hz, 2H), 3,32 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,18 (s, 3H). m/z (ES+) $[M+H]^+$: 466,1. HPLC t_R (A05)=2,03 phút.

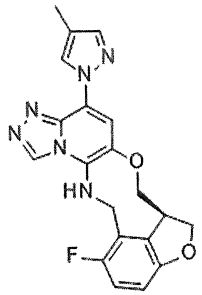
Ví dụ 61: (S)-12-flo-4-(4-metyl-1H-pyrazol-1-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin

Bước 1: tert-butyl (S)-12-flo-4-(4-metyl-1H-pyrazol-1-yl)-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat



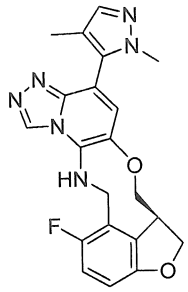
Toluen (2,00 mL) và dioxan (0,400 mL) được bổ sung vào hỗn hợp chứa $Pd_2(dba)_3$ (5,85 mg, 10,2 μmol) và di-tert-butyl-[2,3,4,5-tetrametyl-6-(2,4,6-triisopropylphenyl) phenyl]phosphan (9,79 mg, 20,4 mol) trong ống đóng kín. Nitơ được sục qua hỗn hợp. Hỗn hợp này được gia nhiệt ở 120°C trong 4 phút và được bổ sung vào hỗn hợp chứa tert-butyl (S)-4-brom-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo [4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (ví dụ 16; 100 mg, 204 μmol), 4-metyl-1H-pyrazol (25,3 μL, 305 μmol), và K_3PO_4 (86,4 mg, 407 μmol) dưới N_2. Hỗn hợp này được khuấy ở 120°C trong 7 h. Hỗn hợp này được cô đặc dưới áp suất giảm, và cặn được tinh chế bằng sắc ký silica gel (hộp đạn 40 g) rửa giải bằng MeOH trong DCM (0-10%) để tạo ra tert-butyl (S)-12-flo-4-(4-metyl-1H-pyrazol-1-yl)-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat dưới dạng chất rắn (56,0 mg, 56%). m/z (ES+) $[M+H]^+$: 493,8, HPLC t_R (A05)=2,39 phút.

Bước 2: (S)-12-flo-4-(4-metyl-1H-pyrazol-1-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin



Dung dịch chứa tert-butyl (S)-12-flo-4-(4-metyl-1H-pyrazol-1-yl)-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (45,0 mg, 91,4 μmol) trong HFIP (2,00 mL) được gia nhiệt ở 100°C trong 5 h. Hỗn hợp này được cô đặc dưới áp suất giảm, và cặn được tinh chế bằng sắc ký silica gel (hộp đạn 24 g) rửa giải bằng MeOH trong DCM (0-10%) để tạo ra hợp chất ở tiêu đề dưới dạng chất rắn (26,0 mg, 73%). ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 9,51 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,44 (t, J=6,4 Hz, 1H), 6,94 (dd, J=10,3, 8,7 Hz, 1H), 6,67 (dd, J=8,6, 3,8 Hz, 1H), 4,89-4,85 (m, 2H), 4,52 (t, J=9,4 Hz, 2H), 4,23 (dd, J=9,6, 3,5 Hz, 1H), 4,07-3,99 (m, 1H), 3,87 (t, J=11,4 Hz, 1H), 2,13 (s, 3H). m/z (ES+) $[M+H]^+$: 393,1. HPLC t_R (A05)=2,16 phút.

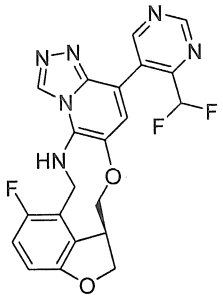
Ví dụ 62: (S)-4-(1,4-dimetyl-1H-pyrazol-5-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin hydroclorua



Dung dịch đã khuấy chứa (S)-4-brom-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin (120 mg, 307 umol, 1,00 eq), 1,4-dimetyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (136 mg, 614 umol, 2,00 eq) và $NaHCO_3$(129 mg, 1,53 mmol, 5,00 eq) trong dioxan (4,00 mL) và nước (0,800 mL) được bổ sung $Pd(dppf)Cl_2$ (22,5 mg, 30,7 umol, 0,100 eq) ở 15°C dưới N_2. Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở 80°C trong 12 h. LCMS thể hiện (S)-4-brom-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin vẫn còn và khối lượng mong muốn được phát hiện. Hỗn hợp này được khuấy ở 80°C trong 6 h. LCMS thể hiện (S)-4-brom-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin vẫn còn. Hỗn hợp được bổ sung $Pd(dppf)Cl_2$ (0,100 eq) ở 15°C dưới N_2. Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở 80°C trong 12 h. Hỗn hợp được bổ sung silica-thiol (400 mg, gel silicon biến đổi để loại bỏ Pd, silica gel bất thường, lưới 100-200, các clorua (Cl), %≤0,004, phân bố cỡ hạt 45-75 um) ở 15°C và được khuấy ở 15°C trong 4 h. Huyền phù được lọc ra và bánh lọc được rửa bằng MeOH (5 mL*3). Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế axit (điều kiện HCl). Phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc dưới áp suất giảm để loại bỏ phần lớn MeCN ở 30°C và pha nước được làm đông khô. (S)-4-(1,4-dimetyl-1H-pyrazol-5-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin (25,8 mg, 56,8 umol, hiệu suất 18%, độ tinh khiết 97,5%, muối HCl) thu được dưới dạng chất rắn màu vàng. ^1H NMR DMSO-d_6 400 MHz δ=ppm 10,19 (br s, 1H), 9,17 (br s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,02 (br t, J=9,4 Hz, 1H), 6,75 (br dd, J=8,5, 3,4 Hz, 1H), 5,09-4,97 (m, 1H), 4,92 (br s, 1H), 4,62-4,49 (m, 2H), 4,27-4,20 (m,

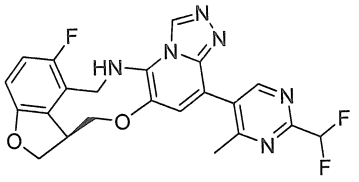
1H), 4,12 (br s, 1H), 3,91 (br s, 1H), 3,65 (s, 3H), 1,90 (s, 3H). LCMS (ESI+): m/z 407,2 (M+H).

Ví dụ 63: (S)-4-(4-(diflometyl)pyrimidin-5-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin



Dung dịch chứa (S)-4-brom-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo [4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin (150 mg, 383 umol, 1,00 eq) trong EtOH (10,0 mL), nước (2,00 mL) được bổ sung 4-(diflometyl)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrimidin (1,13 g, 4,39 mmol, 11,5 eq), $Pd(Amphos)_2Cl_2$ (27,2 mg, 38,3 umol, 0,100 eq) và KOAc (75,3 mg, 767 umol, 2,00 eq) ở 20°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 80°C trong 2 h. LCMS chỉ ra sự chuyển hóa đã hoàn toàn. Hỗn hợp phản ứng được lọc và dịch lọc được cô đặc. Cặn được hòa tan trong MeOH (8,00 mL) và silica-thiol (600 mg, gel silicon biến đổi để loại bỏ Pd, silica gel bất thường, lưới 100-200, các clorua (Cl), %≤0,004, phân bố cỡ hạt 45-75 um) được bổ sung ở 20°C và được khuấy ở 20°C trong 12 h. Huyền phù được lọc và dịch lọc được làm bay hơi. Cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế trung tính (cột: Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40 mm*10 um; pha động: [nước (10 mM NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 20%-50%, 8 phút). Phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc dưới áp suất giảm để loại bỏ phần lớn MeCN ở 30°C và pha nước được làm đông khô. (S)-4-(4-(diflometyl)pyrimidin-5-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo [4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin (40,0 mg, 87,9 umol, hiệu suất 22%, độ tinh khiết 96,7%) thu được dưới dạng chất rắn màu vàng. ^1H NMR DMSO-d_6 400 MHz δ=ppm 9,48 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 7,79 (br t, J=6,4 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,06 (t, J=53,2 Hz, 1H), 7,99 (t, J=10,0 Hz, 1H), 6,72 (dd, J=8,7, 3,8 Hz, 1H), 5,01-4,89 (m, 1H), 4,87-4,72 (m, 1H), 4,61-4,46 (m, 2H), 4,23 (dd, J=9,6, 3,5 Hz, 1H), 4,05 (br s, 1H), 3,96-3,86 (m, 1H). LCMS (ESI+): m/z 441,1 (M+H).

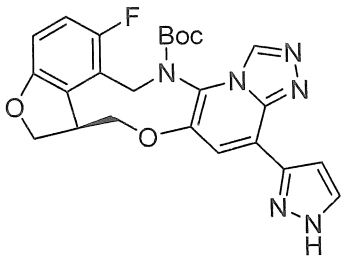
Ví dụ 64: (S)-4-(2-(diflometyl)-4-metylpyrimidin-5-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin



Dung dịch chứa 2-(diflometyl)-4-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrimidin (104 mg, 383 umol, 2,50 eq) trong EtOH (4,00 mL) và nước (0,560 mL) được bổ sung 4-ditert-butylphosphanyl-N,N-dimetyl-anilin diclopaladi (10,9 mg, 15,3 umol, 0,100 eq), (S)-4-brom-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin (60,0 mg, 153 umol, 1,00 eq) và KOAc (45,2 mg, 460 umol, 3,00 eq) ở 20°C dưới khí quyển nitơ. Hỗn hợp này được khuấy ở 80°C trong 8 h dưới khí quyển nitơ. LCMS thể hiện là nguyên liệu khởi đầu đã được sử dụng hoàn toàn và MS mong muốn được phát hiện. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được hòa tan trong MeOH (10,0 mL) và silica-thiol (100 mg, gel silicon biến đổi để loại bỏ Pd, silica gel bất thường, lưới 100-200, các clorua (Cl), %≤0,004, phân bố cỡ hạt 45-75 um) được bổ sung ở 20°C và được khuấy ở 20°C trong 4 h. Huyền phù được lọc và dịch lọc được cô đặc và sau đó được tinh chế bằng HPLC điều chế trung tính. Phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc dưới áp suất giảm để loại bỏ phần lớn MeCN ở 30°C và pha nước được làm đông khô. (S)-4-(2-(diflometyl)-4-metylpyrimidin-5-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin (30,0 mg, 65,4 umol, hiệu suất 42%, độ tinh khiết 99,1%) thu được dưới dạng chất rắn màu vàng. ^{1}H NMR $CDCl_3$ 400 MHz δ=ppm 8,95 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,91-6,84 (m, 1H), 6,68 (dd, J=8,8, 4,8 Hz, 1H), 6,67 (t, J=54,4 Hz, 1H), 5,37 (t, J=6,8 Hz, 1H), 5,11 (dd, J=14,7, 7,4 Hz, 1H), 4,85 (dd, J=14,4, 6,3 Hz, 1H), 4,70-4,57 (m, 2H), 4,26 (dd, J=9,7, 3,3 Hz, 1H), 4,01-3,88 (m, 1H), 3,86-3,76 (m, 1H), 2,57 (s, 3H). LCMS (ESI+): m/z 455,1 (M+H).

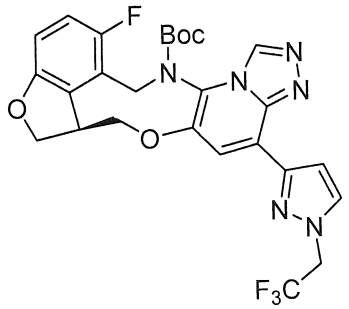
Ví dụ 65: (S)-12-flo-4-(1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-pyrazol-3-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin

Bước 1: tert-butyl (S)-12-flo-4-(H-pyrazol-3-yl)-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4] triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat



Dung dịch chứa tert-butyl (S)-4-brom-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (220 mg, 448 umol, 1,00 eq), 5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (130 mg, 672 umol, 1,50 eq) và Na_2CO_3 (94,9 mg, 896 umol, 2,00 eq) trong dioxan (1,00 mL) và nước (0,100 mL) được bổ sung $Pd(dppf)Cl_2$ (32,8 mg, 44,8 umol, 0,100 eq) dưới nitơ ở 25°C. Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở 80°C dưới nitơ trong 10 h. LCMS chỉ ra sự chuyển hóa không hoàn toàn. Hỗn hợp được bổ sung 5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (130 mg, 672 umol, 1,50 eq) và $Pd(dppf)Cl_2$ (32,8 mg, 44,8 umol, 0,100 eq) ở 25°C. Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở 80°C dưới nitơ trong 3 h. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (SiO_2, EtOAc:MeOH=5:1). tert-butyl (S)-12-flo-4-(1H-pyrazol-3-yl)-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (280 mg, thô) thu được dưới dạng chất rắn màu vàng.

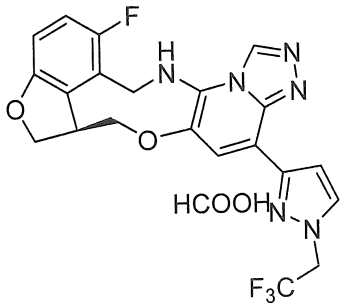
Bước 2: tert-butyl (S)-12-flo-4-(1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-pyrazol-3-yl)-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat



Hỗn hợp của tert-butyl (S)-12-flo-4-(1H-pyrazol-3-yl)-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (80,0 mg, 167 umol, 1,00 eq) và Cs_2CO_3 (109 mg, 334 umol, 2,00 eq) trong DMF (2,00 mL) được khuấy ở 25°C trong 0,5 giờ. 2,2,2-trifloetyl triflometansulfonat

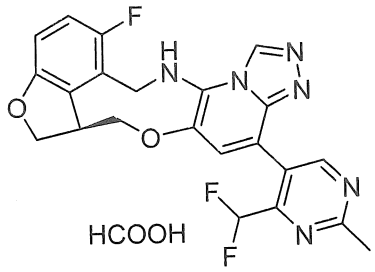
(58,2 mg, 251 umol, 1,50 eq) được bổ sung và hỗn hợp này được khuấy ở 25°C trong 10 h. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (SiO_2, PE:EtOAc=0:1). tert-butyl (S)-12-flo-4-(1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-pyrazol-3-yl)-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (65,0 mg, thô) thu được dưới dạng dầu màu vàng.

Bước 3: (S)-12-flo-4-(1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-pyrazol-3-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin



Tert-butyl (S)-12-flo-4-(1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-pyrazol-3-yl)-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (85,0 mg, 152 umol, 1,00 eq) trong DCM (1,50 mL) được bổ sung TFA (0,500 mL) ở 15°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 15°C trong 10 h. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Huyền phù được lọc và dịch lọc được cô đặc và sau đó được tinh chế bằng HPLC điều chế axit (cột: Phenomenex Luna C18 100*30 mm*5 um; pha động: [nước (0,2% FA)-ACN]; B%: 20%-45%,12 phút). (S)-12-flo-4-(1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-pyrazol-3-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido [3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin (22,7 mg, 43,8 umol, hiệu suất 28%, độ tinh khiết 97,7%, format) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR CD_3OD 400 MHz δ=ppm 9,40 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,86 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,15-7,10 (m, 1H), 6,91-6,83 (m, 1H), 6,67-6,60 (m, 1H), 5,12-5,01 (m, 3H), 4,92 (s, 1H), 4,69 (br dd, J=9,9, 3,7 Hz, 1H), 4,58 (t, J=9,2 Hz, 1H), 4,29 (dd, J=9,7, 3,2 Hz, 1H), 4,07-3,99 (m, 1H), 3,99-3,90 (m, 1H). LCMS (ESI+): m/z 461,1 (M+H)

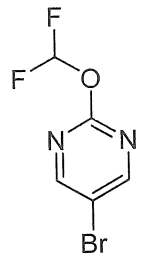
Ví dụ 66: (S)-4-(4-(diflometyl)-2-metylpyrimidin-5-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin



Dung dịch chứa (S)-4-brom-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo [4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin (100 mg, 256 umol, 1,00 eq) trong EtOH (5,00 mL) và nước (1,00 mL) được bổ sung 4-(diflometyl)-2-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrimidin (690 mg, 2,56 mmol, 10,0 eq), KOAc (50,2 mg, 511 umol, 2,00 eq) và 4-ditert-butylphosphanyl-N,N-dimetyl-anilin diclopaladi (18,1 mg, 25,6 umol, 0,100 eq) ở 25°C dưới khí quyển nitơ. Hỗn hợp này được khuấy ở 80°C trong 2 h dưới khí quyển nitơ. Hỗn hợp phản ứng được lọc và dịch lọc được cô đặc trong chân không cao. Cặn được hòa tan trong MeOH (5,00 mL) và silica-thiol (260 mg, gel silicon biến đổi để loại bỏ Pd, silica gel bất thường, lưới 100-200, các clorua (Cl), %≤0,00400, phân bố cỡ hạt 45,0-75,0 um) được bổ sung ở 25°C và được khuấy ở 25°C trong 3 h. Huyền phù được lọc và dịch lọc được cô đặc và được tinh chế bằng FA HPLC điều chế (cột: Phenomenex Luna C18 100*30,0 mm*5,00 um; pha động: [nước (0,200% FA)-ACN]; B%: 20,0%-45,0%, 12,0 phút). Phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc dưới áp suất giảm để loại bỏ phần lớn MeCN ở 30°C và pha nước được làm đông khô. (S)-4-(4-(diflometyl)-2-metylpyrimidin-5-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin (29,6 mg, 58,6 umol, hiệu suất 22%, độ tinh khiết 99,0%, format) thu được dưới dạng chất rắn màu vàng. ^{1}H NMR DMSO-d_6 400 MHz δ=ppm 9,46 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 7,73 (br t, J=6,2 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 6,98 (t, J=9,6 Hz, 1H), 6,98 (t, J=53,0 Hz 1H), 6,71 (dd, J=8,6, 3,7 Hz, 1H), 4,99-4,89 (m, 1H), 4,86-4,75 (m, 1H), 4,59-4,52 (m, 1H), 4,49 (br d, J=6,1 Hz, 1H), 4,22 (dd, J=9,6, 3,4 Hz, 1H), 4,10-3,98 (m, 1H), 3,95-3,83 (m, 1H), 2,76 (s, 3H). LCMS (ESI+): m/z 455,1 (M+H)

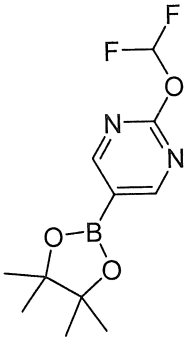
Ví dụ 67: (S)-4-(2-(diflometoxy)pyrimidin-5-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin

Bước 1: 5-brom-2-(diflometoxy)pyrimidin



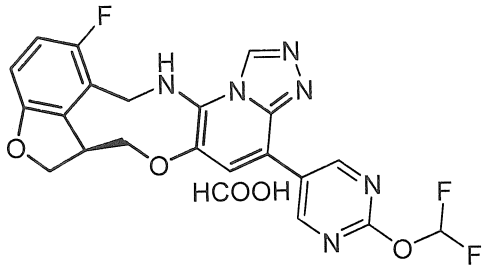
5-brompyrimidin-2-ol (5,00 g, 28,6 mmol, 1,00 eq), natri; 2-clo-2,2-diflo-axetat (8,71 g, 57,2 mmol, 2,00 eq), K_2CO_3 (8,29 g, 60,0 mmol, 2,10 eq) được bổ sung vào DMF (33,3 mL) ở 20°C. Hỗn hợp này được khử khí và được sục bằng khí nitơ 3 lần, và sau đó hỗn hợp này được khuấy ở 65°C trong 1,5 h dưới khí quyển nitơ. LC-MS thể hiện 5-brompyrimidin-2-ol đã được sử dụng hoàn toàn và một đỉnh chính có khối lượng mong muốn được phát hiện. Nước (150 mL) được bổ sung và hỗn hợp được chiết bằng EtOAc (150 mL*4). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô qua Na_2SO_4 khan, được lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, ete dầu hỏa/etyl axetat=1/0 đến 1/1). 5-brom-2-(diflometoxy)pyrimidin (191 mg, thô) thu được dưới dạng dầu màu vàng. ^{1}H NMR CD_3OD 400 MHz δ=ppm 8,78 (s, 2H), 7,52 (t, J=71,6 Hz, 1H)

Bước 2: 2-(diflometoxy)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrimidin



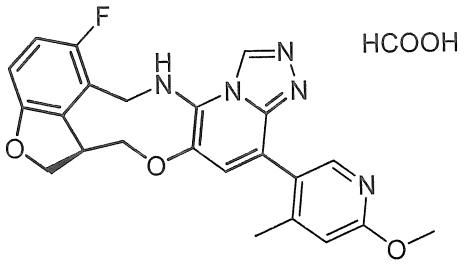
5-brom-2-(diflometoxy)pyrimidin (190 mg, 844 umol, 1,00 eq), 4,4,4′,4′,5,5,5′,5′-octametyl-2,2′-bi(1,3,2-dioxaborolan) (429 mg, 1,69 mmol, 2,00 eq), Pd(dppf)Cl_2.DCM (69,0 mg, 84,5 umol, 0,100 eq), KOAc (166 mg, 1,69 mmol, 2,00 eq) được bổ sung dioxan (3,00 mL) ở 20°C. Hỗn hợp này được khử khí và được sục bằng khí nitơ 3 lần, và sau đó hỗn hợp này được khuấy ở 80°C trong 4 h dưới khí quyển nitơ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra 2-(diflometoxy)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrimidin (200 mg, thô) dưới dạng chất rắn màu nâu.

Bước 3: (S)-4-(2-(diflometoxy)pyrimidin-5-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin



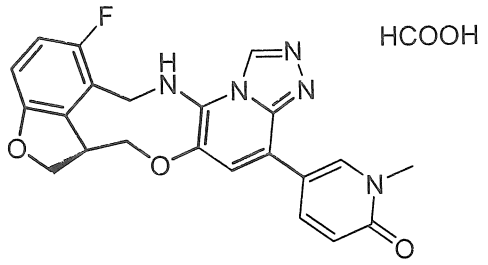
(S)-4-brom-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido [3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin (180 mg, 460 umol, 1,00 eq), 2-(diflometoxy)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrimidin (200 mg, 736 umol, 1,60 eq), Na_2CO_3 (97,5 mg, 920 umol, 2,00 eq), $Pd(dppf)Cl_2$ (33,7 mg, 46,0 umol, 0,100 eq) được bổ sung dioxan (3,00 mL) và nước (0,300 mL) ở 20°C. Hỗn hợp này được khử khí và được sục bằng khí nitơ 3 lần, và sau đó hỗn hợp này được khuấy ở 80°C trong 3 h dưới khí quyển nitơ. Hỗn hợp phản ứng được lọc và dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được hòa tan trong dioxan (10,0 mL) và silica-thiol (500 mg, gel silicon biến đổi để loại bỏ Pd, silica gel bất thường, lưới 100-200, các clorua (Cl), %≤0,004, phân bố cỡ hạt 45-75 um) được bổ sung ở 20°C và được khuấy ở 20°C trong 3 h. Huyền phù được lọc và dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế axit (các điều kiện axit formic). Phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc dưới áp suất giảm để loại bỏ phần lớn MeCN ở 30°C và pha nước được làm đông khô. (S)-4-(2-(diflometoxy)pyrimidin-5-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo [4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin (23,5 mg, 45,2 umol, hiệu suất 9%, độ tinh khiết 96,7%, format) thu được dưới dạng chất rắn màu vàng. ^1H NMR DMSO-d_6 400 MHz δ=ppm 9,49 (s, 2H), 9,46 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,72 (t, J=71,6 Hz, 1H), 7,71 (br s, 1H), 6,95 (t, J=9,5 Hz, 1H), 6,74-6,63 (m, 1H), 4,96-4,87 (m, 1H), 4,85-4,75 (m, 1H), 4,60-4,48 (m, 2H), 4,27-4,17 (m, 1H), 4,09-3,99 (m, 1H), 3,98-3,88 (m, 1H). LCMS (ESI+): m/z 457,1 (M+H).

Ví dụ 68: (S)-12-flo-4-(6-metoxy-4-metylpyridin-3-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin



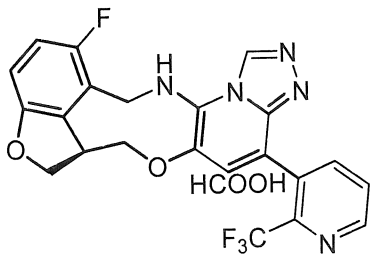
Dung dịch chứa (S)-4-brom-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo [4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin (90,0 mg, 230 umol, 1,00 eq) trong dioxan (5,00 mL) và nước (0,500 mL) được bổ sung axit (6-metoxy-4-metyl-3-pyridyl)boronic (76,8 mg, 460 umol, 2,00 eq), $Pd(dppf)Cl_2$ (16,8 mg, 23,0 umol, 0,100 eq) và Na_2CO_3 (48,8 mg, 460 umol, 2,00 eq) ở 20°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 80°C trong 2 h dưới khí quyển nitơ. LCMS thể hiện (S)-4-brom-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin đã được sử dụng hoàn toàn và khối lượng mong muốn được phát hiện. Phản ứng được lọc, dịch lọc được cô đặc. Cặn được hòa tan trong MeOH (5,00 mL) và silica-thiol (600 mg, gel silicon biến đổi để loại bỏ Pd, silica gel bất thường, lưới 100-200, các clorua (Cl), %≤0,004, phân bố cỡ hạt 45-75 um) được bổ sung ở 20°C và được khuấy ở 20°C trong 12 h. Huyền phù được lọc, dịch lọc được cô đặc và được tinh chế bằng HPLC điều chế axit (cột: Phenomenex Luna C18 200*40 mm*10 um; pha động: [nước (0,225% FA)-ACN]; B%: 25%-45%,12 phút). Phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc dưới áp suất giảm để loại bỏ phần lớn MeCN ở 30°C và pha nước được làm đông khô. (S)-12-flo-4-(6-metoxy-4-metylpyridin-3-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6] pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin (65,0 mg, 136 umol, hiệu suất 58%, độ tinh khiết 100%, muối format) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR DMSO-d_6 400 MHz. δ=ppm 9,41 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,48 (br t, J=6,2 Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,03-6,92 (m, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,75-6,66 (m, 1H), 6,71 (dd, J=8,6, 3,8 Hz, 1H), 4,97-4,86 (m, 1H), 4,82-4,74 (m, 1H), 4,58-4,40 (m, 2H), 4,22 (dd, J=9,5, 3,3 Hz, 1H), 4,04 (br s, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,83-3,80 (m, 1H), 2,15 (s, 3H). LCMS (ESI+): m/z 434,1 (M+H).

Ví dụ 69: (S)-5-(12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6] pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-4-yl)-1-metylpyridin-2(1H)-on



Dung dịch đã khuấy chứa (S)-4-brom-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin (100 mg, 256 umol, 1,00 eq), 1-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-on (120 mg, 511 umol, 2,00 eq) và Na_2CO_3 (54,2 mg, 512 umol, 2,00 eq) trong dioxan (2,50 mL) và nước (0,500 mL) được bổ sung $Pd(dppf)Cl_2$ (18,7 mg, 25,6 umol, 0,100 eq) ở 15°C dưới N_2. Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở 80°C trong 3 h. Hỗn hợp này được cô đặc dưới áp suất giảm. Hỗn hợp này được tinh chế bằng TLC điều chế (SiO_2, EtOAc/MeOH=4/1) để tạo ra sản phẩm thô và sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC điều chế axit (FA). Phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc dưới áp suất giảm để loại bỏ phần lớn MeCN ở 30°C và pha nước được làm đông khô. (S)-5-(12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-4-yl)-1-metylpyridin-2(1H)-on (18,8 mg, 39,6 umol, hiệu suất 15%, độ tinh khiết 98,1%, muối format) thu được dưới dạng chất rắn màu vàng. ^{1}H NMR DMSO-d_6 400 MHz δ=ppm 9,44 (s, 1H), 8,82 (d, J=2,4 Hz, 1H), 8,23 (dd, J=9,6, 2,6 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,45 (br t, J=6,1 Hz, 1H), 6,94 (dd, J=10,1, 9,0 Hz, 1H), 6,68 (dd, J=8,6, 3,9 Hz, 1H), 6,50 (d, J=9,5 Hz, 1H), 4,92-4,83 (m, 1H), 4,81-4,72 (m, 1H), 4,57-4,48 (m, 2H), 4,22 (dd, J=9,4, 3,1 Hz, 1H), 4,07-3,98 (m, 1H), 3,97-3,88 (m, 1H), 3,53 (s, 3H). LCMS (ESI+): m/z 420,1 (M+H).

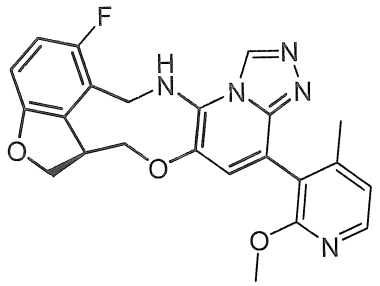
Ví dụ 70: (S)-12-flo-4-(2-(triflometyl)pyridin-3-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin



Dung dịch chứa (S)-4-brom-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo [4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin (100 mg, 256 umol, 1,00 eq)

trong dioxan (3,60 mL) và nước (0,400 mL) được bổ sung axit [2-(triflometyl)-3-pyridyl]boronic (195 mg, 1,02 mmol, 4,00 eq), Na_2CO_3 (67,7 mg, 639 umol, 2,50 eq) và $Pd(dppf)Cl_2$ (18,7 mg, 25,6 umol, 0,100 eq) ở 25°C dưới khí quyển nitơ. Hỗn hợp này được khuấy ở 80°C trong 12 h dưới khí quyển nitơ. LC-MS thể hiện (S)-4-brom-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin vẫn còn và một đỉnh chính có khối lượng mong muốn được phát hiện. Hỗn hợp này được bổ sung axit [2-(triflometyl)-3-pyridyl]boronic (97,6 mg, 511 umol, 2,00 eq), Na_2CO_3 (67,7 mg, 639 umol, 2,50 eq) và $Pd(dppf)Cl_2$ (18,7 mg, 25,7 umol, 0,100 eq) ở 25°C dưới khí quyển nitơ. Hỗn hợp này được khuấy ở 80°C trong 3 h dưới khí quyển nitơ. Hỗn hợp phản ứng (được kết hợp với mẻ khác từ 50 mg (S)-4-brom-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin) được lọc và dịch lọc được cô đặc trong chân không cao. Cặn được hòa tan trong MeOH (5,00 mL) và silica-thiol (540 mg, gel silicon biến đổi để loại bỏ Pd, silica gel bất thường, lưới 100-200, các clorua (Cl), %0,004, phân bố cỡ hạt 45-75 um) được bổ sung ở 25°C và được khuấy ở 25°C trong 3 h. Huyền phù được lọc, dịch lọc được cô đặc và được tinh chế bằng HPLC điều chế (cột: Phenomenex Luna C18 200*40 mm*10 um; pha động: [nước (0,225% FA)-ACN]; B%: 20,0%-50,0%, 12 phút. Phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc dưới áp suất giảm để loại bỏ phần lớn MeCN ở 30°C và pha nước được làm đông khô. (S)-12-flo-4-(2-(triflometyl)pyridin-3-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin (24,2 mg, 46,6 umol, hiệu suất 18%, độ tinh khiết 96,9%, muối format) thu được dưới dạng chất rắn màu vàng. ^1H NMR DMSO-d_6 400 MHz δ=ppm 9,44 (s, 1H), 8,80 (br d, J=3,8 Hz, 1H), 8,09 (br d, J=7,5 Hz, 1H), 7,79 (dd, J=7,8, 4,7 Hz, 1H), 7,62 (br s, 1H), 7,30 (s, 1H), 6,97 (t, J=9,5 Hz, 1H), 6,71 (dd, J=8,6, 3,7 Hz, 1H), 4,99-4,86 (m, 1H), 4,83-4,69 (m, 1H), 4,59-4,40 (m, 2H), 4,21 (br dd, J=9,6, 3,2 Hz, 1H), 4,02 (br s, 1H), 3,88-3,70 (m, 1H). LCMS (ESI+): m/z 458,1 (M+H).

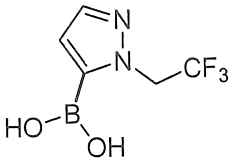
Ví dụ 71: (S)-12-flo-4-(2-metoxy-4-metylpyridin-3-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin



Hai phản ứng song song được thiết lập (mỗi phản ứng bao gồm 100 mg (S)-4-brom-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin). Dung dịch chứa (S)-4-brom-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin (100 mg, 256 umol, 1,00 eq), 2-metoxy-4-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin (127 mg, 511 umol, 2,00 eq) trong nước (0,400 mL), EtOH (4,00 mL) được bổ sung 4-ditert-butylphosphanyl-N,N-dimetyl-anilin diclopaladi (36,2 mg, 51,1 umol, 0,200 eq), KOAc (75,3 mg, 767 umol, 3,00 eq) ở 25°C, sau đó hỗn hợp này được khuấy ở 80°C trong 12 h dưới N_2. Các mẻ được kết hợp. Hỗn hợp tạo thành được cô đặc, cặn được hòa tan trong MeOH (4,0 mL) và silica-thiol (40,0 mg, gel silicon biến đổi để loại bỏ Pd, silica gel bất thường, lưới 100-200, các clorua (Cl), %-0,004, phân bố cỡ hạt 45-75 um) được bổ sung ở 20°C và được khuấy ở 20°C trong 2 h. Huyền phù được lọc, dịch lọc được cô đặc và được tinh chế bằng HPLC điều chế (cột: Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40 mm*10 um; pha động: [nước (10 mM NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 30%-40%, 8 phút). Phân đoạn này sau đó được thổi đến khô bằng dòng khí nitơ để loại bỏ phần lớn MeCN và pha nước được làm đông khô. (S)-12-flo-4-(2-metoxy-4-metylpyridin-3-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo [4′,3′:1,6]pyrido [3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin (25,0 mg, 56,7 umol, hiệu suất 11%, độ tinh khiết 98,3%) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR DMSO-d_6 400 MHz δ=ppm 9,38 (s, 1H), 8,08-8,04 (m, 1H), 7,46-7,35 (m, 1H), 7,17 (d, J=2,2 Hz, 1H), 7,00-6,90 (m, 2H), 6,73-6,63 (m, 1H), 4,94-4,85 (m, 1H), 4,80-4,68 (m, 1H), 4,57-4,48 (m, 1H), 4,43 (br dd, J=10,0, 4,1 Hz, 1H), 4,24-4,15 (m, 1H), 4,07-3,96 (m, 1H), 3,72 (br s, 1H), 3,65 (s, 1,5H), 3,71 (s, 1,5H), 2,03 (s, 1,5H), 1,92 (s, 1,5H). LCMS (ESI+): m/z 434,2 (M+H).

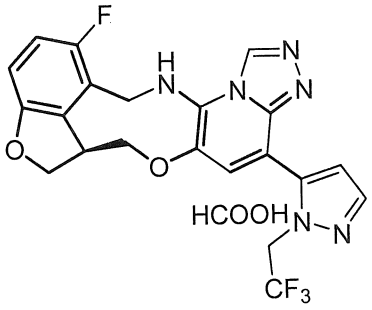
Ví dụ 72: (S)-12-flo-4-(1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-pyrazol-5-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin

Bước 1: axit (1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-pyrazol-5-yl)boronic



Dung dịch chứa 5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (2,00 g, 10,3 mmol, 1,00 eq) trong MeCN (50,0 mL) được bổ sung Cs_2CO_3 (6,72 g, 20,6 mmol, 2,00 eq) và 2,2,2-trifloetyl triflometansulfonat (3,59 g, 15,5 mmol, 1,50 eq) ở 20°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 20°C trong 3 h. LC-MS thể hiện là không còn 5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol. Một số đỉnh mới được thể hiện trên LC-MS và m/s mong muốn được phát hiện. Hỗn hợp phản ứng được lọc, và dịch lọc được pha loãng với nước (50,0 mL) và được chiết bằng DCM (40,0 mL*3). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước (90,0 mL*4), được làm khô qua Na_2SO_4, được lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế (cột: Welch Xtimate C18 250*50 mm*10 um; pha động: [nước (0,225% FA)-ACN]; B%: 0%-20%,20 phút). Axit (1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-pyrazol-5-yl)boronic (200 mg, thô) thu được dưới dạng dầu màu vàng. Axit (1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-pyrazol-3-yl)boronic (900 mg, thô) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR DMSO-d_6 400 MHz δ=ppm 7,93-7,84 (m, 1H), 6,73-6,61 (m, 1H), 5,27-5,19 (m, 2H).

Bước 2: (S)-12-flo-4-(1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-pyrazol-5-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin



Dung dịch (S)-4-brom-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6] pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin (90,0 mg, 230 umol, 1,00 eq) trong dioxan (5,00 mL) được bổ sung Pd(dppf)Cl_2.DCM (18,8 mg, 23,0 umol, 0,100 eq), Na_2CO_3 (73,2 mg, 690 umol, 3,00 eq), axit (1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-pyrazol-5-yl)boronic (89,2 mg, 460 umol, 2,00 eq) và nước (0,500 mL) ở 20°C dưới N_2. Hỗn hợp này được khuấy ở 80°C trong 3 h. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được

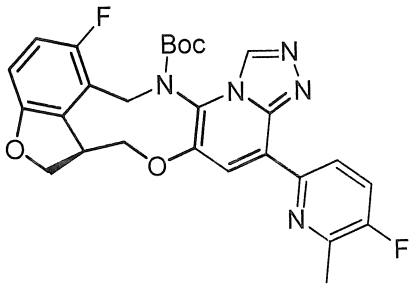
hòa tan trong MeOH (3,00 mL) và silica-thiol (50,0 mg, gel silicon biến đổi để loại bỏ Pd, silica gel bất thường, lưới 100-200, các clorua (Cl), % 0,004, phân bố cỡ hạt 45-75 um) được bổ sung ở 20°C và được khuấy ở 20°C trong 2 h. Huyền phù được lọc, dịch lọc được cô đặc và được tinh chế bằng HPLC điều chế (cột: Phenomenex Luna C18 100*30 mm*5 um; pha động: [nước (0,2% FA)-ACN]; B%: 35%-65%, 10 phút). Phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc dưới áp suất giảm để loại bỏ phần lớn MeCN ở 30°C và pha nước được làm đông khô. (S)-12-flo-4-(1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-pyrazol-5-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4] oxazonin (65,0 mg, 141 umol, hiệu suất 61%, độ tinh khiết 99,7%) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR DMSO-d_6 400 MHz δ=ppm 9,48 (s, 1H), 7,77 (br t, J=6,4 Hz, 1H), 7,68 (d, J=1,6 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 6,97 (dd, J=10,0, 8,8 Hz, 1H), 6,71 (dd, J=8,7, 3,6 Hz, 1H), 6,61 (d, J=1,8 Hz, 1H), 5,37-5,24 (m, 2H), 4,97-4,88 (m, 1H), 4,85-4,75 (m, 1H), 4,59-4,46 (m, 2H), 4,23 (dd, J=9,6, 3,6 Hz, 1H), 4,04 (br s, 1H), 3,93-3,81 (m, 1H). LCMS (ESI+): m/z 461,1 (M+H).

Ví dụ 73: (S)-12-flo-4-(5-flo-6-metylpyridin-2-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin

Bước 1: 3-flo-2-metyl-6-(trimetylstannyl)pyridin

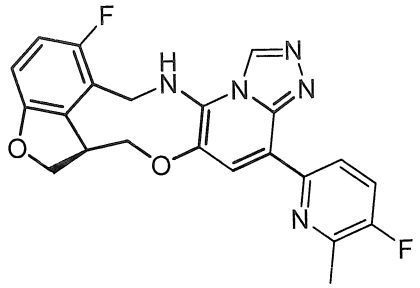
Dung dịch chứa 6-brom-3-flo-2-metylpyridin (1,00 g, 5,26 mmol, 1,00 eq) trong dioxan (20,0 mL) được bổ sung trimetyl(trimetylstannyl)stannane (3,44 g, 10,5 mmol, 2,18 mL, 2,00 eq) và $Pd(PPh_3)_4$ (608 mg, 526 umol, 0,100 eq) ở 20°C, hỗn hợp này được khuấy ở 100°C trong 4 h dưới khí quyển nitơ. Dung dịch thu được chứa 3-flo-2-metyl-6-(trimetylstannyl)pyridin (1,44 g, hiệu suất lý thuyết 5,26 mmol) trong dioxan (20,0 mL) được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

Bước 2: tert-butyl (S)-12-flo-4-(5-flo-6-metylpyridin-2-yl)-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat



Dung dịch chứa 3-flo-2-metyl-6-(trimetylstannyl)pyridin (2,85 mmol, 7,00 eq. dựa trên hiệu suất lý thuyết trong bước trước đó) trong dioxan được bổ sung tert-butyl (S)-4-brom-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro [4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (200 mg, 407 umol, 1,00 eq), $Pd(PPh_3)_4$ (47,0 mg, 40,7 umol, 0,100 eq), CuI (31,0 mg, 163 umol, 0,400 eq) và LiCl (34,5 mg, 814 umol, 2,00 eq) ở 20°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 80°C trong 12 h dưới khí quyển nitơ. LC-MS thể hiện tert-butyl (S)-4-brom-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo [4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat đã được sử dụng hoàn toàn và khối lượng mong muốn được phát hiện. Hỗn hợp phản ứng được lọc, dịch lọc được cô đặc. Cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (SiO_2, ete dầu hỏa/etyl axetat=1/1). tert-butyl (S)-12-flo-4-(5-flo-6-metylpyridin-2-yl)-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (150 mg, 288 umol, hiệu suất 70%) thu được dưới dạng dầu màu vàng.

Bước 3: (S)-12-flo-4-(5-flo-6-metylpyridin-2-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin

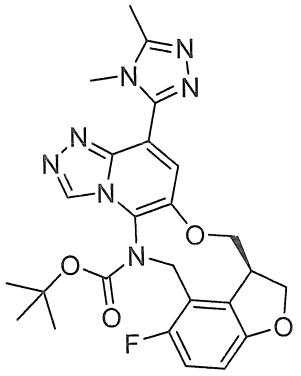


Hỗn hợp của tert-butyl (S)-12-flo-4-(5-flo-6-metylpyridin-2-yl)-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (140 mg, 268 umol, 1,00 eq) trong TFA (3,00 mL) và DCM (6,00 mL) được khuấy ở 20°C trong 2 h. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc. Cặn được hòa tan trong DMSO (4,00 mL). Dung dịch được tinh chế bằng HPLC điều chế axit (cột: Phenomenex Luna C18 100*30 mm*5 um; pha động: [nước (0,2% FA)-ACN]; B%: 20%-50%, 12 phút). Phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc dưới áp suất giảm để loại bỏ phần lớn MeCN ở 30°C và pha nước được làm đông khô. (S)-12-flo-4-(5-flo-6-metylpyridin-2-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin (33,0 mg, 70,3 umol, hiệu suất 26%, độ tinh khiết 99,6%, muối format) thu được dưới dạng chất rắn màu vàng. ^{1}H NMR DMSO-d_6 400 MHz δ=ppm 9,42 (br s,

1H), 8,77 (br d, J=5,1 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,73 (br s, 1H), 7,65 (t, J=8,9 Hz, 1H), 6,86 (br t, J=9,5 Hz, 1H), 6,58 (dd, J=8,6, 3,7 Hz, 1H), 4,87-4,68 (m, 2H), 4,42 (br t, J=9,4 Hz, 2H), 4,20-4,10 (m, 1H), 3,95 (br s, 1H), 3,85-3,74 (m, 1H), 2,44 (s, 3H). LCMS (ESI+): m/z 422,1 (M+H).

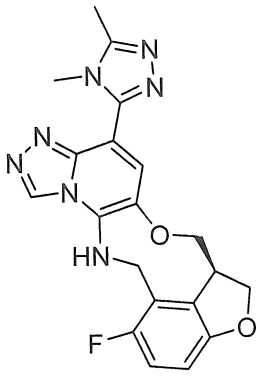
Ví dụ 74: (S)-4-(4,5-dimetyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin

Bước 1: tert-butyl (S)-4-(4,5-dimetyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat



$Pd(OAc)_2$ (34,3 mg, 0,153 mmol) và di(1-adamantyl)-n-butylphosphin hydriodua (149 mg, 0,305 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 3,4-dimetyl-1,2,4-triazol (74,1 mg, 0,763 mmol), (Ví dụ 16; 150,0 mg, 0,305 mmol), axit 2,2-dimetylpropanoic (31,2 mg, 0,305 mmol), và K_2CO_3 (127 mg, 0,916 mmol) trong toluen (2,50 mL). Hỗn hợp này được khuấy ở 120°C trong 6 h. Nước (0,5 mL) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat (3×25 mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô qua Na_2SO_4, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký silica gel (hộp đạn 4 g) rửa giải bằng MeOH trong DCM (0-10%) để tạo ra tert-butyl (S)-4-(4,5-dimetyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo [4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat dưới dạng chất rắn (66,0 mg, 30%, độ tinh khiết 70%). ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9,19 (br, 1H), 7,73 (s, 1H), 6,74-6,62 (m, 1H), 6,59 (dd, J=8,5, 3,7 Hz, 1H), 5,35-5,20 (m, 1H), 4,72-4,63 (m, 1H), 4,47 (dd, J=9,6, 7,7 Hz, 1H), 4,34 (d, J=9,6 Hz, 1H), 4,18-4,08 (m, 1H), 4,08-4,01 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 1,56-1,33 (m, 9H). m/z (ES+) $[M+H]^+$: 508,6; HPLC t_R (A05)=2,01 phút.

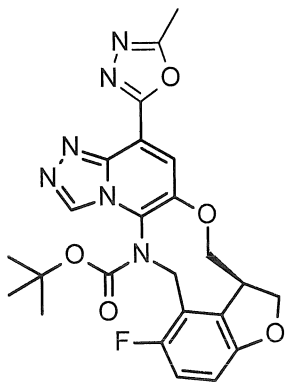
Bước 2: (S)-4-(4,5-dimetyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin



Dung dịch chứa tert-butyl (S)-4-(4,5-dimetyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4] oxazonin-14(8H)-carboxylat (66,0 mg, độ tinh khiết 70%, 91,0 µmol) trong HFIP (2,50 mL) được gia nhiệt ở 100°C trong 15 h. Sau khi làm bay hơi dung môi dưới áp suất giảm, cặn được tinh chế bằng HPLC (Gemini C18 30×100 mm AmBicarb/ACN 23-43%) để tạo ra hợp chất ở tiêu đề dưới dạng chất rắn (16,3 mg, 44%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 9,48-9,39 (s, 1H), 7,83 (t, J=5,4 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,02-6,91 (m, 1H), 6,70 (dd, J=8,6, 3,8 Hz, 1H), 4,93 (dd, J=15,0, 6,1 Hz, 1H), 4,85-4,75 (m, 1H), 4,54 (t, J=9,5 Hz, 1H), 4,51-4,41 (m, 1H), 4,22 (dd, J=9,6, 3,6 Hz, 1H), 4,05 (s, 1H), 3,91-3,78 (m, 1H), 3,49 (s, 3H), 2,42 (s, 3H). m/z (ES+) $[M+H]^+$: 408,6; HPLC t_R (A05)=1,80 phút.

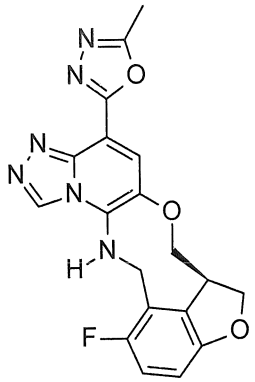
Ví dụ 75: (S)-12-flo-4-(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin

Bước 1: tert-butyl (S)-12-flo-4-(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat



$Pd(OAc)_2$ (36,3 mg, 0,162 mmol) và di(1-adamantyl)-n-butylphosphin hydriodua (157 mg, 0,324 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 2-metyl-1,3,4-oxadiazol (68,0 mg, 0,809 mmol) và tert-butyl (S)-4-brom-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (ví dụ 16; 159 mg, 0,324 mmol), axit 2,2-dimetylpropanoic (33,1 mg, 0,324 mmol), K_2CO_3 (134 mg, 0,971 mmol) trong toluen (2,50 mL). Hỗn hợp này được khuấy ở 120°C trong 6 h. Nước (0,5 mL) được bổ sung vào. Pha nước được chiết bằng etyl axetat (3×15 mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô qua Na_2SO_4, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký silica gel (hộp đạn 4 g) rửa giải bằng MeOH trong DCM (0-10%) để tạo ra tert-butyl (S)-12-flo-4-(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro [4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat dưới dạng chất rắn (99,0 mg, 43%, độ tinh khiết 70%). m/z (ES+) $[M+H]^+$: 495,4; (A05) t_R=2,09 phút.

Bước 2: (S)-12-flo-4-(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin

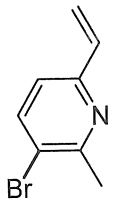


Dung dịch chứa tert-butyl (S)-12-flo-4-(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (99,0 mg, độ tinh khiết 70%, 140 µmol) trong HFIP (2,50 mL) được gia nhiệt ở 100°C trong 15 h. Sau khi làm bay hơi dung môi dưới áp suất giảm, cặn được tinh chế bằng HPLC (BEH C18 30×150 mm ACN/AmBic 25-45%) để tạo ra hợp chất ở tiêu đề dưới dạng chất rắn (18,6 mg, 34%). ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 9,51 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,03-6,90 (m, 1H), 6,70 (dd, J=8,7, 3,8 Hz, 1H), 4,99-4,90 (m, 1H), 4,90-4,81 (m, 1H), 4,53 (t, J=9,4 Hz, 2H), 4,26-4,15 (m, 1H), 4,09-4,00

(m, 1H), 3,94-3,83 (m, 1H), 2,59 (s, 3H). m/z (ES+) $[M+H]^+$. 395,5; HPLC t_R (A05)=1,88 phút.

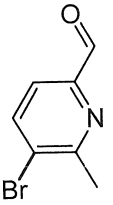
Ví dụ 76: (S)-4-(6-(diflometyl)-2-metylpyridin-3-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin

Bước 1: 3-brom-2-metyl-6-vinylpyridin



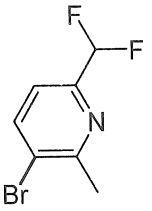
Dung dịch đã khuấy chứa 3,6-dibrom-2-metylpyridin (8,60 g, 34,3 mmol, 1,00 eq), 4,4,5,5-tetrametyl-2-vinyl-1,3,2-dioxaborolan (5,28 g, 34,3 mmol, 1,00 eq) và Na_2CO_3 (7,27 g, 68,6 mmol, 2,00 eq) trong dioxan (90,0 mL) và nước (18,0 mL) được bổ sung $Pd(dppf)Cl_2$ (2,51 g, 3,43 mmol, 0,100 eq) ở 15°C dưới N_2. Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở 80°C trong 12 h. Hỗn hợp này được cô đặc dưới áp suất giảm. Hỗn hợp này được tinh chế bằng MPLC (SiO_2, PE/EtOAc=1/0 đến 1/1). 3-brom-2-metyl-6-vinylpyridin (5,70 g, 28,8 mmol, hiệu suất 84%) thu được dưới dạng dầu không màu.

Bước 2: 5-brom-6-metylpicolinaldehyt



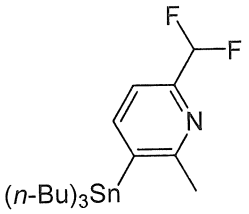
Ozon (15 psi) được sục vào dung dịch chứa 3-brom-2-metyl-6-vinylpyridin (5,70 g, 28,8 mmol, 1,00 eq) trong DCM (100 mL) ở -78°C trong 0,5 giờ. Sau khi lượng dư O_3 được sục bằng O_2 trong 0,5 giờ, hỗn hợp được bổ sung Me_2S (35,8 g, 576 mmol, 42,3 mL, 20,0 eq) ở -78°C. Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở 15°C trong 12 h. Hỗn hợp này được cô đặc dưới áp suất giảm. Hỗn hợp này được tinh chế bằng MPLC (SiO_2, PE/EtOAc=1/0 đến 10/1). 5-brom-6-metylpicolinaldehyt (1,60 g, 8,00 mmol, hiệu suất 27%) thu được dưới dạng chất rắn màu vàng. ^1H NMR DMSO-d_6 400 MHz δ=ppm 9,92 (s, 1H), 8,27 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,67 (d, J=8,1 Hz, 1H), 2,68 (s, 3H).

Bước 3: 3-brom-6-(diflometyl)-2-metylpyridin



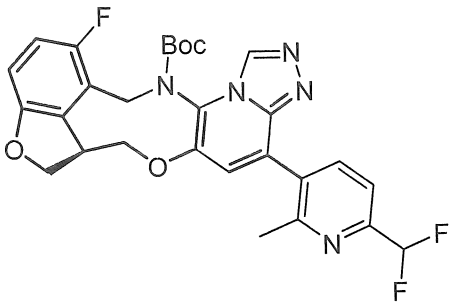
Dung dịch đã khuấy chứa 5-brom-6-metylpicolinaldehyt (1,60 g, 8,00 mmol, 1,00 eq) trong DCM (50,0 mL) được bổ sung DAST (2,84 g, 17,6 mmol, 2,32 mL, 2,20 eq) ở -78°C dưới N_2. Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở 15°C trong 12 h. Hỗn hợp này được bazơ hóa bằng dung dịch nước bão hòa $NaHCO_3$ đến độ pH=7-8 và sau đó hỗn hợp được chiết bằng EtOAc (20 mL*3). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô qua Na_2SO_4 và sau đó được cô đặc dưới áp suất giảm. Hỗn hợp này được tinh chế bằng MPLC (SiO_2, PE/EtOAc=1/0 đến 1/1). 3-brom-6-(diflometyl)-2-metylpyridin (1,40 g, 6,31 mmol, hiệu suất 78%) thu được dưới dạng dầu không màu.

Bước 4: 6-(diflometyl)-2-metyl-3-(tributylstannyl)pyridin



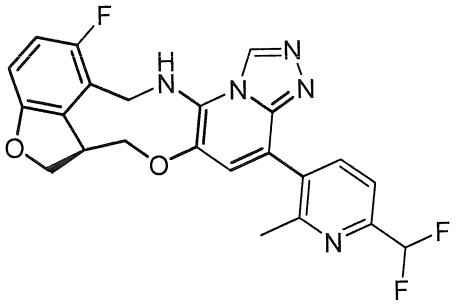
Dung dịch chứa 3-brom-6-(diflometyl)-2-metylpyridin (1,30 g, 5,86 mmol, 1,00 eq) trong THF (15,0 mL) được bổ sung n-BuLi (2,50 M, 2,58 mL, 1,10 eq) ở -78°C dưới nitơ và hỗn hợp này được khuấy ở -78°C trong 0,5 giờ dưới N_2. Sau đó tributyl(clo)stannane (5,72 g, 17,6 mmol, 4,73 mL, 3,00 eq) được bổ sung vào hỗn hợp dưới khí quyển nitơ ở -78°C và hỗn hợp tạo thành được khuấy ở -78°C trong 2 h dưới N_2. Hỗn hợp này được dập tắt bằng dung dịch nước bão hòa NH_4Cl (20,0 mL) và hỗn hợp được chiết bằng EtOAc (20,0 mL*3). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô qua Na_2SO_4 và sau đó được cô đặc dưới áp suất giảm. Hỗn hợp này được tinh chế bằng MPLC (SiO_2, PE/EtOAc=1/0 đến 1/1). 6-(diflometyl)-2-metyl-3-(tributylstannyl)pyridin (1,00 g, 2,31 mmol, hiệu suất 39%) thu được dưới dạng dầu màu vàng.

Bước 5: tert-butyl (S)-4-(6-(diflometyl)-2-metylpyridin-3-yl)-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat



Dung dịch đã khuấy chứa tert-butyl (S)-4-brom-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (130 mg, 265 umol, 1,00 eq), 6-(diflometyl)-2-metyl-3-(tributylstannyl)pyridin (263 mg, 609 umol, 2,30 eq), CuI (20,2 mg, 106 umol, 0,400 eq) và LiCl (22,4 mg, 529 umol, 2,00 eq) trong dioxan (4,00 mL) được bổ sung $Pd(PPh_3)_4$ (30,6 mg, 26,5 umol, 0,100 eq) ở 15°C dưới N_2. Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở 80°C trong 12 h. Hỗn hợp này được cô đặc dưới áp suất giảm. Hỗn hợp này được tinh chế bằng TLC điều chế (SiO_2, PE/EtOAc=0/1). tert-butyl (S)-4-(6-(diflometyl)-2-metylpyridin-3-yl)-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6] pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (200 mg, thô) thu được dưới dạng dầu màu vàng.

Bước 6: (S)-4-(6-(diflometyl)-2-metylpyridin-3-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro -7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin

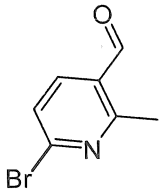


Tert-butyl (S)-4-(6-(diflometyl)-2-metylpyridin-3-yl)-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (200 mg, 361 umol, 1,00 eq) được bổ sung HFIP (3,00 mL) ở 15°C. Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở 80°C trong 12 h. LCMS thể hiện chất phản ứng được sử dụng hết và khối lượng mong muốn được phát hiện. Hỗn hợp này được cô đặc dưới áp suất giảm. Hỗn hợp này được tinh chế bằng HPLC điều chế trung tính. Phân đoạn này được cô đặc dưới áp suất giảm để loại bỏ phần lớn MeCN ở 30°C và pha nước được làm đông

khô. (S)-4-(6-(diflometyl)-2-metylpyridin-3-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin (15,2 mg, 31,6 umol, hiệu suất 8%, độ tinh khiết 94,2%) thu được dưới dạng chất rắn màu vàng. ^{1}H NMR DMSO-d_6 400 MHz δ=ppm 9,42 (s, 1H), 7,97 (d, J=7,7 Hz, 1H), 7,63-7,53 (m, 2H), 7,39 (s, 1H), 6,96 (t, J=54,8 Hz, 1H), 6,96 (t, J=10,6 Hz, 1H), 6,68 (dd, J=8,6, 3,7 Hz, 1H), 4,95-4,87 (m, 1H), 4,84-4,73 (m, 1H), 4,57-4,41 (m, 2H), 4,19 (dd, J=9,7, 3,5 Hz, 1H), 4,09-3,97 (m, 1H), 3,91-3,81 (m, 1H), 2,41 (s, 3H). LCMS (ESI+): m/z 454,2 (M+H).

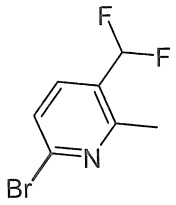
Ví dụ 77: (S)-4-(5-(diflometyl)-6-metylpyridin-2-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin

Bước 1: 6-brom-2-metylnicotinaldehyt



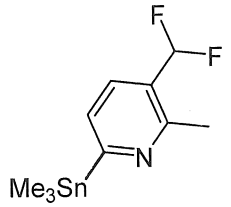
Dung dịch chứa 3,6-dibrom-2-metylpyridin (10,0 g, 39,9 mmol, 1,00 eq) trong Et_2O (230 mL) được bổ sung n-BuLi (2,50 M, 18,3 mL, 1,15 eq) ở -78°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở -78°C trong 1 giờ. TLC (SiO_2, PE/EtOAc=10/1) thể hiện 3,6-dibrom-2-metylpyridin đã được sử dụng hoàn toàn và các đốm mới được tạo thành. Hỗn hợp được bổ sung DMF (5,15 g, 70,5 mmol, 5,42 mL, 1,77 eq) ở -78°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở -78°C trong 1 giờ. Sau đó hỗn hợp này được khuấy ở 15°C trong 1 giờ. TLC (SiO_2, PE/EtOAc=10/1) thể hiện hợp chất trung gian đã được sử dụng hoàn toàn và các đốm mới được tạo thành. Hỗn hợp này được dập tắt bằng dung dịch nước bão hòa NH_4Cl (80,0 mL) và hỗn hợp được chiết bằng EtOAc (50,0 mL*3). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô qua Na_2SO_4 và sau đó được cô đặc dưới áp suất giảm. Hỗn hợp này được tinh chế bằng MPLC (SiO_2, PE/EtOAc=1/0 đến 1/1). 6-brom-2-metylnicotinaldehyt (5,20 g, 26,0 mmol, hiệu suất 65%) thu được dưới dạng chất rắn màu vàng. ^{1}H NMR DMSO-d_6 400 MHz δ=ppm 10,22 (s, 1H), 8,05 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,69 (d, J=8,2 Hz, 1H), 2,75 (s, 3H).

Bước 2: 6-brom-3-(diflometyl)-2-metylpyridin



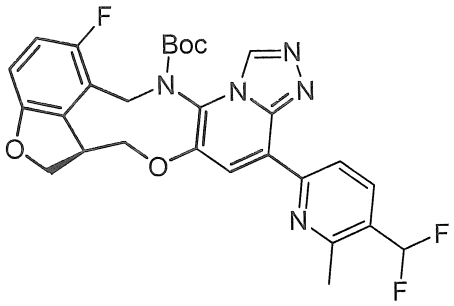
Dung dịch đã khuấy chứa 6-brom-2-metylnicotinaldehyt (2,00 g, 10,0 mmol, 1,00 eq) trong DCM (80,0 mL) được bổ sung DAST (3,55 g, 22,0 mmol, 2,91 mL, 2,20 eq) ở -78°C dưới N_2. Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở 15°C trong 12 h. LCMS thể hiện 6-brom-2-metylnicotinaldehyt được sử dụng hết và khối lượng mong muốn được phát hiện. Hỗn hợp này được bazơ hóa bằng dung dịch nước bão hòa $NaHCO_3$ đến độ pH=7-8 và sau đó hỗn hợp được chiết bằng EtOAc (50 mL*3). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô qua Na_2SO_4 và sau đó được cô đặc dưới áp suất giảm. Hỗn hợp này được tinh chế bằng MPLC (SiO_2, PE/EtOAc=1/0 đến 1/1). 6-brom-3-(diflometyl)-2-metylpyridin (1,70 g, 7,66 mmol, hiệu suất 76%) thu được dưới dạng dầu màu vàng.

Bước 3: 3-(diflometyl)-2-metyl-6-(trimetylstannyl)pyridin



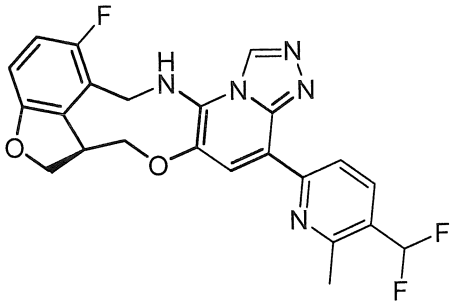
Dung dịch chứa 6-brom-3-(diflometyl)-2-metylpyridin (500 mg, 2,25 mmol, 1,00 eq) trong dioxan (15,0 mL) được bổ sung trimetyl(trimetylstannyl)stannane (1,49 g, 4,50 mmol, 943 uL, 2,00 eq), $Pd(PPh_3)_4$ (260 mg, 225 umol, 0,100 eq) ở 25°C dưới khí quyển nitơ. Ống đóng kín được gia nhiệt ở 110°C trong 3 h trong điều kiện chiếu vi sóng. Huyền phù được lọc qua miếng Celite gel và bánh lọc được rửa bằng dioxan (1,00 mL). 3-(diflometyl)-2-metyl-6-(trimetylstannyl)pyridin (680 mg, 2,22 mmol, hiệu suất 98%) thu được dưới dạng dầu màu vàng (trong 16,0 mL dioxan).

Bước 4: tert-butyl (S)-4-(5-(diflometyl)-6-metylpyridin-2-yl)-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat



Dung dịch chứa 3-(diflometyl)-2-metyl-6-(trimetylstannyl)pyridin (340 mg, 1,11 mmol, 5,46 eq) trong dioxan (8,00 mL) được bổ sung tert-butyl (S)-4-brom-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4] oxazonin-14(8H)-carboxylat (100 mg, 204 umol, 1,00 eq), LiCl (17,3 mg, 407 umol, 8,34 uL, 2,00 eq), CuI (15,5 mg, 81,4 umol, 0,400 eq) và $Pd(PPh_3)_4$ (23,5 mg, 20,4 umol, 0,100 eq) ở 15°C dưới khí quyển nitơ. Hỗn hợp này được khuấy ở 80°C trong 3 h. Hỗn hợp này được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (SiO_2, PE/EtOAc=1/1). tert-butyl (S)-4-(5-(diflometyl)-6-metylpyridin-2-yl)-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (150 mg, thô) thu được dưới dạng dầu màu vàng.

Bước 5: (S)-4-(5-(diflometyl)-6-metylpyridin-2-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro -7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin

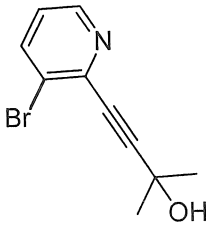


Tert-butyl (S)-4-(5-(diflometyl)-6-metylpyridin-2-yl)-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (150 mg, 271 umol, 1,00 eq) được bổ sung HFIP (4,00 mL) ở 15°C. Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở 80°C trong 12 h. Hỗn hợp này được cô đặc dưới áp suất giảm. Hỗn hợp này được tinh chế bằng HPLC điều chế trung tính. Phân đoạn này được cô đặc dưới áp suất giảm để loại bỏ phần lớn MeCN ở 30°C và pha nước được làm đông khô. (S)-4-(5-(diflometyl)-6-metylpyridin-2-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4] triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin (14,0 mg, 29,7 umol,

hiệu suất 11%, độ tinh khiết 96,1%) thu được dưới dạng chất rắn màu vàng. ^{1}H NMR DMSO-d_6 400 MHz δ=ppm 9,49 (s, 1H), 8,96 (d, J=8,4 Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,01 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,90 (br s, 1H), 7,24 (t, J=54,8 Hz, 1H), 6,94 (t, J=9,5 Hz, 1H), 6,67 (dd, J=8,7, 3,6 Hz, 1H), 4,98-4,75 (m, 2H), 4,50 (br t, J=9,4 Hz, 2H), 4,31-4,20 (m, 1H), 4,10-3,99 (m, 1H), 3,95-3,82 (m, 1H), 2,63 (s, 3H). LCMS (ESI+): m/z 454,2 (M+H).

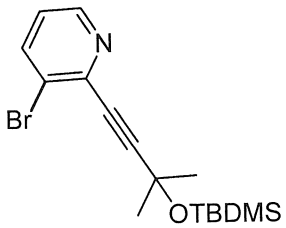
Ví dụ 78: (S)-4-(3-(12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6] pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-4-yl)pyridin-2-yl)-2-metylbutan-2-ol

Bước 1: 4-(3-brompyridin-2-yl)-2-metylbut-3-yn-2-ol



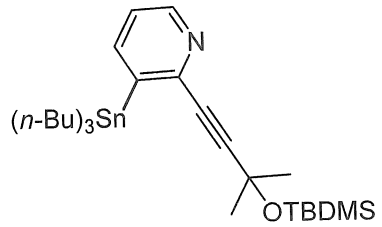
Dung dịch chứa 3-brom-2-iodopyridin (2,00 g, 7,04 mmol, 1,00 eq) trong THF (20,0 mL), Et_3N (20,0 mL) được bổ sung 2-metylbut-3-yn-2-ol (652 mg, 7,75 mmol, 757 uL, 1,10 eq), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (494 mg, 704 umol, 0,100 eq) và CuI (134 mg, 704 umol, 0,100 eq) ở 20°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 70°C trong 12 h dưới khí quyển nitơ. Phản ứng được lọc, dịch lọc được cô đặc. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, ete dầu hỏa/etyl axetat=1/0 đến 0/1). 4-(3-brompyridin-2-yl)-2-metylbut-3-yn-2-ol (1,51 g, 6,29 mmol, hiệu suất 89%) thu được dưới dạng dầu màu vàng.

Bước 2: 3-brom-2-(3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-3-metylbut-1-yn-1-yl)pyridin



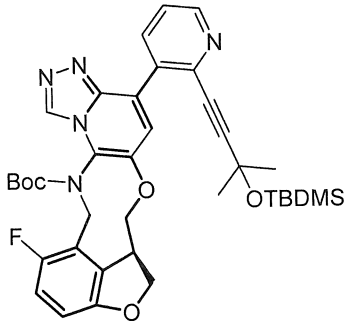
Dung dịch chứa 4-(3-brompyridin-2-yl)-2-metylbut-3-yn-2-ol (600 mg, 2,50 mmol, 1,00 eq), 2,6-dimetylpyridin (535 mg, 4,99 mmol, 582 uL, 2,00 eq) trong MeCN (10,0 mL) được bổ sung TBDMS-OTf (1,06 g, 4,00 mmol, 919 uL, 1,60 eq) ở 0°C. Sau đó hỗn hợp này được khuấy ở 60°C trong 12 h dưới khí quyển nitơ. Phản ứng được cô đặc. Cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (SiO_2, ete dầu hỏa/etyl axetat=3/1). 3-brom-2-(3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-3-metylbut-1-yn-1-yl)pyridin (800 mg, 2,26 mmol, hiệu suất 90%) thu được dưới dạng dầu màu vàng.

Bước 3: 2-(3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-3-metylbut-1-yn-1-yl)-3-(tributyl stannyl)pyridin



Dung dịch chứa 3-brom-2-(3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-3-metylbut-1-yn-1-yl)pyridin (1,00 g, 2,82 mmol, 1,00 eq) trong THF (10,0 mL) được bổ sung n-BuLi (2,50 M, 1,24 mL, 1,10 eq) ở -70°C dưới khí quyển nitơ. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở -70°C trong 0,5 giờ dưới khí quyển nitơ, sau đó tributyl(clo)stannane (2,76 g, 8,48 mmol, 2,28 mL, 3,00 eq) được bổ sung dưới khí quyển nitơ và hỗn hợp tạo thành được khuấy ở -70°C trong 2 h dưới khí quyển nitơ. Dung dịch phản ứng được rót vào nước (10,0 mL), hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat (10 mL*3), các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô qua Na_2SO_4, và được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (SiO_2, ete dầu hỏa/etyl axetat=10/1). 2-(3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-3-metylbut-1-yn-1-yl)-3-(tributylstannyl)pyridin (1,30 g, 2,30 mmol, hiệu suất 81%) thu được dưới dạng dầu màu vàng.

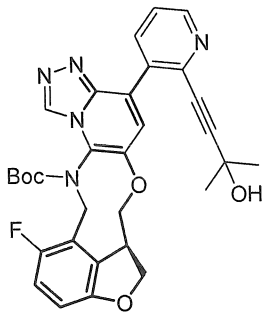
Bước 4: tert-butyl (S)-4-(2-(3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-3-metylbut-1-yn-1-yl)pyridin-3-yl)-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b] benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat



Dung dịch chứa tert-butyl (S)-4-brom-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (240 mg, 488 umol, 1,00 eq) trong dioxan (8,00 mL) được bổ sung 2-(3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-3-metylbut-1-yn-1-yl)-3-(tributylstannyl)pyridin (551 mg, 976 umol, 2,00 eq), CuI (37,2 mg, 195 umol, 0,400 eq), LiCl (41,4 mg, 977 umol, 2,00 eq) và $Pd(PPh_3)_4$ (56,5 mg, 48,9 umol, 0,100 eq) ở 20°C dưới khí quyển nitơ. Hỗn hợp

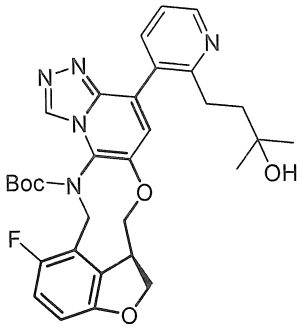
này được khuấy ở 80°C trong 12 h dưới khí quyển nitơ. Phản ứng được cô đặc. Cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (SiO_2, ete dầu hỏa/etyl axetat=1/2). Tert-butyl (S)-4-(2-(3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-3-metylbut-1-yn-1-yl)pyridin-3-yl)-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (300 mg, 437 umol, hiệu suất 89%) thu được dưới dạng dầu màu vàng.

Bước 5: tert-butyl (S)-12-flo-4-(2-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)pyridin-3-yl)-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat



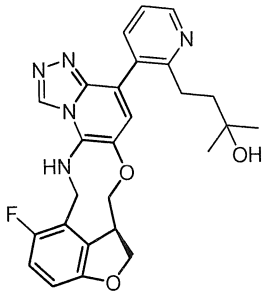
Dung dịch chứa tert-butyl (S)-4-(2-(3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-3-metylbut-1-yn-1-yl)pyridin-3-yl)-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (280 mg, 408 umol, 1,00 eq) trong THF (8,00 mL) được bổ sung TBAF (1,00 M, 815 uL, 2,00 eq) ở 20°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 40°C trong 12 h. LCMS thể hiện tert-butyl (S)-4-(2-(3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-3-metylbut-1-yn-1-yl)pyridin-3-yl)-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat đã được sử dụng hoàn toàn và khối lượng mong muốn được phát hiện. Nước (10,0 mL) được bổ sung vào dung dịch phản ứng, hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat (10,0 mL*3), các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô qua Na_2SO_4, và được cô đặc dưới áp suất giảm. tert-butyl (S)-12-flo-4-(2-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)pyridin-3-yl)-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4] oxazonin-14(8H)-carboxylat (230 mg, thô) thu được dưới dạng dầu màu nâu.

Bước 6: tert-butyl (S)-12-flo-4-(2-(3-hydroxy-3-metylbutyl)pyridin-3-yl)-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat



Dung dịch chứa tert-butyl (S)-12-flo-4-(2-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)pyridin-3-yl)-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro [4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (200 mg, 350 umol, 1,00 eq) trong MeOH (15,0 mL) được bổ sung 10% Pd/C (80,0 mg, độ tinh khiết 50%) ở 20°C dưới khí quyển nitơ. Huyền phù được khử khí và được sục bằng H_2 ba lần. Hỗn hợp này được khuấy dưới H_2 (15 Psi) ở 40°C trong 3 h. Phản ứng được lọc, dịch lọc được cô đặc. Tert-butyl (S)-12-flo-4-(2-(3-hydroxy-3-metylbutyl)pyridin-3-yl)-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4] triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (200 mg, thô) thu được dưới dạng dầu màu vàng.

Bước 7: (S)-4-(3-(12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6] pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-4-yl)pyridin-2-yl)-2-metylbutan-2-ol

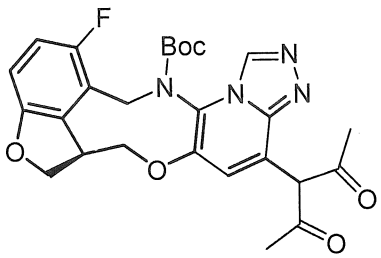


Hỗn hợp của tert-butyl (S)-12-flo-4-(2-(3-hydroxy-3-metylbutyl)pyridin-3-yl)-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4] oxazonin-14(8H)-carboxylat (200 mg, 347 umol, 1,00 eq) trong HFIP (20,0 mL) được khuấy ở 80°C trong 12 h. LCMS thể hiện là tert-butyl (S)-12-flo-4-(2-(3-hydroxy-3-metylbutyl)pyridin-3-yl)-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat vẫn còn và khối lượng mong muốn được phát hiện. Hỗn hợp này được khuấy ở 100°C trong 3,5 h, tại thời điểm đó LCMS thể hiện là sự chuyển hóa đã hoàn toàn. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc. Cặn được hòa tan trong DMSO (8,00 mL). Dung dịch được tinh chế bằng HPLC điều chế trung tính. Phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc dưới áp suất giảm để loại bỏ phần lớn

MeCN ở 30°C và pha nước được làm đông khô. (S)-4-(3-(12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-4-yl)pyridin-2-yl)-2-metylbutan-2-ol (24,0 mg, 49,4 umol, hiệu suất 14%, độ tinh khiết 97,9%) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. 1H NMR $CDCl_3$ 400 MHz δ=ppm 8,77 (s, 1H), 8,47 (br d, J=3,4 Hz, 1H), 7,61 (br d, J=7,8 Hz, 1H), 7,13 (dd, J=7,6, 5,0 Hz, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,81 (t, J=9,4 Hz, 1H), 6,60 (dd, J=8,6, 3,9 Hz, 1H), 5,08-4,91 (m, 2H), 4,76 (br dd, J=14,1, 4,6 Hz, 1H), 4,59-4,47 (m, 2H), 4,17 (dd, J=9,8, 2,7 Hz, 1H), 3,91-3,63 (m, 3H), 2,79 (br t, J=7,2 Hz, 2H), 1,85 (br t, J=7,4 Hz, 2H), 1,07 (s, 6H). LCMS (ESI+): m/z 476,0 (M+H).

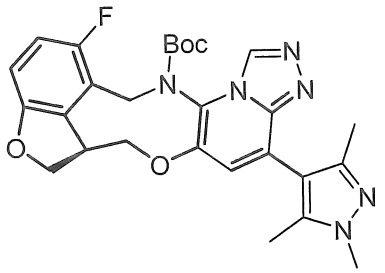
Ví dụ 79: (S)-12-flo-4-(1,3,5-trimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin

Bước 1: tert-butyl (S)-4-(2,4-dioxopentan-3-yl)-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat



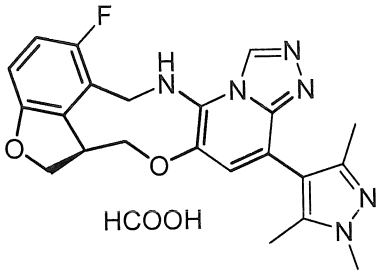
Dung dịch chứa tert-butyl (S)-4-brom-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo [4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (250 mg, 509 umol, 1,00 eq), pentan-2,4-dion (509 mg, 5,09 mmol, 523 uL, 10,0 eq) trong toluen (5,00 mL) được bổ sung t-BuONa (2,00 M, 509 uL, 2,00 eq), t-BuXPhos Pd G_3 (40,4 mg, 50,9 umol, 0,100 eq) ở 20°C. Hỗn hợp này được khử khí và được sục bằng khí nitơ trong 3 lần, và sau đó hỗn hợp này được khuấy ở 100°C trong 12 h dưới khí quyển nitơ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (SiO_2, EtOAc:MeOH=10:1). tert-butyl (S)-4-(2,4-dioxopentan-3-yl)-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (59,7 mg, thô) thu được dưới dạng chất rắn màu vàng.

Bước 2: tert-butyl (S)-12-flo-4-(1,3,5-trimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat



Dung dịch chứa tert-butyl (S)-4-(2,4-dioxopentan-3-yl)-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (59,7 mg, 117 umol, 1,00 eq) trong EtOH (2,00 mL) được bổ sung metylhydrazin (269 mg, 2,34 mmol, 308 uL, 20,0 eq) ở 20°C. Sau đó hỗn hợp này được khuấy ở 80°C trong 4 h. Hỗn hợp phản ứng được lọc và dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (SiO_2, EtOAc:MeOH=5:1). tert-butyl (S)-12-flo-4-(1,3,5-trimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo [4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (15 mg, thô) thu được dưới dạng dầu màu vàng.

Bước 3: (S)-12-flo-4-(1,3,5-trimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin format

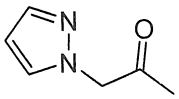


Tert-butyl (S)-12-flo-4-(1,3,5-trimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (15,0 mg, 28,8 umol, 1,00 eq) được bổ sung HFIP (2,00 mL) ở 20°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 100°C trong 12 h. LC-MS thể hiện là tert-butyl (S)-12-flo-4-(1,3,5-trimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6] pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat đã được sử dụng hoàn toàn và một đỉnh chính có khối lượng mong muốn được phát hiện. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC điều chế (các điều kiện axit formic). (S)-12-flo-4-(1,3,5-trimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin (5,00 mg, 10,6 umol, hiệu suất 36%, độ tinh khiết 98,6%, muối format) thu được dưới

dạng chất rắn màu vàng. ^{1}H NMR $CDCl_3$ 400 MHz δ=ppm 8,81 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,91-6,84 (m, 1H), 6,70-6,64 (m, 1H), 5,19-5,00 (m, 1H), 4,89-4,78 (m, 2H), 4,72-4,50 (m, 2H), 4,32-4,20 (m, 1H), 3,98-3,89 (m, 1H), 3,86-3,79 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,20 (s, 3H). LCMS (ESI+): m/z 421,2 (M+H).

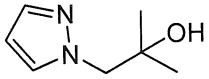
Ví dụ 80: (S)-1-(5-(12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6] pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-metylpropan-2-ol

Bước 1: 1-(H-pyrazol-1-yl)propan-2-on



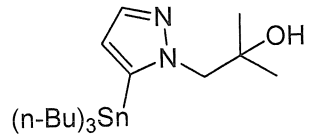
Dung dịch chứa 1H-pyrazol (10,0 g, 147 mmol, 1,00 eq) trong 1-clopropan-2-on (20,4 g, 220 mmol, 5,00 mL, 1,50 eq) được bổ sung Cs_2CO_3 (14,4 g, 44,2 mmol, 3,01e-1 eq) ở 20°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 90°C trong 6 h. TLC (ete dầu hỏa:etyl axetat=1:1) chỉ ra là không còn 1H-pyrazol, và một đốm mới có độ phân cực thấp hơn được phát hiện. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, ete dầu hỏa/etyl axetat=1/0 đến 1/1). 1-(1H-pyrazol-1-yl)propan-2-on (5,30 g, thô) thu được dưới dạng dầu màu vàng.

Bước 2: 2-metyl-1-(H-pyrazol-1-yl)propan-2-ol



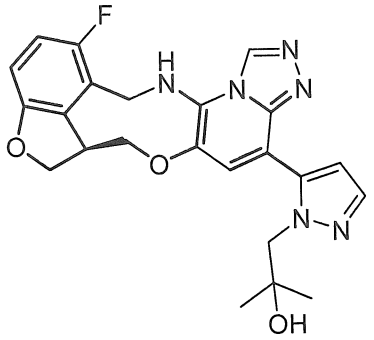
Dung dịch chứa 1-(1H-pyrazol-1-yl)propan-2-on (5,00 g, 40,3 mmol, 1,00 eq) trong toluen (100 mL) được bổ sung $Al(CH_3)_3$ (2,00 M, 60,4 mL, 3,00 eq) ở 0°C dưới N_2. Hỗn hợp này được khuấy ở 50°C trong 6 h. Hỗn hợp phản ứng được dập tắt bằng cách bổ sung MeOH (100 mL) ở 0°C, và sau đó hỗn hợp được lọc. Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, ete dầu hỏa/etyl axetat=1/0 đến 3/2). 2-metyl-1-(1H-pyrazol-1-yl)propan-2-ol (2,80 g, thô) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR DMSO-d_6 400 MHz δ=ppm 7,63 (d, J=2,2 Hz, 1H), 7,39 (d, J=0,8 Hz, 1H), 6,21 (t, J=1,6 Hz, 1H), 4,65 (s, 1H), 3,99 (s, 2H), 1,01 (s, 6H).

Bước 3: 2-metyl-1-(5-(tributylstannyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-ol



Dung dịch chứa 2-metyl-1-(1H-pyrazol-1-yl)propan-2-ol (200 mg, 1,43 mmol, 1,00 eq) trong THF (5,00 mL) được bổ sung n-BuLi (2,50 M, 1,14 mL, 2,00 eq) và TMEDA (332 mg, 2,86 mmol, 431 uL, 2,00 eq) ở -70°C dưới N_2. Hỗn hợp này được khuấy ở -70°C trong 30 phút. Sau đó tributyl(clo)stannane (697 mg, 2,14 mmol, 576 uL, 1,50 eq) được bổ sung vào hỗn hợp ở -70°C và hỗn hợp này được khuấy ở 0°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được dập tắt bằng cách bổ sung MeOH (3,00 mL) ở 0°C. Và hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, ete dầu hỏa/etyl axetat=1/0 đến 10/1). 2-metyl-1-(5-(tributylstannyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-ol (350 mg, thô) thu được dưới dạng chất lỏng màu vàng.

Bước 4: (S)-1-(5-(12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6] pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-metylpropan-2-ol

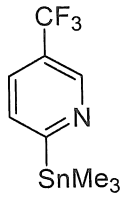


Dung dịch chứa (S)-4-brom-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo [4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin (90,0 mg, 230 umol, 1,00 eq) trong DMF (4,00 mL) được bổ sung LiCl (19,5 mg, 460 umol, 2,00 eq), $Pd(PPh_3)_4$ (26,6 mg, 23,0 umol, 0,100 eq), CuI (18,4 mg, 96,6 umol, 0,420 eq) và 2-metyl-1-(5-(tributylstannyl)-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-ol (148 mg, 345 umol, 1,50 eq) ở 20°C dưới N_2. Hỗn hợp này được khuấy ở 80°C trong 6 h. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế (cột: Phenomenex Luna C18 100*30 mm*5 um; pha động: [nước (0,2% FA)-ACN]; B%: 15%-45%, 12 phút). (S)-1-(5-(12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-metylpropan-2-ol (28,0 mg, 55,4 umol, hiệu suất 24%, độ tinh khiết 98,3%, muối format) thu được dưới dạng chất rắn màu vàng. ^1H NMR DMSO-d_6 400 MHz δ=ppm 9,45 (s, 1H), 7,64 (br t, J=6,4 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 6,96 (dd, J=10,2, 8,8 Hz, 1H), 6,70 (dd, J=8,6, 4,0 Hz, 1H), 6,48 (s, 1H),

4,96-4,87 (m, 1H), 4,84-4,74 (m, 1H), 4,58-4,50 (m, 2H), 4,22 (dd, J=9,5, 3,6 Hz, 1H), 4,10-3,99 (m, 3H), 3,90-3,79 (m, 1H), 0,93 (s, 6H).

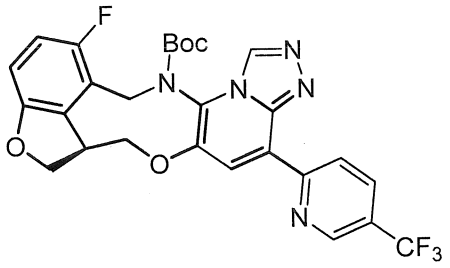
Ví dụ 81: (S)-12-flo-4-(5-(triflometyl)pyridin-2-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin

Bước 1: 5-(triflometyl)-2-(trimetylstannyl)pyridin



Dung dịch chứa 2-brom-5-(triflometyl)pyridin (240 mg, 1,06 mmol, 1,00 eq) và trimetyl (trimetylstannyl) stannane (696 mg, 2,12 mmol, 440 uL, 2,00 eq) trong dioxan (8,00 mL) được bổ sung $Pd(PPh_3)_4$ (61,4 mg, 53,1 umol, 0,0500 eq) dưới khí quyển nitơ. Hỗn hợp này được khuấy ở 100°C trong 2 h dưới khí quyển nitơ. LCMS thể hiện là 2-brom-5-(triflometyl)pyridin đã được sử dụng hoàn toàn và MS mong muốn được phát hiện. 5-(triflometyl)-2-(trimetylstannyl)pyridin (329 mg, thô) thu được dưới dạng chất lỏng màu vàng (trong 8,00 mL dioxan), được sử dụng trực tiếp cho bước tiếp theo.

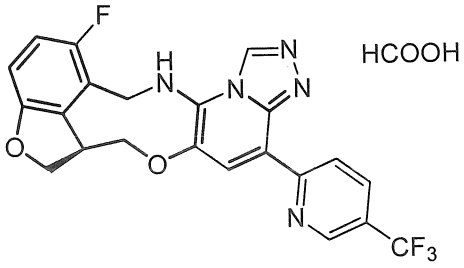
Bước 2: tert-butyl (S)-12-flo-4-(5-(triflometyl)pyridin-2-yl)-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat



Hỗn hợp của tert-butyl (S)-4-brom-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo [4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (158 mg, 322 umol, 1,00 eq), 5-(triflometyl)-2-(trimetylstannyl)pyridin (329 mg, 1,06 mmol, 3,30 eq), LiCl (27,3 mg, 643 umol, 2,00 eq), CuI (24,5 mg, 129 umol, 0,400 eq) và $Pd(PPh_3)_4$ (37,2 mg, 32,2 umol, 0,100 eq) trong dioxan (8,00 mL) được khử khí và được sục bằng khí nitơ 3 lần, và hỗn hợp này được khuấy ở 80°C trong 8 h dưới khí quyển nitơ. LCMS chỉ ra sự chuyển hóa không hoàn toàn. $Pd(PPh_3)_4$ (37,2 mg, 32,2 umol, 0,100 eq) được bổ sung vào hỗn hợp dưới khí quyển nitơ. Hỗn hợp này được khuấy ở

100°C trong 2 h dưới khí quyển nitơ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với nước (5,00 mL) và được chiết bằng EtOAc (3,00 mL*3). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (5,00 mL), được làm khô qua Na_2SO_4, được lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (SiO_2, PE:EtOAc=1:1). tert-butyl (S)-12-flo-4-(5-(triflometyl)pyridin-2-yl)-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (50,0 mg, thô) thu được dưới dạng dầu màu vàng.

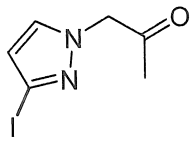
Bước 3: (S)-12-flo-4-(5-(triflometyl)pyridin-2-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin



Hỗn hợp của tert-butyl (S)-12-flo-4-(5-(triflometyl)pyridin-2-yl)-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (50,0 mg, 89,7 umol, 1,00 eq) và HFIP (2,00 mL) được khuấy ở 80°C trong 8 h. LCMS chỉ ra lượng nhỏ nguyên liệu khởi đầu vẫn còn. Hỗn hợp này được khuấy ở 100°C trong 2 h. LCMS chỉ ra sự chuyển hóa đã hoàn toàn. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế (điều kiện trung tính). Phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc dưới áp suất giảm để loại bỏ phần lớn MeCN ở 30°C và pha nước được làm đông khô. QC chỉ ra độ tinh khiết chưa đủ. Nguyên liệu này được tinh chế lại bằng HPLC điều chế (các điều kiện axit formic). Phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc dưới áp suất giảm để loại bỏ phần lớn MeCN ở 30°C và pha nước được làm đông khô. (S)-12-flo-4-(5-(triflometyl)pyridin-2-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin (22,3 mg, 43,5 umol, hiệu suất 48%, độ tinh khiết 98,2%, muối format) thu được dưới dạng chất rắn màu vàng. ^{1}HNMR DMSO-d_6 400 MHz δ=ppm 9,56 (s, 1H), 9,26 (d, J=8,4 Hz, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,36-8,30 (m, 1H), 8,11 (br s, 1H), 6,98 (t, J=9,5 Hz, 1H), 6,71 (dd, J=8,7, 3,9 Hz, 1H), 5,03-4,94 (m, 1H), 4,89 (s, 1H), 4,60 (br s, 1H), 4,55 (t, J=9,5 Hz, 1H), 4,30-4,25 (m, 1H), 4,08 (br s, 1H), 3,98-3,84 (m, 1H). LCMS (ESI+): m/z 458,1 (M+H).

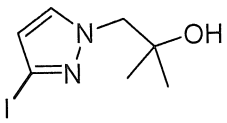
Ví dụ 82: (S)-1-(3-(12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6] pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-metylpropan-2-ol

Bước 1: 1-(3-iot-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-on



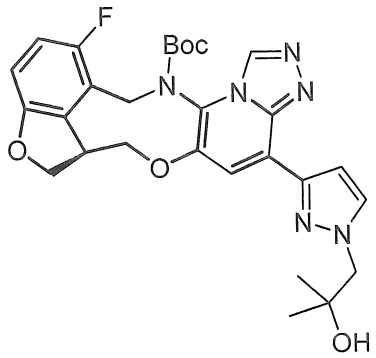
Dung dịch chứa 3-iot-1H-pyrazol (2,00 g, 10,3 mmol, 1,00 eq) trong MeCN (20,0 mL) được bổ sung Cs_2CO_3 (6,72 g, 20,6 mmol, 2,00 eq) và 1-clopropan-2-on (1,43 g, 15,5 mmol, 1,50 eq) ở 20°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 60°C trong 2 h. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế (cột: Phenomenex luna C18 250*50 mm*15 um; pha động: [nước (0,225% FA)-ACN]; B%: 5%-35%, 20 phút). 1-(3-iot-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-on (385 mg, thô) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. 1-(5-iot-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-on (310 mg, thô) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR $CDCl_3$ 400 MHz δ=ppm 7,20 (d, J=2,8 Hz, 1H), 6,44 (d, J=2,0 Hz, 1H), 4,85 (s, 2H), 2,08 (s, 3H).

Bước 2: 1-(3-iot-1H-pyrazol-1-yl)-2-metylpropan-2-ol



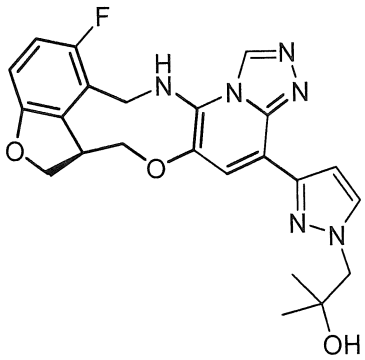
Dung dịch chứa 1-(3-iot-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-on (380 mg, 1,52 mmol, 1,00 eq) trong toluen (10,0 mL) được bổ sung $AlMe_3$ (2,00 M, 3,80 mL, 5,00 eq) ở 20°C dưới N_2. Hỗn hợp này được khuấy ở 60°C trong 12 h. LC-MS thể hiện là một lượng nhỏ 1-(3-iot-1H-pyrazol-1-yl)propan-2-on vẫn còn. Hỗn hợp phản ứng được dập tắt bằng cách bổ sung MeOH (5,00 mL) ở 0°C. Sau đó hỗn hợp được lọc và dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, ete dầu hỏa/etyl axetat=1/0 đến 4/1). 1-(3-iot-1H-pyrazol-1-yl)-2-metylpropan-2-ol (127 mg, thô) thu được dưới dạng dầu màu vàng.

Bước 3: tert-butyl (S)-12-flo-4-(1-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-1H-pyrazol-3-yl)-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat



Dung dịch chứa tert-butyl (S)-12-flo-4-(tributylstannyl)-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (110 mg, 157 umol, 1,00 eq) trong dioxan (5,00 mL) được bổ sung 1-(3-iot-1H-pyrazol-1-yl)-2-metylpropan-2-ol (83,5 mg, 314 umol, 2,00 eq), LiCl (13,3 mg, 314 umol, 2,00 eq), $Pd(PPh_3)_4$ (18,1 mg, 15,7 umol, 9,99e-2 eq) và CuI (11,9 mg, 62,5 umol, 3,98e-1 eq) ở 20°C dưới N_2. Hỗn hợp này được khuấy ở 80°C trong 3 h. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, ete dầu hỏa/etyl axetat=1/0 đến 1/1). tert-butyl (S)-12-flo-4-(1-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-1H-pyrazol-3-yl)-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (80,0 mg, thô) thu được dưới dạng chất rắn màu vàng.

Bước 4: (S)-1-(3-(12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6] pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-metylpropan-2-ol

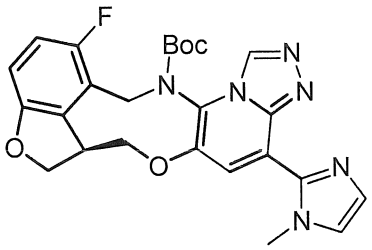


Hỗn hợp của tert-butyl (S)-12-flo-4-(1-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-1H-pyrazol-3-yl)-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4] oxazonin-14(8H)-carboxylat (80,0 mg, 145 umol, 1,00 eq) trong HFIP (2,00 mL) được khuấy ở 100°C trong 2 h. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế (cột: Phenomenex Luna C18 200*40 mm*10 um; pha

động: [nước (0,2% FA)-ACN]; B%: 10%-50%, 10 phút). Phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc dưới áp suất giảm để loại bỏ phần lớn MeCN ở 30°C và pha nước được làm đông khô để tạo ra chất rắn màu vàng. Nguyên liệu được tinh chế thêm bằng HPLC điều chế (cột: Phenomenex Luna C18 200*40 mm*10 um; pha động: [nước (0,2% FA)-ACN]; B%: 20%-40%, 10 phút). (S)-1-(3-(12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-metylpropan-2-ol (4,00 mg, 7,80 umol, hiệu suất 5%, độ tinh khiết 96,8%, muối format) thu được dưới dạng chất rắn màu vàng. ^{1}H NMR DMSO-d_6 400 MHz δ=ppm 9,42 (s, 1H), 7,81-7,68 (m, 2H), 7,46 (br s, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,99-6,88 (m, 1H), 6,67 (dd, J=8,8, 3,6 Hz, 1H), 4,93-4,84 (m, 1H), 4,82-4,70 (m, 2H), 4,59-4,48 (m, 2H), 4,26 (dd, J=9,5, 3,2 Hz, 1H), 4,09 (s, 2H), 4,03 (br s, 1H), 3,91-3,80 (m, 1H), 1,10 (s, 6H) LCMS (ESI+): m/z 451,1 (M+H).

Ví dụ 83: (S)-12-flo-4-(1-metyl-1H-imidazol-2-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin

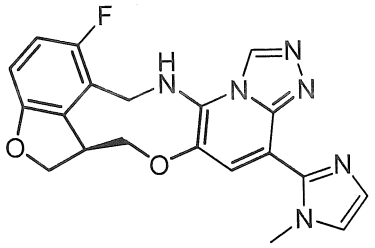
Bước 1: tert-butyl (S)-12-flo-4-(1-metyl-1H-imidazol-2-yl)-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat



Tert-butyl (S)-12-flo-4-(tributylstannyl)-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo [4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (200 mg, 285 umol, 1,00 eq) trong dioxan (3,00 mL) được bổ sung 2-brom-1-metyl-imidazol (91,8 mg, 570 umol, 2,00 eq), $Pd(PPh_3)_4$ (33,0 mg, 28,5 umol, 0,100 eq), CuI (21,7 mg, 114 umol, 0,400 eq), LiCl (24,2 mg, 570 umol, 2,00 eq) ở 20°C. Hỗn hợp này được khử khí và được sục bằng khí nitơ 3 lần, sau đó hỗn hợp này được khuấy ở 100°C trong 12 h dưới khí quyển nitơ. Hỗn hợp phản ứng được lọc và dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (SiO_2, EtOAc:MeOH=10:1). tert-butyl (S)-12-flo-4-(1-metyl-1H-imidazol-2-yl)-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]

pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (140 mg, thô) thu được dưới dạng chất rắn màu vàng.

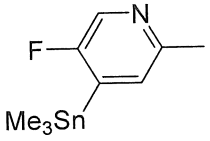
Bước 2: (S)-12-flo-4-(1-metyl-1H-imidazol-2-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin



Tert-butyl (S)-12-flo-4-(1-metyl-1H-imidazol-2-yl)-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4] triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (140 mg, 284 umol, 1,00 eq) được bổ sung HFIP (2,00 mL) ở 20°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 100°C trong 12 h. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC điều chế (các điều kiện axit formic). Phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc dưới áp suất giảm để loại bỏ phần lớn MeCN ở 30°C và pha nước được làm đông khô. (S)-12-flo-4-(1-metyl-1H-imidazol-2-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin (26,2 mg, 59,8 umol, hiệu suất 21%, độ tinh khiết 100%, muối format) thu được dưới dạng chất rắn màu vàng. ^{1}H NMR CD_3OD 400 MHz δ=ppm 9,84 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 6,93 (t, J=9,6 Hz, 1H), 6,69 (dd, J=8,6, 3,9 Hz, 1H), 5,26 (br d, J=14,7 Hz, 1H), 5,07 (br s, 1H), 4,78 (br s, 1H), 4,63 (br t, J=9,5 Hz, 1H), 4,31 (br d, J=6,1 Hz, 1H), 4,20-4,06 (m, 1H), 4,04-3,92 (m, 1H), 3,89 (s, 3H). LCMS (ESI+): m/z 393,1 (M+H).

Ví dụ 84: (S)-12-flo-4-(5-flo-2-metylpyridin-4-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin

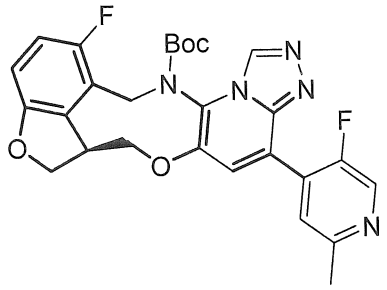
Bước 1: 5-flo-2-metyl-4-(trimetylstannyl)pyridin



Hỗn hợp của 4-brom-5-flo-2-metylpyridin (150 mg, 789 umol, 1,00 eq), trimetyl(trimetylstannyl)stannane (517 mg, 1,58 mmol, 327 uL, 2,00 eq) và $Pd(PPh_3)_4$ (91,2 mg, 78,9 umol, 0,100 eq) được bổ sung dioxan (3,00 mL) ở 20°C dưới

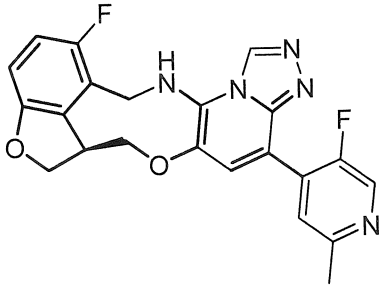
N_2. Sau đó hỗn hợp này được khuấy ở 100°C trong 12 h dưới khí quyển nitơ. LC-MS thể hiện là 4-brom-5-flo-2-metylpyridin đã được sử dụng hoàn toàn và một đỉnh chính có khối lượng mong muốn được phát hiện. Dung dịch thu được chứa 5-flo-2-metyl-4-(trimetylstannyl)pyridin được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

Bước 2: tert-butyl (S)-12-flo-4-(5-flo-2-metylpyridin-4-yl)-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat



Dung dịch chứa 5-flo-2-metyl-4-(trimetylstannyl)pyridin (216 mg, 789 umol, 3,23 eq) trong dioxan (3,00 mL) được bổ sung tert-butyl (S)-4-brom-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (120 mg, 244 umol, 1,00 eq), $Pd(PPh_3)_4$ (28,2 mg, 24,4 umol, 0,100 eq), LiCl (20,7 mg, 488 umol, 2,00 eq) và CuI (18,6 mg, 97,7 umol, 0,400 eq) ở 20°C. Hỗn hợp này được khử khí và được sục bằng khí nitơ 3 lần, và sau đó hỗn hợp này được khuấy ở 100°C trong 3 h dưới khí quyển nitơ. Hỗn hợp phản ứng được lọc và dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (SiO_2, EtOAc). tert-butyl (S)-12-flo-4-(5-flo-2-metylpyridin-4-yl)-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (130 mg, thô) thu được dưới dạng chất rắn màu vàng.

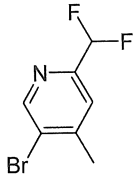
Bước 3: (S)-12-flo-4-(5-flo-2-metylpyridin-4-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin



Tert-butyl (S)-12-flo-4-(5-flo-2-metylpyridin-4-yl)-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4] triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (130 mg, 249 umol, 1,00 eq) được bổ sung HFIP (2,00 mL) ở 20°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 100°C trong 12 h. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC điều chế (các điều kiện axit formic). (S)-12-flo-4-(5-flo-2-metylpyridin-4-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin (57,3 mg, 122 umol, hiệu suất 49%, độ tinh khiết 99,6%, muối format) thu được dưới dạng chất rắn màu vàng. ^{1}H NMR CD_3OD 400 MHz δ=ppm 9,79 (s, 1H), 9,04 (d, J=4,0 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,33 (d, J=6,5 Hz, 1H), 6,93 (dd, J=10,1, 8,9 Hz, 1H), 6,70 (dd, J=8,7, 3,9 Hz, 1H), 5,27-5,21 (m, 1H), 5,13-4,97 (m, 1H), 4,92-4,75 (m, 1H), 4,68-4,56 (m, 1H), 4,38-4,27 (m, 1H), 4,19-3,94 (m, 2H), 2,89 (s, 3H). LCMS (ESI+): m/z 422,2 (M+H).

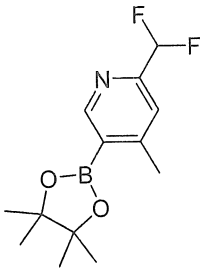
Ví dụ 85: (S)-4-(6-(diflometyl)-4-metylpyridin-3-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin

Bước 1: 5-brom-2-(diflometyl)-4-metylpyridin



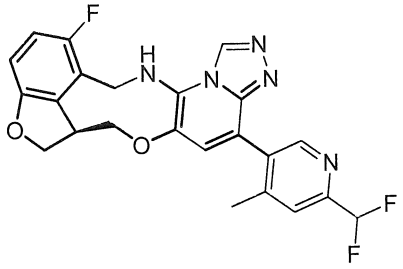
Dung dịch chứa 5-brom-4-metylpicolinaldehyt (1,00 g, 5,00 mmol, 1,00 eq) trong DCM (10,0 mL) được bổ sung DAST (3,22 g, 20,0 mmol, 2,64 mL, 4,00 eq) ở -78° C. Hỗn hợp này được khuấy ở -78°C trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được dập tắt bằng cách bổ sung dung dịch nước bão hòa Na_2CO_3 (80,0 mL) ở 0°C, được pha loãng với nước (30,0 mL) và được chiết bằng DCM (30,0 mL*3). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (30,0 mL), được làm khô qua Na_2SO_4, được lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, ete dầu hỏa/etyl axetat=1/0 đến 15/1). 5-brom-2-(diflometyl)-4-metylpyridin (812 mg, thô) thu được dưới dạng dầu màu vàng.

Bước 2: 2-(diflometyl)-4-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin



Hỗn hợp của 5-brom-2-(diflometyl)-4-metylpyridin (200 mg, 901 umol, 1,00 eq), 4,4,5,5-tetrametyl-2-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,3,2-dioxaborolan (343 mg, 1,35 mmol, 1,50 eq), KOAc (265 mg, 2,70 mmol, 3,00 eq), $Pd(dppf)Cl_2$ (65,9 mg, 90,1 umol, 0,100 eq) trong dioxan (2,00 mL) được khử khí và được sục bằng khí nitơ 3 lần ở 20°C, và sau đó hỗn hợp này được khuấy ở 80°C trong 2 h dưới khí quyển nitơ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, ete dầu hỏa/etyl axetat=1/0 đến 10/1). 2-(diflometyl)-4-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin (180 mg, 669 umol, hiệu suất 74%) thu được dưới dạng dầu màu vàng.

Bước 3: (S)-4-(6-(diflometyl)-4-metylpyridin-3-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro -7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin



Dung dịch chứa (S)-4-brom-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo [4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin (ví dụ 17; 80,0 mg, 205 umol, 1,00 eq) và 2-(diflometyl)-4-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin (165 mg, 614 umol, 3,00 eq) trong dioxan (2,00 mL) và nước (0,400 mL) được bổ sung Na_2CO_3 (65,0 mg, 614 umol, 3,00 eq) và $Pd(dppf)Cl_2$ (15,0 mg, 20,5 umol, 0,100 eq). Hỗn hợp này được khuấy ở 80°C trong 2 h dưới khí quyển nitơ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được hòa tan trong MeOH (10,0 mL) và silica-thiol (20,0 mg, gel silicon biến đổi để loại bỏ Pd, silica gel bất thường, lưới 100-200, các clorua (Cl), %0,004, phân bố cỡ hạt 45-75 um) được bổ sung vào ở 20°C và được khuấy ở 20°C trong 4 h. Huyền phù được lọc, dịch lọc được cô đặc và được tinh chế bằng HPLC điều chế (các điều kiện axit formic). Phân đoạn chứa sản phẩm được cô

đặc dưới áp suất giảm để loại bỏ phần lớn MeCN ở 30°C và pha nước được làm đông khô. (S)-4-(6-(diflometyl)-4-metylpyridin-3-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin (32,8 mg, 62,7 umol, hiệu suất 30%, độ tinh khiết 95,4%, muối format) thu được dưới dạng chất rắn màu vàng. ^{1}HNMR DMSO-d_6 400 MHz δ=ppm 9,45 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,62 (t, J=6,4 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 6,99 (t, J=60,8 Hz, 1H), 7,03-6,94 (m, 1H), 6,71 (dd, J=8,7, 3,5 Hz, 1H), 4,98-4,89 (m, 1H), 4,86-4,74 (m, 1H), 4,59-4,52 (m, 1H), 4,48 (d, J=8,1 Hz, 1H), 4,22 (dd, J=9,5, 3,5 Hz, 1H), 4,05 (s, 1H), 3,94-3,83 (m, 1H), 2,30 (s, 3H). LCMS (ESI+): m/z 454,2 (M+H).

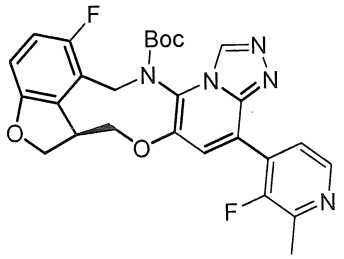
Ví dụ 86: (S)-12-flo-4-(3-flo-2-metylpyridin-4-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin

Bước 1:3-flo-2-metyl-4-(trimetylstannyl)pyridin



Dung dịch đã khuấy chứa 4-brom-3-flo-2-metylpyridin (70,0 mg, 368 umol, 1,00 eq) và trimetyl(trimetylstannyl)stannane (241 mg, 737 umol, 153 uL, 2,00 eq) trong dioxan (3,00 mL) được bổ sung $Pd(PPh_3)_4$ (42,6 mg, 36,8 umol, 0,100 eq) ở 15°C dưới N_2. Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở 100°C trong 12 h. 3-flo-2-metyl-4-(trimetylstannyl)pyridin (100 mg, thô) thu được dưới dạng chất lỏng màu nâu (trong 3,00 mL dioxan), được sử dụng trực tiếp cho bước tiếp theo.

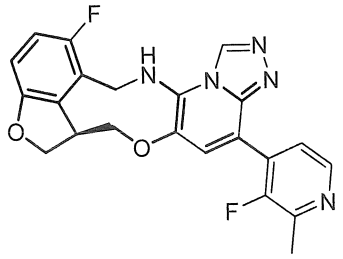
Bước 2: tert-butyl (S)-12-flo-4-(3-flo-2-metylpyridin-4-yl)-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat



Dung dịch chứa 3-flo-2-metyl-4-(trimetylstannyl)pyridin (100 mg, 365 umol, 2,00 eq) trong dioxan (3,00 mL) được bổ sung tert-butyl (S)-4-brom-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-

14(8H)-carboxylat (89,7 mg, 183 umol, 1,00 eq), LiCl (15,5 mg, 365 umol, 2,00 eq), CuI (13,9 mg, 73,0 umol, 0,400 eq) và $Pd(PPh_3)_4$ (21,1 mg, 18,3 umol, 0,100 eq) ở 15°C dưới khí quyển nitơ. Hỗn hợp này được khuấy ở 100°C trong 12 h. Hỗn hợp này được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (SiO_2, PE/EtOAc=0/1). tert-butyl (S)-12-flo-4-(3-flo-2-metylpyridin-4-yl)-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo [4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (60,0 mg, thô) thu được dưới dạng chất rắn màu nâu.

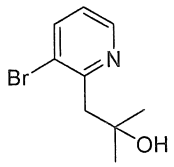
Bước 3: (S)-12-flo-4-(3-flo-2-metylpyridin-4-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin



Tert-butyl (S)-12-flo-4-(3-flo-2-metylpyridin-4-yl)-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4] triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (60,0 mg, 115 umol, 1,00 eq) được bổ sung HFIP (2,00 mL) ở 15°C. Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở 80°C trong 12 h. LCMS thể hiện là tert-butyl (S)-12-flo-4-(3-flo-2-metylpyridin-4-yl)-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro [4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat được sử dụng hết và khối lượng mong muốn được phát hiện. Hỗn hợp này được cô đặc dưới áp suất giảm. Hỗn hợp này được tinh chế bằng HPLC điều chế axit (FA). Phân đoạn này được cô đặc dưới áp suất giảm để loại bỏ phần lớn MeCN ở 30°C và pha nước được làm đông khô. Hợp chất ở tiêu đề (7,10 mg, 14,9 umol, hiệu suất 13%, độ tinh khiết 98,1%, muối format) thu được dưới dạng chất rắn màu vàng. ^{1}H NMR DMSO-d_6 400 MHz δ=ppm 9,45 (s, 1H), 8,32 (d, J=5,1 Hz, 1H), 7,94 (t, J=5,2 Hz, 1H), 7,84-7,76 (m, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,00-6,89 (m, 1H), 6,68 (dd, J=8,8, 3,7 Hz, 1H), 4,95-4,86 (m, 1H), 4,85-4,75 (m, 1H), 4,55-4,42 (m, 2H), 4,22-4,16 (m, 1H), 4,09-3,96 (m, 1H), 3,90-3,79 (m, 1H), 2,50 (s, 3H). ^{1}H NMR $CDCl_3$ 400 MHz δ=ppm 8,84-8,77 (m, 1H), 8,41-8,33 (m, 1H), 8,07-7,99 (m, 1H), 7,58-7,52 (m, 1H), 6,92-6,82 (m, 1H), 6,72-6,63 (m, 1H), 5,19-5,08 (m, 1H), 4,98-4,81 (m, 2H), 4,69-4,61 (m, 2H), 4,31-4,21 (m, 1H), 3,95-3,80 (m, 2H), 2,59 (d, J=3,3 Hz, 3H). LCMS (ESI+): m/z 422,1 (M+H).

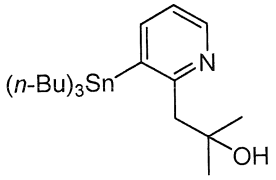
Ví dụ 87: (S)-1-(3-(12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6] pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-4-yl)pyridin-2-yl)-2-metylpropan-2-ol

Bước 1: 1-(3-brompyridin-2-yl)-2-metylpropan-2-ol



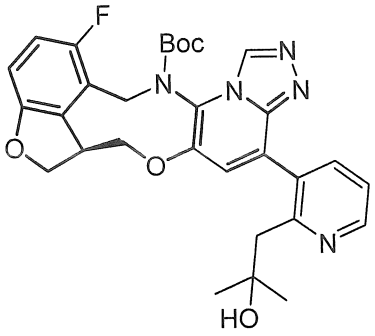
Dung dịch chứa N-isopropylpropan-2-amin (765 mg, 7,56 mmol, 1,07 mL, 1,30 eq) trong THF (15,0 mL) được bổ sung n-BuLi (2,50 M, 2,79 mL, 1,20 eq) ở -70°C dưới N_2, và được khuấy ở -70°C trong 0,5 giờ. 3-Brom-2-metylpyridin (1,00 g, 5,81 mmol, 1,00 eq) được bổ sung vào hỗn hợp ở -70°C và được khuấy ở -70°C trong 0,5 giờ. Axeton (675 mg, 11,6 mmol, 854 uL, 2,00 eq) được bổ sung vào hỗn hợp ở -70°C, và được khuấy ở 0°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được dập tắt bằng cách bổ sung MeOH (7,00 mL) ở 0°C. Sau đó hỗn hợp được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, ete dầu hỏa/etyl axetat=1/0 đến 5/1). 1-(3-brompyridin-2-yl)-2-metylpropan-2-ol (1,00 g, thô) thu được dưới dạng dầu màu vàng. ^1H NMR $CDCl_3$ 400 MHz δ=ppm 8,38 (d, J=4,4 Hz, 1H), 7,81 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,00 (dd, J=8,0, 4,8 Hz, 1H), 5,70 (s, 1H), 3,06 (s, 2H), 1,20 (s, 6H).

Bước 2: 2-metyl-1-(3-(tributylstannyl)pyridin-2-yl)propan-2-ol



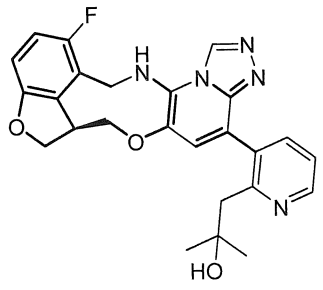
Dung dịch chứa 1-(3-brompyridin-2-yl)-2-metylpropan-2-ol (500 mg, 2,17 mmol, 1,00 eq) trong THF (9,00 mL) được bổ sung n-BuLi (2,50 M, 1,74 mL, 2,00 eq) và TMEDA (504 mg, 4,34 mmol, 654 uL, 2,00 eq) ở -70°C dưới N_2. Hỗn hợp này được khuấy ở -70°C trong 30 phút. $Sn(n\text{-}Bu)_3C_1$ (1,06 g, 3,26 mmol, 877 uL, 1,50 eq) được bổ sung ở -70°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được dập tắt bằng cách bổ sung MeOH (2,00 mL) ở 0°C, và sau đó hỗn hợp được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, ete dầu hỏa/etyl axetat=1/0 đến 10/1). 2-metyl-1-(3-(tributylstannyl)pyridin-2-yl)propan-2-ol (190 mg, thô) thu được dưới dạng chất lỏng màu vàng.

Bước 3: tert-butyl (S)-12-flo-4-(2-(2-hydroxy-2-metylpropyl)pyridin-3-yl)-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4] oxazonin-14(8H)-carboxylat



Dung dịch chứa (S)-4-brom-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo [4',3':1,6] pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (140 mg, 285 umol, 1,00 eq) trong dioxan (3,00 mL) được bổ sung 2-metyl-1-(3-(tributylstannyl)pyridin-2-yl)propan-2-ol (188 mg, 427 umol, 1,50 eq), LiCl (24,2 mg, 571 umol, 2,00 eq), $Pd(PPh_3)_4$ (36,2 mg, 31,3 umol, 0,110 eq) và CuI (21,7 mg, 114 umol, 0,400 eq) ở 20°C dưới N_2. Hỗn hợp này được khuấy ở 80°C trong 3 h. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (SiO_2, ete dầu hỏa/etyl axetat=1/2). tert-butyl (S)-12-flo-4-(2-(2-hydroxy-2-metylpropyl)pyridin-3-yl)-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (80,0 mg, thô) thu được dưới dạng chất rắn màu nâu.

Bước 4: (S)-1-(3-(12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6] pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-4-yl)pyridin-2-yl)-2-metylpropan-2-ol

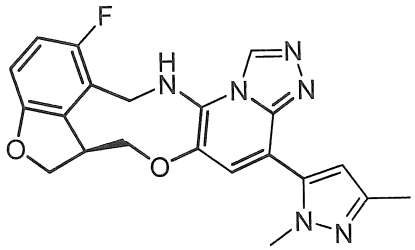


Hỗn hợp của tert-butyl (S)-12-flo-4-(2-(2-hydroxy-2-metylpropyl)pyridin-3-yl)-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4] oxazonin-14(8H)-carboxylat (60,0 mg, 107 umol, 1,00 eq) trong HFIP (2,00 mL) được khuấy ở 100°C trong 2 h. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế (cột: Phenomenex Luna C18 100*30 mm*5 um; pha động:

[nước (0,2% FA)-ACN]; B%: 1%-25%,12 phút). Hợp chất ở tiêu đề (23,0 mg, 45,3 umol, hiệu suất 42%, độ tinh khiết 99,9%, muối format) thu được dưới dạng chất rắn màu vàng. ^{1}H NMR DMSO-d_6 400 MHz δ=ppm 9,43 (s, 1H), 8,56 (dd, J=4,6, 1,2 Hz, 1H), 7,78 (dd, J=7,6, 1,6 Hz, 1H), 7,52 (br t, J=6,4 Hz, 1H), 7,37-7,34 (m, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,00-6,93 (m, 1H), 6,70 (dd, J=8,6, 4,0 Hz, 1H), 5,43 (br s, 1H), 4,97-4,87 (m, 1H), 4,85-4,74 (m, 1H), 4,59-4,51 (m, 1H), 4,48 (br d, J=6,4 Hz, 1H), 4,21 (dd, J=9,6, 3,6 Hz, 1H), 4,08-3,99 (m, 1H), 3,90-3,81 (m, 1H), 2,76 (s, 2H), 0,95 (s, 6H). LCMS (ESI+): m/z 462,2 (M+H).

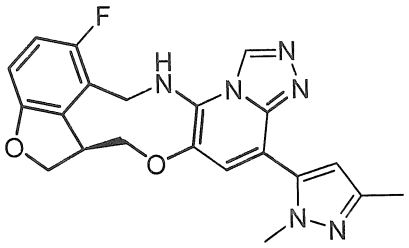
Ví dụ 88: (S)-4-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-5-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin mesylat

Bước 1: (S)-4-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-5-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin



Dung dịch đã khuấy chứa (S)-4-brom-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin (852 mg, 3,83 mmol, 1,50 eq) và Na_2CO_3 (542 mg, 5,11 mmol, 2,00 eq) trong dioxan (20,0 mL) và nước (4,00 mL) được bổ sung $Pd(dppf)Cl_2$ (187 mg, 256 umol, 0,100 eq) ở 15°C dưới N_2. Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở 80°C trong 3 h. Hỗn hợp này được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được hòa tan trong DMSO (10, mL), MeOH (20,0 mL) và silica-thiol (1,20 g, gel silicon biến đổi để loại bỏ Pd, silica gel bất thường, lưới 100-200, các clorua (Cl), %≤0,004, phân bố cỡ hạt 45-75 um) được bổ sung vào hỗn hợp ở 15°C và được khuấy ở 15°C trong 12 h. Huyền phù được lọc và bánh lọc được rửa bằng MeOH (20,0 mL). Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm để loại bỏ MeOH và được tinh chế bằng HPLC điều chế axit (FA). Phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc dưới áp suất giảm để loại bỏ phần lớn MeCN ở 30°C và pha nước được làm đông khô. (S)-4-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-5-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin (480 mg, 1,18 mmol, hiệu suất 46%) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng.

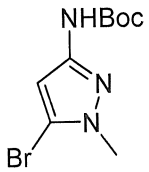
Bước 2: (S)-4-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-5-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin mesylat



(S)-4-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-5-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4] triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin (480 mg, 1,18 mmol, 1,00 eq) trong MeCN (20,0 mL) được bổ sung CH_3SO_3H (114 mg, 1,18 mmol, 84,1 uL, 1,00 eq) ở 15°C. Nước (50,0 mL) được bổ sung vào hỗn hợp ở 15°C. Dung dịch này được cô đặc dưới áp suất giảm để loại bỏ phần lớn MeCN và pha nước được làm đông khô. (S)-4-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-5-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4] triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin (525 mg, 1,17 mmol, hiệu suất 99%, độ tinh khiết 99,1%, 0,4 eq. CH_3SO_3H) thu được dưới dạng chất rắn màu vàng. ^{1}H NMR DMSO-*d*$_6$ 400 MHz δ=ppm 9,51 (s, 1H), 7,96 (br s, 1H), 7,59 (s, 1H), 6,96 (t, J=9,5 Hz, 1H), 6,69 (dd, J=8,6, 3,7 Hz, 1H), 6,31 (s, 1H), 4,99-4,87 (m, 1H), 4,86-4,75 (m, 1H), 4,58-4,45 (m, 2H), 4,19 (br dd, J=9,6, 3,4 Hz, 1H), 4,04 (br d, J=9,9 Hz, 2H), 3,89-3,82 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 2,28 (s, 1,2H), 2,17 (s, 3H). LCMS (ESI+): m/z 407,1 (M+H).

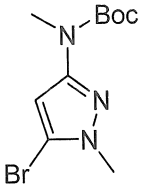
Ví dụ 89: (S)-5-(12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6] pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-4-yl)-N,1-dimetyl-1H-pyrazol-3-amin

Bước 1: tert-butyl (5-brom-1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)carbamat



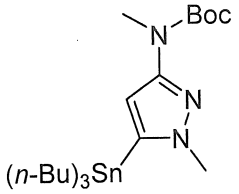
Dung dịch chứa 5-brom-1-metyl-1H-pyrazol-3-amin (300 mg, 1,70 mmol, 1,00 eq) trong THF (8,00 mL) được bổ sung TEA (345 mg, 3,41 mmol, 475 uL, 2,00 eq) và Boc_2O (893 mg, 4,09 mmol, 940 uL, 2,40 eq) ở 20°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 80°C trong 6 h. Phản ứng được cô đặc. Cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (SiO_2, ete dầu hỏa/etyl axetat=3/1). tert-butyl (5-brom-1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)carbamat (270 mg, 978 umol, hiệu suất 57%) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 2: tert-butyl (5-brom-1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)(metyl)carbamat



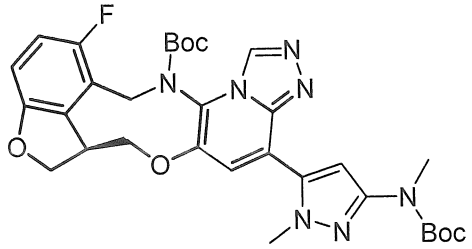
Hỗn hợp của tert-butyl (5-brom-1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)carbamat (270 mg, 978 umol, 1,00 eq) trong THF (6,00 mL) được bổ sung NaH (78,2 mg, 1,96 mmol, độ tinh khiết 60,0%, 2,00 eq) ở 0°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 0°C trong 0,5 giờ. Sau đó MeI (278 mg, 1,96 mmol, 122 uL, 2,00 eq) được bổ sung vào hỗn hợp ở 0°C, hỗn hợp này được khuấy ở 20°C trong 12 h. Nước (5,00 mL) được bổ sung vào dung dịch phản ứng, hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat (5,00 mL*3), các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô qua Na_2SO_4, và được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (SiO_2, ete dầu hỏa/etyl axetat=3/1). Tert-butyl (5-brom-1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)(metyl)carbamat (150 mg, 517 umol, hiệu suất 52%) thu được dưới dạng dầu màu vàng.

Bước 3: tert-butyl metyl(1-metyl-5-(tributylstannyl)-1H-pyrazol-3-yl)carbamat



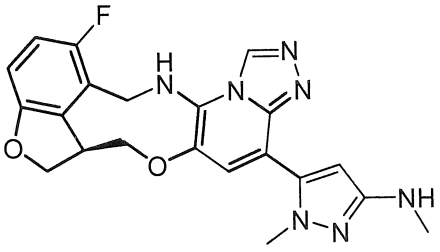
Dung dịch chứa tert-butyl (5-brom-1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)(metyl)carbamat (150 mg, 517 umol, 1,00 eq) trong THF (5,00 mL) được bổ sung n-BuLi (2,50 M, 620 uL, 3,00 eq) ở -70°C. Hỗn hợp này được khuấy ở -70°C trong 0,5 giờ. Sau đó tributyl(clo)stannane (673 mg, 2,07 mmol, 556 uL, 4,00 eq) được bổ sung vào hỗn hợp ở -70°C dưới khí quyển nitơ và hỗn hợp này được khuấy ở 20°C trong 12 h. Nước (5,00 mL) được bổ sung vào dung dịch phản ứng, hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat (5,00 mL*3), các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô qua $MgSO_4$, và được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, ete dầu hỏa/etyl axetat=3/1). Tert-butyl metyl(1-metyl-5-(tributylstannyl)-1H-pyrazol-3-yl)carbamat (200 mg, 400 umol, hiệu suất 77%) thu được dưới dạng dầu màu vàng.

Bước 4: tert-butyl (S)-4-(3-((tert-butoxycacbonyl)(metyl)amino)-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b] benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat



Dung dịch chứa tert-butyl (S)-4-brom-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (100 mg, 204 umol, 1,00 eq) trong dioxan (6,00 mL) được bổ sung tert-butyl metyl(1-metyl-5-(tributylstannyl)-1H-pyrazol-3-yl)carbamat (175 mg, 350 umol, 1,72 eq), CuI (15,5 mg, 81,4 umol, 0,400 eq) và LiCl (17,3 mg, 407 umol, 2,00 eq) $Pd(PPh_3)_4$ (23,5 mg, 20,4 umol, 0,100 eq) ở 20°C dưới khí quyển nitơ. Hỗn hợp này được khuấy ở 90°C trong 12 h dưới khí quyển nitơ. Phản ứng được lọc, dịch lọc được cô đặc. Cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (SiO_2, ete dầu hỏa/etyl axetat=0/1). tert-butyl (S)-4-(3-((tert-butoxycacbonyl)(metyl)amino)-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4] oxazonin-14(8H)-carboxylat (120 mg, 193 umol, hiệu suất 94%) thu được dưới dạng chất rắn màu vàng. Ngoài ra, thu được 60 mg sản phẩm thô và 30 mg nguyên liệu được khử bảo vệ thô.

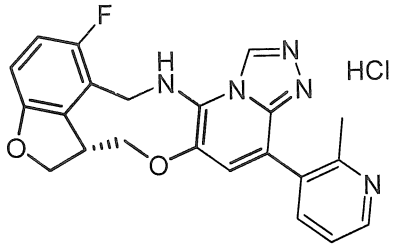
Bước 5: (S)-5-(12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6] pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-4-yl)-N,1-dimetyl-1H-pyrazol-3-amin



Hỗn hợp của tert-butyl (S)-4-(3-((tert-butoxycacbonyl)(metyl)amino)-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b] benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (120 mg, 193 umol, 1,00 eq) trong DCM (4,00 mL) và TFA (2,00 mL) được khuấy ở 20°C trong 12 h. Phản ứng được cô

đặc. Cặn được hòa tan trong DMSO (3,00 mL). Huyền phù được tinh chế bằng HPLC điều chế axit (cột: Phenomenex Luna C18 100*30 mm*5 um; pha động: [nước (0,04% HCl)-ACN]; B%: 15%-40%, 10 phút). Phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc dưới áp suất giảm để loại bỏ phần lớn MeCN ở 30°C và pha nước được làm đông khô. (S)-5-(12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-4-yl)-N,1-dimetyl-1H-pyrazol-3-amin (37,0 mg, 76,6 umol, hiệu suất 39%, độ tinh khiết 94,8%, muối HCl) thu được dưới dạng chất rắn màu vàng. ^{1}H NMR CD_3OD 400 MHz δ=ppm 9,55 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,02-6,89 (m, 1H), 6,70 (dd, J=8,7, 3,9 Hz, 1H), 6,44 (s, 1H), 5,22 (d, J=14,5 Hz, 1H), 4,98 (br d, J=14,8 Hz, 1H), 4,78 (br s, 1H), 4,64 (t, J=9,5 Hz, 1H), 4,33 (dd, J=9,7, 3,3 Hz, 1H), 4,06 (br d, J=8,8 Hz, 1H), 3,97-3,86 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,07 (s, 3H). LCMS (ESI+): m/z 422,2 (M+H).

Ví dụ 90: (R)-12-flo-4-(2-metylpyridin-3-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin

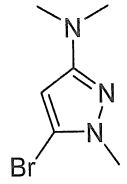


Hỗn hợp của (S)-4-brom-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo [4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin (chất đồng phân đối ảnh của ví dụ 17; thu được bằng trình tự tương tự sử dụng (R)-oxiran-2-ylmetyl 3-nitrobenzensulfonat trong quy trình của ví dụ 6) (200 mg, 511 umol, 1,00 eq), 2-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin (224 mg, 1,02 mmol, 2,00 eq), $Pd(dppf)Cl_2$ (37,4 mg, 51,1 umol, 0,100 eq) và $NaHCO_3$(85,9 mg, 1,02 mmol, 39,8 uL, 2,00 eq) trong dioxan (4,00 mL) và nước (0,400 mL) được khử khí và được sục bằng khí nitơ 3 lần ở 20°C, và sau đó hỗn hợp này được khuấy ở 80°C trong 12 h dưới khí quyển nitơ. Silica-thiol (100 mg, gel silicon biến đổi để loại bỏ Pd, silica gel bất thường, lưới 100-200, các clorua (Cl), %≤0,004, phân bố cỡ hạt 45-75 um) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng ở 20°C và được khuấy ở 20°C trong 2 h. Hỗn hợp này được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được hòa tan trong DMSO (4,00 mL), huyền phù được lọc, dịch lọc được cô đặc và được tinh chế bằng HPLC điều chế axit (các điều kiện HCl, cột: Phenomenex Luna C18 150*30 mm*5 um; pha động: [nước (0,04% HCl)-ACN]; B%:

20%-40%, 10 phút. Phân đoạn này được làm đông khô. (R)-12-flo-4-(2-metylpyridin-3-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin (68,5 mg, 155 umol, hiệu suất 30%, độ tinh khiết 99,8%, muối HCl) thu được dưới dạng chất rắn màu vàng. ^{1}H NMR DMSO-*d6* 400 MHz δ=ppm 9,70 (d, J 2,4 Hz, 1H), 8,81 (d, J 5,5 Hz, 1H), 8,52 (br d, J=7,3 Hz, 1H), 8,32-8,23 (m, 1H), 7,92 (br t, J=6,8 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,06-6,93 (m, 1H), 6,71 (dd, J=8,7, 3,9 Hz, 1H), 5,02-4,91 (m, 1H), 4,89-4,77 (m, 1H), 4,60-4,47 (m, 2H), 4,22 (dd, J=9,7, 3,3 Hz, 1H), 4,12-4,00 (m, 1H), 3,92-3,85 (m, 1H), 2,64 (s, 3H).

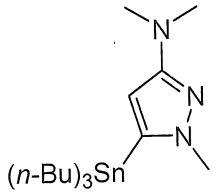
Ví dụ 91: (S)-5-(12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-4-yl)-N,N,1-trimetyl-1H-pyrazol-3-amin

Bước 1: 5-brom-N,N,1-trimetyl-1H-pyrazol-3-amin



Dung dịch chứa 5-brom-1-metyl-1H-pyrazol-3-amin (200 mg, 1,14 mmol, 1,00 eq) và dung dịch nước 37% HCHO (369 mg, 4,55 mmol, 338 uL, 4,00 eq) trong MeOH (5,00 mL) được bổ sung AcOH (6,82 mg, 114 umol, 6,50 uL, 0,100 eq) ở 20°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 20°C trong 1 giờ. Sau đó $NaBH_3CN$ (179 mg, 2,84 mmol, 2,50 eq) được bổ sung vào hỗn hợp, và hỗn hợp này được khuấy ở 20°C trong 10 h. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được hòa tan với DCM (8,00 mL), được rửa bằng dung dịch nước bão hòa natri bicacbonat (3,00 mL). Lớp hữu cơ được làm khô qua Na_2SO_4 và sau đó được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (SiO_2, ete dầu hỏa:etyl axetat=2:1). 5-brom-N,N,1-trimetyl-1H-pyrazol-3-amin (180 mg, 882 umol, hiệu suất 77%) thu được dưới dạng dầu màu vàng nhạt.

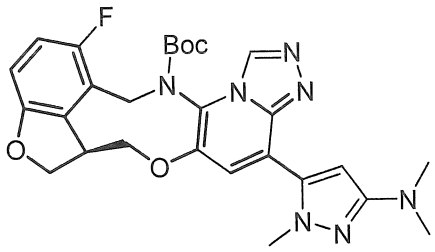
Bước 2: N,N,1-trimetyl-5-(tributylstannyl)-1H-pyrazol-3-amin



Dung dịch chứa 5-brom-N,N,1-trimetyl-1H-pyrazol-3-amin (180 mg, 882 umol, 1,00 eq) trong THF (6,00 mL) được bổ sung từng giọt n-BuLi (2,50 M, 529 uL, 1,50 eq) ở -78°C. Hỗn hợp này được khuấy ở -78°C trong 0,5 giờ. Sau đó tributyl(clo)stannane

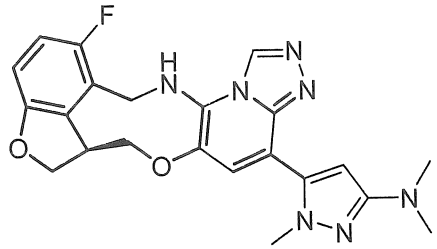
(861 mg, 2,65 mmol, 712 uL, 3,00 eq) được bổ sung vào hỗn hợp này ở -78°C, và hỗn hợp này được khuấy ở -78°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được dập tắt bằng dung dịch nước bão hòa NH_4Cl (2,00 mL) ở 0°C, sau đó được pha loãng với nước (5,00 mL), được chiết bằng etyl axetat (4,00 mL*3). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô qua natri sulfat khan, được lọc, và dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (SiO_2, ete dầu hỏa:etyl axetat=4:1). N,N-1-trimetyl-5-(tributylstannyl)-1H-pyrazol-3-amin (200 mg, 483 umol, hiệu suất 54%) thu được dưới dạng dầu không màu.

Bước 3: tert-butyl (S)-4-(3-(dimetylamino)-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4] oxazonin-14(8H)-carboxylat



Hỗn hợp của N,N,1-trimetyl-5-(tributylstannyl)-1H-pyrazol-3-amin (194 mg, 468 umol, 1,15 eq), tert-butyl (S)-4-brom-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4] triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (200 mg, 407 umol, 1,00 eq), LiCl (25,9 mg, 611 umol, 1,50 eq), CuI (38,8 mg, 204 umol, 0,500 eq) và $Pd(PPh_3)_4$ (23,5 mg, 20,4 umol, 0,0500 eq) trong dioxan (5,00 mL) được khử khí và được sục bằng khí nitơ 3 lần ở 20°C, và sau đó hỗn hợp này được khuấy ở 80°C trong 10 h dưới khí quyển nitơ. Hỗn hợp phản ứng được lọc và dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (SiO_2, etyl axetat:Metanol=8:1). tert-butyl (S)-4-(3-(dimetylamino)-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4] oxazonin-14(8H)-carboxylat (200 mg, 373 umol, hiệu suất 91%) thu được dưới dạng chất rắn màu vàng.

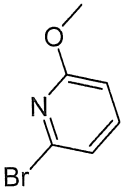
Bước 4: (S)-5-(12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido [3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-4-yl)-N,N,1-trimetyl-1H-pyrazol-3-amin



Dung dịch chứa tert-butyl (S)-4-(3-(dimetylamino)-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4] oxazonin-14(8H)-carboxylat (200 mg, 373 umol, 1,00 eq) trong DCM (4,00 mL) được bổ sung TFA (4,62 g, 40,5 mmol, 3,00 mL, 109 eq) ở 20°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 20°C trong 3 h. LC-MS thể hiện tert-butyl (S)-4-(3-(dimetylamino)-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b] benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat đã được sử dụng hoàn toàn và một đỉnh chính có khối lượng mong muốn được phát hiện. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế (các điều kiện axit formic) (cột: Phenomenex Synergi C18 150*25 mm*10 um; pha động: [nước (0,225% FA)-ACN]; B%: 20%-50%, 12 phút). (S)-5-(12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-4-yl)-N,N,1-trimetyl-1H-pyrazol-3-amin (102 mg, 210 umol, hiệu suất 56%, độ tinh khiết 99,6%, muối format) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR DMSO-d_6 400 MHz δ=ppm 9,43 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,67-7,58 (m, 1H), 7,37 (s, 1H), 6,96 (t, J=9,6 Hz, 1H), 6,69 (dd, J=8,5, 3,6 Hz, 1H), 5,94 (s, 1H), 4,94-4,85 (m, 1H), 4,83-4,71 (m, 1H), 4,58-4,39 (m, 2H), 4,20 (br d, J=9,7 Hz, 1H), 4,03 (br s, 1H), 3,92-3,79 (m, 1H), 3,62 (s, 3H), 2,75 (s, 6H). LCMS (ESI+): m/z 436,2 (M+H).

Ví dụ 92: (S)-12-flo-4-(6-metoxypyridin-2-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin

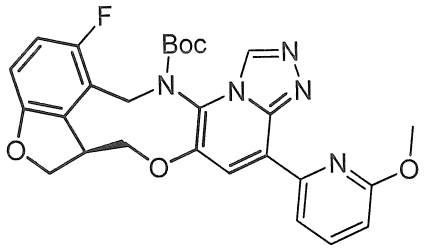
Bước 1: 2-metoxy-6-(tributylstannyl)pyridin



Dung dịch chứa 2-brom-6-metoxypyridin (300 mg, 1,60 mmol, 196 uL, 1,00 eq) trong THF (6,00 mL) được bổ sung n-BuLi (2,50 M, 1,28 mL, 2,00 eq) ở -78°C. Sau đó

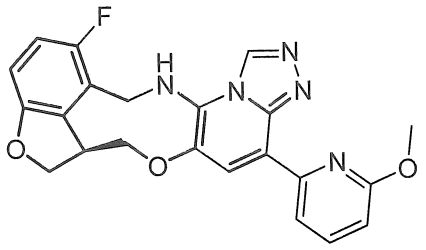
hỗn hợp này được khuấy ở -78°C trong 0,5 giờ. Tributyl(clo)stannane (779 mg, 2,39 mmol, 644 uL, 1,50 eq) được bổ sung vào hỗn hợp này, và hỗn hợp này được khuấy ở -78°C trong 2 h. Hỗn hợp phản ứng được dập tắt bằng dung dịch nước bão hòa NH_4Cl (2,00 mL) ở 0°C. Sau đó được pha loãng với nước (6,00 mL) và được chiết bằng etyl axetat (5,00 mL*3). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô qua natri sulfat khan, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (SiO_2, ete dầu hỏa:etyl axetat=10:1). 2-metoxy-6-(tributylstannyl)pyridin (300 mg, 753 umol, hiệu suất 47%) thu được dưới dạng dầu không màu.

Bước 2: tert-butyl (S)-12-flo-4-(6-metoxypyridin-2-yl)-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat



Hỗn hợp của 2-metoxy-6-(tributylstannyl)pyridin (146 mg, 366 umol, 1,20 eq), tert-butyl (S)-4-brom-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (150 mg, 305 umol, 1,00 eq), LiCl (19,4 mg, 458 umol, 9,38 uL, 1,50 eq), CuI (29,1 mg, 153 umol, 0,500 eq) và $Pd(PPh_3)_4$ (17,6 mg, 15,3 umol, 0,0500 eq) trong dioxan (4,00 mL) được khử khí và được sục bằng khí nitơ trong 3 lần ở 20°C, và sau đó hỗn hợp này được khuấy ở 80°C trong 10 h dưới khí quyển nitơ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (SiO_2, ete dầu hỏa:etyl axetat=1:1). tert-butyl (S)-12-flo-4-(6-metoxypyridin-2-yl)-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (130 mg, 250 umol, hiệu suất 82%) thu được dưới dạng chất rắn màu vàng.

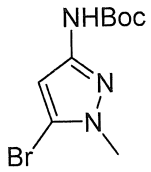
Bước 3: (S)-12-flo-4-(6-metoxypyridin-2-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin



Hỗn hợp của tert-butyl (S)-12-flo-4-(6-metoxypyridin-2-yl)-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (100 mg, 192 umol, 1,00 eq) trong HFIP (3,00 mL) được khuấy ở 80°C trong 3 h dưới khí quyển nitơ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế (các điều kiện axit formic) (cột: Phenomenex Luna C18 200*40 mm*10 um; pha động: [nước (0,2% FA)-ACN]; B%: 30%-60%, 10 phút). (S)-12-flo-4-(6-metoxypyridin-2-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6] pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin (34,9 mg, 74,5 umol, hiệu suất 38%, độ tinh khiết 99,3%, muối format) thu được dưới dạng chất rắn màu vàng. ^{1}H NMR DMSO-d_6 400 MHz δ=ppm 9,50 (s, 1H), 8,66 (d, J=7,5 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,85-7,75 (m, 2H), 7,01-6,94 (m, 1H), 6,74 (d, J=8,2 Hz, 1H), 6,70 (dd, J=8,7, 3,6 Hz, 1H), 4,98-4,80 (m, 2H), 4,53 (br t, J=9,4 Hz, 2H), 4,26 (br d, J=6,2 Hz, 1H), 4,08 (br s, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,98-3,90 (m, 1H). LCMS (ESI+): m/z 420,1 (M+H).

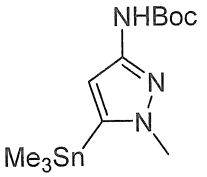
Ví dụ 93: (S)-5-(12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6] pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-4-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-3-amin

Bước 1: tert-butyl (5-brom-1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)carbamat



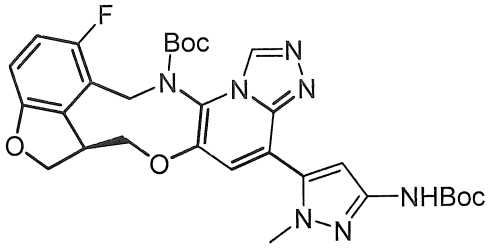
Hai phản ứng song song được thiết lập. Dung dịch chứa 5-brom-1-metyl-1H-pyrazol-3-amin (350 mg, 1,99 mmol, 1,00 eq) trong THF (6,00 mL) được bổ sung TEA (403 mg, 3,98 mmol, 554 uL, 2,00 eq) và Boc_2O (1,04 g, 4,77 mmol, 1,10 mL, 2,40 eq) ở 20°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 80°C trong 12 h. Các mẻ được kết hợp và hỗn hợp thu được được cô đặc. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, ete dầu hỏa/etyl axetat=1/0 đến 3/1). Tert-butyl (5-brom-1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)carbamat (760 mg, 2,75 mmol, hiệu suất 69%) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 2: tert-butyl(1-metyl-5-(trimetylstannyl)-1H-pyrazol-3-yl)carbamat



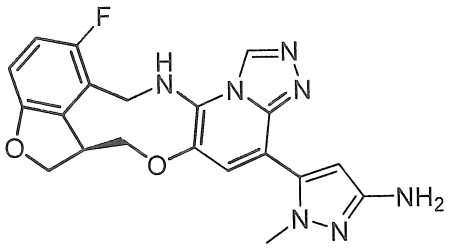
Dung dịch chứa tert-butyl (5-brom-1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)carbamat (240 mg, 869 umol, 1,00 eq) trong dioxan (15,0 mL) được bổ sung trimetyl(trimetylstannyl)stannane (570 mg, 1,74 mmol, 361 uL, 2,00 eq) và $Pd(PPh_3)_4$ (100 mg, 86,9 umol, 0,100 eq) ở 20°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 100°C trong 12 h dưới khí quyển nitơ. LCMS thể hiện là tert-butyl (5-brom-1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)carbamat vẫn còn và khối lượng mong muốn được phát hiện. Tert-butyl (1-metyl-5-(trimetylstannyl)-1H-pyrazol-3-yl)carbamat (310 mg, thô) trong dioxan (15,0 mL) dưới dạng chất lỏng màu nâu được sử dụng trực tiếp cho bước tiếp theo.

Bước 3: tert-butyl (S)-4-(3-((tert-butoxycacbonyl)amino)-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat



Dung dịch chứa tert-butyl (1-metyl-5-(trimetylstannyl)-1H-pyrazol-3-yl)carbamat (300 mg, 833 umol, 2,00 eq) trong dioxan (14,5 mL) được bổ sung tert-butyl (S)-4-brom-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b] benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (205 mg, 417 umol, 1,00 eq), $Pd(PPh_3)_4$ (48,1 mg, 41,7 umol, 0,100 eq), CuI (31,7 mg, 167 umol, 0,400 eq) và LiCl (35,3 mg, 833 umol, 17,1 uL, 2,00 eq) ở 20°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 100°C trong 12 h dưới khí quyển nitơ. Phản ứng được lọc, dịch lọc được cô đặc. Cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (SiO_2, ete dầu hỏa/etyl axetat=1/1). Tert-butyl (S)-4-(3-((tert-butoxycacbonyl)amino)-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (270 mg, thô) thu được dưới dạng dầu màu vàng.

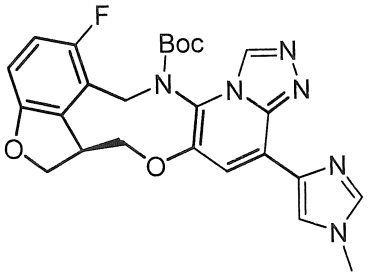
Bước 4: (S)-5-(12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido [3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-4-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-3-amin



Hỗn hợp của tert-butyl (S)-4-(3-((tert-butoxycacbonyl)amino)-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b] benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (270 mg, 444 umol, 1,00 eq) trong TFA (2,50 mL) và DCM (5,00 mL) được khuấy ở 20°C trong 6 h. Phản ứng được cô đặc. Cặn được hòa tan trong MeOH (5,00 mL), huyền phù được lọc, dịch lọc được cô đặc và được tinh chế bằng HPLC điều chế trung tính (cột: Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40 mm*10 um; pha động: [nước (0,04% NH_3H_2O+10 mM NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 5%-35%, 10 phút). Phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc dưới áp suất giảm để loại bỏ phần lớn MeCN ở 30°C và pha nước được làm đông khô. (S)-5-(12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-4-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-3-amin (20,3 mg, 49,7 umol, hiệu suất 11%, độ tinh khiết 99,7%) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR DMSO-d_6 400 MHz δ=ppm 9,42 (s, 1H), 7,59 (br t, J=6,4 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,97 (t, J=9,5 Hz, 1H), 6,70 (dd, J=8,6, 3,8 Hz, 1H), 5,76 (s, 1H), 4,97-4,86 (m, 1H), 4,84-4,73 (m, 1H), 4,59 (s, 2H), 4,54 (br t, J=9,4 Hz, 1H), 4,49 (br s, 1H), 4,21 (br dd, J=9,7, 3,4 Hz, 1H), 4,04 (br s, 1H), 3,91-3,82 (m, 1H), 3,56 (s, 3H). LCMS (ESI+): m/z 408,1 (M+H).

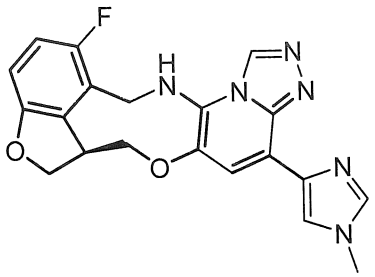
Ví dụ 94: (S)-12-flo-4-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin

Bước 1: tert-butyl (S)-12-flo-4-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat



Hai phản ứng song song được thiết lập. Hỗn hợp của tert-butyl (S)-12-flo-4-(tributylstannyl)-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (120 mg, 171 umol, 1,00 eq), 4-brom-1-metyl-imidazol (82,6 mg, 513 umol, 3,00 eq), paladi tritert-butylphosphan (8,74 mg, 17,1 umol, 0,100 eq) trong dioxan (2,00 mL) được khử khí và được sục bằng khí nitơ trong 3 lần ở 20°C, và sau đó hỗn hợp này được khuấy ở 100°C trong 4 h dưới khí quyển nitơ. Các mẻ được kết hợp. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với nước (5,00 mL) và được chiết bằng EtOAc (5,00 mL*3). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (3,00 mL), được làm khô qua Na_2SO_4, được lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (SiO_2, EtOAc:MeOH=5:1). Tert-butyl (S)-12-flo-4-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (50 mg, thô) thu được dưới dạng dầu màu vàng.

Bước 2: (S)-12-flo-4-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin

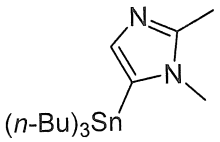


Hỗn hợp của tert-butyl (S)-12-flo-4-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (50,0 mg, 102 umol, 1,00 eq) và HFIP (2,00 mL) được khuấy ở 80°C trong 8 h dưới khí quyển nitơ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế (điều kiện HCl). Phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc dưới áp suất giảm để loại bỏ phần lớn MeCN ở 30°C và pha nước được làm đông khô. (S)-12-flo-4-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin (16,0 mg, 37,1 umol, hiệu suất 36%, độ tinh khiết 99,3%, HCl) thu được dưới dạng chất rắn màu vàng. ^{1}HNMR DMSO-d_6 400 MHz δ=ppm 9,61 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,10-8,00 (m, 1H), 6,93 (t, J=9,5 Hz, 1H), 6,67 (dd, J=8,5, 3,9 Hz, 1H), 4,93-4,85 (m, 1H), 4,80 (s,

1H), 4,56-4,45 (m, 2H), 4,21 (d, J=9,7 Hz, 1H), 4,03 (s, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,88-3,80 (m, 1H). ^{1}H NMR CD_3OD 400 MHz δ=ppm 9,60 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 6,88 (t, J=9,5 Hz, 1H), 6,65 (dd, J=8,6, 3,7 Hz, 1H), 5,14 (d, J=15,0 Hz, 1H), 4,93 (d, J=15,0 Hz, 1H), 4,76 (d, J=5,3 Hz, 1H), 4,61 (t, J=9,3 Hz, 1H), 4,31 (dd, J=9,6, 2,8 Hz, 1H), 4,10-4,04 (m, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,98-3,90 (m, 1H). LCMS (ESI+): m/z 393,2 (M+H).

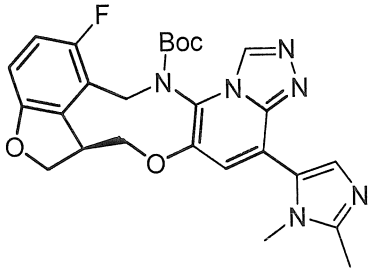
Ví dụ 95: (S)-4-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-5-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin

Bước 1: 1,2-dimetyl-5-(tributylstannyl)-1H-imidazol



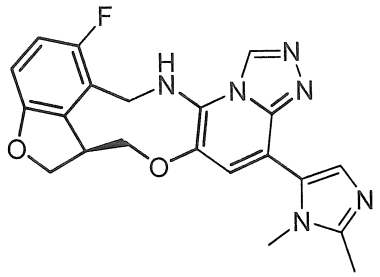
Dung dịch chứa 5-brom-1,2-dimetyl-1H-imidazol (250 mg, 1,43 mmol, 1,00 eq) trong THF (2,00 mL) được bổ sung n-BuLi (2,50 M, 1,14 mL, 2,00 eq) ở -78°C dưới khí quyển nitơ. Hỗn hợp này được khuấy ở -78°C trong 0,5 giờ. Sau đó tributyl(clo)stannane (1,86 g, 5,71 mmol, 1,54 mL, 4,00 eq) được bổ sung vào hỗn hợp dưới khí quyển nitơ -78°C, và hỗn hợp này được khuấy ở -78°C trong 1 giờ dưới khí quyển nitơ. Sau đó hỗn hợp này được làm ấm chậm đến 20°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 20°C trong 10 h dưới khí quyển nitơ. Hỗn hợp phản ứng được dập tắt bằng dung dịch nước bão hòa NH_4Cl (4,00 mL) ở 0°C, sau đó được pha loãng với nước (5,00 mL), và được chiết bằng etyl axetat (5,00 mL*3). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô qua natri sulfat khan, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra sản phẩm thô. 1,2-dimetyl-5-(tributylstannyl)-1H-imidazol (500 mg, thô) thu được dưới dạng gôm màu vàng.

Bước 2: tert-butyl (S)-4-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-5-yl)-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat



Hỗn hợp của 1,2-dimetyl-5-(tributylstannyl)-1H-imidazol (470 mg, 1,22 mmol, 4,00 eq), tert-butyl (S)-4-brom-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6] pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (150 mg, 305 umol, 1,00 eq), LiCl (19,4 mg, 458 umol, 1,50 eq), CuI (29,1 mg, 153 umol, 0,500 eq) và $Pd(PPh_3)_4$ (17,6 mg, 15,3 umol, 0,0500 eq) trong dioxan (6,00 mL) được khử khí và được sục bằng khí nitơ 3 lần ở 20°C, và sau đó hỗn hợp này được khuấy ở 80°C trong 10 h dưới khí quyển nitơ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, etyl axetat/Metanol=1/0 đến 3/1). tert-butyl (S)-4-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-5-yl)-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido [3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (150 mg, 296 umol, hiệu suất 97%) thu được dưới dạng chất rắn màu vàng.

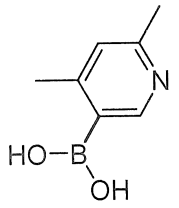
Bước 3: (S)-4-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-5-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin



Dung dịch chứa tert-butyl (S)-4-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-5-yl)-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat3 (130 mg, 257 umol, 1,00 eq) trong DCM (3,00 mL) được bổ sung TFA (2,31 g, 20,3 mmol, 1,50 mL, 78,9 eq) ở 20°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 20°C trong 3 h. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế (các điều kiện axit formic). (S)-4-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-5-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin (79,5 mg, 174 umol, hiệu suất 67%, độ tinh khiết 99,2%, muối format) thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. ^{1}H NMR DMSO-d_6 400 MHz δ=ppm 9,49 (s, 1H), 7,89 (br t, J=6,1 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,02-6,90 (m, 1H), 6,71 (dd, J=8,7, 3,8 Hz, 1H) 4,99-4,89 (m, 1H), 4,87-4,74 (m, 1H), 4,60-4,43 (m, 2H), 4,22 (br dd, J=9,5, 3,3 Hz, 1H), 4,04 (br s, 1H), 3,87 (br t, J=10,9 Hz, 1H), 3,65 (s, 3H), 2,66 (s, 3H). LCMS (ESI+): m/z 407,1 (M+H).

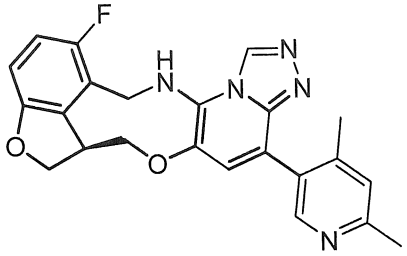
Ví dụ 96: (S)-4-(4,6-dimetylpyridin-3-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin

Bước 1: axit (4,6-dimetylpyridin-3-yl)boronic



Dung dịch chứa 5-brom-2,4-dimetylpyridin (400 mg, 2,15 mmol, 1,00 eq) trong THF (10,0 mL) được bổ sung n-BuLi (2,50 M, 1,12 mL, 1,30 eq) ở -65°C và được khuấy ở -65°C trong 0,5 giờ. Triisopropyl borat (809 mg, 4,30 mmol, 989 uL, 2,00 eq) được bổ sung vào dung dịch và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở -65°C trong 1 giờ. MeOH (2,00 mL) được bổ sung vào dung dịch và hỗn hợp được cô đặc. Axit (4,6-dimetylpyridin-3-yl)boronic (400 mg, thô) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 2: (S)-4-(4,6-dimetylpyridin-3-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin

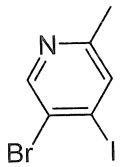


Dung dịch chứa axit (4,6-dimetylpyridin-3-yl)boronic (116 mg, 767 umol, 3,00 eq) trong EtOH (5,00 mL) và nước (1,00 mL) được bổ sung (S)-4-brom-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg] [1,4]oxazonin (100 mg, 256 umol, 1,00 eq), KOAc (75,3 mg, 767 umol, 3,00 eq) và 4-ditert-butylphosphanyl-N,N-dimetyl-anilin diclopaladi (18,1 mg, 25,6 umol, 18,1 uL, 0,100 eq) ở 20°C dưới khí quyển nitơ. Hỗn hợp này được khuấy ở 80°C trong 2 h dưới khí quyển nitơ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được hòa tan trong MeOH (10,0 mL) và silica-thiol (20,0 mg, gel silicon biến đổi để loại bỏ Pd, silica gel bất thường, lưới 100-200, các clorua (Cl), %≤0,004, phân bố cỡ hạt 45-75 um) được bổ sung ở 20°C và được khuấy ở 20°C trong 4 h. Huyền phù được lọc, dịch lọc được cô đặc và được tinh chế bằng HPLC điều chế (các điều kiện axit formic). Phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc dưới áp suất giảm để loại bỏ phần lớn MeCN ở 30°C và pha nước

được làm đông khô. (S)-4-(4,6-dimetylpyridin-3-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin (26,0 mg, 56,1 umol, hiệu suất 22%, độ tinh khiết 100%, muối format) thu được dưới dạng chất rắn màu vàng. ^{1}HNMR DMSO-*d6* 400 MHz δ=ppm 9,39 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,48 (t, J=6,3 Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,95 (dd, J=10,3, 8,9 Hz, 1H), 6,68 (dd, J=8,6, 3,7 Hz, 1H), 4,95-4,83 (m, 1H), 4,82-4,71 (m, 1H), 4,57-4,49 (m, 1H), 4,45 (d, J=5,7 Hz, 1H), 4,19 (dd, J=9,5, 3,5 Hz, 1H), 4,00 (d, J=9,3 Hz, 1H), 3,90-3,76 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,14 (s, 3H). LCMS (ESI+): m/z 418,1 (M+H).

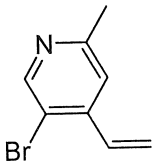
Ví dụ 97: (S)-4-(4-(diflometyl)-6-metylpyridin-3-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin

Bước 1: 5-brom-4-iot-2-metylpyridin



Dung dịch đã khuấy chứa 5-brom-2-metylpyridin-4-amin (2,05 g, 11,0 mmol, 1,00 eq) và diiodometan (5,87 g, 21,9 mmol, 1,77 mL, 2,00 eq) trong MeCN (20,0 mL) được bổ sung isopentyl nitrite (2,82 g, 24,1 mmol, 3,25 mL, 2,20 eq) trong MeCN (10,0 mL) ở 0°C. Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở 0°C trong 1 giờ và sau đó được khuấy ở 60°C trong 12 h. Hỗn hợp này được cô đặc dưới áp suất giảm. Hỗn hợp này được tinh chế bằng MPLC (SiO_2, PE/EtOAc=1/0 đến 3/1). 5-brom-4-iot-2-metylpyridin (1,50 g, 5,03 mmol, hiệu suất 45%) thu được dưới dạng chất rắn màu vàng.

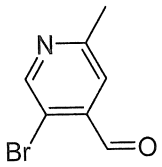
Bước 2: 5-brom-2-metyl-4-vinylpyridin



Dung dịch đã khuấy chứa 5-brom-4-iot-2-metylpyridin (1,50 g, 5,03 mmol, 1,00 eq), 4,4,5,5-tetrametyl-2-vinyl-1,3,2-dioxaborolan (620 mg, 4,03 mmol, 683 uL, 0,800 eq) và Na_2CO_3 (1,07 g, 10,1 mmol, 2,00 eq) trong dioxan (20,0 mL) và nước (4,00 mL) được bổ sung $Pd(dppf)Cl_2$ (369 mg, 504 umol, 0,100 eq) ở 15°C dưới N_2. Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở 80°C trong 12 h. LCMS chỉ ra sự chuyển hóa không hoàn toàn. Hỗn hợp được bổ sung 4,4,5,5-tetrametyl-2-vinyl-1,3,2-dioxaborolan (0,200 eq) và

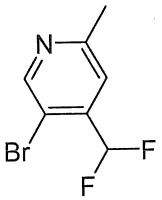
$Pd(dppf)Cl_2$ (0,100 eq) ở 15°C dưới N_2. Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở 80°C trong 2 h. LCMS thể hiện là 5-brom-4-iot-2-metylpyridin đã được sử dụng hoàn toàn. Hỗn hợp này được cô đặc dưới áp suất giảm. Hỗn hợp này được tinh chế bằng MPLC (SiO_2, PE/EtOAc=1/0 đến 3/1). 5-brom-2-metyl-4-vinylpyridin (900 mg, 4,54 mmol, hiệu suất 90%) thu được dưới dạng dầu màu vàng.

Bước 3:5-brom-2-metylisonicotinaldehyt



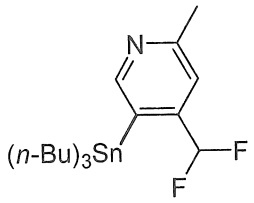
Ozon (15 psi) được sục vào dung dịch chứa 5-brom-2-metyl-4-vinylpyridin (900 mg, 4,54 mmol, 1,00 eq) trong DCM (30,0 mL) ở -78°C trong 0,5 giờ. Sau khi lượng dư O_3 được sục bằng O_2 (15 psi) trong 0,5 giờ, hỗn hợp được bổ sung Me_2S (5,65 g, 90,9 mmol, 6,67 mL, 20,0 eq) ở -78°C. Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở 15°C trong 2 h. Hỗn hợp này được cô đặc dưới áp suất giảm. Hỗn hợp này được tinh chế bằng MPLC (SiO_2, PE/EtOAc=1/0 đến 1/1). 5-brom-2-metylisonicotinaldehyt (450 mg, 2,25 mmol, hiệu suất 49%) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 4:5-brom-4-(diflometyl)-2-metylpyridin



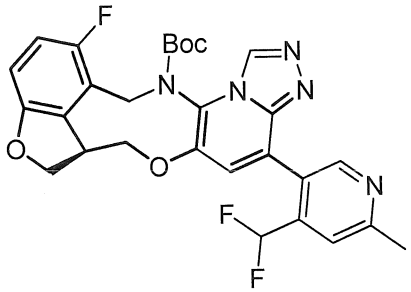
Dung dịch đã khuấy chứa 5-brom-2-metylisonicotinaldehyt (450 mg, 2,25 mmol, 1,00 eq) trong DCM (5,00 mL) được bổ sung DAST (798 mg, 4,95 mmol, 654 uL, 2,20 eq) ở -78°C dưới N_2. Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở 15°C trong 12 h. Hỗn hợp này được bazơ hóa bằng dung dịch nước bão hòa $NaHCO_3$ đến độ pH=7-8 và hỗn hợp được chiết bằng EtOAc (10,0 mL*3). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô qua Na_2SO_4 và được cô đặc dưới áp suất giảm. Hỗn hợp này được tinh chế bằng MPLC (SiO_2, PE/EtOAc=1/0 đến 3/1). 5-brom-4-(diflometyl)-2-metylpyridin (210 mg, 946 umol, hiệu suất 42%) thu được dưới dạng dầu màu vàng. ^1H NMR $CDCl_3$ 400 MHz δ=ppm 8,66 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 6,79 (t, J=54,4 Hz, 1H), 2,58 (s, 3H).

Bước 5: 4-(diflometyl)-2-metyl-5-(tributylstannyl)pyridin



Dung dịch chứa 5-brom-4-(diflometyl)-2-metylpyridin (190 mg, 856 umol, 1,00 eq) in THE (5,00 mL) được bổ sung n-BuLi (2,50 M, 377 uL, 1,10 eq) ở -78°C dưới nitơ và hỗn hợp này được khuấy ở -78°C trong 0,5 hr dưới N_2. Tributyl(clo)stannane (836 mg, 2,57 mmol, 691 uL, 3,00 eq) được bổ sung vào hỗn hợp khí quyển nitơ ở -78°C và hỗn hợp tạo thành được khuấy ở -78°C trong 2 h dưới N_2. Hỗn hợp này được dập tắt bằng dung dịch nước bão hòa NH_4Cl (5,00 mL) và hỗn hợp được chiết bằng EtOAc (5,00 mL*3). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô qua Na_2SO_4 và sau đó được cô đặc dưới áp suất giảm. Hỗn hợp này được tinh chế bằng MPLC (SiO_2, PE/EtOAc=1/0 đến 1/1). 4-(diflometyl)-2-metyl-5-(tributylstannyl)pyridin (120 mg, 278 umol, hiệu suất 32%) thu được dưới dạng dầu màu vàng.

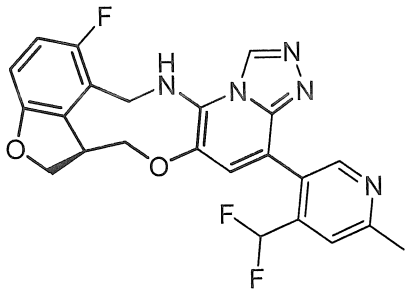
Bước 6: tert-butyl (S)-4-(4-(diflometyl)-6-metylpyridin-3-yl)-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat



Dung dịch đã khuấy chứa 4-(diflometyl)-2-metyl-5-(tributylstannyl)pyridin (120 mg, 278 umol, 1,00 eq) và tert-butyl (S)-4-brom-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (136 mg, 278 umol, 1,00 eq) trong dioxan (4,00 mL) được bổ sung CuI (21,2 mg, 111 umol, 0,400 eq), LiCl (23,5 mg, 555 umol, 11,4 uL, 2,00 eq) và $Pd(PPh_3)_4$ (32,1 mg, 27,8 umol, 0,100 eq) ở 20°C dưới N_2. Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở 100°C trong 12 h. Hỗn hợp này được cô đặc dưới áp suất giảm. Hỗn hợp này được tinh chế bằng TLC điều chế (SiO_2, PE/EtOAc=0/1). tert-butyl (S)-4-(4-(diflometyl)-6-metylpyridin-3-yl)-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-

fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (150 mg, thô) thu được dưới dạng chất rắn màu vàng.

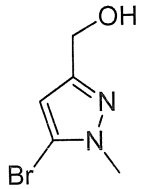
Bước 7: (S)-4-(4-(diflometyl)-6-metylpyridin-3-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro -7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin



Tert-butyl (S)-4-(4-(diflometyl)-6-metylpyridin-3-yl)-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (150 mg, 271 umol, 1,00 eq) được bổ sung HFIP (3,00 mL) ở 20°C. Hỗn hợp này được cô đặc dưới áp suất giảm. Hỗn hợp này được tinh chế bằng HPLC điều chế axit (các điều kiện HCl). Phân tích HPLC chỉ ra độ tinh khiết là không đủ. Nguyên liệu được tinh chế thêm bằng HPLC điều chế axit (FA). Phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc dưới áp suất giảm để loại bỏ phần lớn MeCN ở 30°C và pha nước được làm đông khô. (S)-4-(4-(diflometyl)-6-metylpyridin-3-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin (20,9 mg, 45,5 umol, hiệu suất 16%, độ tinh khiết 98,6%) thu được dưới dạng chất rắn màu vàng. ^{1}H NMR DMSO-d_6 400 MHz δ=ppm 9,42 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 7,61 (br t, J=6,4 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,05 (t, J=54,4 Hz, 1H), 6,96 (dd, J=10,0, 8,8 Hz, 1H), 6,69 (dd, J=8,7, 3,9 Hz, 1H), 4,96-4,87 (m, 1H), 4,85-4,72 (m, 1H), 4,58-4,42 (m, 2H), 4,20 (dd, J=9,6, 3,4 Hz, 1H), 4,07-3,96 (m, 1H), 3,93-3,84 (m, 1H), 2,59 (s, 3H). LCMS (ESI+): m/z 454,2 (M+H).

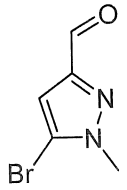
Ví dụ 98: (S)-(5-(12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6] pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-4-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)metanamin

Bước 1: (5-brom-1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)metanol



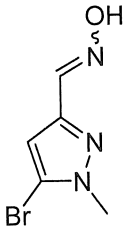
Dung dịch chứa metyl 5-brom-1-metyl-1H-pyrazol-3-carboxylat (5,20 g, 23,7 mmol, 1,00 eq) trong DCM (200 mL) được bổ sung DIBAL-H (1,00 M, 47,5 mL, 2,00 eq) ở -65°C dưới N_2 và được khuấy ở -65°C trong 1 giờ. TLC (ete dầu hỏa/etyl axetat=3/1) chỉ ra là phản ứng đã hoàn toàn. Hỗn hợp này được bổ sung từng giọt vào dung dịch nước bão hòa kali natri tartrat (200 mL), được khuấy trong 0,5 giờ ở 20°C, sau đó được chiết bằng DCM (200 mL*3). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô qua Na_2SO_4 và được cô đặc. (5-brom-1-metyl-H-pyrazol-3-yl)metanol (4,50 g, thô) thu được dưới dạng dầu màu vàng.

Bước 2: 5-brom-1-metyl-1H-pyrazol-3-carbaldehyt



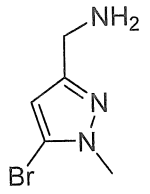
Dung dịch chứa (5-brom-1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)metanol (4,50 g, 23,6 mmol, 1,00 eq) trong DCM (100 mL) được bổ sung DMP (20,0 g, 47,1 mmol, 14,6 mL, 2,00 eq) ở 0°C, được khuấy ở 20°C trong 12 h. Hỗn hợp này được lọc, dịch lọc được cô đặc. Cặn được tinh chế bằng MPLC (SiO_2, ete dầu hỏa/etyl axetat=1/0 đến 0/1). 5-Brom-1-metyl-1H-pyrazol-3-carbaldehyt (2,70 g, 14,3 mmol, hiệu suất 60%) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 3: 5-brom-1-metyl-1H-pyrazol-3-carbaldehyt oxim



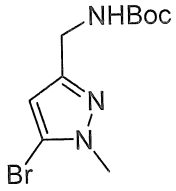
Dung dịch chứa 5-brom-1-metyl-1H-pyrazol-3-carbaldehyt (1,00 g, 5,29 mmol, 1,00 eq) trong DCM (10,0 mL) được bổ sung hydroxylamin hydroclorua (735 mg, 10,6 mmol, 2,00 eq), TEA (2,14 g, 21,2 mmol, 2,95 mL, 4,00 eq) ở 20°C, và hỗn hợp này được khuấy ở 20°C trong 1 giờ. TLC (ete dầu hỏa/etyl axetat=3/1) chỉ ra là phản ứng đã hoàn toàn. Nước (5,00 mL) được bổ sung vào dung dịch và hỗn hợp được chiết bằng DCM (10,0 mL*3). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô qua Na_2SO_4 và được cô đặc. 5-brom-1-metyl-1H-pyrazol-3-carbaldehyt oxim (1,15 g, thô) thu được dưới dạng dầu màu vàng.

Bước 4: (5-brom-1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)metanamin



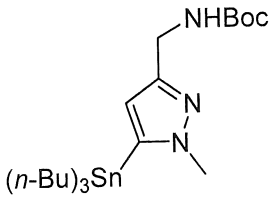
Dung dịch chứa 5-brom-1-metyl-1H-pyrazol-3-carbaldehyt oxim (1,00 g, 4,90 mmol, 1,00 eq) trong AcOH (10,0 mL) được bổ sung vào Zn (3,21 g, 49,0 mmol, 10,0 eq) ở 20°C và hỗn hợp này được khuấy ở 20°C trong 12 h. MeOH (10,0 mL) được bổ sung vào dung dịch mà sau đó được lọc và dịch lọc được cô đặc. 1,20 g (5-brom-1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)metanamin (muối AcOH) thô bao gồm (1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)metanamin thu được dưới dạng dầu màu vàng.

Bước 5: tert-butyl ((5-brom-1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)metyl)carbamat



Dung dịch chứa (5-brom-1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)metanamin (1,20 g, 4,80 mmol, 1,00 eq, HOAc) trong DCM (20,0 mL) được bổ sung TEA (3,88 g, 38,4 mmol, 5,34 mL, 8,00 eq), $(Boc)_2O$ (1,57 g, 7,20 mmol, 1,65 mL, 1,50 eq) ở 20°C, sau đó hỗn hợp này được khuấy ở 20°C trong 2 h. Hỗn hợp này được cô đặc. Cặn được tinh chế bằng MPLC (SiO_2, ete dầu hỏa/etyl axetat=1/0 đến 0/1). Tert-butyl ((5-brom-1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)metyl)carbamat (300 mg, 1,03 mmol, hiệu suất 21%) thu được dưới dạng dầu màu vàng.

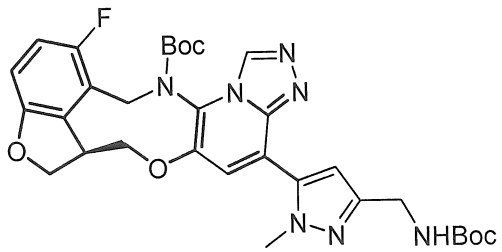
Bước 6: tert-butyl((1-metyl-5-(tributylstannyl)-1H-pyrazol-3-yl)metyl) carbamat



Dung dịch chứa tert-butyl ((5-brom-1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)metyl)carbamat (250 mg, 862 umol, 1,00 eq) trong THF (6,00 mL) được bổ sung n-BuLi (2,50 M, 689 uL, 2,00 eq) ở -65°C dưới N_2 và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở -65°C trong 0,5 giờ. $Sn(n\text{-}Bu)_3Cl$ (1,12 g, 3,45 mmol, 927 uL, 4,00 eq) được bổ sung vào dung dịch ở -65°C và hỗn hợp này được khuấy ở -65°C trong 1 giờ dưới N_2. LCMS thể hiện phản ứng đã

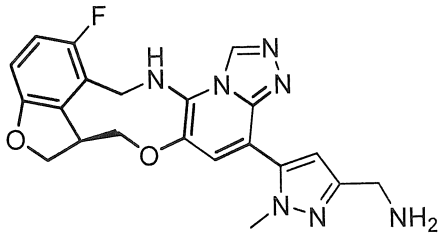
hoàn toàn. Dung dịch nước bão hòa NH_4Cl (4,00 mL) được bổ sung vào dung dịch, sau đó hỗn hợp được chiết bằng EtOAc (4,00 mL*3), các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô qua Na_2SO_4, sau đó được cô đặc. Tert-butyl ((1-metyl-5-(tributylstannyl)-1H-pyrazol-3-yl)metyl)carbamat (430 mg, thô) thu được dưới dạng dầu màu vàng.

Bước 7: tert-butyl (S)-4-(3-(((tert-butoxycacbonyl)amino)metyl)-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b] benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat



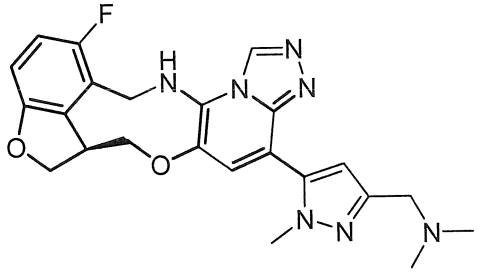
Dung dịch chứa tert-butyl ((1-metyl-5-(tributylstannyl)-1H-pyrazol-3-yl)metyl)carbamat (430 mg, 859 umol, 1,92 eq), tert-butyl (S)-4-brom-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (220 mg, 448 umol, 1,00 eq) trong dioxan (4,00 mL) được bổ sung LiCl (1,90 mg, 44,8 umol, 0,100 eq), CuI (8,53 mg, 44,8 umol, 0,100 eq) và $Pd(PPh_3)_4$ (51,7 mg, 44,8 umol, 0,100 eq) ở 20°C và hỗn hợp này được khuấy ở 80°C trong 12 h dưới N_2. LCMS thể hiện phản ứng đã hoàn toàn. Hỗn hợp này được cô đặc. Cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (SiO_2, ete dầu hỏa/etyl axetat=0/1). Tert-butyl (S)-4-(3-(((tert-butoxycacbonyl)amino)metyl)-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (260 mg, thô) thu được dưới dạng dầu màu vàng.

Bước 8: (S)-(5-(12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6] pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-4-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)metan amin



Dung dịch chứa tert-butyl (S)-4-(3-(((tert-butoxycacbonyl)amino)metyl)-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (100 mg, 161 umol, 1,00 eq) trong TFA (1,50 mL) và DCM (3,00 mL) được khuấy ở 20°C trong 1 giờ. Hỗn hợp này được cô đặc. Hỗn hợp này được tinh chế bằng HPLC điều chế (cột: Phenomenex Luna C18 150*30 mm*5 um; pha động: [nước (0,04% HCl)-ACN]; B%: 10%-45%, 10 phút). Phân đoạn này được thổi đến khô bằng dòng khí nitơ để loại bỏ phần lớn MeCN và pha nước được làm đông khô. (S)-(5-(12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo [4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-4-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)metanamin (45,0 mg, 98,0 umol, hiệu suất 60%, độ tinh khiết 99,7%, muối HCl) thu được dưới dạng chất rắn màu vàng. ^{1}H NMR CD_3OD 400 MHz δ=ppm 9,51 (s, 1H), 7,98-7,89 (m, 1H), 6,93 (t, J=9,4 Hz, 1H), 6,70 (dd, J=8,6, 3,7 Hz, 1H), 6,61 (s, 1H), 5,19 (br d, J=14,7 Hz, 1H), 4,99-4,93 (m, 1H), 4,80-4,71 (m, 1H), 4,63 (t, J=9,4 Hz, 1H), 4,32 (br dd, J=9,6, 3,0 Hz, 1H), 4,19 (s, 2H), 4,13-4,02 (m, 1H), 3,97-3,86 (m, 1H), 3,83 (s, 3H). LCMS (ESI+): m/z 422,2 (M+H).

Ví dụ 99: (S)-1-(5-(12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo [4′,3′:1,6] pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-4-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-N,N-dimetylmetanamin

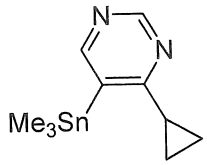


Dung dịch chứa (S)-(5-(12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo [4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-4-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)metanamin (86,1 mg, 161 umol, 1,00 eq, TFA) trong MeOH (3,00 mL) được bổ sung AcOH (96,6 ug, 1,61 umol, 0,0920 mL, 0,0100 eq), formaldehyt (26,1 mg, 322 umol, 23,9 uL, 2,00 eq) ở 20°C và được khuấy ở 20°C trong 0,5 giờ. $NaBH_3CN$ (20,2 mg, 321 umol, 2,00 eq) được bổ sung vào dung dịch ở 20°C và được khuấy ở 20°C trong 1 giờ. LCMS chỉ ra là phản ứng đã hoàn toàn. Hỗn hợp này được cô đặc. Hỗn hợp này được tinh chế bằng HPLC điều chế (cột: Phenomenex Luna C18 100*30 mm*5 um; pha động:

[nước (0,04% HCl)-ACN]; B%: 5%-35%, 10 phút), phân đoạn này được thổi đến khô bằng dòng khí nitơ để loại bỏ phần lớn MeCN và pha nước được làm đông khô. (S)-1-(5-(12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-4-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-N,N-dimetylmetanamin (35,0 mg, 69,7 umol, hiệu suất 43%, độ tinh khiết 96,7%, muối HCl) thu được dưới dạng chất rắn màu vàng. ^{1}H NMR CD_3OD 400 MHz δ=ppm 9,56 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 6,94 (t, J=9,5 Hz, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,70 (dd, J=8,7. 3,9 Hz, 1H), 5,22 (d, J=14,9 Hz, 1H), 4,98 (br d, J=15,0 Hz, 1H), 4,81-4,75 (m, 1H), 4,68-4,59 (m, 1H), 4,39 (s, 2H), 4,33 (br dd, J=9,7, 3,2 Hz, 1H), 4,12-4,03 (m, 1H), 3,98-3,89 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,96 (s, 6H). LCMS (ESI+): m/z 450,2 (M+H).

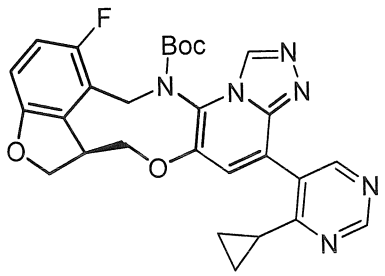
Ví dụ 100: (S)-4-(4-xyclopropylpyrimidin-5-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin

Bước 1: 4-xyclopropyl-5-(trimetylstannyl)pyrimidin



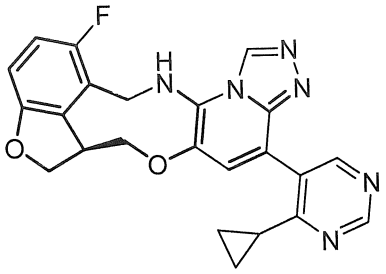
Hỗn hợp của 5-brom-4-xyclopropylpyrimidin (200 mg, 1,00 mmol, 1,00 eq), trimetyl(trimetylstannyl)stannane (658 mg, 2,01 mmol, 417 uL, 2,00 eq), $Pd(PPh_3)_4$ (116 mg, 100 umol, 0,100 eq) trong dioxan (8,00 mL) được khử khí và được sục bằng khí nitơ 3 lần ở 20°C, và hỗn hợp này được khuấy ở 100°C trong 2 h dưới khí quyển nitơ. 4-xyclopropyl-5-(trimetylstannyl)pyrimidin (284 mg, 1,00 mmol, hiệu suất 99%) thu được dưới dạng chất lỏng màu vàng trong dioxan (8,00 mL), được sử dụng trực tiếp cho bước tiếp theo.

Bước 2: tert-butyl (S)-4-(4-xyclopropylpyrimidin-5-yl)-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat



Hỗn hợp của tert-butyl (S)-4-brom-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4] triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (164 mg, 335 umol, 1,00 eq), 4-xyclopropyl-5-(trimetylstannyl)pyrimidin (284 mg, 1,00 mmol, 3,00 eq), LiCl (28,4 mg, 669 umol, 13,7 uL, 2,00 eq), CuI (25,5 mg, 134 umol, 0,400 eq) và $Pd(PPh_3)_4$ (38,7 mg, 33,5 umol, 0,100 eq) trong dioxan (8,00 mL) được khử khí và được sục bằng khí nitơ 3 lần ở 20°C, và sau đó hỗn hợp này được khuấy ở 80°C trong 2 h dưới khí quyển nitơ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với nước (3,00 mL) và được chiết bằng EtOAc (3,00 mL*3). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (3,00 mL), được làm khô qua Na_2SO_4, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (SiO_2, PE:EtOAc=3:1). tert-butyl (S)-4-(4-xyclopropylpyrimidin-5-yl)-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6] pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (150 mg, 283 umol, hiệu suất 84%) thu được dưới dạng dầu màu vàng.

Bước 3: (S)-4-(4-xyclopropylpyrimidin-5-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin

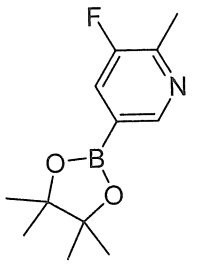


HFIP (4,00 mL) được bổ sung tert-butyl (S)-4-(4-xyclopropylpyrimidin-5-yl)-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (150 mg, 283 umol, 1,00 eq) ở 20°C, sau đó hỗn hợp này được khuấy ở 80°C trong 12 h. Hỗn hợp này được cô đặc. Hỗn hợp này được tinh chế bằng HPLC điều chế (cột: Waters Xbridge BEH C18 100*30 mm*10 um; pha động: [nước (10 mM NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 28%-48%, 10 phút). Thu được 50,0 mg sản phẩm, mà sau đó được tinh chế bằng HPLC điều chế (cột: Phenomenex Luna C18 200*40 mm*10 um; pha động: [nước (0,2% FA)-ACN]; B%: 10%-45%, 10 phút). (S)-4-(4-xyclopropylpyrimidin-5-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo [4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin (33,6 mg, 77,4 umol, hiệu suất 27%, độ tinh khiết 99,2%) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR DMSO-d_6 400 MHz δ=ppm 9,44 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 7,61 (br t, J=6,4 Hz, 1H),

7,45 (s, 1H), 7,02-6,92 (m, 1H), 6,70 (dd, J=8,7, 3,9 Hz, 1H), 4,98-4,89 (m, 1H), 4,86-4,74 (m, 1H), 4,59-4,43 (m, 2H), 4,21 (br dd, J=9,1, 3,4 Hz, 1H), 4,11-3,99 (m, 1H), 3,93-3,81 (m, 1H), 2,00-1,87 (m, 1H), 1,10 (br d, J=3,5 Hz, 2H), 0,95 (br dd, J=7,6, 2,8 Hz, 2H). LCMS (ESI+): m/z 431,1 (M+H).

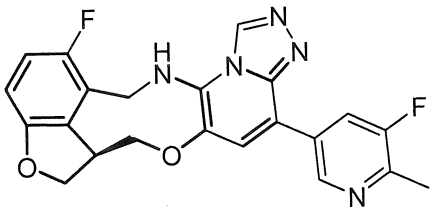
Ví dụ 101: (S)-12-flo-4-(5-flo-6-metylpyridin-3-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin

Bước 1: 3-flo-2-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin



Dung dịch chứa 5-brom-3-flo-2-metylpyridin (100 mg, 526 umol, 1,00 eq), 4,4,5,5-tetrametyl-2-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,3,2-dioxaborolan (200 mg, 789 umol, 1,50 eq) trong dioxan (4,00 mL) được bổ sung KOAc (103 mg, 1,05 mmol, 2,00 eq), $Pd(dppf)Cl_2$ (38,5 mg, 52,6 umol, 0,100 eq) ở 20°C, được khuấy ở 100°C trong 2 h dưới N_2. Hỗn hợp này được cô đặc. 3-flo-2-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin (124 mg, thô) thu được dưới dạng dầu màu đen.

Bước 2: (S)-12-flo-4-(5-flo-6-metylpyridin-3-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin

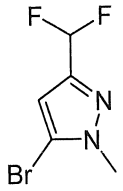


Dung dịch chứa 3-flo-2-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin (96,9 mg, 409 umol, 2,00 eq), (S)-4-brom-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin (80,0 mg, 205 umol, 1,00 eq), 4-ditert-butylphosphanyl-N,N-dimetyl-anilin diclopaladi (14,5 mg, 20,5 umol, 14,5 uL, 0,100 eq) trong EtOH (4,00 mL) và nước (0,400 mL) được bổ sung KOAc (40,1 mg, 409 umol, 2,00 eq) ở 20°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 100°C trong 12 h. Cặn được hòa tan trong MeOH (3,00 mL) và silica-thiol (100 mg, gel silicon biến đổi để loại bỏ Pd, silica gel bất thường, lưới 100-200, các clorua (Cl), %0,004, phân

bố cỡ hạt 45-75 um) được bổ sung ở 20°C và được khuấy ở 20°C trong 3 h. Hỗn hợp này được lọc, dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế (cột: Waters Xbridge BEH C18 100*25 mm*5 um; pha động: [nước (10 mM NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 20%-50%, 8 phút). Phân đoạn này được thổi đến khô bằng dòng khí nitơ để loại bỏ phần lớn MeCN và pha nước được làm đông khô, sau đó sản phẩm này được hòa tan trong MeOH (10,0 mL) và nước (3,00 mL). Dung dịch nước HCl (2,00 mL, 1,00 M) được bổ sung vào dung dịch mà sau đó được làm đông khô. (S)-12-flo-4-(5-flo-6-metylpyridin-3-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido [3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin (23,8 mg, 50,1 umol, hiệu suất 24%, độ tinh khiết 96,3%, muối HCl) thu được dưới dạng chất rắn màu vàng. ^{1}H NMR CD_3OD 400 MHz δ=ppm 9,63 (s, 1H), 8,96 (d, J=1,5 Hz, 1H), 8,51 (dd, J=9,7, 1,2 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 6,92 (dd, J=10,1, 8,8 Hz, 1H), 6,69 (dd, J=8,6, 3,9 Hz, 1H), 5,20 (d, J=14,7 Hz, 1H), 5,01-4,96 (m, 1H), 4,87-4,78 (m, 1H), 4,68-4,59 (m, 1H), 4,35 (dd, J=9,7, 2,9 Hz, 1H), 4,12-3,95 (m, 2H), 2,76 (d, J=2,4 Hz, 3H). LCMS (ESI+): m/z 422,0 (M+H).

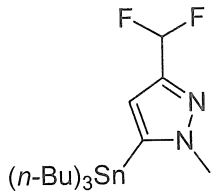
Ví dụ 102: (S)-4-(3-(diflometyl)-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin

Bước 1: 5-brom-3-(diflometyl)-1-metyl-1H-pyrazol



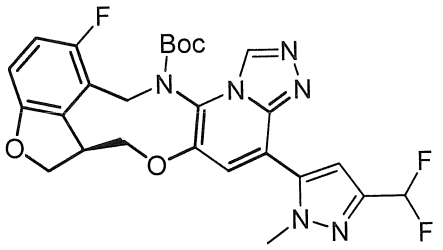
Dung dịch chứa 5-brom-1-metyl-1H-pyrazol-3-carbaldehyt (300 mg, 1,59 mmol, 1,00 eq) trong DCM (3,00 mL) được bổ sung DAST (512 mg, 3,17 mmol, 419 uL, 2,00 eq) ở -78°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 20°C trong 12 h. Hỗn hợp phản ứng được dập tắt bằng cách bổ sung dung dịch nước bão hòa $NaHCO_3$(3,00 mL), được cô đặc dưới áp suất giảm để loại bỏ DCM, và được chiết bằng EtOAc (2,00 mL*3). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (3,00 mL), được làm khô qua Na_2SO_4, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra 5-brom-3-(diflometyl)-1-metyl-1H-pyrazol (300 mg, thô) dưới dạng dầu màu vàng.

Bước 2: 3-(diflometyl)-1-metyl-5-(tributylstannyl)-1H-pyrazol



Dung dịch chứa 5-brom-3-(diflometyl)-1-metyl-1H-pyrazol (290 mg, 1,37 mmol, 1,00 eq) trong THF (10,0 mL) được bổ sung n-BuLi (2,50 M, 715 uL, 1,30 eq) ở -78°C dưới N_2. Hỗn hợp này được khuấy ở -78°C trong 0,5 giờ. Hỗn hợp được bổ sung tributyl(clo)stannane (1,79 g, 5,50 mmol, 1,48 mL, 4,00 eq) ở -78°C dưới N_2. Hỗn hợp này được khuấy ở -78°C trong 2 h. LC-MS thể hiện là 5-brom-3-(diflometyl)-1-metyl-1H-pyrazol đã được sử dụng hoàn toàn và khối lượng mong muốn được phát hiện. Hỗn hợp phản ứng được dập tắt bằng cách bổ sung dung dịch nước bão hòa NH_4Cl (5,00 mL). Lớp THF được tách và lớp nước được chiết bằng EtOAc (3,00 mL*3). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (5,00 mL), được làm khô qua Na_2SO_4, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra 3-(diflometyl)-1-metyl-5-(tributylstannyl)-1H-pyrazol (570 mg, thô) dưới dạng dầu màu vàng.

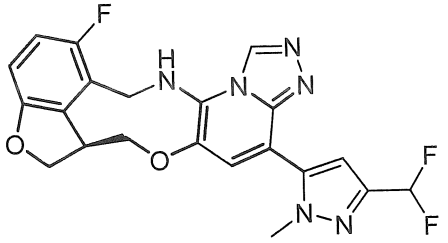
Bước 3: tert-butyl (S)-4-(3-(diflometyl)-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat



Hỗn hợp của 3-(diflometyl)-1-metyl-5-(tributylstannyl)-1H-pyrazol (560 mg, 1,33 mmol, 2,50 eq), tert-butyl (S)-4-brom-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (261 mg, 532 umol, 1,00 eq), $Pd(PPh_3)_4$ (61,5 mg, 53,2 umol, 0,100 eq), CuI (40,5 mg, 213 umol, 0,400 eq) và LiCl (45,1 mg, 1,06 mmol, 21,8 uL, 2,00 eq) trong dioxan (10,0 mL) được khử khí và được sục bằng khí nitơ 3 lần ở 20°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 80°C trong 12 h ở khí quyển nitơ. Hỗn hợp này được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, ete dầu hỏa/etyl axetat=1/0 đến 0/1). tert-butyl (S)-4-(3-(diflometyl)-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-12-flo-7a,13-dihydro-

7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (230 mg, thô) thu được dưới dạng chất rắn màu nâu.

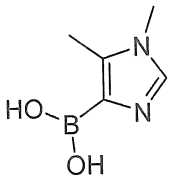
Bước 4: (S)-4-(3-(diflometyl)-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin



HFIP (5,00 mL) được bổ sung tert-butyl (S)-4-(3-(diflometyl)-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b] benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (200 mg, 369 umol, 1,00 eq) ở 20°C, hỗn hợp này được khuấy ở 100°C trong 12 h. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Hỗn hợp này được hòa tan trong DMSO (5,00 mL). Hỗn hợp này được tinh chế bằng HPLC điều chế trung tính (cột: Welch Xtimate C18 150*25 mm*5 um; pha động: [nước (10 mM NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 35%-60%, 10 phút). Phân đoạn này được làm đông khô. 70 mg sản phẩm thô thu được và được hòa tan trong DMSO (5,00 mL). Mẫu thu được được tinh chế bằng HPLC điều chế axit. (cột: Phenomenex Luna C18 200*40 mm*10 um; pha động: [nước (0,2% FA)-ACN]; B%: 20%-60%, 10 phút). (S)-4-(3-(diflometyl)-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin (58,3 mg, 126 umol, hiệu suất 34%, độ tinh khiết 95,9%) thu được bằng cách làm đông khô dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR DMSO-d_6 400 MHz δ=ppm 9,46 (s, 1H), 7,75 (br t, J 6,2 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,00 (t, J 54,8 Hz, 1H), 6,99-6,93 (m, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,70 (dd, J 8,7, 3,8 Hz, 1H), 4,96-4,88 (m, 1H), 4,86-4,76 (m, 1H), 4,60-4,45 (m, 2H), 4,24-4,17 (m, 1H), 4,10-3,98 (m, 1H), 3,93-3,88 (m, 1H), 3,87 (s, 3H). LCMS (ESI+): m/z 443,1 (M+H).

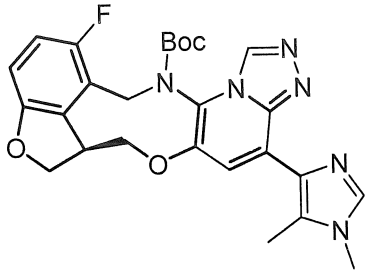
Ví dụ 103: (S)-4-(1,5-dimetyl-1H-imidazol-4-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin

Bước 1: Axit (1,5-dimetyl-1H-imidazol-4-yl)boronic



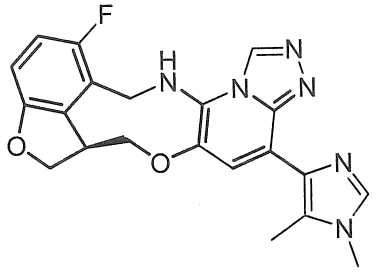
Dung dịch chứa 4-brom-1,5-dimetyl-1H-imidazol (800 mg, 4,57 mmol, 1,00 eq) trong THF (6,00 mL) được bổ sung n-BuLi (2,50 M, 3,66 mL, 2,00 eq) ở 0°C dưới N_2. Hỗn hợp này được khuấy ở 20°C trong 1 giờ. Sau đó triisopropyl borat (2,58 g, 13,7 mmol, 3,15 mL, 3,00 eq) được bổ sung vào hỗn hợp ở 0°C và được khuấy ở 0°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được dập tắt bằng cách bổ sung MeOH (5,00 mL) ở 0°C. Hỗn hợp này được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế (cột: Phenomenex Luna C18 200*40 mm*10 um; pha động: [nước (0,2% FA)-ACN]; B%: 1%-20%, 10 phút). Axit (1,5-dimetyl-1H-imidazol-4-yl)boronic (450 mg, thô) thu được dưới dạng dầu màu vàng.

Bước 2: tert-butyl (S)-4-(1,5-dimetyl-1H-imidazol-4-yl)-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat



Dung dịch chứa tert-butyl (S)-4-brom-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo [4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (197 mg, 401 umol, 1,00 eq) trong dioxan (5,00 mL) được bổ sung axit (1,5-dimetyl-1H-imidazol-4-yl)boronic (280 mg, 2,00 mmol, 5,00 eq), phức Pd(dppf)Cl_2 DCM (65,3 mg, 80,0 umol, 0,200 eq), nước (0,500 mL) và Na_2CO_3 (106 mg, 1,00 mmol, 2,98 uL, 2,50 eq) ở 20°C dưới N_2. Hỗn hợp này được khuấy ở 80°C trong 12 h. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (SiO_2, etyl axetat/MeOH=10/1). tert-butyl (S)-4-(1,5-dimetyl-1H-imidazol-4-yl)-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (80,0 mg, thô) thu được dưới dạng chất rắn màu nâu.

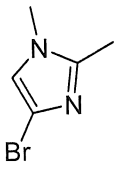
Bước 3: (S)-4-(1,5-dimetyl-1H-imidazol-4-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin



Hỗn hợp của tert-butyl (S)-4-(1,5-dimetyl-1H-imidazol-4-yl)-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (80,0 mg, 158 umol, 1,00 eq) trong HFIP (2,00 mL) được khuấy ở 100°C trong 3 h. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế (cột: Phenomenex Luna C18 100*30 mm*5 um; pha động: [nước (0,2% FA)-ACN]; B%: 10%-35%, 10 phút). (S)-4-(1,5-dimetyl-1H-imidazol-4-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin (9,50 mg, 20,8 umol, hiệu suất 13%, độ tinh khiết 99,1%, muối format) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR DMSO-d_6 400 MHz δ=ppm 9,38 (br s, 1H), 7,63 (br s, 1H), 7,41-7,26 (m, 2H), 6,94 (t, J=9,6 Hz, 1H), 6,67 (dd, J=3,6, 8,8 Hz, 1H), 4,88 (br dd, J=5,6, 15,1 Hz, 1H), 4,75 (br dd, J=6,8, 14,8 Hz, 1H), 4,56-4,47 (m, 2H), 4,28-4,21 (m, 2H), 4,02 (br s, 1H), 3,90-3,78 (m, 1H), 3,59 (s, 3H), 2,35 (s, 3H). LCMS (ESI+): m/z 407,16 (M+H).

Ví dụ 104: (S)-4-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-4-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin

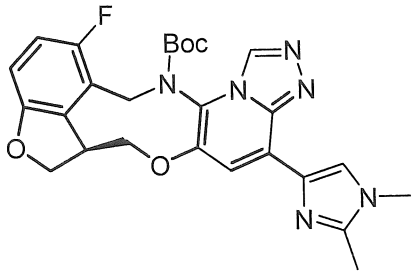
Bước 1: 4-brom-1,2-dimetyl-1H-imidazol



Dung dịch chứa 5-brom-2-metyl-1H-imidazol (2,00 g, 12,4 mmol, 1,00 eq) và MeI (2,12 g, 14,9 mmol, 928 uL, 1,20 eq) trong DMF (10,0 mL) được bổ sung K_2CO_3 (3,78 g, 27,3 mmol, 2,20 eq) ở 20°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 20°C trong 12 h. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với nước (30,0 mL), được chiết bằng etyl axetat (15,0 mL*3). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô qua natri sulfat khan, được lọc và

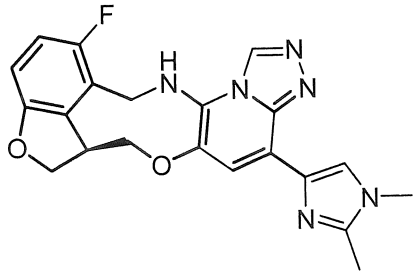
dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (SiO_2, etyl axetat:Metanol=20:1). 4-brom-1,2-dimetyl-1H-imidazol (500 mg, 2,86 mmol, hiệu suất 23%) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR CD_3OD 400 MHz δ=ppm 6,97 (s, 1H), 3,58 (s, 3H), 2,31 (s, 3H).

Bước 2: tert-butyl (S)-4-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-4-yl)-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat



Hỗn hợp của 4-brom-1,2-dimetyl-1H-imidazol (60,0 mg, 343 umol, 1,00 eq), tert-butyl (S)-4-brom-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (Ví dụ 16; 241 mg, 344 umol, 1,00 eq), $Pd(t\text{-}Bu_3P)_2$ (17,6 mg, 34,4 umol, 0,100 eq) trong dioxan (1,00 mL) được khử khí và được sục bằng khí nitơ 3 lần ở 20°C, và hỗn hợp này được khuấy ở 100°C trong 2 h khí quyển nitơ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (SiO_2, etyl axetat/Metanol=5/1). tert-butyl (S)-4-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-4-yl)-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (90,0 mg, 178 umol, hiệu suất 51%) thu được dưới dạng chất rắn màu vàng.

Bước 3: (S)-4-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-4-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin

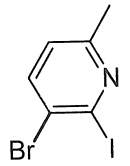


Dung dịch chứa tert-buty (S)-4-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-4-yl)-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-

14(8H)-carboxylat (90,0 mg, 178 umol, 1,00 eq) trong HFIP (3,00 mL) được khuấy ở 80°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế (các điều kiện HCl). Phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc dưới áp suất giảm để loại bỏ phần lớn MeCN ở 30°C và pha nước được làm đông khô. (S)-4-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-4-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo [4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin (15,5 mg, 34,1 umol, hiệu suất 19%, độ tinh khiết 97,5%, muối HCl) thu được dưới dạng chất rắn màu vàng. ^{1}H NMR CD_3OD 400 MHz δ=ppm 9,54 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 6,88 (dd, J=10,1, 8,9 Hz, 1H), 6,64 (dd, J=8,7, 3,8 Hz, 1H), 5,11 (d, J=14,7 Hz, 1H), 4,93 (br s, 1H), 4,74 (br d, J=6,0 Hz, 1H), 4,60 (t, J=9,3 Hz, 1H), 4,31 (dd, J=9,7, 3,0 Hz, 1H), 4,09-3,99 (m, 1H), 3,95 (br d, J=10,3 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,73 (s, 3H). LCMS (ESI+): m/z 407,1 (M+H).

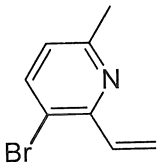
Ví dụ 105: (S)-4-(2-(diflometyl)-6-metylpyridin-3-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin

Bước 1: 3-brom-2-iot-6-metylpyridin



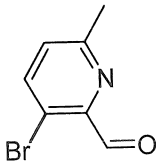
Dung dịch chứa I_2 (5,43 g, 21,4 mmol, 4,31 mL, 2,00 eq), CuI (2,65 g, 13,9 mmol, 1,30 eq), isopentyl nitrit (1,88 g, 16,0 mmol, 2,16 mL, 1,50 eq) trong MeCN (30,0 mL) được bổ sung 3-brom-6-metylpyridin-2-amin (2,00 g, 10,7 mmol, 1,00 eq) ở 0°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 60°C trong 2 h Hỗn hợp phản ứng được dập tắt bằng cách Na_2SO_3 ~30,0 g ở 20°C, và sau đó được lọc và dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, ete dầu hỏa/etyl axetat=1/0 đến 10/1). 3-brom-2-iot-6-metylpyridin (1,60 g, 5,37 mmol, hiệu suất 50%) thu được dưới dạng chất rắn màu vàng.

Bước 2: 3-brom-6-metyl-2-vinylpyridin



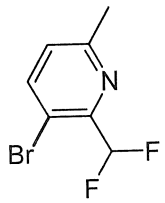
Hỗn hợp của 3-brom-2-iot-6-metylpyridin (1,60 g, 5,37 mmol, 1,00 eq), 4,4,5,5-tetrametyl-2-vinyl-1,3,2-dioxaborolan (744 mg, 4,83 mmol, 820 uL, 0,900 eq), Na_2CO_3 (1,14 g, 10,7 mmol, 2,00 eq) và $Pd(dppf)Cl_2$ (196 mg, 269 umol, 0,0500 eq) trong dioxan (20,0 mL) và nước (2,00 mL) được khử khí và được sục bằng khí nitơ 3 lần ở 20°C, và hỗn hợp này được khuấy ở 80°C trong 2 h khí quyển nitơ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, ete dầu hỏa/etyl axetat=1/0 đến 10/1). 3-brom-6-metyl-2-vinylpyridin (600 mg, 3,03 mmol, hiệu suất 56%) thu được dưới dạng dầu màu vàng.

Bước 3: 3-brom-6-metylpicolinaldehyt



Ozon được sục vào dung dịch chứa 3-brom-6-metyl-2-vinylpyridin (600 mg, 3,03 mmol, 1,00 eq) trong DCM (35,0 mL) ở -78°C trong 0,5 giờ. Sau khi lượng dư O_3 được sục bằng O_2, Me_2S (2,82 g, 45,5 mmol, 3,34 mL, 15,0 eq) được bổ sung vào hỗn hợp ở 20°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 20°C trong 8 h. LC-MS thể hiện là 3-brom-6-metyl-2-vinylpyridin đã được sử dụng hoàn toàn và một đỉnh chính có khối lượng mong muốn được phát hiện. Hỗn hợp này được cô đặc và nước (10,0 mL) được bổ sung vào dung dịch. Hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc (10,0 mL*3), các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô qua Na_2SO_4 và được cô đặc. Cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh silica gel (ISCO®; 12 g SepaFlash® cột nhanh silica, rửa giải bằng gradien 0-11% etyl axetat/ete dầu hỏa @ 40 mL/min). 3-brom-6-metylpicolinaldehyt (250 mg, 1,25 mmol, hiệu suất 41%) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng.

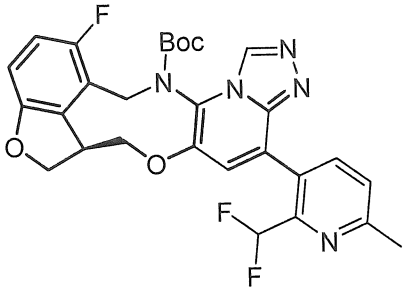
Bước 4: 3-brom-2-(diflometyl)-6-metylpyridin



Dung dịch chứa 3-brom-6-metylpicolinaldehyt (250 mg, 1,25 mmol, 1,00 eq) trong DCM (4,00 mL) được bổ sung DAST (403 mg, 2,50 mmol, 330 uL, 2,00 eq) ở 0°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 20°C trong 10 h. Nước lạnh (2,00 mL) được bổ sung vào dung dịch, sau đó hỗn hợp được chiết bằng EtOAc (3,00 mL*3), các lớp hữu cơ kết

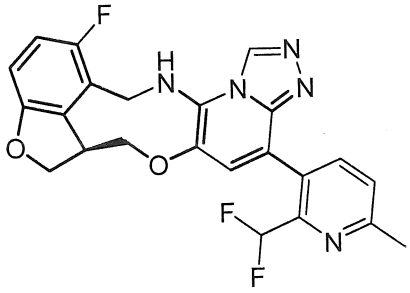
hợp được làm khô qua Na_2SO_4 và được cô đặc. Cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (SiO_2, ete dầu hỏa/etyl axetat=5/1). 3-brom-2-(diflometyl)-6-metylpyridin (100 mg, 450 umol, hiệu suất 36%) thu được dưới dạng gôm màu vàng.

Bước 5: tert-butyl (S)-4-(2-(diflometyl)-6-metylpyridin-3-yl)-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat



Hỗn hợp của 3-brom-2-diflometyl-6-metylpyridin (70,0 mg, 315 umol, 1,00 eq), tert-butyl (S)-12-flo-4-(tributylstannyl)-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6] pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (221 mg, 315 umol, 1,00 eq) và $Pd(t\text{-}Bu_3P)_2$ (16,1 mg, 31,5 umol, 0,100 eq) trong dioxan (1,00 mL) được khử khí và được sục bằng khí nitơ 3 lần ở 20°C, và hỗn hợp này được khuấy ở 100°C trong 10 h dưới khí quyển nitơ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (SiO_2, ete dầu hỏa/etyl axetat=1/3). Tert-butyl (S)-4-(2-(diflometyl)-6-metylpyridin-3-yl)-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6] pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (80,0 mg, 145 umol, hiệu suất 45%) thu được dưới dạng chất rắn màu vàng.

Bước 6: (S)-4-(2-(diflometyl)-6-metylpyridin-3-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro -7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin

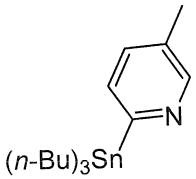


Hỗn hợp của tert-butyl (S)-4-(2-(diflometyl)-6-metylpyridin-3-yl)-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (80,0 mg, 145 umol, 1,00 eq) trong HFIP (2,00 mL) được khuấy ở

80°C trong 5 h dưới khí quyển nitơ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế (các điều kiện HCl). ^{1}H NMR chỉ ra độ tinh khiết là không đủ. Sản phẩm còn được tinh chế bằng HPLC điều chế (các điều kiện axit formic). Phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc dưới áp suất giảm để loại bỏ phần lớn MeCN ở 30°C và pha nước được làm đông khô. (S)-4-(2-(diflometyl)-6-metylpyridin-3-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin (18,0 mg, 38,0 umol, hiệu suất 26%, độ tinh khiết 95,6%) thu được dưới dạng chất rắn màu vàng. ^{1}H NMR DMSO-d_6 400 MHz δ=ppm 9,42 (s, 1H), 7,90 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,59 (br t, J=6,3 Hz, 1H), 7,49 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 6,96 (br t, J=9,6 Hz, 1H), 6,83 (t, J=54,8 Hz, 1H), 6,72-6,65 (m, 1H), 4,96-4,86 (m, 1H), 4,82-4,71 (m, 1H), 4,52 (br t, J=9,4 Hz, 1H), 4,44 (br s, 1H), 4,19 (br dd, J=9,5, 3,5 Hz, 1H), 4,02 (br s, 1H), 3,91-3,79 (m, 1H), 2,57 (s, 3H). LCMS (ESI+): m/z 454,1 (M+H).

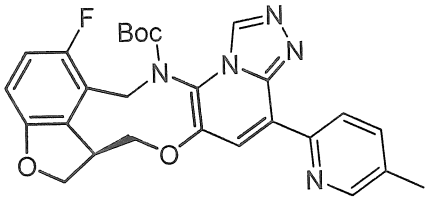
Ví dụ 106: (S)-12-flo-4-(5-metylpyridin-2-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin

Bước 1: 5-metyl-2-(tributylstannyl)pyridin



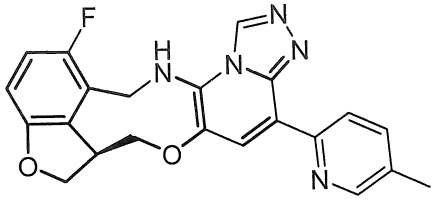
Dung dịch chứa 2-brom-5-metylpyridin (1,00 g, 5,81 mmol, 1,00 eq) trong THF (10,0 mL) được bổ sung n-BuLi (2,50 M, 2,81 mL, 1,21 eq) ở -70°C dưới N_2. Hỗn hợp này được khuấy ở -70°C trong 0,5 giờ. Tributyl(clo)stannane (2,84 g, 8,72 mmol, 2,35 mL, 1,50 eq) được bổ sung vào hỗn hợp ở -70°C và hỗn hợp này được khuấy ở 0°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được dập tắt bằng cách bổ sung nước (10,0 mL) ở 20°C, và được chiết bằng PE (15,0 mL*3). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô qua Na_2SO_4, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, ete dầu hỏa/etyl axetat=1/0 đến 20/1). 5-metyl-2-(tributylstannyl)pyridin (500 mg, thô) thu được dưới dạng chất lỏng màu vàng.

Bước 2: tert-butyl (S)-12-flo-4-(5-metylpyridin-2-yl)-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat



Dung dịch chứa tert-butyl (S)-4-brom-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (200 mg, 407 umol, 1,00 eq) trong dioxan (6,00 mL) được bổ sung 5-metyl-2-(tributylstannyl)pyridin (311 mg, 814 umol, 2,00 eq), $Pd(PPh_3)_4$ (47,0 mg, 40,7 umol, 9,99e-2 eq) và LiCl (40,0 mg, 944 umol, 19,3 uL, 2,32 eq), CuI (30,0 mg, 158 umol, 3,87e-1 eq) ở 20°C dưới N_2. Hỗn hợp này được khuấy ở 100° trong 12 h. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (SiO_2, ete dầu hỏa/etyl axetat=1/3). tert-butyl (S)-12-flo-4-(5-metylpyridin-2-yl)-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (100 mg, thô) thu được dưới dạng chất rắn màu vàng.

Bước 3: (S)-12-flo-4-(5-metylpyridin-2-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4] triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin

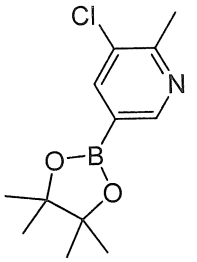


Hỗn hợp của tert-butyl (S)-12-flo-4-(5-etylpyridin-2-yl)-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (100 mg, 199 umol, 1,00 eq) trong HFIP (2,00 mL) được khuấy ở 100°C trong 2 h. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế (cột: Phenomenex Synergi C18 150*25*10 um; pha động: [nước (0,04% HCl)-ACN]; B%: 10%-35%, 10 phút). (S)-12-flo-4-(5-metylpyridin-2-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin (38,0 mg, 84,1 umol, hiệu suất 42%, độ tinh khiết 97,3%, HCl) thu được dưới dạng chất rắn màu nâu. ^{1}H NMR CD_3OD 400 MHz δ=ppm 9,65 (br s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,26 (br s, 1H), 8,10 (br s, 1H), 6,91 (br t, J=9,4 Hz, 1H), 6,67 (br dd, J=8,4, 3,0 Hz, 1H), 5,18 (br s, 1H), 5,07-4,99 (m, 1H), 4,81 (br s, 1H), 4,64 (br t, J=8,9 Hz, 1H), 4,33 (br d, J=9,2 Hz, 1H), 4,07 (br s, 2H), 2,51 (br s, 3H), ^{1}H NMR DMSO-d_6 400 MHz

δ=ppm 9,93 (br s, 1H), 8,96 (br s, 1H), 8,66 (br s, 2H), 8,44 (br s, 1H), 8,02 (br s, 1H), 7,09-6,94 (m, 1H), 6,74 (br d, J=6,0 Hz, 1H), 4,95 (br s, 2H), 4,57 (br d, J=9,2 Hz, 2H), 4,24 (br d, J=7,2 Hz, 1H), 4,11 (br s, 1H), 4,00-3,95 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), LCMS (ESI+): m/z 404,0 (M+H).

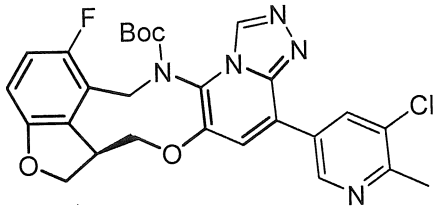
Ví dụ 107: (S)-4-(5-clo-6-metylpyridin-3-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin

Bước 1: 3-clo-2-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin



5-brom-3-clo-2-metylpyridin (150 mg, 727 umol, 1,00 eq) trong dioxan (5,00 mL) được bổ sung 4,4,5,5-tetrametyl-2-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,3,2-dioxaborolan (369 mg, 1,45 mmol, 2,00 eq), $Pd(dppf)Cl_2$ (53,2 mg, 72,7 umol, 0,100 eq), KOAc (143 mg, 1,45 mmol, 2,00 eq) ở 20°C. Sau đó hỗn hợp này được khuấy ở 100°C trong 2 h dưới khí quyển nitơ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra 3-clo-2-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin (200 mg, thô) dưới dạng chất rắn màu nâu.

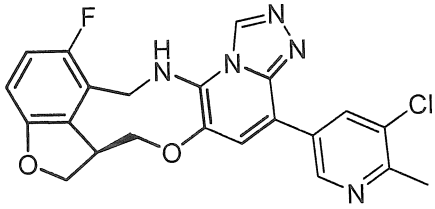
Bước 2: tert-butyl (S)-4-(5-clo-6-metylpyridin-3-yl)-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat



3-Clo-2-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin (155 mg, 611 umol, 2,00 eq) trong EtOH (3,00 mL) và nước (0,600 mL) được bổ sung KOAc (89,9 mg, 916 umol, 3,00 eq), 4-ditert-butylphosphanyl-N,N-dimetyl-anilin diclopaladi (21,6 mg, 30,5 umol, 21,6 uL, 0,100 eq) và tert-butyl (S)-4-brom-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (150 mg, 305 umol, 1,00 eq) ở 20°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 80°C trong

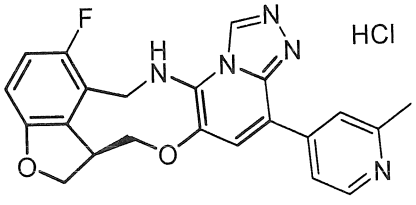
2 h dưới khí quyển nitơ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (SiO_2, PE:EtOAc=0:1). tert-butyl (S)-4-(5-clo-6-metylpyridin-3-yl)-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (120 mg, thô) thu được dưới dạng chất rắn màu vàng.

Bước 3: (S)-4-(5-clo-6-metylpyridin-3-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin



Tert-butyl (S)-4-(5-clo-6-metylpyridin-3-yl)-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (120 mg, 223 umol, 1,00 eq) được bổ sung HFIP (2,00 mL) ở 20°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 100°C trong 12 h. LC-MS thể hiện là tert-butyl (S)-4-(5-clo-6-metylpyridin-3-yl)-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat đã được sử dụng hoàn toàn và một đỉnh chính có khối lượng mong muốn được phát hiện. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC điều chế (các điều kiện HCl). (S)-4-(5-clo-6-metylpyridin-3-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin (30,4 mg, 68,8 umol, hiệu suất 30%, độ tinh khiết 99,1%) thu được dưới dạng chất rắn màu vàng. ^{1}H NMR CD_3OD 400 MHz δ=ppm 9,81 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 6,90 (t, J=9,4 Hz, 1H), 6,66 (dd, J=8,5, 3,6 Hz, 1H), 5,19 (d, J=14,8 Hz, 1H), 5,09-4,93 (m, 1H), 4,89-4,76 (m, 1H), 4,62 (t, J=9,2 Hz, 1H), 4,42-4,28 (m, 1H), 4,19-3,90 (m, 2H), 2,93 (s, 3H), LCMS (ESI+): m/z 438,1/440,0 (M+H)/(M+3).

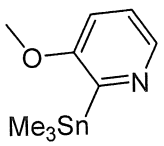
Ví dụ 108: (S)-12-flo-4-(2-metylpyridin-4-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin



Hỗn hợp của (S)-4-brom-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo [4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin (90,0 mg, 230 umol, 1,00 eq), axit (2-metyl-4-pyridyl)boronic (47,3 mg, 345 umol, 1,50 eq), 4-ditert-butylphosphanyl-N,N-dimetyl-anilin diclopaladi (16,3 mg, 23,0 umol, 16,3 uL, 0,100 eq), KOAc (45,0 mg, 459 umol, 1,99 eq) trong EtOH (5,00 mL) và nước (0,500 mL) được khử khí và được sục bằng khí nitơ 3 lần và hỗn hợp này được khuấy ở 80°C trong 8 giờ dưới khí quyển nitơ. Cặn được hòa tan trong MeOH (5,00 mL) và silica-thiol (200 mg, gel silicon biến đổi để loại bỏ Pd, silica gel bất thường, lưới 100-200, các clorua (Cl), %≤0,004, phân bố cỡ hạt 45-75 um) được bổ sung ở 20°C và được khuấy ở 20°C trong 3 h. Huyền phù được lọc, dịch lọc được cô đặc và được tinh chế bằng HPLC điều chế axit (cột: Phenomenex Luna C18 150*30 mm*5 um; pha động: [nước (0,04% HCl)-ACN]; B%: 15%-40%, 10 phút). Phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc dưới áp suất giảm để loại bỏ phần lớn MeCN ở 30°C và pha nước được làm đông khô. (S)-12-flo-4-(2-metylpyridin-4-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin (54,3 mg, 123 umol, hiệu suất 53%, độ tinh khiết 99,4%, muối HCl) thu được dưới dạng chất rắn màu cam. ^{1}H NMR CD_3OD 400 MHz δ=ppm 9,61 (s, 1H), 8,68 (d, J=6,4 Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,44 (br d, J=6,2 Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 6,90 (t, J=9,4 Hz, 1H), 6,66 (dd, J=8,7, 3,9 Hz, 1H), 5,21 (br d, J=14,8 Hz, 1H), 4,98 (br d, J=14,6 Hz, 1H), 4,80 (br s, 1H), 4,62 (br t, J=9,2 Hz, 1H), 4,32 (br d, J=7,7 Hz, 1H), 4,14-3,91 (m, 2H), 2,83 (s, 3H), LCMS (ESI+): m/z 404,2 (M+H).

Ví dụ 109: (S)-12-flo-4-(3-metoxypyridin-2-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin

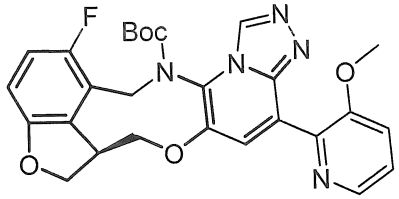
Bước 1: 3-metoxy-2-(trimetylstannyl)pyridin



Dung dịch chứa 2-brom-3-metoxypyridin (400 mg, 2,13 mmol, 1,00 eq) trong dioxan (6,00 mL) được bổ sung $Pd(PPh_3)_4$ (246 mg, 213 umol, 0,100 eq) và trimetyl(trimetylstannyl)stannane (1,39 g, 4,25 mmol, 882 uL, 2,00 eq) ở 20°C dưới N_2. Hỗn hợp này được khuấy ở 100°C trong 2 h. LC-MS thể hiện là không còn 2-brom-3-metoxypyridin. Một số đỉnh mới được thể hiện trên LC-MS và m/s mong muốn được phát hiện. Hỗn hợp phản ứng được lọc và dịch lọc được thu gom. 3-metoxy-2-

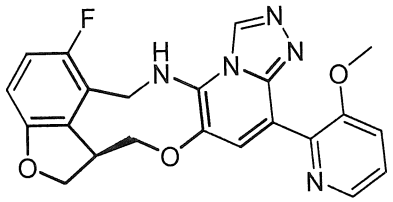
(trimetylstannyl)pyridin (578 mg, thô) được hòa tan trong dioxan (6,00 mL) và được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

Bước 2: tert-butyl (S)-12-flo-4-(3-metoxypyridin-2-yl)-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat



Dung dịch chứa tert-butyl (S)-4-brom-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo [4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (200 mg, 407 umol, 1,00 eq) trong dioxan (2,00 mL) được bổ sung 3-metoxy-2-(trimetylstannyl) pyridin (578 mg, 2,13 mmol, 5,22 eq) trong dioxan (6,00 mL), $Pd(PPh_3)_4$ (47,0 mg, 40,7 umol, 0,100 eq), CuI (38,8 mg, 204 umol, 0,500 eq) và LiCl (34,5 mg, 814 umol, 16,7 uL, 2,00 eq) ở 20°C dưới N_2. Hỗn hợp này được khuấy ở 100°C trong 2 h. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (SiO_2, ete dầu hỏa/etyl axetat=0/1). tert-butyl (S)-12-flo-4-(3-metoxypyridin-2-yl)-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (85,0 mg, thô) thu được dưới dạng chất rắn màu vàng.

Bước 3: (S)-12-flo-4-(3-metoxypyridin-2-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin

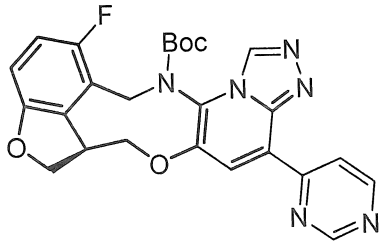


Hỗn hợp của tert-butyl (S)-12-flo-4-(3-metoxypyridin-2-yl)-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (85,0 mg, 164 umol, 1,00 eq) trong HFIP (2,00 mL) được khuấy ở 100°C trong 2 h. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế (cột: Phenomenex Luna C18 150*30 mm*5 um; pha động: [nước (0,04% HCl)-ACN]; B%: 20%-50%, 10 phút). (S)-12-flo-4-(3-metoxypyridin-2-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-

fg][1,4]oxazonin (23,0 mg, 48,9 umol, hiệu suất 29%, độ tinh khiết 97,0%, muối HCl) thu được dưới dạng chất rắn màu vàng, ^{1}H NMR DMSO-d_6 400 MHz δ=ppm 10,13 (s, 1H), 9,18 (br t, J=6,0 Hz, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,42-8,34 (m, 1H), 7,80-7,71 (m, 1H), 7,50 (dd, J=8,4, 4,8 Hz, 1H), 7,02 (t, J=9,6 Hz, 1H), 6,75 (dd, J=8,4, 4,0 Hz, 1H), 5,06-4,92 (m, 2H), 4,54 (br t, J=9,2 Hz, 2H), 4,29-4,22 (m, 1H), 4,16 (br s, 1H), 4,00 (br s, 1H), 3,99 (s, 3H), LCMS (ESI+): m/z 420,0 (M+H).

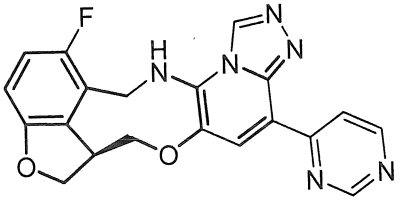
Ví dụ 110: (S)-12-flo-4-(pyrimidin-4-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4] triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin

Bước 1: tert-butyl (S)-12-flo-4-(pyrimidin-4-yl)-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4] triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat



Dung dịch chứa tert-buty (S)-4-brom-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo [4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (140 mg, 285 umol, 1,00 eq) trong dioxan (6,00 mL) được bổ sung 4-(tributylstannyl)pyrimidin (210 mg, 569 umol, 2,00 eq), $Pd(PPh_3)_4$ (32,9 mg, 28,5 umol, 0,100 eq), LiCl (24,2 mg, 571 umol, 11,7 uL, 2,00 eq) và CuI (21,7 mg, 114 umol, 0,400 eq) ở 20°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 100°C trong 12 h dưới khí quyển nitơ. Phản ứng được cô đặc. Cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (SiO_2, ete dầu hỏa/etyl axetat=0/1). tert-butyl (S)-12-flo-4-(pyrimidin-4-yl)-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro [4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (140 mg, thô) thu được dưới dạng chất rắn màu xanh lá cây.

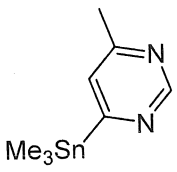
Bước 2: Ví dụ 151: (S)-12-flo-4-(pyrimidin-4-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin



Hỗn hợp của tert-butyl (S)-12-flo-4-(pyrimidin-4-yl)-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (140 mg, 285 umol, 1,00 eq) trong HFIP (5,00 mL) được khuấy ở 100°C trong 12 h. Phản ứng được cô đặc. Cặn được hòa tan trong DMSO (4,00 mL), hỗn hợp được tinh chế bằng HPLC điều chế axit (cột: Phenomenex Luna C18 150*30 mm*5 um; pha động: [nước (0,04% HCl)-ACN]; B%: 25%-40%, 10 phút). Phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc dưới áp suất giảm để loại bỏ phần lớn MeCN ở 30°C và pha nước được làm đông khô. (S)-12-flo-4-(pyrimidin-4-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin (36,2 mg, 84,8 umol, hiệu suất 29%, độ tinh khiết 100%, muối HCl) thu được dưới dạng chất rắn màu cam. ^{1}H NMR DMSO-d_6 400 MHz δ=ppm 9,95 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 9,01 (br s, 1H), 8,88 (br d, J=5,3 Hz, 1H), 8,67 (s, 2H), 6,98 (br t, J=9,5 Hz, 1H), 6,71 (dd, J=8,6, 3,5 Hz, 1H), 5,17-4,91 (m, 2H), 4,69-4,51 (m, 2H), 4,24 (dd, J=9,2, 4,1 Hz, 1H), 4,17-4,09 (m, 1H), 4,05-3,96 (m, 1H), LCMS (ESI+): m/z 391,1 (M+H).

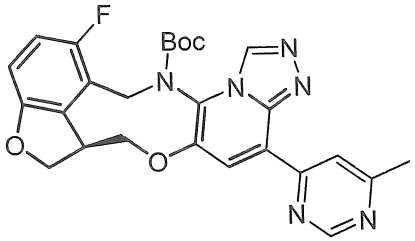
Ví dụ 111: (S)-12-flo-4-(6-metylpyrimidin-4-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin

Bước 1: 4-metyl-6-(trimetylstannyl)pyrimidin



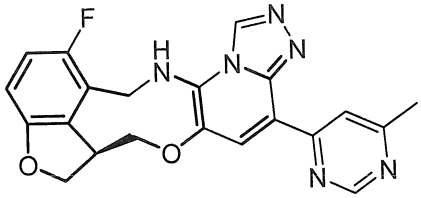
4-Brom-6-metylpyrimidin (200 mg, 1,16 mmol, 1,00 eq) trong dioxan (4,00 mL) được bổ sung trimetyl(trimetylstannyl)stannane (757 mg, 2,31 mmol, 479 uL, 2,00 eq) và $Pd(PPh_3)_4$ (134 mg, 116 umol, 0,100 eq) ở 20°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 100°C trong 12 h dưới khí quyển nitơ. LC-MS thể hiện là 4-brom-6-metylpyrimidin đã được sử dụng hoàn toàn và một đỉnh chính có khối lượng mong muốn được phát hiện. Dung dịch thu được chứa 4-metyl-6-(trimetylstannyl)pyrimidin (297 mg, thô) được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

Bước 2: tert-butyl (S)-12-flo-4-(6-metylpyrimidin-4-yl)-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat



4-Metyl-6-(trimetylstannyl)pyrimidin (297 mg, 1,16 mmol, 2,84 eq) trong dioxan (4,00 mL) được bổ sung tert-butyl (S)-4-brom-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (200 mg, 407 umol, 1,00 eq), CuI (31,0 mg, 163 umol, 0,400 eq), LiCl (34,5 mg, 814 umol, 16,7 uL, 2,00 eq) và $Pd(PPh_3)_4$ (47,0 mg, 40,7 umol, 0,100 eq) ở 20°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 80°C trong 2 h dưới khí quyển nitơ. Hỗn hợp phản ứng được lọc và dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (SiO_2, PE:EtOAc=1:1). Tert-butyl (S)-12-flo-4-(6-metylpyrimidin-4-yl)-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (180 mg, thô) thu được dưới dạng dầu màu nâu.

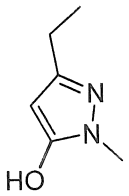
Bước 3: (S)-12-flo-4-(6-metylpyrimidin-4-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin



Tert-butyl (S)-12-flo-4-(6-metylpyrimidin-4-yl)-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (180 mg, 357 umol, 1,00 eq) được bổ sung HFIP (2,00 mL) ở 20°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 100°C trong 12 h. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC điều chế (các điều kiện HCl). (S)-12-flo-4-(6-metylpyrimidin-4-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin (24,9 mg, 55,9 umol, hiệu suất 15%, độ tinh khiết 98,9%, muối HCl) thu được dưới dạng chất rắn màu vàng. ^{1}H NMR CD_3OD 400 MHz. δ=ppm 9,60 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 6,94 (t, J=9,2 Hz, 1H), 6,76-6,66 (m, 1H), 5,35-5,27 (m, 1H), 5,03 (br s, 2H), 4,70-4,60 (m, 1H), 4,42-4,28 (m, 1H), 4,19-3,95 (m, 2H), 2,74 (s, 3H), LCMS (ESI+): m/z 405,1 (M+H).

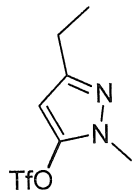
Ví dụ 112: (S)-4-(3-etyl-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin

Bước 1: 3-etyl-1-metyl-1H-pyrazol-5-ol



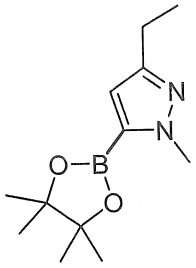
Hỗn hợp của metyl 3-oxopentanoat (5,00 g, 38,4 mmol, 4,76 mL, 1,00 eq), metylhydrazin (1,86 g, 16,2 mmol, 2,13 mL, 0,420 eq), HCl (12,0 M, 160 uL, 0,0500 eq) trong EtOH (100 mL) được khử khí và được sục bằng khí nitơ 3 lần ở 20°C, và hỗn hợp này được khuấy ở 80°C trong 10 h dưới khí quyển nitơ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh silica gel (ISCO®; 40 g cột nhanh silica SepaFlash®, dung dịch rửa giải là gradien 0-20% etylaxetat/ete dầu hỏa @ 50 mL/min). 3-etyl-1-metyl-1H-pyrazol-5-ol (1,90 g, 15,1 mmol, hiệu suất 39%) thu được dưới dạng chất rắn màu đỏ nhạt. ^{1}H NMR DMSO-d_6 400 MHz δ=ppm 10,67 (br s, 1H), 5,11 (s, 1H), 3,37 (br s, 3H), 2,34 (q, J=7,6 Hz, 2H), 1,06 (t, J=7,6 Hz, 3H).

Bước 2: 3-etyl-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl triflometansulfonat



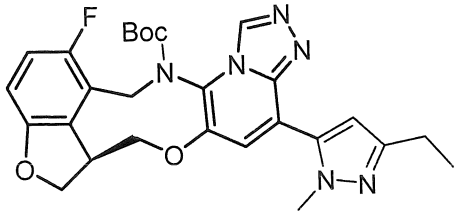
Dung dịch chứa 3-etyl-1-metyl-1H-pyrazol-5-ol (500 mg, 3,96 mmol, 1,00 eq), 1,1,1-triflo-N-phenyl-N-(triflometylsulfonyl)metansulfonamit (1,70 g, 4,76 mmol, 1,20 eq) trong DCM (10,0 mL) được bổ sung DIPEA (1,02 g, 7,93 mmol, 1,38 mL, 2,00 eq) ở 0°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 20°C trong 10 h. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh silica gel (ISCO®; 12 g cột nhanh silica SepaFlash®, rửa giải bằng gradien 0-20% etyl axetat/ete dầu hỏa @ 30 mL/min). 3-etyl-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl triflometansulfonat (700 mg, 2,71 mmol, hiệu suất 68%) thu được dưới dạng dầu không màu.

Bước 3: 3-etyl-1-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol



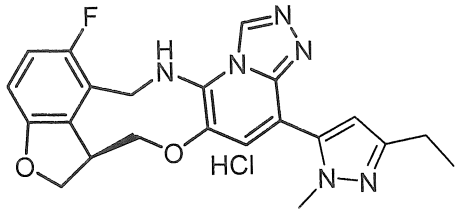
Hỗn hợp của 3-etyl-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl triflometansulfonat (500 mg, 1,94 mmol, 1,00 eq), 4,4,5,5-tetrametyl-2-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,3,2-dioxaborolan (740 mg, 2,91 mmol, 1,50 eq), KOAc (570 mg, 5,81 mmol, 3,00 eq), $Pd(dppf)Cl_2$ (142 mg, 194 umol, 0,100 eq) trong dioxan (15,0 mL) được khử khí và được sục bằng khí nitơ 3 lần ở 20°C, và hỗn hợp này được khuấy ở 90°C trong 10 h dưới khí quyển nitơ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (SiO_2, ete dầu hỏa/etyl axetat=1/1). 3-etyl-1-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (260 mg, 1,10 mmol, hiệu suất 56%) thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt.

Bước 4: tert-butyl (S)-4-(3-etyl-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat



Hỗn hợp của 3-etyl-1-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (127 mg, 538 umol, 1,20 eq), tert-butyl (S)-4-brom-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (220 mg, 448 umol, 1,00 eq), Na_2CO_3 (94,9 mg, 895 umol, 2,00 eq), $Pd(dppf)Cl_2$ (32,8 mg, 44,8 umol, 0,100 eq) trong dioxan (5,00 mL) và nước (0,500 mL) được khử khí và được sục bằng khí nitơ 3 lần ở 20°C, và hỗn hợp này được khuấy ở 80°C trong 10 h dưới khí quyển nitơ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (SiO_2, ete dầu hỏa/etyl axetat=0/1). Tert-butyl (S)-4-(3-etyl-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo [4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (110 mg, 211 umol, hiệu suất 47%) thu được dưới dạng chất rắn màu nâu.

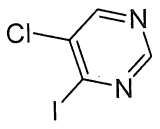
Bước 5: (S)-4-(3-etyl-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3 2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin



Dung dịch chứa tert-butyl (S)-4-(3-etyl-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (110 mg, 211 umol, 1,00 eq) trong DCM (2,50 mL) được bổ sung TFA (1,00 mL) ở 20°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 20°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế (điều kiện HCl). Phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc dưới áp suất giảm để loại bỏ phần lớn MeCN ở 30°C và pha nước được làm đông khô. (S)-4-(3-etyl-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin (36,6 mg, 79,9 umol, hiệu suất 37%, độ tinh khiết 99,8%, HCl) thu được dưới dạng chất rắn màu vàng. ^{1}H NMR CD_3OD 400 MHz δ=ppm 9,56 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 6,93 (dd, J=10,0, 8,8 Hz, 1H), 6,69 (dd, J=8,7, 3,9 Hz, 1H), 6,54 (s, 1H), 5,22 (d, J=14,8 Hz, 1H), 4,97 (br d, J=14,7 Hz, 1H), 4,83-4,72 (m, 1H), 4,63 (t, J=9,5 Hz, 1H), 4,32 (dd, J=9,7, 3,4 Hz, 1H), 4,12-4,00 (m, 1H), 3,97-3,86 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,76 (q, J=7,6 Hz, 2H), 1,33 (t, J=7,6 Hz, 3H), LCMS (ESI+): m/z 421,1 (M+H).

Ví dụ 113: (S)-4-(5-clopyrimidin-4-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin

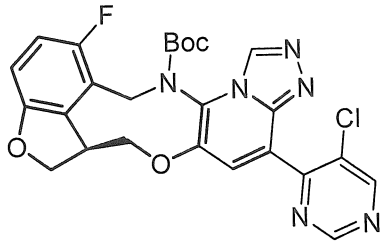
Bước 1: 5-clo-4-iodopyrimidin



Dung dịch chứa 5-clopyrimidin-4-amin (760 mg, 5,87 mmol, 1,00 eq) và CH_2I_2 (3,14 g, 11,7 mmol, 946 uL, 2,00 eq) trong MeCN (15,0 mL) được bổ sung isopentyl nitrit (1,51 g, 12,9 mmol, 1,74 mL, 2,20 eq) trong MeCN (3,00 mL) khí quyển nitơ ở 0°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 0°C trong 3 h. Sau đó hỗn hợp này được khuấy ở 60°C trong 36 h khí dưới quyển nitơ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất

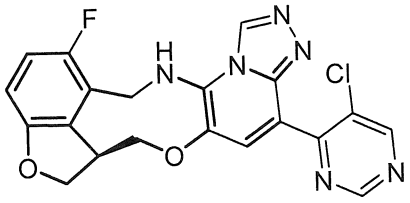
giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, ete dầu hỏa/etyl axetat=9/1). 5-Clo-4-iodopyrimidin (570 mg, 2,37 mmol, hiệu suất 40%) thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt.

Bước 2: tert-butyl (S)-4-(5-clopyrimidin-4-yl)-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat



Hỗn hợp của tert-butyl (S)-12-flo-4-(tributylstannyl)-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (200 mg, 285 umol, 1,00 eq), 5-clo-4-iodopyrimidin (137 mg, 570 umol, 2,00 eq), $Pd(t\text{-}Bu_3P)_2$ (14,6 mg, 28,6 umol, 0,100 eq) trong dioxan (5,00 mL) được khử khí và được sục bằng khí nitơ 3 lần, và hỗn hợp này được khuấy ở 100°C trong 16 h dưới khí quyển nitơ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (SiO_2, ete dầu hỏa/etyl axetat=1/3). Tert-butyl (S)-4-(5-clopyrimidin-4-yl)-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (125 mg, thô) thu được dưới dạng dầu màu vàng.

Bước 3: (S)-4-(5-clopyrimidin-4-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin

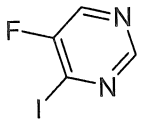


Hỗn hợp của tert-butyl (S)-4-(5-clopyrimidin-4-yl)-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (125 mg, 238 umol, 1,00 eq) trong HFIP (5,00 mL) được khuấy ở 100°C trong 12 giờ dưới khí quyển nitơ. LC-MS chỉ ra sự chuyển hóa thấp. Hỗn hợp này được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được hòa tan trong DCM (5,00 mL) và TFA (2,00 mL) ở

25°C dưới khí quyển nitơ, và hỗn hợp này được khuấy ở 25°C trong 1 giờ. LC-MS chỉ ra là phản ứng đã hoàn toàn. Hỗn hợp này được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế (cột: Phenomenex Synergi C18 150*25*10 um; pha động: [nước (0,04% HCl)-ACN]; B%: 10%-30%, 10 phút). Phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc dưới áp suất giảm để loại bỏ phần lớn MeCN ở 30°C và pha nước được làm đông khô. (S)-4-(5-clopyrimidin-4-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo [4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin (22,0 mg, 46,9 umol, hiệu suất 19%, độ tinh khiết 98,3%, HCl) thu được dưới dạng chất rắn màu vàng. ^{1}H NMR CD_3OD 400 MHz δ=ppm 9,65 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 6,95 (br t, J=9,5 Hz, 1H), 6,71 (dd, J=8,6, 3,8 Hz, 1H), 5,28 (br d, J=14,7 Hz, 1H), 5,05 (br d, J=14,7 Hz, 2H), 4,65 (br t, J=9,4 Hz, 1H), 4,35 (br d, J=7,2 Hz, 1H), 4,12 (br s, 1H), 3,98 (br s, 1H), LCMS (ESI+): m/z 425,0/427,0 (M+H)/(M+3).

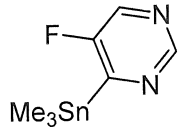
Ví dụ 114: (S)-12-flo-4-(5-flopyrimidin-4-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4] triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin

Bước 1: 5-flo-4-iodopyrimidin



Dung dịch chứa 5-flopyrimidin-4-amin (250 mg, 2,21 mmol, 1,00 eq) và CH_2I_2 (1,18 g, 4,42 mmol, 357 uL, 2,00 eq) trong MeCN (2,00 mL) được bổ sung isopentyl nitrit (570 mg, 4,87 mmol, 655 uL, 2,20 eq) trong MeCN (0,500 mL) ở 0°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 0°C trong 1 giờ. Sau đó hỗn hợp được làm ấm đến 60°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 60°C trong 1 giờ. Cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (SiO_2, ete dầu hỏa/etyl axetat=10/1). 5-flo-4-iodopyrimidin (80,0 mg, 357 umol, hiệu suất 16%) thu được dưới dạng chất rắn màu vàng.

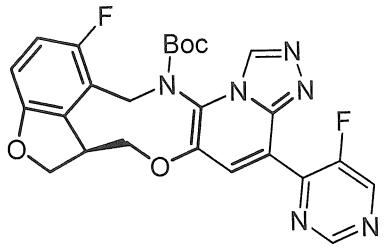
Bước 2: 5-flo-4-(trimetylstannyl)pyrimidin



Hỗn hợp của 5-flo-4-iodopyrimidin (80,0 mg, 357 umol, 1,00 eq), trimetyl(trimetylstannyl)stannane (234 mg, 715 umol, 148 uL, 2,00 eq) và $Pd(PPh_3)_4$ (41,3 mg, 35,7 umol, 0,100 eq) trong dioxan (3,00 mL) được khử khí và được sục bằng khí nitơ 3 lần ở 20°C, và hỗn hợp này được khuấy ở 100°C trong 1 giờ dưới

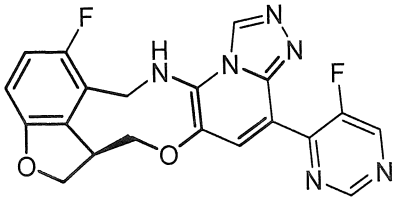
khí quyển nitơ. LC-MS thể hiện là 5-flo-4-iodopyrimidin đã được sử dụng hoàn toàn và một đỉnh chính có khối lượng mong muốn được phát hiện. 5-flo-4-(trimetylstannyl)pyrimidin (93,2 mg, thô) trong 3,00 mL dioxan được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

Bước 3: tert-butyl (S)-12-flo-4-(5-flopyrimidin-4-yl)-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat



Hỗn hợp của 5-flo-4-(trimetylstannyl)pyrimidin (93,2 mg, 357 umol, 1,00 eq) trong dioxan (3,00 mL), tert-butyl (S)-4-brom-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (176 mg, 358 umol, 1,00 eq), LiCl (22,7 mg, 535 umol, 11,0 uL, 1,50 eq), CuI (34,0 mg, 179 umol, 0,500 eq) và $Pd(PPh_3)_4$ (41,3 mg, 35,7 umol, 0,100 eq) trong dioxan (1,00 mL) được khử khí và được sục bằng khí nitơ trong 3 lần ở 20°C, và hỗn hợp này được khuấy ở 100°C trong 12 h dưới khí quyển nitơ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (SiO_2, etyl axetat/Metanol=10/1). tert-butyl (S)-12-flo-4-(5-flopyrimidin-4-yl)-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (80,0 mg, thô) thu được dưới dạng chất rắn màu vàng.

Bước 4: (S)-12-flo-4-(5-flopyrimidin-4-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin

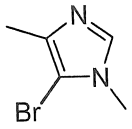


Hỗn hợp của tert-buty (S)-12-flo-4-(5-flopyrimidin-4-yl)-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (75,0 mg, 148 umol, 1,00 eq) trong HFIP (2,00 mL) được khuấy ở 80°C trong 10 h dưới khí quyển nitơ, Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được

tinh chế bằng HPLC điều chế (điều kiện HCl). Phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc dưới áp suất giảm để loại bỏ phần lớn MeCN ở 30°C và pha nước được làm đông khô. (S)-12-flo-4-(5-flopyrimidin-4-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6] pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin (19,6 mg, 43,7 umol, hiệu suất 29%, độ tinh khiết 99,2%, HCl) thu được dưới dạng chất rắn màu vàng. ^{1}H NMR CD_3OD 400 MHz δ=ppm 9,62 (s, 1H), 9,14 (d, J=2,9 Hz, 1H), 8,88 (d, J=4,4 Hz, 1H), 8,68 (d, J=1,5 Hz, 1H), 6,95 (dd, J=10,3, 8,8 Hz, 1H), 6,71 (dd, J=8,8, 3,9 Hz, 1H), 5,36-5,24 (m, 1H), 5,13-4,94 (m, 2H), 4,70-4,58 (m, 1H), 4,43-4,30 (m, 1H), 4,17-4,09 (m, 1H), 4,06-3,89 (m, 1H), LCMS (ESI+): m/z 409,0 (M+H).

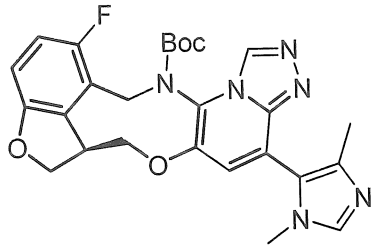
Ví dụ 115: (S)-4-(1,4-dimetyl-1H-imidazol-5-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin

Bước 1: 5-brom-1,4-dimetyl-1H-imidazol



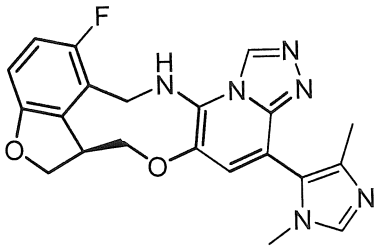
Dung dịch chứa NaH (745 mg, 18,6 mmol, độ tinh khiết 60%, 1,20 eq) trong THF (12,5 mL) được bổ sung 5-brom-4-metyl-1H-imidazol (2,50 g, 15,5 mmol, 1,00 eq) trong THF (12,5 mL) ở 0°C, và hỗn hợp này được khuấy ở 20°C trong 0,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung từng giọt MeI (3,31 g, 23,3 mmol, 1,45 mL, 1,50 eq) ở 20°C, Hỗn hợp này được khuấy ở 20°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được dập tắt bằng cách bổ sung nước (10,0 mL) và được chiết bằng EtOAc (20,0 mL*5). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô qua Na_2SO_4, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (SiO_2, ete dầu hỏa:etyl axetat=0:1). 5-Brom-1,4-dimetyl-1H-imidazol (540 mg, 3,09 mmol, hiệu suất 19%) thu được dưới dạng dầu màu vàng nhạt, ^{1}H NMR $CDCl_3$ 400 MHz δ=ppm 7,47 (s, 1H), 3,57 (s, 3H), 2,19 (s, 3H).

Bước 2: tert-butyl (S)-4-(1,4-dimetyl-1H-imidazol-5-yl)-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[32-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat



Phản ứng được thiết lập trong hai mẻ. Hỗn hợp của tert-butyl (S)-12-flo-4-(tributylstannyl)-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro [4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (100 mg, 143 umol, 1,10 eq), 5-brom-1,4-dimetyl-1H-imidazol (68,0 mg, 389 umol, 3,00 eq), $Pd(t\text{-}_3P)_2$ (13,3 mg, 26,0 umol, 0,201 eq) trong dioxan (5,00 mL) được khử khí và được sục bằng khí nitơ 3 lần, và hỗn hợp này được khuấy ở 100°C trong 16 h khí quyển nitơ. Các mẻ được kết hợp và được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được hòa tan trong MeOH (5,00 mL) và silica-thiol (300 mg, gel silicon biến đổi để loại bỏ Pd, silica gel bất thường, lưới 100-200, các clorua (Cl), %≤0,004, phân bố cỡ hạt 45-75 um) được bổ sung ở 20°C và được khuấy ở 20°C trong 3 h. Huyền phù được lọc, dịch lọc được cô đặc và được tinh chế bằng HPLC điều chế (cột: Welch Xtimate C18 150*25 mm*5 um; pha động: [nước (10 mM NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 40%-65%, 10 phút). Phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc dưới áp suất giảm để loại bỏ phần lớn MeCN ở 30°C và pha nước được làm đông khô. Tert-butyl (S)-4-(1,4-dimetyl-1H-imidazol-5-yl)-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo [4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (13 mg, 25,7 umol, hiệu suất 9%) thu được dưới dạng dầu không màu.

Bước 3: (S)-4-(1,4-dimetyl-1H-imidazol-5-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin

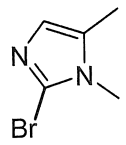


Hỗn hợp của tert-butyl (S)-4-(1,4-dimetyl-1H-imidazol-5-yl)-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (13,0 mg, 25,7 umol, 1,00 eq) trong 1,1,1,3,3,3-hexaflopropan-2-ol (1,00 mL) được khử khí và được sục bằng khí nitơ 3 lần, và hỗn hợp này được khuấy ở

100°C trong 36 giờ dưới khí quyển nitơ. Hỗn hợp này được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được hòa tan trong DCM (2,00 mL) và TFA (1,54 g, 13,5 mmol, 1,00 mL, 526 eq) được bổ sung từng giọt ở 20°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 20°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế (cột: Phenomenex Synergi C18 150*25*10 um; pha động: [nước (0,04% HCl)-ACN]; B%: 1%-20%, 10 phút). Phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc dưới áp suất giảm để loại bỏ phần lớn MeCN ở 30°C và pha nước được làm đông khô. Sản phẩm thu được được kết hợp với mẻ khác gồm 5 mg. ^{1}H NMR chỉ ra độ tinh khiết là không đủ. Sản phẩm được tinh chế bằng HPLC điều chế (cột: Phenomenex Luna C18 150*30 mm*5 um; pha động: [nước (0,04% HCl)-ACN]; B%: 15%-45%, 10 phút). Phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc dưới áp suất giảm để loại bỏ phần lớn MeCN ở 30°C và pha nước được làm đông khô. (S)-4-(1,4-dimetyl-1H-imidazol-5-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4] triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin (10,1 mg, 22,7 umol, hiệu suất 88%, độ tinh khiết 99,6%, muối HCl) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR CD_3OD 400 MHz δ=ppm 9,57 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 6,93 (t, J=9,4 Hz, 1H), 6,69 (dd, J=8,4, 3,7 Hz, 1H), 5,23 (br d, J=14,6 Hz, 1H), 4,97 (br d, J=15,0 Hz, 1H), 4,79 (br s, 1H), 4,63 (br t, J=9,3 Hz, 1H), 4,31 (br d, J=6,8 Hz, 1H), 4,07 (br s, 1H), 3,92 (br d, J=10,6 Hz, 1H), 3,70 (br s, 3H), 2,24 (br s, 3H), LCMS (ESI+): m/z 407,0 (M+H).

Ví dụ 116: (S)-4-(1,5-dimetyl-1H-imidazol-2-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin

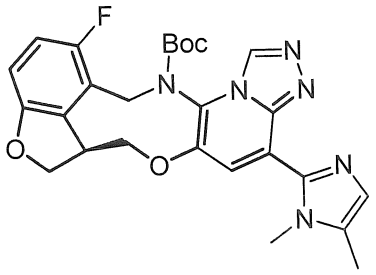
Bước 1: 2-brom-1,5-dimetyl-1H-imidazol



Hai phản ứng song song được thiết lập. Dung dịch chứa 2-brom-5-metyl-1H-imidazol (600 mg, 3,73 mmol, 1,00 eq) trong THF (8,00 mL) được bổ sung NaH (298 mg, 7,45 mmol, độ tinh khiết 60%, 2,00 eq) ở 0°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 0°C trong 0,5 giờ dưới khí quyển nitơ. MeI (1,06 g, 7,45 mmol, 464 uL, 2,00 eq) được bổ sung vào hỗn hợp này ở 0°C và hỗn hợp này được khuấy ở 20°C trong 12 h dưới khí quyển nitơ. LCMS thể hiện 2-brom-5-metyl-1H-imidazol đã được sử dụng hoàn toàn và khối lượng mong muốn được phát hiện. TLC (SiO_2, ete dầu hỏa/etyl axetat=1/1) thể hiện

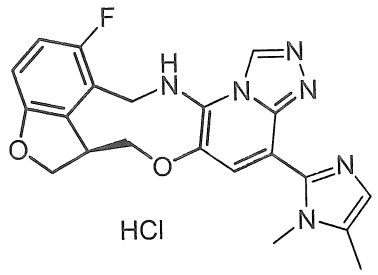
hai vết mới được tạo thành. Các mẻ được kết hợp, nước (10,0 mL) được bổ sung, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat (10,0 mL*3). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô qua $MgSO_4$ và được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, ete dầu hỏa/etyl axetat=1/0 đến 0/1). 2-Brom-1,5-dimetyl-1H-imidazol (450 mg, 2,57 mmol, hiệu suất 34%) thu được dưới dạng dầu màu vàng.

Bước 2: tert-butyl (S)-4-(1,5-dimetyl-1H-imidazol-2-yl)-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat



Hỗn hợp của tert-butyl (S)-12-flo-4-(tributylstannyl)-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (200 mg, 285 umol, 1,00 eq) trong dioxan (8,00 mL) được bổ sung 2-brom-1,5-dimetyl-1H-imidazol (99,8 mg, 570 umol, 2,00 eq), CuI (21,7 mg, 114 umol, 0,400 eq), LiCl (24,2 mg, 570 umol, 11,7 uL, 2,00 eq) và $Pd(PPh_3)_4$ (33,0 mg, 28,5 umol, 0,100 eq) ở 20°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 100°C trong 12 h dưới khí quyển nitơ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc. Cặn được hòa tan trong DMSO (7,00 mL) và được tinh chế bằng HPLC điều chế (cột: Phenomenex Luna C18 200*40 mm*10 um; pha động: [nước (0,2% FA)-ACN]; B%: 25%-45%, 10 phút). Phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc dưới áp suất giảm để loại bỏ phần lớn MeCN ở 30°C và pha nước được làm đông khô. Tert-butyl (S)-4-(1,5-dimetyl-1H-imidazol-2-yl)-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (140 mg, 253 umol, hiệu suất 88%, muối format) thu được dưới dạng chất rắn màu xanh lá cây.

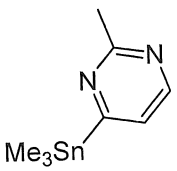
Bước 3: (S)-4-(1,5-dimetyl-1H-imidazol-2-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][14]oxazonin



Hỗn hợp của tert-butyl (S)-4-(1,5-dimetyl-1H-imidazol-2-yl)-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (140 mg, 253 umol, 1,00 eq, FA) trong HFIP (8,00 mL) được khuấy ở 100°C trong 6 h. Phản ứng được cô đặc. Cặn được hòa tan trong DMSO (5,00 mL). Huyền phù được lọc, dịch lọc được cô đặc và được tinh chế bằng HPLC điều chế axit (cột: Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40 mm*10 um; pha động: [nước (0,04% NH_3H_2O+10 mM NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 15%-55%, 10 phút). Phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc dưới áp suất giảm để loại bỏ phần lớn MeCN ở 30°C và pha nước được làm đông khô. Sản phẩm thu được được hòa tan trong nước (2,00 mL), then HCl (12,0 M, 0,0100 mL) được bổ sung vào hỗn hợp, và dung dịch được làm đông khô lại. (S)-4-(1,5-dimetyl-1H-imidazol-2-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo [4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin (17,1 mg, 38,4 umol, hiệu suất 15%, độ tinh khiết 99,4%, muối HCl) thu được dưới dạng chất rắn màu xanh lá cây. ^{1}H NMR CD_3OD+1 giọt HCl trong D_2O 400 MHz δ=ppm 9,80 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,05-6,86 (m, 1H), 6,71 (dd, J=8,7, 3,9 Hz, 1H), 5,27 (br d, J=14,8 Hz, 1H), 5,09 (br s, 1H), 4,81 (br s, 1H), 4,65 (t, J=9,5 Hz, 1H), 4,33 (br d, J=6,7 Hz, 1H), 4,15 (br s, 1H), 3,99 (br s, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,49 (s, 3H), LCMS (ESI+): m/z 407,1 (M+H).

Ví dụ 117: (S)-12-flo-4-(2-metylpyrimidin-4-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin

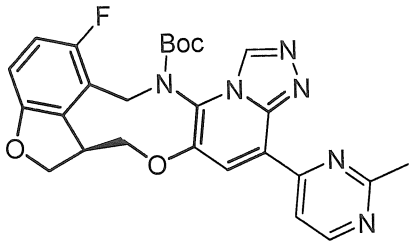
Bước 1: 2-metyl-4-(trimetylstannyl)pyrimidin



Dung dịch chứa 4-brom-2-metylpyrimidin (250 mg, 1,44 mmol, 1,00 eq) trong dioxan (8,00 mL) được bổ sung trimetyl(trimetylstannyl)stannane (946 mg, 2,89 mmol, 599 uL, 2,00 eq) và $Pd(PPh_3)_4$ (167 mg, 145 umol, 0,100 eq) ở 20°C dưới N_2. Hỗn hợp

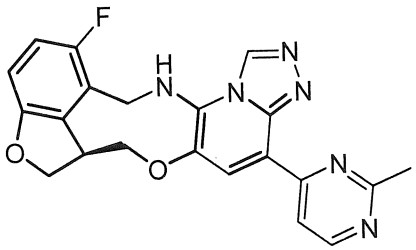
này được khuấy ở 100°C trong 3 h. LC-MS thể hiện 4-brom-2-metylpyrimidin đã được sử dụng hoàn toàn và khối lượng mong muốn được phát hiện. Dung dịch thu được chứa 2-metyl-4-(trimetylstannyl)pyrimidin được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

Bước 2: tert-butyl (S)-12-flo-4-(2-metylpyrimidin-4-yl)-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat



Dung dịch chứa 2-metyl-4-(trimetylstannyl)pyrimidin (157 mg, 611 umol, 2,00 eq) trong dioxan (8,00 mL) được bổ sung tert-butyl (S)-4-brom-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (150 mg, 305 umol, 1,00 eq), $Pd(PPh_3)_4$ (35,3 mg, 30,6 umol, 0,100 eq), CuI (23,3 mg, 122 umol, 0,400 eq) và LiCl (25,9 mg, 611 umol, 12,5 uL, 2,00 eq) ở 20°C dưới N_2. Hỗn hợp này được khuấy ở 100°C trong 12 h. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (SiO_2, ete dầu hỏa:etyl axetat=0:1). Tert-butyl (S)-12-flo-4-(2-metylpyrimidin-4-yl)-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (154 mg, thô) thu được dưới dạng dầu màu nâu.

Bước 3: (S)-12-flo-4-(2-metylpyrimidin-4-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin

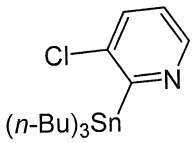


HFIP (2,00 mL) được bổ sung tert-butyl (S)-12-flo-4-(2-metylpyrimidin-4-yl)-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (154 mg, 305 umol, 1,00 eq) ở 20°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 100°C trong 12 h. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được

hòa tan trong DMSO (5,00 mL). Huyền phù được tinh chế bằng HPLC điều chế trung tính (cột: Waters Xbridge BEH C18 100*25 mm*5 um; pha động: [nước (10 mM NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 20%-50%, 8 phút). Sản phẩm được phân lập bằng cách làm đông khô. Sản phẩm (30,0 mg) thu được dưới dạng chất rắn màu vàng với độ tinh khiết không đủ. Nguyên liệu được hòa tan trong DMSO (5,00 mL). Huyền phù được tinh chế hai lần bằng HPLC điều chế axit (cột: Phenomenex Luna C18 150*30 mm*5 um; pha động: [nước (0,04% HCl)-ACN]; B%: 25%-37%, 10 phút). Phân đoạn chứa sản phẩm được làm đông khô. (S)-12-flo-4-(2-metylpyrimidin-4-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin (21,1 mg, 46,9 umol, hiệu suất 15%, độ tinh khiết 97,9%, muối HCl) thu được dưới dạng chất rắn màu vàng. ^{1}H NMR CD_3OD 400 MHz δ=ppm 9,63 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,87 (d, J=6,6 Hz, 1H), 8,45 (d, J=6,6 Hz, 1H), 6,94 (t, J=9,5 Hz, 1H), 6,71 (dd, J=8,7, 3,8 Hz, 1H), 5,33 (br d, J=14,4 Hz, 1H), 5,04 (br s, 2H), 4,66 (br t, J=9,2 Hz, 1H), 4,36 (br s, 1H), 4,11 (br s, 1H), 4,06-3,91 (m, 1H), 2,99 (s, 3H), LCMS (ESI+): m/z 405,0 (M+H).

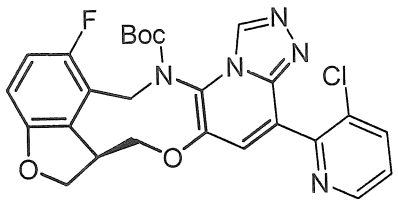
Ví dụ 118: (S)-4-(3-clopyridin-2-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin

Bước 1: 3-clo-2-(tributylstannyl)pyridin



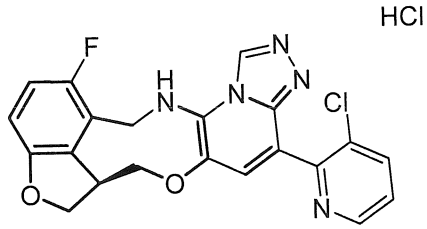
Dung dịch chứa 2-brom-3-clopyridin (6,00 g, 31,2 mmol, 1,00 eq) trong THF (50,0 mL) được bổ sung n-BuLi (2,50 M, 13,7 mL, 1,10 eq) ở -78°C dưới nitơ và hỗn hợp này được khuấy ở -78°C trong 0,5 giờ. Tributyl(clo)stannane (20,3 g, 62,4 mmol, 16,8 mL, 2,00 eq) được bổ sung vào hỗn hợp dưới khí quyển nitơ ở -78°C và hỗn hợp tạo thành được khuấy ở -78°C trong 1,5 h dưới N_2. Hỗn hợp này được dập tắt bằng dung dịch nước bão hòa NH_4Cl (30,0 mL) và hỗn hợp được chiết bằng EtOAc (30,0 mL*3). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô qua Na_2SO_4 và được cô đặc dưới áp suất giảm. Hỗn hợp này được tinh chế bằng MPLC (SiO_2, PE/EtOAc=1/0 đến 3/1) để tạo ra sản phẩm thô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC điều chế trung tính. 3-Clo-2-(tributylstannyl)pyridin (80,0 mg, 199 umol, hiệu suất 6,37e-1%) thu được dưới dạng dầu màu vàng.

Bước 2: tert-butyl (S)-4-(3-clopyridin-2-yl)-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4] triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat



Dung dịch đã khuấy chứa 3-clo-2-(tributylstannyl)pyridin (73,8 mg, 183 umol, 1,00 eq) trong dioxan (2,00 mL) được bổ sung tert-butyl (S)-4-brom-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (90,0 mg, 183 umol, 1,00 eq), CuI (14,0 mg, 73,3 umol, 0,400 eq), LiCl (15,5 mg, 366 umol, 7,50 uL, 2,00 eq) và $Pd(PPh_3)_4$ (21,2 mg, 18,3 umol, 0,100 eq) ở 25°C dưới N_2. Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở 80°C trong 12 h. Hỗn hợp này được cô đặc dưới áp suất giảm. Hỗn hợp này được tinh chế bằng TLC điều chế (SiO_2, PE/EtOAc=0/1). tert-butyl (S)-4-(3-clopyridin-2-yl)-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4] triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (90,0 mg, 172 umol, hiệu suất 93%) thu được dưới dạng dầu màu vàng.

Bước 3: (S)-4-(3-clopyridin-2-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4] triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin

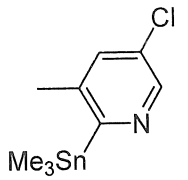


Tert-butyl (S)-4-(3-clopyridin-2-yl)-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo [4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (90,0 mg, 172 umol, 1,00 eq) được bổ sung HFIP (2,00 mL) ở 25°C và hỗn hợp này được khuấy ở 80°C trong 12 h. Hỗn hợp này được cô đặc dưới áp suất giảm. Hỗn hợp này được tinh chế bằng HPLC điều chế axit (HCl). (S)-4-(3-Clopyridin-2-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin (25,3 mg, 53,7 umol, hiệu suất 31%, độ tinh khiết 97,7%, muối HCl) thu được dưới dạng chất rắn màu cam. ^1H NMR CD_3OD 400 MHz δ=ppm 9,57 (s, 1H), 8,53 (d, J=5,3 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,68 (d, J=5,3 Hz, 1H), 6,98-6,86 (m, 1H), 6,69 (dd, J=8,6, 3,9 Hz, 1H), 5,21 (d, J=14,8 Hz, 1H), 4,97 (br d, J=14,3 Hz, 1H), 4,84-4,78 (m,

1H), 4,64 (t, J=9,3 Hz, 1H), 4,34 (dd, J=9,8, 3,1 Hz, 1H), 4,13-3,91 (m, 2H), LCMS (ESI+): m/z 424,0 (M+H).

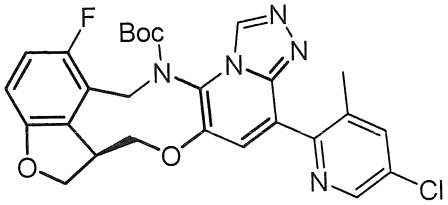
Ví dụ 119: (S)-4-(5-clo-3-metylpyridin-2-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin

Bước 1: 5-clo-3-metyl-2-(trimetylstannyl)pyridin



Hỗn hợp của 2-brom-5-clo-3-metylpyridin (150 mg, 727 umol, 1,00 eq), trimetyl(trimetylstannyl)stannane (476 mg, 1,45 mmol, 301 uL, 2,00 eq), $Pd(PPh_3)_4$ (84,0 mg, 72,7 umol, 0,100 eq) trong dioxan (5,00 mL) được khử khí và được sục bằng khí nitơ 3 lần, và hỗn hợp này được khuấy ở 100°C trong 12 giờ dưới khí quyển nitơ. Dung dịch thu được chứa 5-clo-3-metyl-2-(trimetylstannyl)pyridin được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

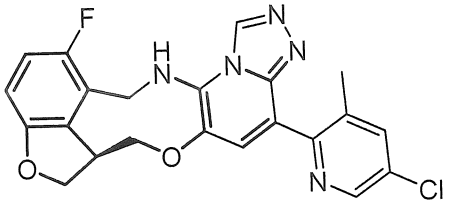
Bước 2: tert-butyl (S)-4-(5-clo-3-metylpyridin-2-yl)-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat



Hỗn hợp của 5-clo-3-metyl-2-(trimetylstannyl)pyridin (211 mg, 727 umol, 2,38 eq) trong dioxan (5,00 mL), tert-butyl (S)-4-brom-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (150 mg, 305 umol, 1,00 eq), $Pd(PPh_3)_4$ (35,3 mg, 30,5 umol, 0,100 eq), LiCl (19,4 mg, 458 umol, 9,37 uL, 1,50 eq) và CuI (29,1 mg, 153 umol, 0,500 eq) được khử khí và được sục bằng khí nitơ 3 lần, và sau đó hỗn hợp này được khuấy ở 100°C trong 16 h dưới khí quyển nitơ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (SiO_2, ete dầu hỏa/etyl axetat=1/1). tert-butyl (S)-4-(5-clo-3-metylpyridin-2-yl)-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-

b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (127 mg, thô) thu được dưới dạng dầu màu vàng.

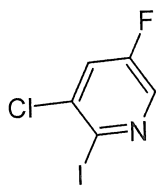
Bước 3: (S)-4-(5-clo-3-metylpyridin-2-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin



Hỗn hợp của tert-butyl (S)-4-(5-clo-3-metylpyridin-2-yl)-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (120 mg, 223 umol, 1,00 eq) trong TFA (2,00 mL) và DCM (4,00 mL) được khuấy ở 25°C trong 1 giờ dưới khí quyển nitơ. Hỗn hợp này được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế (cột: Phenomenex Luna C18 150*30 mm*5 um; pha động: [nước (0,04% HCl)-ACN]; B%: 20%-45%, 10 phút). Phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc dưới áp suất giảm để loại bỏ phần lớn MeCN ở 30°C và pha nước được làm đông khô. (S)-4-(5-clo-3-metylpyridin-2-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin (17,1 mg, 36,0 umol, hiệu suất 16%, độ tinh khiết 99,9%, muối HCl) thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. ^{1}H NMR CD_3OD 400 MHz δ=ppm 9,54 (s, 1H), 8,58 (d, J=1,8 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,96 (d, J=1,7 Hz, 1H), 6,94 (t, J=9,5 Hz, 1H), 6,70 (dd, J=8,7, 3,9 Hz, 1H), 5,21 (d, J=14,8 Hz, 1H), 5,00 (br d, J=14,8 Hz, 1H), 4,77 (br d, J=5,0 Hz, 1H), 4,63 (t, J=9,4 Hz, 1H), 4,33 (dd, J=9,7, 3,3 Hz, 1H), 4,17-4,03 (m, 1H), 4,02-3,89 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), LCMS (ESI+): m/z 438,0 (M+H).

Ví dụ 120: (S)-4-(3-clo-5-flopyridin-2-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin

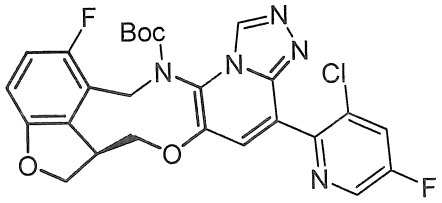
Bước 1: 3-clo-5-flo-2-iodopyridin



Dung dịch chứa 3-clo-5-flopyridin-2-amin (450 mg, 3,07 mmol, 1,00 eq) và CuI (1,17 g, 6,14 mmol, 2,00 eq) trong MeCN (8,00 mL) được bổ sung isopentyl nitrit (791

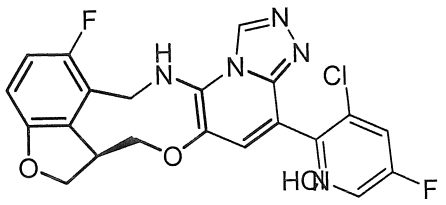
mg, 6,76 mmol, 910 uL, 2,20 eq) trong MeCN (2,00 mL) ở 0°C dưới khí quyển nitơ. Hỗn hợp này được khuấy ở 0°C trong 1 giờ và sau đó hỗn hợp này được khuấy ở 60°C trong 12 h dưới khí quyển nitơ. Phản ứng được lọc, nước (10,0 mL) được bổ sung vào dịch lọc. Dung dịch thu được được chiết bằng etyl axetat (10,0 mL*3), các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô qua $MgSO_4$, và được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (SiO_2, ete dầu hỏa/etyl axetat=10/1). 3-Clo-5-flo-2-iodopyridin (230 mg, 893 umol, hiệu suất 29%) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 2: tert-butyl (S)-4-(3-clo-5-flopyridin-2-yl)-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat



Hỗn hợp của tert-butyl (S)-12-flo-4-(tributylstannyl)-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (200 mg, 285 umol, 1,00 eq) trong dioxan (6,00 mL) được bổ sung 3-clo-5-flo-2-iodopyridin (147 mg, 570 umol, 2,00 eq), $Pd(PPh_3)_4$ (33,0 mg, 28,5 umol, 0,100 eq), CuI (21,7 mg, 114 umol, 0,400 eq) và LiCl (24,2 mg, 570 umol, 11,7 uL, 2,00 eq) ở 20°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 100°C trong 12 h dưới khí quyển nitơ. Hỗn hợp phản ứng được lọc, dịch lọc được cô đặc. Cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (SiO_2, ete dầu hỏa/etyl axetat=0/1). tert-butyl (S)-4-(3-clo-5-flopyridin-2-yl)-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (80,0 mg, thô) thu được dưới dạng dầu màu vàng.

Bước 3: (S)-4-(3-clo-5-flopyridin-2-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin

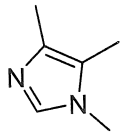


Hỗn hợp của tert-butyl (S)-4-(3-clo-5-flopyridin-2-yl)-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-

carboxylat (80,0 mg, 148 umol, 1,00 eq) trong HFIP (5,00 mL) được khuấy ở 100°C trong 3 h. Phản ứng được cô đặc. Cặn được hòa tan trong DMSO (4,00 mL). Huyền phù được tinh chế bằng HPLC điều chế axit (cột: Phenomenex Luna C18 150*30 mm*5 um; pha động: [nước (0,04% HCl)-ACN]; B%: 20%-45%, 10 phút). Phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc dưới áp suất giảm để loại bỏ phần lớn MeCN ở 30°C và pha nước được làm đông khô. (S)-4-(3-clo-5-flopyridin-2-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin (12,5 mg, 26,1 umol, hiệu suất 17%, độ tinh khiết 99,8%, HCl) thu được dưới dạng chất rắn màu xanh lá cây. ^{1}H NMR CD_3OD 400 MHz δ=ppm 9,52 (s, 1H), 8,63 (d, J=2,4 Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,05 (dd, J=8,0, 2,3 Hz, 1H), 6,92 (t, J=9,6 Hz, 1H), 6,68 (dd, J=8,7, 3,6 Hz, 1H), 5,20 (d, J=15,0 Hz, 1H), 4,98 (br d, J=15,0 Hz, 1H), 4,76 (br s, 1H), 4,61 (t, J=9,5 Hz, 1H), 4,31 (dd, J=9,7, 3,1 Hz, 1H), 4,06 (br d, J=9,7 Hz, 1H), 3,97-3,89 (m, 1H), LCMS (ESI+): m/z 442,0 (M+H).

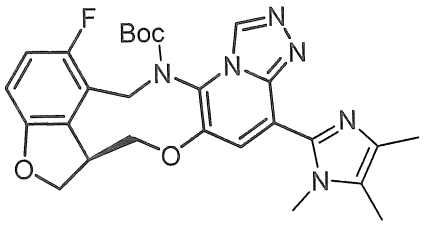
Ví dụ 121: (S)-12-flo-4-(1,4,5-trimetyl-1H-imidazol-2-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin

Bước 1: 1,4,5-trimetyl-1H-imidazol



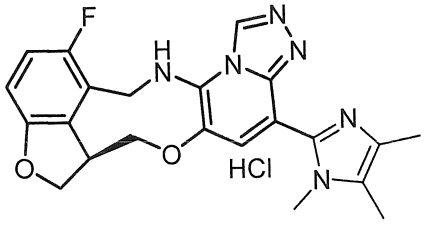
Dung dịch chứa 4,5-dimetyl-1H-imidazol (500 mg, 3,77 mmol, 1,00 eq, HCl) trong THF (8,00 mL) được bổ sung NaH (377 mg, 9,43 mmol, độ tinh khiết 60%, 2,50 eq) ở 20°C dưới N_2. Hỗn hợp này được khuấy ở 20°C trong 0,5 giờ. MeI (500 mg, 3,52 mmol, 219 uL, 0,934 eq) được bổ sung vào hỗn hợp ở 20°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 20°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được dập tắt bằng cách bổ sung MeOH (2,00 mL) ở 0°C và hỗn hợp được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế (cột: Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40 mm*10 um; pha động: [nước (0,04% NH3 nước+10 mM NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 1%-15%, 10 phút). 1,4,5-Trimetyl-1H-imidazol (300 mg, thô) thu được dưới dạng chất lỏng màu vàng.

Bước 2: tert-butyl (S)-12-flo-4-(1,4,5-trimetyl-1H-imidazol-2-yl)-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat



Dung dịch chứa tert-butyl (S)-4-brom-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo [4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (200 mg, 407 umol, 1,00 eq) trong dioxan (2,00 mL) và EtOH (1,00 mL) trong ống vi sóng có thanh khuấy được bổ sung 1,4,5-trimetyl-1H-imidazol (100 mg, 908 umol, 2,23 eq), $Pd(OAc)_2$ (24,0 mg, 107 umol, 0,263 eq), PPh_3 (56,0 mg, 214 umol, 0,524 eq) và Na_2CO_3 (129 mg, 1,22 mmol, 3,00 eq) dưới argon. Ống được đậy kín bằng vách ngăn silicon và được chiếu vi sóng ở 150°C kèm theo khuấy trong 2 h. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (SiO_2, ete dầu hỏa/etyl axetat=0/1). Tert-butyl (S)-12-flo-4-(1,4,5-trimetyl-1H-imidazol-2-yl)-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (100 mg, thô) thu được dưới dạng chất rắn màu vàng.

Bước 3: (S)-12-flo-4-(1,4,5-trimetyl-1H-imidazol-2-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin

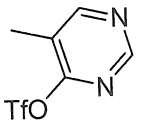


Dung dịch chứa tert-butyl (S)-12-flo-4-(1,4,5-trimetyl-1H-imidazol-2-yl)-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (100 mg, 192 umol, 1,00 eq) trong DCM (1,00 mL) được bổ sung TFA (1,00 mL) ở 20°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 20°C trong 2 h. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế (cột: Phenomenex Luna C18 150*30 mm*5 um; pha động: [nước (0,04% HCl)-ACN]; B%: 20%-40%, 10 phút). (S)-12-flo-4-(1,4,5-trimetyl-1H-imidazol-2-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin (65,0 mg, 141 umol, hiệu suất 73%, độ tinh khiết 99,4%, muối HCl) thu được dưới dạng chất rắn màu vàng. ^1H NMR CD_3OD 400 MHz δ=ppm 9,58 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,00-

6,89 (m, 1H), 6,70 (dd, J=8,7, 4,8 Hz, 1H), 5,23 (d, J=14,8 Hz, 1H), 5,00 (br d, J=14,8 Hz, 1H), 4,78 (br s, 1H), 4,65 (t, J=9,6 Hz, 1H), 4,33 (dd, J=9,8, 3,2 Hz, 1H), 4,14-4,04 (m, 1H), 4,01-3,90 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,39 (s, 6H), LCMS (ESI+): m/z 421,0 (M+H).

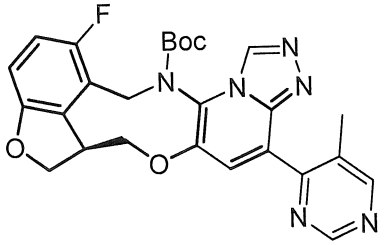
Ví dụ 122: (S)-12-flo-4-(5-metylpyrimidin-4-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin

Bước 1: 5-metylpyrimidin-4-yl triflometansulfonat



Dung dịch đã khuấy chứa 5-metylpyrimidin-4-ol (300 mg, 2,72 mmol, 1,00 eq) và DIPEA (704 mg, 5,45 mmol, 949 uL, 2,00 eq) trong DCM (5,00 mL) được bổ sung 1,1,1-triflo-N-phenyl-N-(triflometylsulfonyl)metansulfonamit (1,17 g, 3,27 mmol, 1,20 eq) ở 25°C. Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở 25°C trong 12 h. Hỗn hợp được bổ sung nước (10,0 mL) và hỗn hợp được chiết bằng EtOAc (10,0 mL*3). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô qua Na_2SO_4 và được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (SiO_2, PE/EtOAc=10/1). 5-Metylpyrimidin-4-yl triflometansulfonat (240 mg, 991 umol, hiệu suất 36%) thu được dưới dạng dầu màu vàng.

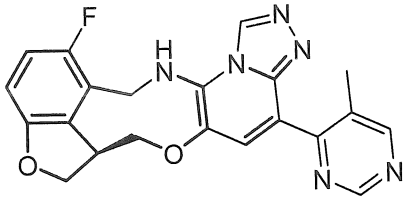
Bước 2: tert-butyl (S)-12-flo-4-(5-metylpyrimidin-4-yl)-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat



5-Metylpyrimidin-4-yl triflometansulfonat (240 mg, 992 umol, 3,48 eq) và tert-butyl (S)-12-flo-4-(tributylstannyl)-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (200 mg, 285 umol, 1,00 eq) trong dioxan (5,00 mL) được bổ sung CuI (21,7 mg, 114 umol, 0,400 eq), LiCl (24,2 mg, 570 umol, 11,7 uL, 2,00 eq) và $Pd(PPh_3)_4$ (33,0 mg, 28,5 umol, 0,100 eq) ở 25°C dưới N_2. Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở 80°C trong 12 h. Hỗn hợp này được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (SiO_2, PE/EtOAc=0/1). tert-butyl (S)-12-flo-4-(5-metylpyrimidin-4-yl)-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]

pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (120 mg, 238 umol, hiệu suất 83%) thu được dưới dạng chất rắn màu vàng.

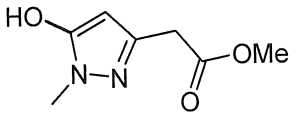
Bước 3: (S)-12-flo-4-(5-metylpyrimidin-4-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4] triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin



Tert-butyl (S)-12-flo-4-(5-metylpyrimidin-4-yl)-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4] triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (120 mg, 238 umol, 1,00 eq) được bổ sung HFIP (4,00 mL) ở 25°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 80°C trong 12 h. Hỗn hợp này được cô đặc dưới áp suất giảm. Hỗn hợp này được tinh chế bằng HPLC điều chế axit (các điều kiện HCl). (S)-12-flo-4-(5-metylpyrimidin-4-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin (34,4 mg, 76,2 umol, hiệu suất 32%, độ tinh khiết 97,6%, muối HCl) thu được dưới dạng chất rắn màu cam. ^{1}H NMR CD_3OD 400 MHz δ=ppm 9,57 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,03-6,89 (m, 1H), 6,72 (dd, J=8,6, 4,0 Hz, 1H), 5,27 (d, J=15,0 Hz, 1H), 5,04 (br d, J=15,6 Hz, 1H), 4,85-4,78 (m, 1H), 4,65 (t, J=9,4 Hz, 1H), 4,35 (dd, J=9,7, 3,5 Hz, 1H), 4,17-4,06 (m, 1H), 4,05-3,95 (m, 1H), 2,65 (s, 3H), LCMS (ESI+): m/z 405,0 (M+H).

Ví dụ 123: (S)-2-(5-(12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6] pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-4-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)etan-1-ol

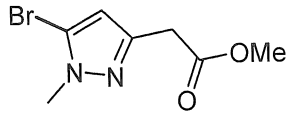
Bước 1: metyl 2-(5-hydroxy-1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)axetat



Metylhydrazin (6,61 g, 57,4 mmol, 7,56 mL, 40,0% trong nước, 1,00 eq) được bổ sung vào dimetyl 3-oxopentandioat (10,0 g, 57,4 mmol, 8,26 mL, 1,00 eq) trong MeOH (100 mL) ở 20°C, trong quá trình này nhiệt độ phản ứng được tăng đến 65°C. Sau khi hoàn thành việc bổ sung, hỗn hợp này được khuấy thêm 2 h nữa và NaOMe (10,3 g, 57,4 mmol, 30,0% trong MeOH, 1,00 eq) sau đó được bổ sung vào ở 65°C. Phản ứng tỏa nhiệt nhẹ. Hỗn hợp phản ứng được khuấy thêm 4 h. TLC (ete dầu hỏa:etyl

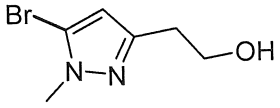
axetat=0:1) chỉ ra dimetyl 3-oxopentandioat không còn, và một đốm chính mới có tính phân cực lớn hơn được phát hiện. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi, và cặn được hòa tan trong nước (40,0 mL). Sau khi axit hóa bằng axit axetic băng đến pH=5. Hỗn hợp được chiết bằng EtOAc (50,0 mL*3). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô qua Na_2SO_4, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tạo huyền phù trong EtOAc (30,0 mL) và được lọc, bánh lọc được làm khô và được thu gom. Metyl 2-(5-hydroxy-1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)axetat (4,50 g, thô) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 2: metyl 2-(5-brom-1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)axetat



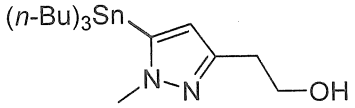
Hai mươi phản ứng song song được thiết lập. Dung dịch chứa metyl 2-(5-hydroxy-1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)axetat (100 mg, 588 umol, 1,00 eq) trong MeCN (4,00 mL) được bổ sung $POBr_3$ (842 mg, 2,94 mmol, 299 uL, 5,00 eq) ở 20°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 80°C trong 12 h. Tất cả các mẻ được kết hợp và được dập tắt bằng cách bổ sung dung dịch nước bão hòa $NaHCO_3$(50,0 mL) ở 0°C. Sau đó hỗn hợp được chiết bằng EtOAc (70,0 mL*3). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô qua Na_2SO_4, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, ete dầu hỏa/etyl axetat=1/0 đến 0/1). Metyl 2-(5-brom-1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)axetat (1,20 g, thô) thu được dưới dạng chất lỏng màu vàng.

Bước 3: 2-(5-brom-1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)etan-1-ol



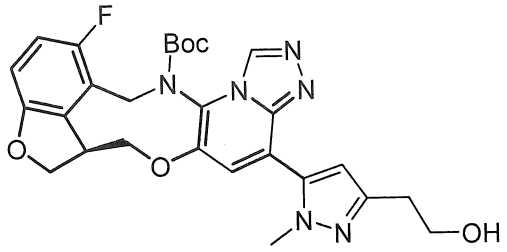
Dung dịch chứa metyl 2-(5-brom-1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)axetat (600 mg, 2,57 mmol, 1,00 eq) trong DCM (10,0 mL) được bổ sung DIBAL-H (1,00 M, 9,01 mL, 3,50 eq) ở 0°C dưới N_2. Hỗn hợp này được khuấy ở 25°C trong 12 h. Hỗn hợp phản ứng được dập tắt bằng cách bổ sung MeOH (5,00 mL) ở 0°C, và hỗn hợp được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, ete dầu hỏa/EtOH=1/0 đến 20/1). 2-(5-brom-1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)etan-1-ol (200 mg, thô) thu được dưới dạng chất lỏng màu vàng.

Bước 4: 2-(1-metyl-5-(tributylstannyl)-1H-pyrazol-3-yl)etan-1-ol



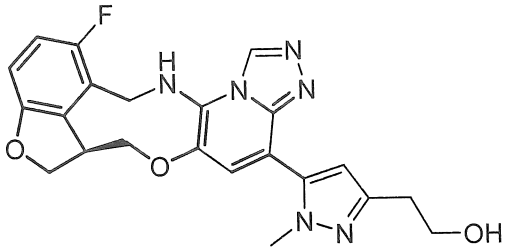
Dung dịch chứa 2-(5-brom-1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)etan-1-ol (200 mg, 975 umol, 1,00 eq) trong THF (5,00 mL) được bổ sung n-BuLi (2,50 M, 819 uL, 2,10 eq) ở -70°C dưới N_2. Hỗn hợp này được khuấy ở -70°C trong 0,5 giờ. Tributyl(clo)stannane (476 mg, 1,46 mmol, 393 uL, 1,50 eq) được bổ sung vào hỗn hợp ở -70°C mà sau đó được khuấy ở -70°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được dập tắt bằng cách bổ sung dung dịch nước bão hòa KF (1,00 mL) ở 0°C. Hỗn hợp này được chiết bằng MTBE (10,0 mL*3). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô qua Na_2SO_4, được lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. 2-(1-Metyl-5-(tributylstannyl)-1H-pyrazol-3-yl)etan-1-ol (350 mg, thô) thu được dưới dạng chất lỏng màu vàng.

Bước 5: tert-butyl (S)-12-flo-4-(3-(2-hydroxyetyl)-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4] oxazonin-14(8H)-carboxylat



Dung dịch chứa tert-butyl (S)-4-brom-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo [4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (200 mg, 407 umol, 1,00 eq) trong dioxan (5,00 mL) được bổ sung 2-(1-metyl-5-(tributylstannyl)-1H-pyrazol-3-yl)etan-1-ol (338 mg, 814 umol, 2,00 eq), $Pd(PPh_3)_4$ (47,0 mg, 40,7 umol, 0,100 eq), CuI (31,0 mg, 162 umol, 0,400 eq) và LiCl (34,5 mg, 814 umol, 16,7 uL, 2,00 eq) ở 20°C dưới N_2. Hỗn hợp này được khuấy ở 90°C trong 12 h. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (SiO_2, ete dầu hỏa/etyl axetat=0/1). tert-butyl (S)-12-flo-4-(3-(2-hydroxyetyl)-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (120 mg, thô) thu được dưới dạng chất rắn màu nâu.

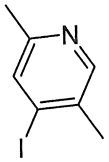
Bước 6: (S)-2-(5-(12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6] pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-4-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)etan-1-ol



Hỗn hợp của tert-butyl (S)-12-flo-4-(3-(2-hydroxyetyl)-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4] oxazonin-14(8H)-carboxylat (120 mg, 224 umol, 1,00 eq) trong HFIP (2,00 mL) được khuấy ở 100°C trong 2 h. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế (cột: Waters Xbridge BEH C18 100*30 mm*10 um; pha động: [nước (10 mM NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 20%-45%, 10 phút). (S)-2-(5-(12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-4-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)etan-1-ol (53,0 mg, 120 umol, hiệu suất 53%, độ tinh khiết 99,1%) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng, ^{1}H NMR DMSO-d_6 400 MHz δ=ppm 9,44 (s, 1H), 7,64 (br t, J=6,4 Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 6,96 (dd, J=10,1, 8,8 Hz, 1H), 6,69 (dd, J=8,6, 4,0 Hz, 1H), 6,39 (s, 1H), 4,96-4,87 (m, 1H), 4,84-4,72 (m, 1H), 4,66 (t, J=5,2 Hz, 1H), 4,59-4,45 (m, 2H), 4,21 (dd, J=9,6, 3,6 Hz, 1H), 4,09-3,98 (m, 1H), 3,93-3,82 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,65 (dt, J=7,2, 5,4 Hz, 2H), 2,70 (t, J=7,2 Hz, 2H), LCMS (ESI+): m/z 437,0 (M+H).

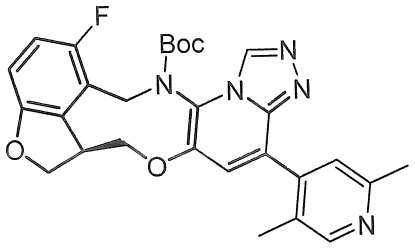
Ví dụ 124: (S)-4-(2,5-dimetylpyridin-4-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin

Bước 1: 4-iot-2,5-dimetylpyridin



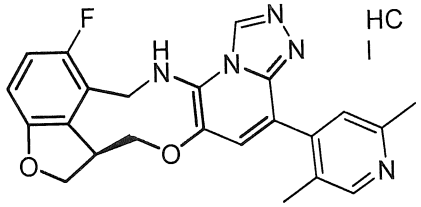
Dung dịch chứa 2,5-dimetylpyridin-4-amin (500 mg, 4,09 mmol, 1,00 eq), CuI (1,01 g, 5,32 mmol, 1,30 eq) trong MeCN (10,0 mL) được bổ sung isopentyl nitrit (719 mg, 6,14 mmol, 826 uL, 1,50 eq) trong MeCN (5,00 mL) ở 0°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 60°C trong 12 h. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, ete dầu hỏa/etyl axetat=1/0 đến 10/1). 4-iot-2,5-dimetylpyridin (320 mg, 1,37 mmol, hiệu suất 33%) thu được dưới dạng chất rắn màu vàng.

Bước 2: tert-butyl (S)-4-(2,5-dimetylpyridin-4-yl)-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat



Dung dịch chứa 4-iot-2,5-dimetylpyridin (73,1 mg, 314 umol, 1,10 eq) và tert-butyl (S)-4-brom-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b] benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (ví dụ 16; 200 mg, 285 umol, 1,00 eq) trong dioxan (2,00 mL) được bổ sung CuI (21,7 mg, 114 umol, 0,400 eq), LiCl (24,2 mg, 571 umol, 11,7 uL, 2,00 eq) và $Pd(PPh_3)_4$ (33,0 mg, 28,6 umol, 0,100 eq) ở 20°C, sau đó hỗn hợp được khuấy ở 80°C trong 12 h dưới N_2. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (SiO_2, PE:EtOAc=0:1). tert-butyl (S)-4-(2,5-dimetylpyridin-4-yl)-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo [4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (70,0 mg, 135 umol, hiệu suất 47%) thu được dưới dạng chất rắn màu vàng.

Bước 3: (S)-4-(2,5-dimetylpyridin-4-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin

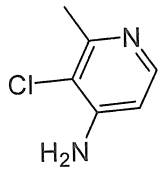


Tert-butyl (S)-4-(2,5-dimetylpyridin-4-yl)-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4] triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (70,0 mg, 135 umol, 1,00 eq) được bổ sung HFIP (2,00 mL) ở 20°C, hỗn hợp này được khuấy ở 100°C trong 2 h dưới N_2. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế (các điều kiện HCl). (S)-4-(2,5-dimetylpyridin-4-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro [4,3-fg][1,4]oxazonin (24,7 mg, 54,3 umol, hiệu suất 40%, độ tinh khiết 99,7%, muối HCl) thu được dưới dạng chất rắn màu vàng. ^1H NMR CD_3OD 400 MHz δ=ppm 9,59

(s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 6,95 (br t, J=9,5 Hz, 1H), 6,71 (br dd, J=8,6, 3,9 Hz, 1H), 5,24 (br d, J=14,8 Hz, 1H), 5,04-4,94 (m, 1H), 4,85 (br s, 1H), 4,65 (br t, J=9,5 Hz, 1H), 4,33 (br dd, J=9,6, 3,2 Hz, 1H), 4,08 (br d, J=8,6 Hz, 1H), 3,94 (br t, J=10,8 Hz, 1H), 2,82 (s, 3H), 2,43 (s, 3H). LCMS (ESI+): m/z 418,0 (M+H).

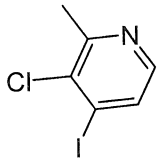
Ví dụ 125: (S)-4-(3-clo-2-metylpyridin-4-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin

Bước 1: 3-clo-2-metylpyridin-4-amin



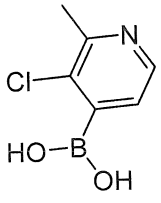
Dung dịch chứa 2-metylpyridin-4-amin (3,00 g, 27,7 mmol, 1,00 eq) trong MeCN (20,0 mL) được bổ sung NCS (4,07 g, 30,5 mmol, 1,10 eq) trong MeCN (10,0 mL) ở 0°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 0°C trong 2 h. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, ete dầu hỏa/etyl axetat=1/0 đến 0/1). 3-clo-2-metylpyridin-4-amin (2,01 g, 14,1 mmol, hiệu suất 50%) thu được dưới dạng chất rắn màu xám.

Bước 2: 3-clo-4-iot-2-metylpyridin



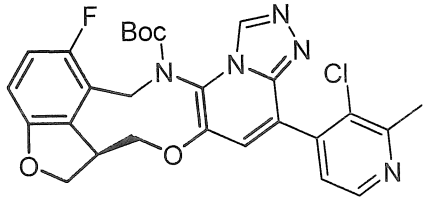
Dung dịch chứa 3-clo-2-metylpyridin-4-amin (2,01 g, 14,1 mmol, 1,00 eq), CuI (3,49 g, 18,3 mmol, 1,30 eq) trong MeCN (20,0 mL) được bổ sung isopentyl nitrit (2,48 g, 21,2 mmol, 2,85 mL, 1,50 eq) trong MeCN (10,0 mL) ở 0°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 60°C trong 2 h dưới N_2. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, ete dầu hỏa/etyl axetat=1/0 đến 10/1). 3-clo-4-iot-2-metylpyridin (350 mg, 1,38 mmol, hiệu suất 9%) thu được dưới dạng chất rắn màu vàng.

Bước 3: axit (3-clo-2-metylpyridin-4-yl)boronic



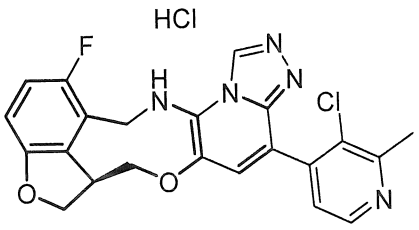
Dung dịch chứa 3-clo-4-iot-2-metylpyridin (350 mg, 1,38 mmol, 1,00 eq) trong THF (5,00 mL) ở -78°C được bổ sung n-BuLi (2,50 M, 829 uL, 1,50 eq). Hỗn hợp này được khuấy ở -78°C trong 0,5 giờ. Và hỗn hợp được bổ sung triisopropyl borat (779 mg, 4,14 mmol, 952 uL, 3,00 eq) ở -78°C. Hỗn hợp này được khuấy ở -78°C trong 1 giờ dưới N_2. Hỗn hợp phản ứng được dập tắt bằng cách bổ sung MeOH (2,00 mL) ở -78°C, hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Axit (3-clo-2-metylpyridin-4-yl)boronic (235 mg, thô) thu được dưới dạng chất rắn màu vàng.

Bước 4: tert-butyl (S)-4-(3-clo-2-metylpyridin-4-yl)-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat



Dung dịch chứa axit (3-clo-2-metylpyridin-4-yl)boronic (235 mg, 1,37 mmol, 1,00 eq) trong dioxan (5,00 mL) và nước (0,500 mL) được bổ sung tert-butyl (S)-4-brom-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (222 mg, 452 umol, 0,330 eq), $Pd(dppf)Cl_2$ (10,0 mg, 13,7 umol, 0,0100 eq) và $NaHCO_3$(230 mg, 2,74 mmol, 2,00 eq) ở 20°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 80°C trong 12 h dưới N_2. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (SiO_2, PE:EtOAc=1:3). tert-butyl (S)-4-(3-clo-2-metylpyridin-4-yl)-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (72,0 mg, 134 umol, hiệu suất 9%) thu được dưới dạng chất rắn màu vàng.

Bước 5: (S)-4-(3-clo-2-metylpyridin-4-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin

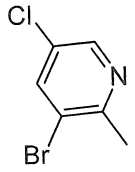


Tert-butyl (S)-4-(3-clo-2-metylpyridin-4-yl)-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat

(70,0 mg, 130 umol, 1,00 eq) được bổ sung HFIP (2,00 mL) ở 20°C, hỗn hợp này được khuấy ở 80°C trong 12 h dưới N_2. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế (các điều kiện HCl). (S)-4-(3-clo-2-metylpyridin-4-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido [3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin (15,9 mg, 32,9 umol, hiệu suất 25%, độ tinh khiết 98,0%, muối HCl) thu được dưới dạng chất rắn màu vàng. ^{1}H NMR CD_3OD 400 MHz δ=ppm 9,56 (br s, 1H), 8,67 (br d, J=5,5 Hz, 1H), 8,14 (br s, 1H), 7,79 (br d, J=5,5 Hz, 1H), 6,95 (br t, J=9,5 Hz, 1H), 6,71 (br dd, J=8,7, 3,9 Hz, 1H), 5,24 (br d, J=14,8 Hz, 1H), 4,99 (br d, J=14,5 Hz, 1H), 4,80 (br s, 1H), 4,65 (br t, J=9,5 Hz, 1H), 4,34 (br dd, J=9,8, 3,2 Hz, 1H), 4,13-4,04 (m, 1H), 4,01-3,90 (m, 1H), 2,85 (br s, 3H). LCMS (ESI+): m/z 438,1 (M+H).

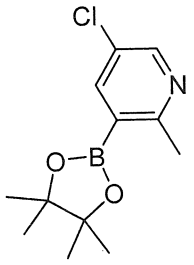
Ví dụ 126: (S)-4-(5-clo-2-metylpyridin-3-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin

Bước 1: 3-brom-5-clo-2-metylpyridin



Dung dịch chứa 5-brom-6-metylpyridin-3-amin (2,00 g, 10,7 mmol, 1,00 eq) và CuCl (2,12 g, 21,4 mmol, 511 uL, 2,00 eq) trong MeCN (20,0 mL) được bổ sung isopentyl nitrit (3,13 g, 26,7 mmol, 3,60 mL, 2,50 eq) ở 0°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 0°C trong 1 giờ. Hỗn hợp này được khuấy ở 80°C trong 12 h dưới N_2. LCMS thể hiện phản ứng đã hoàn toàn. Hỗn hợp này được lọc, và dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, ete dầu hỏa/etyl axetat=1/0 đến 10/1) để tạo ra 3-brom-5-clo-2-metylpyridin (850 mg, thô) dưới dạng dầu màu vàng.

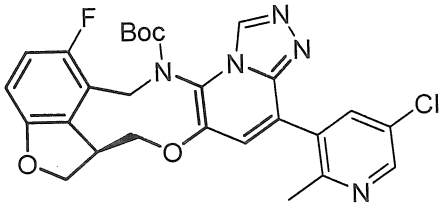
Bước 2: 5-clo-2-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin



Dung dịch chứa 3-brom-5-clo-2-metylpyridin (600 mg, 2,91 mmol, 1,00 eq) và Pin_2B_2 (886 mg, 3,49 mmol, 1,20 eq) trong dioxan (7,00 mL) được bổ sung

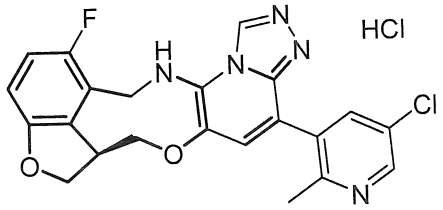
$Pd(dppf)Cl_2$ (213 mg, 291 umol, 0,100 eq) và KOAc (570 mg, 5,81 mmol, 2,00 eq) ở 25°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 80°C trong 2 h dưới N_2. Hỗn hợp này được cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra 5-clo-2-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin (2,00 g, thô) dưới dạng chất rắn màu đen.

Bước 3: tert-butyl (S)-4-(5-clo-2-metylpyridin-3-yl)-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat



Dung dịch chứa tert-butyl (S)-4-brom-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (100 mg, 204 umol, 1,00 eq) và 5-clo-2-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin (310 mg, 1,22 mmol, 6,00 eq) trong dioxan (4,00 mL) và nước (0,800 mL) được bổ sung Na_2CO_3 (43,2 mg, 407 umol, 2,00 eq) và $Pd(dppf)Cl_2$ (14,9 mg, 20,4 umol, 0,100 eq) ở 25°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 80°C trong 12 h dưới N_2. Hỗn hợp này được kết hợp với các mẻ còn lại (từ 100 mg tert-butyl (S)-4-brom-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro [4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat). Hỗn hợp này được lọc và dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (SiO_2, ete dầu hỏa:etyl axetat=1:1) để tạo ra tert-butyl (S)-4-(5-clo-2-metylpyridin-3-yl)-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (150 mg, thô) thu được dưới dạng dầu màu vàng.

Bước 4: (S)-4-(5-clo-2-metylpyridin-3-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin

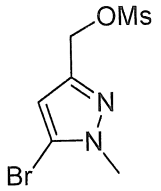


Dung dịch chứa tert-butyl (S)-4-(5-clo-2-metylpyridin-3-yl)-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-

14(8H)-carboxylat (150 mg, 279 umol, 1,00 eq) trong DCM (2,00 mL) được bổ sung TFA (1,54 g, 13,5 mmol, 1,00 mL, 48,4 eq) ở 25°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 25°C trong 1 giờ. LCMS chỉ ra là phản ứng đã hoàn toàn. Hỗn hợp này được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế (điều kiện HCl). (S)-4-(5-clo-2-metylpyridin-3-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6] pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin (43,6 mg, 90,5 umol, hiệu suất 32%, độ tinh khiết 98,4%, HCl) thu được dưới dạng chất rắn màu vàng. ^{1}H NMR DMSO-d_6 400 MHz δ=ppm 10,03 (s, 1H), 8,85 (br s, 1H), 8,65 (d, J=2,4 Hz, 1H), 7,99 (d, J=2,4 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,07-6,96 (m, 1H), 6,74 (dd, J=8,6, 3,9 Hz, 1H), 5,09-4,95 (m, 1H), 4,89-4,85 (m, 1H), 4,57 (br t, J=9,4 Hz, 2H), 4,24 (dd, J=9,7, 3,6 Hz, 1H), 4,07-4,03 (m, 1H), 3,97-3,86 (m, 1H), 2,38 (s, 3H). LCMS (ESI+): m/z 438,1 (M+H).

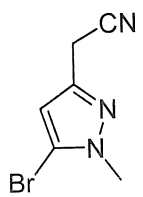
Ví dụ 127: (S)-2-(5-(12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6] pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-4-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-N,N-dimetyletan-1-amin

Bước 1: (5-brom-1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)metyl metansulfonat



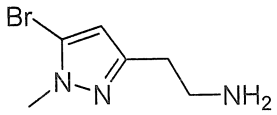
Dung dịch chứa (5-brom-1-metyl-1-pyrazol-3-yl)metanol (1,80 g, 9,42 mmol, 1,00 eq) trong DCM (20,0 mL) được bổ sung TEA (1,43 g, 14,1 mmol, 1,97 mL, 1,50 eq) và MsCl (2,16 g, 18,9 mmol, 1,46 mL, 2,00 eq) ở 0°C. Sau đó hỗn hợp này được khuấy ở 0°C trong 30 phút. Dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp để điều chỉnh độ pH đến trung tính. Sau đó hỗn hợp được chiết bằng EtOAc (10,0 mL*4). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (5,00 mL), được làm khô qua Na_2SO_4 khan, được lọc, và dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. 5-Brom-1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)metyl metansulfonat (2,20 g, thô) thu được dưới dạng dầu màu vàng.

Bước 2: 2-(5-Brom-1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)axetonitril



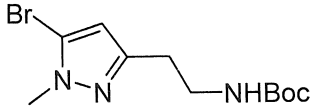
Phản ứng được thiết lập trong 10 mẻ song song. 5-Brom-1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)metyl metansulfonat (220 mg, 817 umol, 1,00 eq) trong MeCN (2,00 mL) được bổ sung TMSCN (122 mg, 1,23 mmol, 154 uL, 1,51 eq) và TBAF (1,00 M, 1,23 mL, 1,50 eq) ở 20°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 20°C trong 12 h. 10 mẻ này được kết hợp. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm sau đó bổ sung nước (20,0 mL). Hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc (20,0 mL*5). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô qua Na_2SO_4 khan được lọc, và được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (SiO_2, PE:EtOAc=1:1). 2-(5-Brom-1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)axetonitril (740 mg, thô) thu được dưới dạng dầu màu vàng.

Bước 3: 2-(5-brom-1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)etan-1-amin



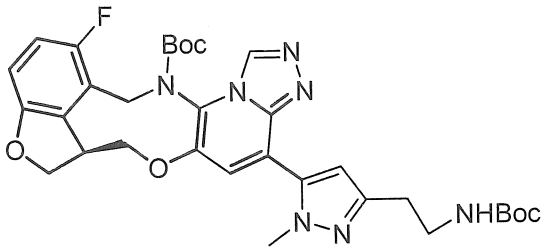
2-(5-Brom-1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)axetonitril (800 mg, 4,00 mmol, 1,00 eq) trong THF (10,0 mL) được bổ sung từng giọt BH_3.THF (1,00 M, 24,0 mL, 6,00 eq) ở 0°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 60°C trong 12 h dưới khí quyển nitơ. MeOH (10,0 mL) được bổ sung vào hỗn hợp. Hỗn hợp này được cô đặc dưới áp suất giảm. 2-(5Bbrom-1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)etan-1-amin (800 mg, thô) thu được dưới dạng dầu không màu.

Bước 4: tert-butyl (2-(5-brom-1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)etyl)carbamat



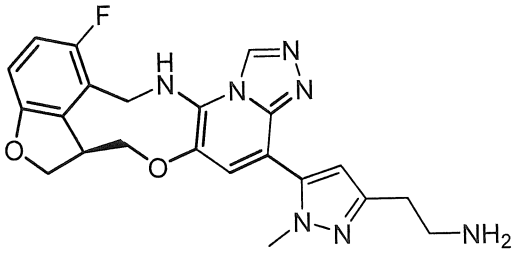
2-(5-Brom-1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)etan-1-amin (800 mg, 3,92 mmol, 1,00 eq) và Boc_2O (1,71 g, 7,84 mmol, 1,80 mL, 2,00 eq) trong DCM (5,00 mL) được bổ sung TEA (792 mg, 7,83 mmol, 1,09 mL, 2,00 eq) ở 20°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 20°C trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc và dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (SiO_2, PE:EtOAc=1:1). tert-Butyl (2-(5-brom-1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)etyl)carbamat (430 mg, thô) thu được dưới dạng dầu màu vàng.

Bước 5: tert-butyl (S)-4-(3-(2-((tert-butoxycacbonyl)amino)etyl)-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat



Tert-butyl(2-(5-brom-1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)etyl)carbamat (182 mg, 599 umol, 1,50 eq) và tert-butyl (S)-12-flo-4-(tributylstannyl)-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (280 mg, 399 umol, 1,00 eq) trong dioxan (4,00 mL) được bổ sung paladi tritert-butylphosphan (20,4 mg, 39,9 umol, 0,100 eq) ở 20°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 80°C trong 2 giờ dưới khí quyển nitơ. LC-MS chỉ ra sự chuyển hóa một phần. Hỗn hợp này được khuấy ở 80°C thêm 2 h nữa. LC-MS thể hiện là phản ứng chưa hoàn toàn. tert-Butyl (2-(5-brom-1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)etyl)carbamat (50,0 mg, 164 umol, 4,12e-1 eq) và paladi tritert-butylphosphan (20,4 mg, 39,9 umol, 0,100 eq) được bổ sung vào hỗn hợp. Hỗn hợp này được khuấy ở 100°C trong 1 giờ. LC-MS thể hiện là sự chuyển hóa hoàn toàn. Hỗn hợp phản ứng được lọc và dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (SiO_2, EtOAc). tert-Butyl (S)-4-(3-(2-((tert-butoxycacbonyl)amino)etyl)-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (120 mg, thô) thu được dưới dạng dầu màu vàng.

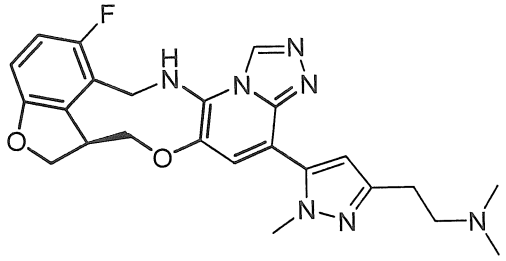
Bước 6: (S)-2-(5-(12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-4-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)etan-1-amin



Tert-butyl (S)-4-(3-(2-((tert-butoxycacbonyl)amino)etyl)-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (120 mg, 189 umol, 1,00 eq) trong DCM (1,00 mL) được bổ sung TFA (462 mg, 4,05 mmol, 0,300 mL, 21,5 eq) ở 20°C. Hỗn hợp này được

khuấy ở 20°C trong 1 giờ. DIPEA được bổ sung vào hỗn hợp để điều chỉnh độ pH đến 7-8. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Sản phẩm (90,0 mg, thô) thu được dưới dạng dầu màu vàng.

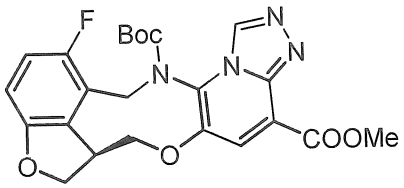
Bước 7: (S)-2-(5-(12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6] pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-4-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-N,N-dimetyletan-1-amin



Phản ứng được thiết lập trong 7 mẻ song song. (S)-2-(5-(12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-4-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)etan-1-amin (20,0 mg, 45,9 umol, 1,00 eq) và formaldehyt (18,6 mg, 230 umol, 17,1 uL, 5,00 eq) trong MeOH (2,00 mL) được bổ sung AcOH (2,76 mg, 45,9 umol, 2,63 uL, 1,00 eq) ở 20°C. $NaBH_3CN$ (5,77 mg, 91,9 umol, 2,00 eq) được bổ sung vào mỗi hỗn hợp và được khuấy ở 20°C trong 2 h. Các mẻ được kết hợp. Hỗn hợp này được cô đặc. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC điều chế (các điều kiện bazơ) để tạo ra sản phẩm này dưới dạng bazơ tự do. Sản phẩm này được bổ sung dung dịch nước HCl (0,05 mL, 37%) và muối thu được được làm đông khô. (S)-2-(5-(12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro [4,3-fg][1,4]oxazonin-4-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-N,N-dimetyletan-1-amin (13,6 mg, muối HCl) thu được dưới dạng chất rắn màu vàng. ^1H NMR CD_3OD 400 MHz δ=ppm 9,58 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 6,91 (dd, J=10,0, 8,9 Hz, 1H), 6,68 (dd, J=8,7, 3,9 Hz, 1H), 6,52 (s, 1H), 5,19 (d, J=14,8 Hz, 1H), 5,01-5,00 (m, 1H), 4,99 (br s, 1H), 4,76 (br d, J=6,2 Hz, 1H), 4,62 (t, J=9,5 Hz, 1H), 4,31 (dd, J=9,7, 3,1 Hz, 1H), 4,15-4,01 (m, 1H), 3,97-3,87 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,53 (t, J=7,3 Hz, 2H), 3,16 (t, J=7,2 Hz, 2H), 2,97 (s, 6H). LCMS (ESI+): m/z 464,3 (M+H).

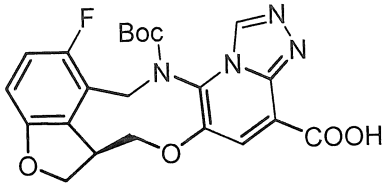
Ví dụ 128: (S)-4-(1,3-dimetyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin

Bước 1: 14-(tert-butyl) 4-metyl (S)-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo [4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-4,14(8H)-dicarboxylat



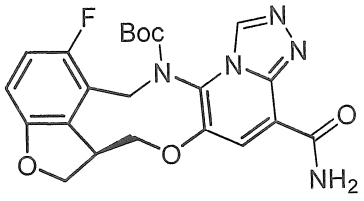
Dung dịch chứa tert-butyl (S)-4-brom-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (4,50 g, 9,16 mmol, 1,00 eq) trong MeOH (200 mL) được bổ sung TEA (9,27 g, 91,6 mmol, 12,8 mL, 10,0 eq) và $Pd(dppf)Cl_2$ (670 mg, 916 umol, 0,100 eq) ở 20°C, được khuấy ở 60°C trong 12 h dưới CO (50 psi). TLC (ete dầu hỏa/etyl axetat=0/1) thể hiện phản ứng đã hoàn toàn. Hỗn hợp này được cô đặc và nước (50,0 mL) và EtOAc (50,0 mL) được bổ sung vào dung dịch. Kết tủa màu nâu được lọc ra và được làm khô để tạo ra 14-(tert-butyl) 4-metyl (S)-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6] pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-4,14(8H)-dicarboxylat (3,8 g, thô) dưới dạng chất rắn màu nâu.

Bước 2: Axit (S)-14-(tert-butoxycacbonyl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-4-carboxylic



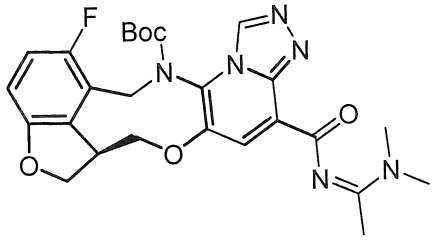
Dung dịch chứa 14-(tert-butyl) 4-metyl (S)-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-4,14(8H)-dicarboxylat (4,10 g, 8,72 mmol, 1,00 eq) trong MeOH (60,0 mL), nước (20,0 mL) và THF (60,0 mL) được bổ sung NaOH (697 mg, 17,4 mmol, 2,00 eq) ở 20°C và được khuấy ở 20°C trong 1 giờ. Hỗn hợp này được cô đặc, nước (50,0 mL) được bổ sung vào dung dịch. Hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc (100 mL*3), pha nước được điều chỉnh đến độ pH=2 với HCl (1 M), và được chiết bằng EtOAc (50,0 mL*3). Tất cả các lớp hữu cơ được kết hợp, được làm khô qua Na_2SO_4, sau đó được cô đặc. Axit (S)-14-(tert-butoxycacbonyl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-4-carboxylic (3,20 g, 7,01 mmol, hiệu suất 80%) thu được dưới dạng chất rắn màu vàng.

Bước 3: tert-butyl (S)-4-carbamoyl-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat



Axit (S)-14-(tert-butoxycacbonyl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-4-carboxylic (2,00 g, 4,39 mmol, 1,00 eq) trong DMF (20,0 mL) được bổ sung DIPEA (2,27 g, 17,6 mmol, 3,06 mL, 4,00 eq), HOBt (1,19 g, 8,78 mmol, 2,00 eq) và EDCI (1,68 g, 8,78 mmol, 2,00 eq) ở 20°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 20°C trong 5 phút. NH_4Cl (470 mg, 8,79 mmol, 2,00 eq) được bổ sung vào hỗn hợp ở 20°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 20°C trong 12 h. LC-MS thể hiện là axit (S)-14-(tert-butoxycacbonyl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-4-carboxylic đã được sử dụng hoàn toàn và một đỉnh chính có khối lượng mong muốn được phát hiện. Hỗn hợp này được kết hợp với mẻ thí điểm (cùng một phản ứng, từ 200 mg axit (S)-14-(tert-butoxycacbonyl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-4-carboxylic) để tiếp tục. Nước (10,0 mL) được bổ sung vào hỗn hợp và được chiết bằng etyl axetat (20,0 mL*5). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô qua Na_2SO_4 khan được lọc, và được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, ete dầu hỏa/etyl axetat=1/0 to 1/1). tert-butyl (S)-4-carbamoyl-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (1,86 g, thô) thu được dưới dạng dầu màu vàng.

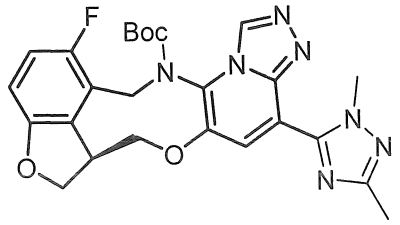
Bước 4: tert-butyl (S,Z)-4-((1-(dimetylamino)etylidene)carbamoyl)-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat



Tert-butyl (S)-4-carbamoyl-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (1,86 g, 4,08 mmol,

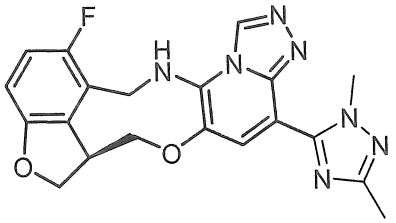
1,00 eq) được bổ sung 1,1-dimetoxy-N,N-dimetyl-etanamin (21,2 g, 159 mmol, 23,3 mL, 39,0 eq) ở 20°C. Sau đó hỗn hợp này được khuấy ở 90°C trong 2 h. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Tert-butyl (S,Z)-4-((1-(dimetylamino)etylidene)carbamoyl)-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo [4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (2,00 g, thô) thu được dưới dạng dầu màu nâu.

Bước 5: tert-butyl (S)-4-(1,3-dimetyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat



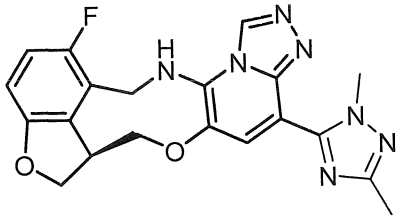
Tert-butyl (S,Z)-4-((1-(dimetylamino)etylidene)carbamoyl)-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (2,00 g, 3,81 mmol, 1,00 eq) trong AcOH (21,0 g, 350 mmol, 20,0 mL, 91,7 eq) được bổ sung metylhydrazin (1,32 g, 11,4 mmol, 1,51 mL, 3,00 eq) ở 20°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 60°C trong 2 h. LC-MS thể hiện là tert-butyl (S,Z)-4-((1-(dimetylamino)etylidene)carbamoyl)-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo [4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat đã được sử dụng hoàn toàn và một đỉnh chính có khối lượng mong muốn được phát hiện. Nước (10,0 mL) được bổ sung vào hỗn hợp mà sau đó được chiết bằng etyl axetat (50,0 mL*4). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô qua Na_2SO_4 khan được lọc, và được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, ete dầu hỏa/etyl axetat=1/0 đến 0/1). tert-butyl (S)-4-(1,3-dimetyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (1,20 g, thô) thu được dưới dạng dầu màu vàng.

Bước 6: (S)-4-(1,3-dimetyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin



Tert-butyl (S)-4-(1,3-dimetyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (1,20 g, 2,36 mmol, 1,00 eq) trong DCM (10,0 mL) được bổ sung TFA (5,10 g, 44,7 mmol, 3,31 mL, 18,9 eq) ở 20°C. Sau đó hỗn hợp này được khuấy ở 20°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC điều chế (các điều kiện axit formic). (S)-4-(1,3-dimetyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro [4,3-fg][1,4]oxazonin (280 mg, 687 umol, hiệu suất 29%, độ tinh khiết N/A) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR DMSO-d_6 400 MHz δ=ppm 9,48 (s, 1H), 7,87 (br t, J=6,3 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 6,96 (dd, J=10,1, 9,0 Hz, 1H), 6,70 (dd, J=8,7, 3,8 Hz, 1H), 4,99-4,88 (m, 1H), 4,88-4,76 (m, 1H), 4,59-4,45 (m, 2H), 4,21 (dd, J=9,5, 3,7 Hz, 1H), 4,10-3,98 (m, 1H), 3,85 (br d, J=10,4 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 2,27 (s, 3H).

Bước 7: (S)-4-(1,3-dimetyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin mesylat

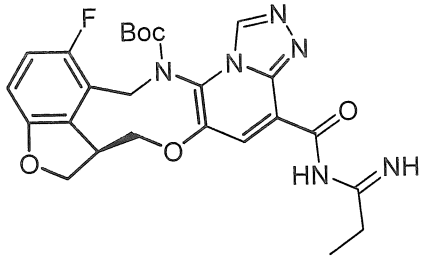


Bazơ tự do (S)-4-(1,3-dimetyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin (257 mg, 631 umol, 1,00 eq) trong MeCN (1,84 mL) được bổ sung từng giọt MsOH (61,2 mg, 637 umol, 45,4 uL, 1,01 eq) trong MeCN (0,276 mL) ở 50°C. Sau đó hỗn hợp này được khuấy ở 50°C trong 1 giờ, sau đó hỗn hợp được làm nguội đến 30°C trong khoảng thời gian 1 giờ, và hỗn hợp này được khuấy ở 30°C trong 2 h. Hỗn hợp này được làm nguội đến 25°C và được cô đặc dưới áp suất giảm để loại bỏ phần lớn MeCN ở 30°C. Nước (10,0 mL) được bổ sung vào hỗn hợp sau đó làm đông khô. (S)-4-(1,3-dimetyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo

[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin (312 mg, 599 umol, hiệu suất 95%, độ tinh khiết 96,7%, muối CH_3SO_3H) thu được dưới dạng tinh thể rắn màu vàng. ^{1}H NMR DMSO-d_6 400 MHz δ=ppm 9,62 (s, 1H), 8,57-8,30 (m, 1H), 7,97 (br s, 1H), 7,00 (t, J=9,5 Hz, 1H), 6,73 (dd, J=8,6, 3,7 Hz, 1H), 5,09-4,78 (m, 2H), 4,56 (br t, J=9,5 Hz, 2H), 4,23 (br dd, J=9,5, 3,7 Hz, 1H), 4,14-4,02 (m, 1H), 3,95 (br s, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,32 (s, 3H). LCMS (ESI+): m/z 408,2 (M+H).

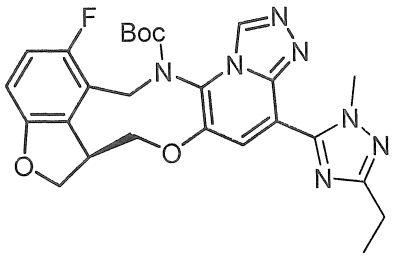
Ví dụ 129: (S)-4-(3-etyl-1-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin

Bước 1: tert-butyl (S)-12-flo-4-((1-iminopropyl)carbamoyl)-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat



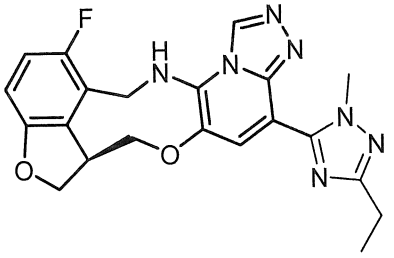
Axit (S)-14-(tert-butoxycacbonyl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4] triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-4-carboxylic (300 mg, 657 umol, 1,00 eq) trong DMF (5,00 mL) được bổ sung DIPEA (340 mg, 2,63 mmol, 458 uL, 4,00 eq), hỗn hợp này được khuấy ở 20°C trong 5 phút. Sau đó EDCI (252 mg, 1,31 mmol, 2,00 eq) và HOBt (178 mg, 1,31 mmol, 2,00 eq) được bổ sung vào hỗn hợp ở 20°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 20°C trong 5 phút sau đó bổ sung propanamidin (143 mg, 1,31 mmol, 2,00 eq, muối HCl) ở 20°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 20°C trong 12 giờ. LC-MS thể hiện là axit (S)-14-(tert-butoxycacbonyl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-4-carboxylic đã được sử dụng hoàn toàn và một đỉnh chính có khối lượng mong muốn được phát hiện. Nguyên liệu thu được được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

Bước 2: tert-butyl (S)-4-(3-etyl-1-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat



Tert-butyl (S)-12-flo-4-((1-iminopropyl)carbamoyl)-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (sản lượng theo lý thuyết 656 umol, 1,00 eq) trong DMF (5,00 mL) được bổ sung AcOH (315 mg, 5,25 mmol, 300 uL, 7,99 eq) và metylhydrazin (113 mg, 981 umol, 129 uL, 1,50 eq) ở 20°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 60°C trong 2 giờ. LC-MS thể hiện là tert-butyl (S)-12-flo-4-((1-iminopropyl)carbamoyl)-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat đã được sử dụng hoàn toàn và một đỉnh chính với khối lượng mong muốn được phát hiện. Nước (5,00 mL) được bổ sung vào hỗn hợp. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng etyl axetat (5,00 mL*5). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô qua Na_2SO_4 khan được lọc, và được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (SiO_2, etyl axetat). tert-Butyl (S)-4-(3-etyl-1-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (120 mg, thô) thu được dưới dạng dầu màu vàng.

Bước 3: (S)-4-(3-etyl-1-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin

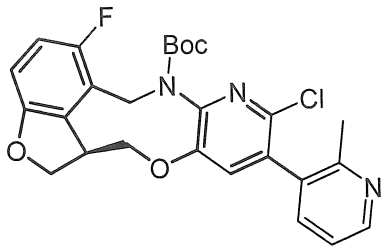


Tert-butyl (S)-4-(3-etyl-1-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (120 mg, 230 umol, 1,00 eq) trong DCM (1,00 mL) được bổ sung TFA (462 mg, 4,05 mmol, 0,300 mL, 17,6 eq) ở 20°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 20°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC điều chế (các điều kiện HCl). (S)-4-(3-etyl-1-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-

12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin (13,7 mg, 29,2 umol, hiệu suất 12%, độ tinh khiết 97,6%, muối HCl) thu được dưới dạng chất rắn màu vàng. ^{1}H NMR CD_3OD 400 MHz δ=ppm 9,54 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 6,92 (dd, J=10,1, 8,8 Hz, 1H), 6,68 (dd, J=8,7, 3,9 Hz, 1H), 5,21 (d, J=14,8 Hz, 1H), 5,01-4,95 (m, 1H), 4,80-4,74 (m, 1H), 4,68-4,58 (m, 1H), 4,31 (dd, J=9,7, 3,4 Hz, 1H), 4,11-4,04 (m, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,99-3,91 (m, 1H), 2,84 (q, J=7,6 Hz, 2H), 1,36 (br t, J=7,5 Hz, 3H). LCMS (ESI+): m/z 422,2 (M+H).

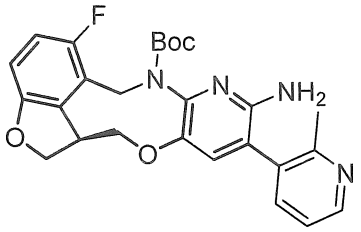
Ví dụ 130: (S)-12-flo-4-(2-metylpyridin-3-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[1′,5′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin

Bước 1: tert-butyl (R)-9-clo-5-flo-10-(2-metylpyridin-3-yl)-13,13a-dihydro-1H-benzofuro[4,3-fg]pyrido[3,2-b][1,4]oxazonin-7(6H)-carboxylat



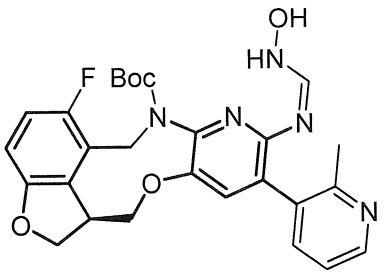
Hai phản ứng song song được thiết lập. Dung dịch chứa tert-butyl (R)-10-brom-9-clo-5-flo-13,13a-dihydro-1H-benzofuro[4,3-fg]pyrido[3,2-b][1,4]oxazonin-7(6H)-carboxylat (ví dụ 16; 500 mg, 1,03 mmol, 1,00 eq) trong dioxan (8,00 mL) và nước (0,800 mL) được bổ sung 2-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin (395 mg, 1,55 mmol, 1,50 eq, HCl), $Pd(dppf)Cl_2$ (75,3 mg, 103 umol, 0,100 eq) và $NaHCO_3$(432 mg, 5,14 mmol, 5,00 eq) ở 20°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 80°C trong 12 h dưới khí quyển nitơ. Các mẻ được kết hợp, hỗn hợp được lọc, dịch lọc được cô đặc. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, ete dầu hỏa/etyl axetat=1/0 đến 0/1). tert-Butyl (R)-9-clo-5-flo-10-(2-metylpyridin-3-yl)-13,13a-dihydro-1H-benzofuro[4,3-fg]pyrido[3,2-b][1,4]oxazonin-7(6H)-carboxylat (720 mg, 1,45 mmol, hiệu suất 70%) thu được dưới dạng chất rắn màu vàng.

Bước 2: tert-butyl (R)-9-amino-5-flo-10-(2-metylpyridin-3-yl)-13,13a-dihydro-1H-benzofuro[4,3-fg]pyrido[3,2-b][1,4]oxazonin-7(6H)-carboxylat



Hỗn hợp của tert-butyl (R)-9-clo-5-flo-10-(2-metylpyridin-3-yl)-13,13a-dihydro-1H-benzofuro[4,3-fg]pyrido[3,2-b][1,4]oxazonin-7(6H)-carboxylat (450 mg, 904 umol, 1,00 eq), NaN_3 (823 mg, 12,7 mmol, 14,0 eq) và natri ascorbat (215 mg, 1,09 mmol, 1,20 eq) trong dioxan (15,0 mL) và nước (3,00 mL) được bổ sung CuI (241 mg, 1,27 mmol, 1,40 eq) và (1S,2S)-N1,N2-dimetylxyclohexan-1,2-diamin (257 mg, 1,81 mmol, 2,00 eq) ở 20°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 110°C trong 16 h dưới khí quyển nitơ. Nước (15,0 mL) được bổ sung vào dung dịch phản ứng, hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat (15,0 mL*3), các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô qua $MgSO_4$ và được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (SiO_2, ete dầu hỏa/etyl axetat=0/1). tert-Butyl (R)-9-amino-5-flo-10-(2-metylpyridin-3-yl)-13,13a-dihydro-1H-benzofuro[4,3-fg]pyrido[3,2-b][1,4]oxazonin-7(6H)-carboxylat (400 mg, 836 umol, hiệu suất 92%) thu được dưới dạng dầu màu vàng.

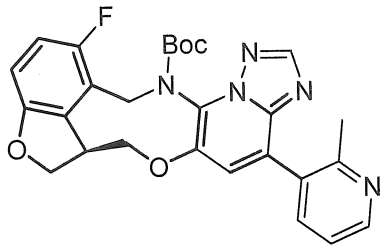
Bước 3: tert-butyl (R,Z)-5-flo-9-(((hydroxyamino)metylen)amino)-10-(2-metylpyridin-3-yl)-13,13a-dihydro-1H-benzofuro[4,3-fg]pyrido[3,2-b][1,4]oxazonin-7(6H)-carboxylat



Dung dịch chứa tert-butyl (R)-9-amino-5-flo-10-(2-metylpyridin-3-yl)-13,13a-dihydro-1H-benzofuro[4,3-fg]pyrido[3,2-b][1,4]oxazonin-7(6H)-carboxylat (400 mg, 836 umol, 1,00 eq) trong *i*-PrOH (6,00 mL) được bổ sung DMF-DMA (249 mg, 2,09 mmol, 278 uL, 2,50 eq) ở 20°C, hỗn hợp này được khuấy ở 90°C trong 5 h dưới khí quyển nitơ. Sau đó $NH_2OH.HCl$ (145 mg, 2,09 mmol, 2,50 eq) được bổ sung vào hỗn hợp ở 20°C, và hỗn hợp này được khuấy ở 50°C trong 12 h. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc và cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (SiO_2, ete dầu hỏa/etyl axetat=0/1). tert-

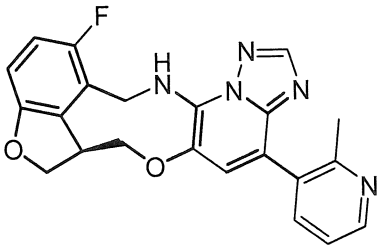
Butyl (R,Z)-5-flo-9-(((hydroxyamino)metylen)amino)-10-(2-metylpyridin-3-yl)-13,13a-dihydro-1H-benzofuro[4,3-fg]pyrido[3,2-b][1,4]oxazonin-7(6H)-carboxylat (390 mg, 748 umol, hiệu suất 89%) thu được dưới dạng dầu màu vàng.

Bước 4: tert-butyl (S)-12-flo-4-(2-metylpyridin-3-yl)-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[1',5':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat



Dung dịch chứa tert-butyl (R,Z)-5-flo-9-(((hydroxyamino)metylen)amino)-10-(2-metylpyridin-3-yl)-13,13a-dihydro-1H-benzofuro[4,3-fg]pyrido[3,2-b][1,4] oxazonin-7(6H)-carboxylat (460 mg, 882 umol, 1,00 eq) trong THF (10,0 mL) được bổ sung TFAA (926 mg, 4,41 mmol, 613 uL, 5,00 eq) ở 0°C, hỗn hợp này được khuấy ở 50°C trong 16 giờ dưới khí quyển nitơ. Nước (10,0 mL) được bổ sung vào dung dịch phản ứng, hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat (10,0 mL*3), các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô qua $MgSO_4$ và được cô đặc dưới áp suất giảm. tert-Butyl (S)-12-flo-4-(2-metylpyridin-3-yl)-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[1',5':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro [4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (1,00 g, thô) thu được dưới dạng dầu màu vàng.

Bước 5: (S)-12-flo-4-(2-metylpyridin-3-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4] triazolo[1',5':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin

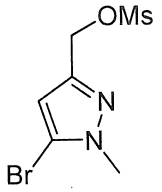


Hai phản ứng song song được thiết lập. Hỗn hợp của tert-butyl (S)-12-flo-4-(2-metylpyridin-3-yl)-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[1',5':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro [4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (500 mg, 993 umol, 1,00 eq) trong HFIP (10,0 mL) được khuấy ở 100°C trong 12 h. Các mẻ được kết hợp và được cô đặc dưới áp suất

giảm. Cặn được hòa tan trong MeOH (5,00 mL). Hỗn hợp này được tinh chế bằng HPLC điều chế axit (cột: Phenomenex luna C18 250*50 mm*10 um; pha động: [nước (0,05% HCl)-ACN]; B%: 10%-40%, 10 phút). Phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc dưới áp suất giảm để loại bỏ phần lớn MeCN ở 30°C và pha nước được làm đông khô. (S)-12-flo-4-(2-metylpyridin-3-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[1′,5′:1,6] pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin (100 mg, 227 umol, hiệu suất 11%, độ tinh khiết 100%, muối HCl) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR CD_3OD 400 MHz δ=ppm 8,81 (dd, J=6,0, 1,5 Hz, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,57 (dd, J=8,2, 1,3 Hz, 1H), 8,02 (dd, J=7,8, 6,1 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 6,94-6,84 (m, 1H), 6,66 (dd, J=8,7, 3,9 Hz, 1H), 5,16 (d, J=14,8 Hz, 1H), 4,97 (br d, J=14,8 Hz, 1H), 4,82-4,76 (m, 1H), 4,61 (t, J=9,4 Hz, 1H), 4,31 (dd, J=9,8, 3,0 Hz, 1H), 4,10-3,88 (m, 2H), 2,66 (s, 3H). LCMS (ESI+): m/z 404,1 (M+H).

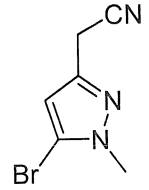
Ví dụ 131: (S)-2-(5-(12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6] pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-4-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-2-metylpropannitril

Bước 1: (5-brom-1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)metyl metansulfonat



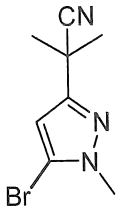
(5-brom-1-metyl-1-pyrazol-3-yl)metanol (1,60 g, 8,38 mmol, 1,00 eq) trong DCM (15,0 mL) được bổ sung TEA (1,70 g, 16,8 mmol, 2,33 mL, 2,00 eq) và MsCl (1,92 g, 16,8 mmol, 1,30 mL, 2,00 eq) ở 0°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 0°C trong 1 giờ. Dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp để điều chỉnh độ pH đến 7,0. Hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc (10,0 mL*4). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (5,00 mL), được làm khô qua Na_2SO_4 khan, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra (5-brom-1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)metyl metansulfonat (2,00 g, thô) dưới dạng dầu màu vàng.

Bước 2: 2-(5-brom-1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)axetonitril



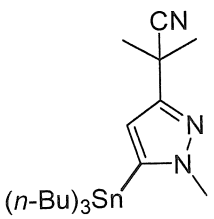
Phản ứng được thiết lập trong 20 mẻ song song. (5-brom-1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)metyl metansulfonat (100 mg, 372 umol, 1,00 eq) trong MeCN (1,00 mL) được bổ sung TMSCN (55,3 mg, 557 umol, 69,7 uL, 1,50 eq) và TBAF (1,00 M, 557 uL, 1,50 eq) ở 25°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 25°C trong 12 h. LC-MS thể hiện là (5-brom-1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)metyl metansulfonat đã được sử dụng hoàn toàn và một đỉnh chính có khối lượng mong muốn được phát hiện. Các mẻ được kết hợp và được cô đặc dưới áp suất giảm. Nước (30,0 mL) được bổ sung vào hỗn hợp. Hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc (50,0 mL*4). Các lớp hữu cơ kết hợp được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, ete dầu hỏa/etyl axetat=1/0 đến 1/1). 2-(5-brom-1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)axetonitril (800 mg, thô) thu được dưới dạng chất rắn màu vàng.

Bước 3:2-(5-brom-1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-2-metylpropannitril



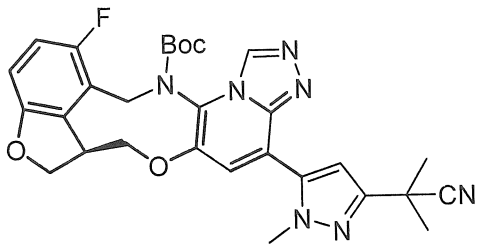
NaH (390 mg, 9,75 mmol, độ tinh khiết 60%, 3,00 eq) được bổ sung THF (4,00 mL) ở 25°C. Hỗn hợp này được khử khí và được sục bằng khí nitơ 3 lần, hỗn hợp này được khuấy ở 0°C trong 10 phút. Sau đó 2-(5-brom-1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)axetonitril (650 mg, 3,25 mmol, 1,00 eq) trong THF (1,00 mL) được bổ sung vào hỗn hợp ở 0°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 0°C trong 0,5 giờ dưới khí quyển nitơ. MeI (1,84 g, 13,0 mmol, 809 uL, 4,00 eq) được bổ sung ở 0°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 0°C trong 1 giờ dưới khí quyển nitơ. Nước (5,00 mL) được bổ sung vào hỗn hợp. Hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc (20,0 mL*3). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô qua Na_2SO_4 khan được lọc, và được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (SiO_2, PE:EtOAc=2:1). 2-(5-brom-1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-2-metylpropannitril (550 mg, thô) thu được dưới dạng dầu màu vàng.

Bước 4: 2-metyl-2-(1-metyl-5-(tributylstannyl)-1H-pyrazol-3-yl)propannitril



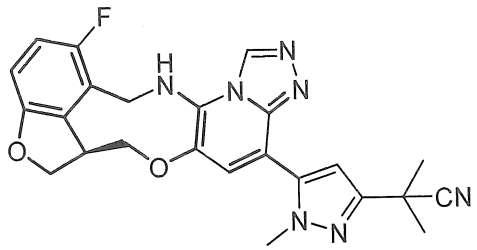
2-(5-brom-1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-2-metylpropannitril (220 mg, 965 umol, 1,00 eq) trong THF (3,00 mL) được bổ sung *i*-PrMgCl-LiCl (1,30 M, 1,48 mL, 2,00 eq) ở -78°C dưới N_2. Sau đó hỗn hợp này được khuấy ở 0°C trong 0,5 giờ dưới N_2. Sau đó tributyl(clo)stannane (628 mg, 1,93 mmol, 519 uL, 2,00 eq) được bổ sung vào hỗn hợp ở 0°C dưới N_2. Hỗn hợp này được khuấy ở 0°C trong 1 giờ dưới N_2. Nước (5,00 mL) được bổ sung vào hỗn hợp. Sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat (10,0 mL*3), các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô qua Na_2SO_4 khan, được lọc và dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. 2-metyl-2-(1-metyl-5-(tributylstannyl)-1H-pyrazol-3-yl)propannitril (450 mg, thô) thu được dưới dạng dầu màu vàng.

Bước 5: tert-butyl(S)-4-(3-(2-xyanopropan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat



2-metyl-2-(1-metyl-5-(tributylstannyl)-1H-pyrazol-3-yl)propannitril (268 mg, 611 umol, 1,50 eq) và tert-butyl (S)-4-brom-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (200 mg, 407 umol, 1,00 eq) trong dioxan (3,00 mL) được bổ sung $Pd(PPh_3)_4$ (47,0 mg, 40,7 umol, 0,100 eq), LiCl (34,5 mg, 814 umol, 16,7 uL, 2,00 eq) và CuI (31,0 mg, 163 umol, 0,400 eq) ở 25°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 80°C trong 12 giờ dưới N_2. Hỗn hợp này được lọc và dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (SiO_2, ete dầu hỏa/etyl axetat=0/1). tert-Butyl (S)-4-(3-(2-xyanopropan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (200 mg, thô) thu được dưới dạng dầu màu vàng.

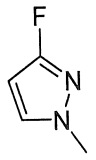
Bước 6: (S)-2-(5-(12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-4-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-2-metylpropannitril



Tert-butyl (S)-4-(3-(2-xyanopropan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (180 mg, 322 umol, 1,00 eq) được bổ sung HFIP (2,00 mL) ở 25°C, hỗn hợp này được khuấy ở 100°C trong 12 h. Hỗn hợp này được kết hợp với mẻ khác từ 20 mg tert-butyl (S)-4-(3-(2-xyanopropan-2-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat. Hỗn hợp này được cô đặc dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC điều chế (các điều kiện axit formic). (S)-2-(5-(12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-4-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-2-metylpropannitril (74,3 mg, 143 umol, độ tinh khiết 97,5%, muối format) thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. ^{1}H NMR DMSO-*d*$_6$ 400 MHz δ=ppm 9,45 (s, 1H), 7,70 (br t, J=6,2 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 6,96 (t, J=9,5 Hz, 1H), 6,70 (dd, J=8,6, 3,7 Hz, 1H), 6,64 (s, 1H), 4,97-4,87 (m, 1H), 4,85-4,74 (m, 1H), 4,60-4,45 (m, 2H), 4,20 (dd, J=9,6, 3,4 Hz, 1H), 4,10-3,96 (m, 1H), 3,94-3,84 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 1,68 (s, 6H). LCMS (ESI+): m/z 460,1 (M+H).

Ví dụ 132: (S)-12-flo-4-(3-flo-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin

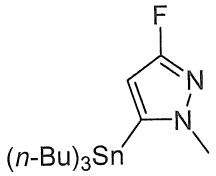
Bước 1: 3-flo-1-metyl-1H-pyrazol



NaH (488 mg, 12,2 mmol, độ tinh khiết 60%, 3,00 eq) trong THF (1,00 mL) được bổ sung 3-flo-1H-pyrazol (350 mg, 4,07 mmol, 1,00 eq) ở 0°C dưới khí quyển nitơ. Hỗn hợp này được khuấy ở 0°C trong 0,5 giờ dưới N_2. Me (2,31 g, 16,3 mmol, 1,01 mL, 4,00 eq) trong THF (2,00 mL) được bổ sung vào hỗn hợp ở 0°C, và hỗn hợp này được khuấy ở 0°C trong 1 giờ dưới khí quyển nitơ. Nước (5,00 mL) được bổ sung vào hỗn hợp, hỗn

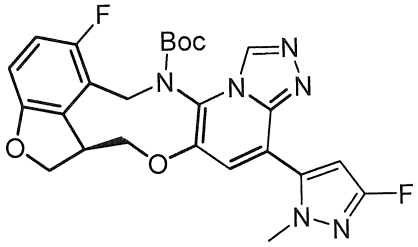
hợp được chiết bằng EtOAc (5,00 mL*3). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô qua Na_2SO_4 khan, được lọc và dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. 3-Flo-1-metyl-1H-pyrazol (300 mg, thô) thu được dưới dạng dầu màu vàng. ^1H NMR $CDCl_3$ 400 MHz δ=ppm 7,15 (t, J=2,2 Hz, 1H), 5,74 (dd, J=6,0, 2,4 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H).

Bước 2: 3-flo-1-metyl-5-(tributylstannyl)-1H-pyrazol



3-flo-1-metyl-1H-pyrazol (450 mg, 4,50 mmol, 1,00 eq) trong THF (1,00 mL) được bổ sung *n*-BuLi (2,50 M, 3,60 mL, 2,00 eq) ở -78°C dưới N_2. Hỗn hợp này được khuấy ở -78°C trong 30 phút. Tributyl(clo)stannane (2,93 g, 8,99 mmol, 2,42 mL, 2,00 eq) được bổ sung vào hỗn hợp ở -78°C dưới N_2. Hỗn hợp này được khuấy ở -78°C trong 1 giờ dưới N_2. Hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat (5,00 mL*3), các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô qua Na_2SO_4 khan, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (SiO_2, ete dầu hỏa:etyl axetat=10:1). 3-flo-1-metyl-5-(tributylstannyl)-1H-pyrazol (350 mg, 899 umol, hiệu suất 20%) thu được dưới dạng dầu không màu.

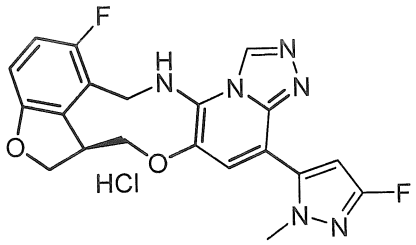
Bước 3: tert-butyl (S)-12-flo-4-(3-flo-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat



3-Flo-1-metyl-5-(tributylstannyl)-1H-pyrazol (178 mg, 458 umol, 1,50 eq) và tert-butyl (S)-4-brom-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (150 mg, 305 umol, 1,00 eq) trong dioxan (1,00 mL) được bổ sung $Pd(PPh_3)_4$ (35,3 mg, 30,5 umol, 0,100 eq), LiCl (25,9 mg, 611 umol, 12,5 uL, 2,00 eq) và CuI (23,3 mg, 122 umol, 0,400 eq) ở 25°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 100°C trong 12 h dưới N_2. Hỗn hợp này được lọc và dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (SiO_2, ete dầu

hỏa/etyl axetat=1/2). tert-Butyl (S)-12-flo-4-(3-flo-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (120 mg, thô) thu được dưới dạng dầu màu vàng.

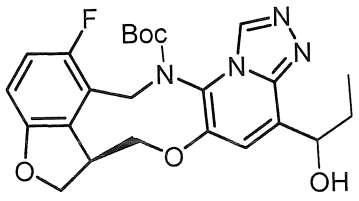
Bước 4: (S)-12-flo-4-(3-flo-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin



Tert-butyl (S)-12-flo-4-(3-flo-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (120 mg, 235 umol, 1,00 eq) được bổ sung HFIP (2,00 mL) ở 25°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 100°C trong 3 h. Hỗn hợp này được cô đặc dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC điều chế (các điều kiện HCl). (S)-12-flo-4-(3-flo-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido [3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin (39,6 mg, 88,62 umol, hiệu suất 37%, độ tinh khiết 100%, muối HCl) thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. ^{1}H NMR CD_3OD 400 MHz δ=ppm 9,44 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 6,90 (dd, J=10,0, 8,9 Hz, 1H), 6,67 (dd, J=8,6, 3,7 Hz, 1H), 6,12 (d, J=5,7 Hz, 1H), 5,16 (d, J=14,8 Hz, 1H), 4,94 (s, 1H), 4,76-4,67 (m, 1H), 4,60 (t, J=9,4 Hz, 1H), 4,30 (dd, J=9,6, 3,2 Hz, 1H), 4,09-3,98 (m, 1H), 3,93-3,84 (m, 1H), 3,66 (s, 3H). LCMS (ESI+): m/z 411,0 (M+H).

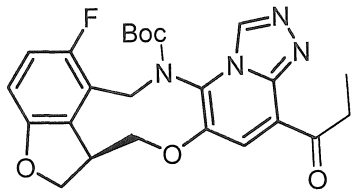
Ví dụ 133: (S)-12-flo-4-(1,2,4-trimetyl-1H-imidazol-5-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin

Bước 1: tert-butyl (7aS)-12-flo-4-(1-hydroxypropyl)-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat



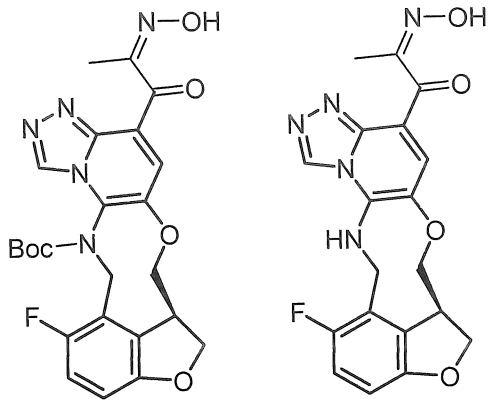
Phản ứng được thiết lập trong hai mẻ song song. Dung dịch đã khuấy chứa tert-butyl (S)-4-brom-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b] benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (500 mg, 1,02 mmol, 1,00 eq) trong THF (7,00 mL) được bổ sung *i*-PrMgCl-LiCl (1,30 M, 1,57 mL, 2,00 eq) ở -78°C. dưới nitơ, và hỗn hợp này được khuấy ở 0°C trong 0,5 giờ. Hỗn hợp được bổ sung propanal (236 mg, 4,07 mmol, 296 uL, 4,00 eq) ở -78°C dưới N_2. Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở 25°C trong 12 h. Các mẻ được kết hợp. Hỗn hợp tạo thành được bổ sung nước (20,0 mL) và được chiết bằng EtOAc (10,0 mL*3). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô qua Na_2SO_4 và được cô đặc dưới áp suất giảm. Hỗn hợp này được tinh chế bằng MPLC (SiO_2, PE/EtOAc=10/1 đến 1/2). tert-Butyl (7aS)-12-flo-4-(1-hydroxypropyl)-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (1,20 g, thô) thu được dưới dạng chất rắn màu nâu.

Bước 2: tert-butyl (S)-12-flo-4-propionyl-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo [4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat



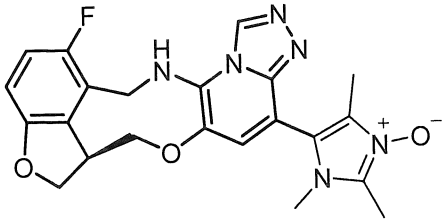
Dung dịch đã khuấy chứa tert-butyl (7aS)-12-flo-4-(1-hydroxypropyl)-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (1,20 g, 2,55 mmol, 1,00 eq) trong DCM (30,0 mL) được bổ sung DMP (2,16 g, 5,10 mmol, 1,58 mL, 2,00 eq) ở 25°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 25°C trong 12 h. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với nước (30,0 mL) và được chiết bằng EtOAc (30,0 mL*3). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô qua $MgSO_4$, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (SiO_2, PE/EtOAc=1/2). tert-butyl (S)-12-flo-4-propionyl-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (240 mg, thô) thu được dưới dạng chất rắn màu vàng.

Bước 3: tert-butyl (S,Z)-12-flo-4-(2-(hydroxyimino)propanoyl)-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat và (S,Z)-1-(12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6] pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-4-yl)-2-(hydroxyimino)propan-1-on



Dung dịch chứa tert-butyl (S)-12-flo-4-propionyl-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (240 mg, 512 umol, 1,00 eq) trong DCM (3,00 mL) được bổ sung TMSCl (55,7 mg, 512 umol, 65,0 uL, 1,00 eq) ở -20°C. Dung dịch đã được làm lạnh được bổ sung từng giọt isoamyl nitrit (60,0 mg, 512 umol, 68,9 uL, 1,00 eq). Hỗn hợp này được khuấy ở 25°C trong 12 h. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (SiO_2, EtOAc/MeOH=20/1). tert-Butyl (S,Z)-12-flo-4-(2-(hydroxyimino)propanoyl)-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (30,0 mg, thô) thu được dưới dạng chất rắn màu vàng. (S,Z)-1-(12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-4-yl)-2-(hydroxyimino)propan-1-on (50,0 mg, thô) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng.

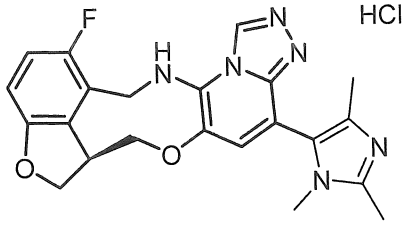
Bước 4: (S)-5-(12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido [3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-4-yl)-1,2,4-trimetyl-1H-imidazol 3-oxit



Dung dịch đã khuấy chứa (S,Z)-1-(12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-4-yl)-2-(hydroxyimino)propan-1-on (50,0 mg, 126 umol, 1,00 eq) trong AcOH (2,00 mL) được bổ sung MeCHO (5,54 mg, 126 umol, 7,06 uL, 1,00 eq) và $MeNH_2$ (9,77 mg, 126 umol, 30,2 uL, dung dịch nước 40%, 1,00 eq) ở 25°C. Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở 100°C trong 12 h. Hỗn hợp này được cô đặc dưới áp suất giảm. (S)-5-(12-flo-7a,8,13,14-

tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-4-yl)-1,2,4-trimetyl-1H-imidazol 3-oxit (55,0 mg, thô) thu được dưới dạng chất lỏng màu vàng, được sử dụng trực tiếp cho bước tiếp theo.

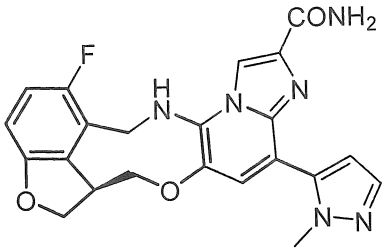
Bước 5: (S)-12-flo-4-(1,2,4-trimetyl-1H-imidazol-5-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin



Dung dịch đã khuấy chứa (S)-5-(12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-4-yl)-1,2,4-trimetyl-1H-imidazol 3-oxit (55,0 mg, 126 umol, 1,00 eq) trong MeOH (10,0 mL) được bổ sung Raney-Ni (30,0 mg) ở 25°C dưới N_2. Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở 50°C trong 12 h dưới H_2 (15 psi). Hỗn hợp này được cô đặc dưới áp suất giảm. Hỗn hợp này được tinh chế bằng HPLC điều chế axit (các điều kiện HCl) để tạo ra sản phẩm thô. Sản phẩm thô được tinh chế lại bằng HPLC điều chế axit (HCl). (S)-12-flo-4-(1,2,4-trimetyl-1H-imidazol-5-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6] pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin (2,00 mg, 4,26 umol, hiệu suất 3%, độ tinh khiết 97,4%, muối HCl) thu được dưới dạng chất rắn màu vàng. ^{1}H NMR CD_3OD 400 MHz δ=ppm 9,53 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 6,93 (t, J=9,4 Hz, 1H), 6,69 (dd, J=8,6, 3,9 Hz, 1H), 5,22 (br d, J=14,7 Hz, 1H), 4,96 (br d, J=14,9 Hz, 1H), 4,84-4,69 (m, 1H), 4,68-4,59 (m, 1H), 4,31 (dd, J=9,6, 3,1 Hz, 1H), 4,14-4,00 (m, 1H), 3,95-3,84 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 2,69 (s, 3H), 2,20 (br s, 3H).

^{1}H NMR DMSO-d_6 400 MHz δ=ppm 14,47 (br s, 1H), 9,63 (s, 1H), 8,21 (br d, J=6,2 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,04-6,94 (m, 1H), 6,71 (dd, J=8,7, 3,9 Hz, 1H), 5,01-4,92 (m, 1H), 4,88-4,78 (m, 1H), 4,59-4,51 (m, 1H), 4,49-4,42 (m, 1H), 4,20 (dd, J=9,6, 3,6 Hz, 1H), 4,12-4,01 (m, 1H), 3,86 (br t, J=11,1 Hz, 1H), 3,50 (br s, 3H), 2,63 (s, 3H), 2,16 (s, 3H). LCMS (ESI+): m/z 421,2 (M+H).

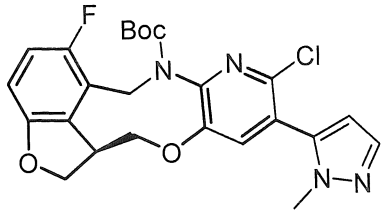
Ví dụ 134: (S)-5-flo-12-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-6,7,15,15a-tetrahydro-1H-benzofuro[4,3-fg]imidazo[1′,2′:1,6]pyrido[3,2-b][1,4]oxazonin-10-carboxamit



Dung dịch chứa axit (S)-5-flo-12-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-6,7,15,15a-tetrahydro-1H-benzofuro[4,3-fg]imidazo[1′,2′:1,6]pyrido[3,2-b][1,4]oxazonin-10-carboxylic (55,0 mg, 126 umol, 1,00 eq) trong DMF (3,00 mL) được bổ sung NH_4Cl (20,3 mg, 379 umol, 3,00 eq), DIPEA (147 mg, 1,14 mmol, 198 uL, 9,00 eq) và HATU (72,1 mg, 190 umol, 1,50 eq) ở 20°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 20°C trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc và dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế (cột: Welch Xtimate C18 150*25 mm*5 um; pha động: [nước (0,04% HCl)-ACN]; B%: 40%-60%, 10 phút). Phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc dưới áp suất giảm để loại bỏ phần lớn MeCN ở 30°C và pha nước được làm đông khô. (S)-5-flo-12-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-6,7,15,15a-tetrahydro-1H-benzofuro[4,3-fg]imidazo[1′,2′:1,6]pyrido[3,2-b][1,4]oxazonin-10-carboxamit (8,70 mg, 18,4 umol, hiệu suất 14%, độ tinh khiết 99,3%, muối HCl) thu được dưới dạng chất rắn màu vàng. ^1H NMR CD_3OD 400 MHz δ=ppm 8,58 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,63 (d, J=2,1 Hz, 1H), 6,80 (dd, J=10,1, 8,9 Hz, 1H), 6,57 (dd, J=8,7, 3,9 Hz, 1H), 6,49 (d, J=2,1 Hz, 1H), 5,08 (d, J=14,7 Hz, 1H), 4,86 (br d, J=14,8 Hz, 1H), 4,66-4,58 (m, 1H), 4,50 (t, J=9,4 Hz, 1H), 4,19 (dd, J=9,7, 3,2 Hz, 1H), 4,02-3,90 (m, 1H), 3,88-3,76 (m, 1H), 3,69 (s, 3H). LCMS (ESI+): m/z 435,1 (M+H).

Ví dụ 135: Axit (S)-5-flo-12-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-6,7,15,15a-tetrahydro-1H-benzofuro[4,3-fg]imidazo[1′,2′:1,6]pyrido[3,2-b][1,4]oxazonin-10-carboxylic

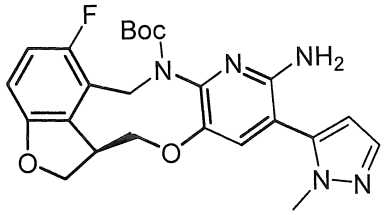
Bước 1: tert-butyl (R)-9-clo-5-flo-10-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-13,13a-dihydro-1H-benzofuro[4,3-fg]pyrido[3,2-b][1,4]oxazonin-7(6H)-carboxylat



Dung dịch chứa tert-butyl (R)-10-brom-9-clo-5-flo-13,13a-dihydro-1H-benzofuro[4,3-fg]pyrido[3,2-b][1,4]oxazonin-7(6H)-carboxylat (2,00 g, 4,12 mmol,

1,00 eq) trong dioxan (20,0 mL) và nước (2,00 mL) được bổ sung axit (2-metylpyrazol-3-yl)boronic (780 mg 6,19 mmol, 1,50 eq), Cs_2CO_3 (4,02 g, 12,4 mmol, 3,00 eq) và $Pd(dppf)Cl_2$ (302 mg 413 umol, 0,100 eq) ở 20°C dưới khí quyển nitơ. Hỗn hợp này được khuấy ở 90°C trong 12 h dưới khí quyển nitơ. LC-MS thể hiện là tert-butyl (R)-10-brom-9-clo-5-flo-13,13a-dihydro-1H-benzofuro[4,3-fg]pyrido[3,2-b][1,4]oxazonin-7(6H)-carboxylat vẫn còn và một đỉnh có khối lượng mong muốn được phát hiện. $Pd(dppf)Cl_2$ (302 mg, 413 umol, 0,100 eq) và Cs_2CO_3 (2,68 g, 8,24 mmol, 2,00 eq) được bổ sung vào hỗn hợp ở 20°C dưới khí quyển nitơ. Hỗn hợp này được khuấy ở 90°C trong 18 h dưới khí quyển nitơ. LC-MS thể hiện là tert-butyl (R)-10-brom-9-clo-5-flo-13,13a-dihydro-1H-benzofuro[4,3-fg]pyrido[3,2-b][1,4]oxazonin-7(6H)-carboxylat đã được sử dụng hoàn toàn và một đỉnh chính với khối lượng mong muốn được phát hiện. Nước (15,0 mL) và etyl axetat (15,0 mL) được bổ sung vào hỗn hợp này và được lọc, và dịch lọc được chiết bằng etyl axetat (10,0 mL*3). Các lớp hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước muối (20,0 mL), được làm khô qua Na_2SO_4, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, ete dầu hỏa/etyl axetat=1/0 đến 1/1). tert-Butyl (R)-9-clo-5-flo-10-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-13,13a-dihydro-1H-benzofuro[4,3-fg]pyrido[3,2-b][1,4]oxazonin-7(6H)-carboxylat (1,00 g, 2,05 mmol, hiệu suất 49%) thu được dưới dạng dầu màu vàng.

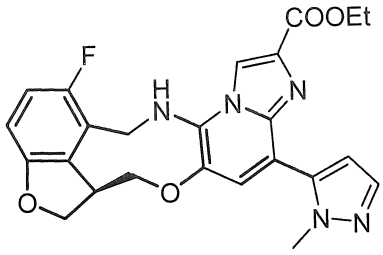
Bước 2: tert-butyl (R)-9-amino-5-flo-10-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-13,13a-dihydro-1H-benzofuro[4,3-fg]pyrido[3,2-b][1,4]oxazonin-7(6H)-carboxylat



Dung dịch chứa tert-butyl (R)-9-clo-5-flo-10-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-13,13a-dihydro-1H-benzofuro[4,3-fg]pyrido[3,2-b][1,4]oxazonin-7(6H)-carboxylat (950 mg, 1,95 mmol, 1,00 eq), NaN_3 (2,66 g, 41,0 mmol, 21,0 eq), natri ascorbat (696 mg, 3,51 mmol, 1,80 eq) trong dioxan (12,0 mL) và nước (4,00 mL) được bổ sung CuI (780 mg, 4,09 mmol, 2,10 eq) và (1S,2S)-N1,N2-dimetylxyclohexan-1,2-diamin (832 mg, 5,85 mmol, 3,00 eq) ở 20°C dưới khí quyển nitơ. Hỗn hợp này được khuấy ở 110°C trong 12 h dưới khí quyển nitơ. LC-MS chỉ ra sự chuyển hóa không hoàn toàn. NaN_3 (1,01 g, 15,6 mmol, 8,00 eq), natri ascorbat (387 mg, 1,95 mmol, 1,00 eq), CuI (372 mg, 1,95

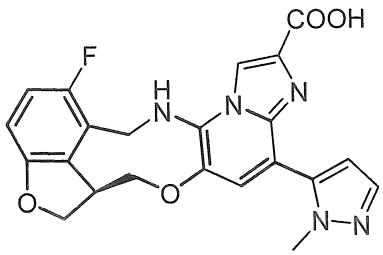
mmol, 1,00 eq) và (1S,2S)-N1,N_2-dimetylxyclohexan-1,2-diamin (278 mg, 1,95 mmol, 1,00 eq) trong dioxan (18,0 mL) và nước (6,00 mL) được bổ sung vào hỗn hợp ở 20°C dưới khí quyển nitơ. Hỗn hợp này được khuấy ở 110°C trong 18 h dưới khí quyển nitơ. Dung dịch nước bão hòa $NaHCO_3$(20,0 mL) được bổ sung vào hỗn hợp để điều chỉnh độ pH đến ~10, hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat (20,0 mL*3), các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô qua Na_2SO_4, được lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. NaClO (20,0 mL, 14%) được bổ sung từng giọt vào pha nước để dập tắt NaN_3 kèm theo khuấy, và NaOH (2 M) được bổ sung vào hỗn hợp để điều chỉnh đến pH=10. Hỗn hợp này được để yên qua đêm. Cặn từ pha hữu cơ được làm bay hơi được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, ete dầu hỏa/etyl axetat=1/0 đến 0/1). tert-Butyl (R)-9-amino-5-flo-10-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-13,13a-dihydro-1H-benzofuro[4,3-fg]pyrido[3,2-b][1,4]oxazonin-7(6H)-carboxylat (740 mg, 1,58 mmol, hiệu suất 81%) thu được dưới dạng dầu màu nâu.

Bước 3: etyl (S)-5-flo-12-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-6,7,15,15a-tetrahydro-1H-benzofuro[4,3-fg]imidazo[1',2':1,6]pyrido[3,2-b][1,4]oxazonin-10-carboxylat



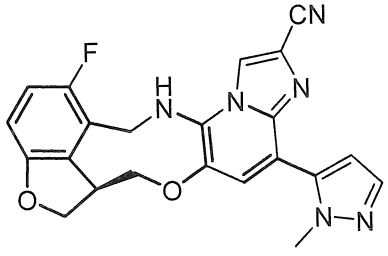
Dung dịch chứa tert-butyl (R)-9-amino-5-flo-10-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-13,13a-dihydro-1H-benzofuro[4,3-fg]pyrido[3,2-b][1,4]oxazonin-7(6H)-carboxylat (740 mg, 1,58 mmol, 1,00 eq) trong AcOH (10,0 mL) được bổ sung etyl 3-brom-2-oxo-propanoat (772 mg, 3,96 mmol, 495 uL, 2,50 eq) ở 20°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 120°C trong 6 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc, etyl axetat (5,00 mL) và nước (2,00 mL) được bổ sung vào hỗn hợp, sau đó là dung dịch bão hòa $NaHCO_3$ (20,0 mL) để điều chỉnh độ pH đến 9. Hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat (10,0 mL*3), các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô qua Na_2SO_4, được lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (SiO_2, etyl axetat/MeOH=20/1). Etyl (S)-5-flo-12-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-6,7,15,15a-tetrahydro-1H-benzofuro[4,3-fg]imidazo[1',2':1,6] pyrido[3,2-b][1,4]oxazonin-10-carboxylat (220 mg, 475 umol, hiệu suất 30%) thu được dưới dạng chất rắn màu hồng.

Bước 4: Axit (S)-5-flo-2-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-6,7,15,15a-tetrahydro-1H-benzofuro[4,3-fg]imidazo[1',2':1,6]pyrido[3,2-b][1,4]oxazonin-10-carboxylic



Dung dịch chứa etyl (S)-5-flo-12-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-6,7,15,15a-tetrahydro-1H-benzofuro[4,3-fg]imidazo[1′,2′:1,6]pyrido[3,2-b][1,4]oxazonin-10-carboxylat (220 mg, 475 umol, 1,00 eq) trong MeOH (8,00 mL) và nước (8,00 mL) được bổ sung NaOH (57,0 mg, 1,42 mmol, 3,00 eq) ở 20°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 20°C trong 5 h. 1 M HCl (5,00 mL) được bổ sung từng giọt vào hỗn hợp phản ứng để điều chỉnh độ pH đến 3-4. Hỗn hợp này được cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra 470 mg sản phẩm thô. 20,0 mg sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC điều chế (cột: Welch Xtimate C18 150*25 mm*5 um; pha động: [nước (0,04% HCl)-ACN]; B%: 25%-55%, 10 phút). Phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc dưới áp suất giảm để loại bỏ phần lớn MeCN ở 30°C và pha nước được làm đông khô để tạo ra axit (S)-5-flo-12-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-6,7,15,15a-tetrahydro-1H-benzofuro[4,3-fg]imidazo[1′,2′:1,6]pyrido[3,2-b][1,4]oxazonin-10-carboxylic (12,0 mg, 25,4 umol, độ tinh khiết 99,8%, HCl) dưới dạng gôm màu vàng. Mẻ còn lại của sản phẩm thô được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo. ^{1}H NMR CD_3OD 400 MHz δ=ppm 8,95 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,78 (d, J=2,0 Hz, 1H), 6,92 (dd, J=10,1, 8,8 Hz, 1H), 6,68 (dd, J=8,7, 3,9 Hz, 1H), 6,61 (d, J=2,0 Hz, 1H), 5,20 (d, J=14,5 Hz, 1H), 4,98 (br s, 1H), 4,78 (br d, J=6,1 Hz, 1H), 4,63 (t, J=9,4 Hz, 1H), 4,33 (dd, J=9,7, 2,9 Hz, 1H), 4,12-4,02 (m, 1H), 3,97-3,88 (m, 1H), 3,79 (s, 3H). LCMS (ESI+): m/z 436,1 (M+H).

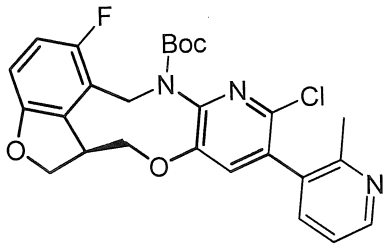
Ví dụ 136: (S)-5-flo-12-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-6,7,15,15a-tetrahydro-1H-benzofuro[4,3-fg]imidazo[1′,2′:1,6]pyrido[3,2-b][1,4]oxazonin-10-carbonitril



Dung dịch chứa (S)-5-flo-12-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-6,7,15,15a-tetrahydro-1H-benzofuro[4,3-fg]imidazo[1′,2′:1,6]pyrido[3,2-b][1,4]oxazonin-10-carboxamit (180 mg, 414 umol, 1,00 eq) và DIPEA (161 mg, 1,24 mmol, 217 uL, 3,00 eq) trong DCM (5,00 mL) được bổ sung TFAA (174 mg, 829 umol, 115 uL, 2,00 eq) ở 0°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 0°C trong 1 giờ dưới khí quyển nitơ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc. MeOH (2,00 mL) được bổ sung vào hỗn hợp và Na_2CO_3 (8,00 mg) được bổ sung vào hỗn hợp để điều chỉnh độ pH đến 8. LC-MS thể hiện là chất trung gian đã được sử dụng hoàn toàn và một đỉnh có khối lượng mong muốn được phát hiện. Cặn được hòa tan trong MeOH (3,00 mL). Huyền phù được lọc, dịch lọc được cô đặc và được tinh chế bằng HPLC điều chế (cột: Phenomenex Luna C18 200*40 mm*10 um; pha động: [nước (0,2% FA)-ACN]; B%: 30%-60%, 8 phút). Phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc dưới áp suất giảm để loại bỏ phần lớn MeCN ở 30°C và pha nước được làm đông khô. (S)-5-flo-12-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-6,7,15,15a-tetrahydro-1H-benzofuro[4,3-fg]imidazo[1′,2′:1,6]pyrido[3,2-b][1,4]oxazonin-10-carboxamit (13,1 mg, 28,16 umol, hiệu suất 6%, độ tinh khiết 99,4%, muối format) thu được dưới dạng chất rắn màu vàng. ^{1}H NMR DMSO-*d6* 400 MHz δ=ppm 8,88 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,48 (d, J=1,6 Hz, 1H), 6,97 (t, J=9,5 Hz, 1H), 6,70 (dd, J=8,6, 3,7 Hz, 1H), 6,48 (d, J=1,7 Hz, 1H), 4,99-4,90 (m, 1H), 4,85-4,76 (m, 1H), 4,59-4,49 (m, 2H), 4,22 (dd, J=9,7, 3,2 Hz, 1H), 4,04 (br s, 1H), 3,95-3,84 (m, 1H), 3,76 (s, 3H). LCMS (ESI+): m/z 417,1 (M+H).

Ví dụ 137: axit (S)-5-flo-12-(2-metylpyridin-3-yl)-6,7,15,15a-tetrahydro-1H-benzofuro[4,3-fg]imidazo[1′,2′:1,6]pyrido[3,2-b][1,4]oxazonin-10-carboxylic

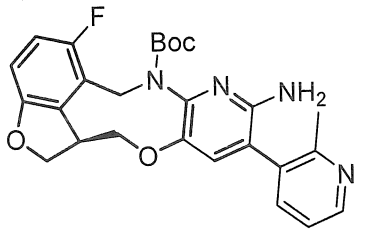
Bước 1: tert-butyl (R)-9-clo-5-flo-10-(2-metylpyridin-3-yl)-13,13a-dihydro-1H-benzofuro[4,3-fg]pyrido[3,2-b][1,4]oxazonin-7(6H)-carboxylat



Dung dịch chứa tert-butyl (R)-10-brom-9-clo-5-flo-13,13a-dihydro-1H-benzofuro[4,3-fg]pyrido[3,2-b][1,4]oxazonin-7(6H)-carboxylat (1,00 g, 2,06 mmol, 1,00 eq) trong dioxan (10,0 mL) và nước (1,00 mL) được bổ sung 2-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin (586 mg, 2,68 mmol, 1,30 eq),

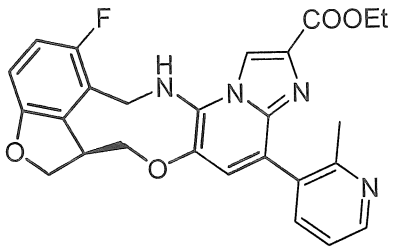
$Pd(dppf)Cl_2$ (151 mg, 206 umol, 0,100 eq) và $NaHCO_3$(865 mg, 10,3 mmol, 400 uL, 5,00 eq) ở 20°C dưới khí quyển nitơ, và hỗn hợp này được khuấy ở 80°C trong 12 h dưới khí quyển nitơ. Nước (15,0 mL) được bổ sung vào dung dịch phản ứng, hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat (15,0 mL*3), các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô qua $MgSO_4$, và được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, ete dầu hỏa/etyl axetat=1/0 đến 0/1). tert-Butyl (R)-9-clo-5-flo-10-(2-metylpyridin-3-yl)-13,13a-dihydro-1H-benzofuro[4,3-fg]pyrido[3,2-b][1,4]oxazonin-7(6H)-carboxylat (830 mg, 1,67 mmol, hiệu suất 81%) thu được dưới dạng dầu màu vàng.

Bước 2: tert-butyl (R)-9-amino-5-flo-10-(2-metylpyridin-3-yl)-13,13a-dihydro-1H-benzofuro[4,3-fg]pyrido[3,2-b][1,4]oxazonin-7(6H)-carboxylat



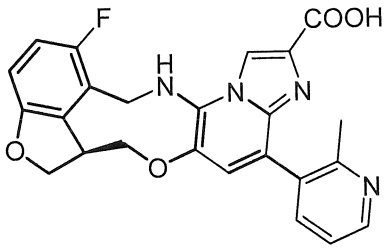
Hỗn hợp của tert-butyl (R)-9-clo-5-flo-10-(2-metylpyridin-3-yl)-13,13a-dihydro-1H-benzofuro[4,3-fg]pyrido[3,2-b][1,4]oxazonin-7(6H)-carboxylat (415 mg, 833 umol, 1,00 eq), NaN_3 (759 mg, 11,7 mmol, 14,0 eq) và natri ascorbat (198 mg, 1,00 mmol, 1,20 eq) trong dioxan (6,00 mL) và nước (1,20 mL) được bổ sung CuI (222 mg, 1,17 mmol, 1,40 eq) và (1S,2S)-N1,N_2-dimetylxyclohexan-1,2-diamin (237 mg, 1,67 mmol, 2,00 eq) ở 20°C, sau đó hỗn hợp này được khuấy ở 110°C trong 12 h dưới khí quyển nitơ. Dung dịch bão hòa $NaHCO_3$(25,0 mL) được bổ sung vào hỗn hợp để điều chỉnh độ pH đến ~9, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat (10,0 mL*3), các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô qua $MgSO_4$ và được cô đặc dưới áp suất giảm. NaClO (20 mL, 14%) được bổ sung từng giọt vào pha nước để dập tắt NaN_3 trong khi khuấy, và hỗn hợp được để yên qua đêm. Cặn hữu cơ được tinh chế bằng TLC điều chế (SiO_2, ete dầu hỏa/etyl axetat=0/1). tert-Butyl (R)-9-amino-5-flo-10-(2-metylpyridin-3-yl)-13,13a-dihydro-1H-benzofuro[4,3-fg]pyrido[3,2-b][1,4]oxazonin-7(6H)-carboxylat (260 mg, 543 umol, hiệu suất 65%) thu được dưới dạng dầu màu vàng.

Bước 3: etyl (S)-5-flo-12-(2-metylpyridin-3-yl)-6,7,15,15a-tetrahydro-1H-benzofuro[4,3-fg]imidazo[1',2':1,6]pyrido[3,2-b][1,4]oxazonin-10-carboxylat



Dung dịch chứa tert-butyl (R)-9-amino-5-flo-10-(2-metylpyridin-3-yl)-13,13a-dihydro-1H-benzofuro[4,3-fg]pyrido[3,2-b][1,4]oxazonin-7(6H)-carboxylat (100 mg, 209 umol, 1,00 eq) trong AcOH (3,00 mL) được bổ sung etyl 3-brom-2-oxo-propanoat (102 mg, 522 umol, 65,3 uL, 2,50 eq) ở 20°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 120°C trong 2 h. $NaHCO_3$(5%, 8,00 mL) được bổ sung vào hỗn hợp để điều chỉnh độ pH đến 7-8, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat (5,00 mL*3), các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô qua Na_2SO_4, và được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (SiO_2, etyl axetat/Metanol=20/1). Etyl (S)-5-flo-12-(2-metylpyridin-3-yl)-6,7,15,15a-tetrahydro-1H-benzofuro[4,3-fg]imidazo[1′,2′:1,6]pyrido[3,2-b][1,4] oxazonin-10-carboxylat (40,0 mg, 84,3 umol, hiệu suất 40%) thu được dưới dạng dầu màu vàng.

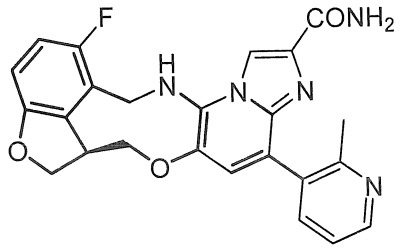
Bước 4: Axit (S)-5-flo-12-(2-metylpyridin-3-yl)-6,7,15,15a-tetrahydro-1H-benzofuro[4,3-fg]imidazo[1',2':1,6]pyrido[3,2-b][1,4]oxazonin-10-carboxylic



Dung dịch chứa etyl (S)-5-flo-12-(2-metylpyridin-3-yl)-6,7,15,15a-tetrahydro-1H-benzofuro[4,3-fg]imidazo[1′,2′:1,6]pyrido[3,2-b][1,4]oxazonin-10-carboxylat (40,0 mg, 84,3 umol, 1,00 eq) trong nước (2,00 mL) và MeOH (2,00 mL) được bổ sung NaOH (10,1 mg, 253 umol, 3,00 eq) ở 20°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 20°C trong 12 h. Phản ứng được cô đặc. Dung dịch nước HCl (1,00 M, 1,50 mL) được bổ sung vào hỗn hợp để điều chỉnh độ pH đến 3-4, và phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra sản phẩm thô (40,0 mg). 20,0 mg sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC điều chế (cột: Luna Omega 5u Polar C18 100A; pha động: [nước (0,04% HCl)-ACN]; B%: 16%-34%, 7 phút). Axit (S)-5-flo-12-(2-metylpyridin-3-yl)-6,7,15,15a-tetrahydro-1H-benzofuro

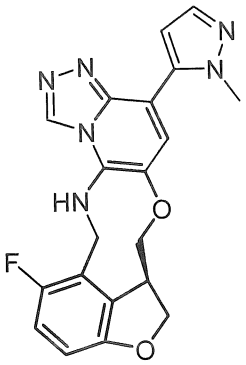
[4,3-fg]imidazo[1′,2′:1,6]pyrido[3,2-b][1,4]oxazonin-10-carboxylic (7,00 mg, 14,3 umol, độ tinh khiết 98,4% , muối HCl) thu được dưới dạng chất rắn màu vàng. ^{1}H NMR DMSO-d_6 400 MHz δ=ppm 9,03 (s, 1H), 8,83 (d, J=6,0 Hz, 1H), 8,48 (br d, J=7,7 Hz, 1H), 8,18 (br s, 1H), 8,01-7,91 (m, 1H), 7,73 (s, 1H), 6,97 (t, J=9,5 Hz, 1H), 6,70 (dd, J=8,7, 3,9 Hz, 1H), 4,97 (br dd, J=14,7, 5,2 Hz, 1H), 4,80 (br dd, J=14,0, 5,8 Hz, 1H), 4,55 (br t, J=9,4 Hz, 2H), 4,23 (br dd, J=9,8, 3,2 Hz, 1H), 4,03 (br d, J=9,5 Hz, 1H), 3,92-3,83 (m, 1H), 2,59 (s, 3H). LCMS (ESI+): m/z 447,2 (M+H).

Ví dụ 138: (S)-5-flo-12-(2-metylpyridin-3-yl)-6,7,15,15a-tetrahydro-1H-benzofuro[4,3-fg]imidazo[1′,2′:1,6]pyrido[3,2-b][1,4]oxazonin-10-carboxamit

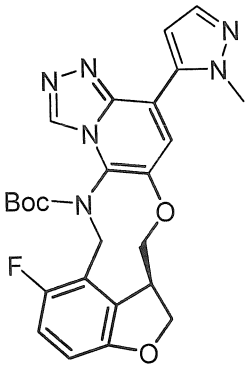


Dung dịch chứa axit (S)-5-flo-12-(2-metylpyridin-3-yl)-6,7,15,15a-tetrahydro-1H-benzofuro[4,3-fg]imidazo[1′,2′:1,6]pyrido[3,2-b][1,4]oxazonin-10-carboxylic (20,0 mg, 44,8 umol, 1,00 eq) trong DMF (2,00 mL) được bổ sung NH_4Cl (7,19 mg, 134 umol, 3,00 eq), DIPEA (52,1 mg, 403 umol, 70,2 uL, 9,00 eq) và HATU (25,6 mg, 67,2 umol, 1,50 eq) ở 20°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 20°C trong 12 h. Phản ứng được cô đặc. Cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế (cột: Luna Omega 5u Polar C18 100A; pha động: [nước (0,04% HCl)-ACN]; B%: 17%-35%, 7 phút). (S)-5-flo-12-(2-metylpyridin-3-yl)-6,7,15,15a-tetrahydro-1H-benzofuro[4,3-fg]imidazo[1′,2′:1,6]pyrido[3,2-b][1,4]oxazonin-10-carboxamit (6,1 mg, 12,6 umol, hiệu suất 28%, độ tinh khiết 99,6%, muối HCl) thu được dưới dạng chất rắn màu vàng. ^{1}H NMR DMSO-d_6 400 MHz δ=ppm 8,82 (br d, J=6,0 Hz, 1H), 8,68 (br s, 1H), 8,56 (br d, J=7,7 Hz, 1H), 8,02 (t, J=6,8 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 6,89 (t, J=9,5 Hz, 1H), 6,65 (dd, J=3,7, 8,6 Hz, 1H), 5,17 (br d, J=14,8 Hz, 1H), 4,95 (br d, J=14,8 Hz, 1H), 4,72 (d, J=6,0 Hz, 1H), 4,60 (t, J=9,2 Hz, 1H), 4,30 (br d, J=8,0 Hz, 1H), 4,06 (br s, 1H), 3,98-3,88 (m, 1H), 2,65 (s, 3H). LCMS (ESI+): m/z 446,2 (M+H).

Ví dụ 139: Quy trình chung C để điều chế (S)-12-flo-4-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin

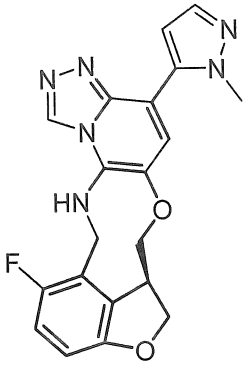


Bước 1: tert-butyl (S)-12-flo-4-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat



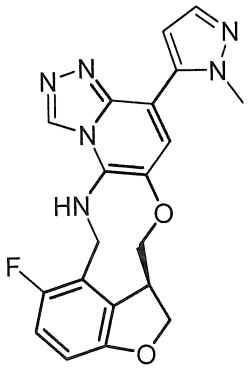
Hai mẻ được thiết lập. Tert-butyl (S)-4-brom-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (21,5 g, 43,8 mmol, 1,00 eq) và axit (2-metylpyrazol-3-yl)boronic (7,16 g, 56,9 mmol, 1,30 eq) trong dioxan (50,0 mL) và H_2O (5,00 mL) được bổ sung $Pd(dppf)Cl_2$ (3,20 g, 4,38 mmol, 0,100 eq) và Na_2CO_3 (9,28 g, 87,5 mmol, 2,00 eq) ở 25°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 80°C trong 12 giờ dưới N_2. LC-MS thể hiện tert-butyl (S)-4-brom-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro [4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat đã được sử dụng hoàn toàn và một đỉnh chính có khối lượng mong muốn được phát hiện. Hai mẻ được kết hợp lại để tiếp tục. Hỗn hợp này được lọc và dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra cặn. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, ete dầu hỏa/etyl axetat=1/0 đến 0/1). tert-Butyl (S)-12-flo-4-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (36,4 g, thô) thu được dưới dạng chất rắn màu nâu.

Bước 2: (S)-12-flo-4-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin



Ba mẻ được thiết lập. tert-Butyl (S)-12-flo-4-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (13,0 g, 26,4 mmol, 1,00 eq) trong DCM (108 mL) được bổ sung TFA (60,1 g, 527 mmol, 39,0 mL, 20,0 eq) ở 25°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 25°C trong 12 giờ. LC-MS thể hiện là tert-butyl (S)-12-flo-4-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat đã được sử dụng hoàn toàn và một đỉnh chính có khối lượng mong muốn được phát hiện. Ba mẻ được kết hợp với nhau để tiếp tục. Hỗn hợp này được cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra cặn. Sau đó cặn được hòa tan với EtOAc/H_2O (10,0 mL:10,0 mL). $NH_3.H_2O$ (25%) được bổ sung vào hỗn hợp để điều chỉnh đến độ pH=7,00-8,00, hỗn hợp được lọc và bánh lọc được làm khô dưới áp suất giảm. (S)-12-flo-4-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo [4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin (30,0 µg, 76,5 mmol, hiệu suất 96,6%) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng.

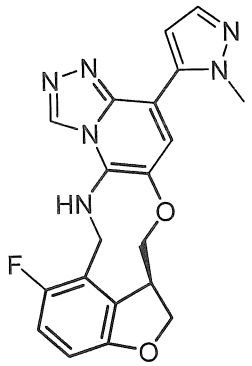
Bước 3: (S)-12-flo-4-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin



(S)-12-flo-4(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo [4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin (27,0 g, 68,8 mmol, 1,00 eq) được bổ sung *i*-PrOH (80,0 mL) và H_2O (10,0 mL) ở 25°C, hỗn hợp này được khuấy ở

80°C trong 1 giờ. Hỗn hợp này được làm nguội chậm đến 25°C và để yên ở 25°C trong 12 giờ. Hỗn hợp này được lọc và bánh lọc được làm khô bằng chân không để tạo ra 16,0 g sản phẩm tinh khiết. Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra cặn. Cặn được tinh chế bằng MPLC đảo (điều kiện trung tính). Phân đoạn được cô đặc dưới áp suất giảm để loại bỏ phần lớn MeCN ở 30°C và kết tủa được lọc và bánh lọc được làm khô bằng chân không để tạo ra 2,00 g sản phẩm tinh khiết. Toàn bộ 18,0 g (S)-12-flo-4-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6] pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin thu được dưới dạng chất rắn màu trắng.

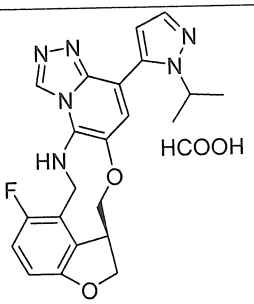
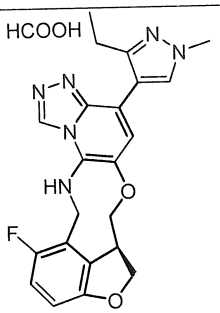
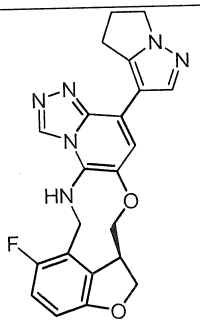
Bước 4: (S)-12-flo-4-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin



(S)-12-flo-4-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4] triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin (3,50 g, 8,92 mmol, 1,00 eq) trong MeCN (60,0 mL) được bổ sung từng giọt MsOH (857 mg, 8,92 mmol, 635 uL, 1,00 eq) trong MeCN (3,00 mL) ở 50°C, hỗn hợp này được khuấy ở 50°C trong 1 giờ. Hỗn hợp này được làm nguội đến 30°C trong 1 giờ, hỗn hợp này được khuấy ở 30°C trong 2 giờ. Hỗn hợp này được làm nguội đến 25°C. Hỗn hợp này được cô đặc dưới áp suất giảm để loại bỏ phần lớn MeCN ở 30°C, sản phẩm của mẻ khác (25,0 g, 50,66 mmol, hiệu suất 69,02%, độ tinh khiết 99,1%, muối MsOH) được kết hợp với nhau và sau đó H_2O (600 mL) được bổ sung vào hỗn hợp, pha nước được làm đông khô. (S)-12-flo-4-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo [4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin (29,1 g, 59,2 mmol, độ tinh khiết 99,4%, MsOH) thu được dưới dạng tinh thể màu vàng. ^{1}H NMR ET20857-653-P1D CD_3OD 400 MHz δ=ppm 9,51 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,68 (d, J=1,8 Hz, 1H), 6,92 (t, J=9,5 Hz, 1H), 6,68 (dd, J=8,8, 3,7 Hz, 1H), 6,58 (d, J=1,8 Hz, 1H), 5,20 (d, J=14,8 Hz, 1H), 4,96 (br d, J=14,8 Hz, 1H), 4,76 (br dd, J=9,8, 3,9 Hz, 1H), 4,62 (t, J=9,5 Hz,

1H), 4,31 (dd, J=9,7, 3,3 Hz, 1H), 4,16-3,99 (m, 1H), 3,98-3,87 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,70 (s, 4H). LCMS (ESI+): m/z 393,1 (M+H).

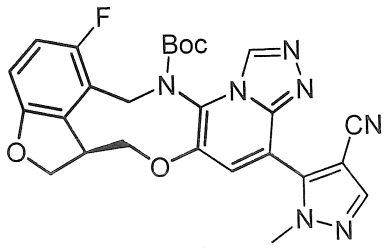
Các hợp chất 17, 75, 100, và 171 được điều chế theo quy trình chung C sử dụng nguyên liệu khởi đầu, tiền chất, hợp chất trung gian và chất phản ứng thích hợp.

Hợp chất số	**Tên hợp chất**	**Cấu trúc**	**Số liệu phổ**
75	(S)-12-flo-4-(1-isopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin		^{1}H NMR DMSO-d_6 400 MHz δ = ppm 9,44 (s, 1H), 7,65 (br t, J = 6,4 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,03 - 6,93 (m, 1H), 6,71 (dd, J = 8,6, 3,9 Hz, 1H), 6,37 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 4,96 - 4,88 (m, 1H), 4,83 - 4,75 (m, 1H), 4,58 - 4,40 (m, 3H), 4,22 (dd, J = 9,5, 3,5 Hz, 1H), 4,10 - 4,00 (m, 1H), 3,91 - 3,81 (m, 1H), 1,34 (dd, J = 8,9, 6,6 Hz, 6H). LCMS (ESI+): m/z 421,2 (M+H)
100	(S)-4-(3-etyl-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin		^{1}H NMR DMSO-d_6 400 MHz δ = ppm 9,37 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,33 - 7,23 (m, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,92 (dd, *J* = 10,1, 8,8 Hz, 1H), 6,66 (dd, *J* = 8,5, 3,9 Hz, 1H), 4,88 - 4,81 (m, 1H), 4,77 - 4,69 (m, 1H), 4,53 - 4,42 (m, 2H), 4,21 (dd, *J* = 9,7, 3,3 Hz, 1H), 4,06 - 3,96 (m, 1H), 3,89 - 3,83 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 2,77 (q, *J* = 7,5 Hz, 2H), 1,17 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H). LCMS (ESI+): m/z 421,0 (M+H).
171	(S)-4-(5,6-dihydro-4H-pyrrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin		^{1}H NMR DMSO-d_6 400 MHz δ = ppm 9,37 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,27 - 7,23 (m, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,93 (dd, *J* = 10,1, 8,8 Hz, 1H), 6,66 (dd, *J* = 8,6, 3,7 Hz, 1H), 4,90 - 4,79 (m, 1H), 4,78 - 4,67 (m, 1H), 4,57 - 4,42 (m, 2H), 4,22 (dd, *J* = 9,6, 3,2 Hz, 1H), 4,11 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 4,01 (br dd, *J* = 8,7, 3,6

			Hz, 1H), 3,94 - 3,83 (m, 1H), 3,17 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,60 (quin, J = 7,2 Hz, 2H). LCMS (ESI+): m/z 419,1 (M+H).

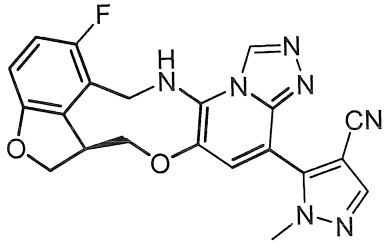
Ví dụ 140: (S)-5-(12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-71-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6] pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-4-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-carbonitril

Bước 1: tert-butyl (S)-4-(4-xyano-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat



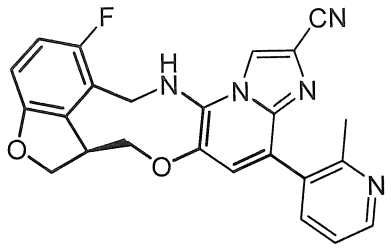
Phản ứng được thiết lập thành 10 mẻ song song. Dung dịch chứa tert-butyl (S)-12-flo-4-(tributylstannyl)-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (20,0 mg, 28,5 umol, 1,00 eq) và 5-brom-1-metyl-1H-pyrazol-4-carbonitril (5,30 mg, 28,5 umol, 1,00 eq) trong dioxan (1,00 mL) được khử khí với nitơ ba lần. Xphos-Pd-G2 (3,00 mg, 3,81 umol, 1,34e-1 eq) được bổ sung vào ở 25°C và dung dịch tạo thành được khuấy ở 110°C dưới nitơ trong 12 h. Các mẻ được kết hợp. Hỗn hợp thu được được cô đặc dưới chân không để tạo ra sản phẩm thô được tinh chế bằng TLC điều chế (PE:EtOAc=1:2). tert-Butyl (S)-4-(4-xyano-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6] pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (40,0 mg, 77,3 umol) thu được dưới dạng dầu màu vàng.

Bước 2: (S)-5-(12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6] pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-4-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-carbonitril



Dung dịch đã khuấy chứa tert-butyl (S)-4-(4-xyano-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (20,0 mg, 38,7 umol, 1,00 eq) trong MeOH (1,00 mL) được bổ sung HCl/MeOH (4,00 M, 1,00 mL) ở 15°C. Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở 15°C trong 12 h. Hỗn hợp này được cô đặc dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng HPLC điều chế axit (các điều kiện FA). (S)-5-(12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-4-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-carbonitril (1,10 mg, 2,25 umol, hiệu suất 5%, độ tinh khiết 94,9%, muối format) thu được dưới dạng chất rắn màu vàng. ^{1}H NMR DMSO-d_6 400 MHz δ=ppm 9,49 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,06-7,94 (m, 1H), 7,67 (s, 1H), 6,98 (t, J=9,5 Hz, 1H), 6,71 (dd, J=8,8, 3,6 Hz, 1H), 4,99-4,76 (m, 2H), 4,63-4,40 (m, 2H), 4,20 (br dd, J=9,8, 3,2 Hz, 1H), 4,13-3,99 (m, 1H), 3,91-3,73 (m, 1H), 3,81 (s, 3H). LCMS (ESI+): m/z 418,1 (M+H).

Ví dụ 141: (S)-5-flo-12-(2-metylpyridin-3-yl)-6,7,15,15a-tetrahydro-1H-benzofuro[4,3-fg]imidazo[1′,2′:1,6]pyrido[3,2-b][1,4]oxazonin-10-carbonitril

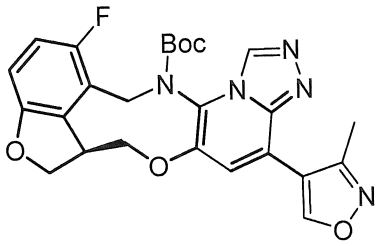


Hai phản ứng song song được thiết lập. Hỗn hợp của (S)-5-flo-12-(2-metylpyridin-3-yl)-6,7,15,15a-tetrahydro-1H-benzofuro[4,3-fg]imidazo[1′,2′:1,6] pyrido[3,2-b][1,4]oxazonin-10-carboxamit (55,0 mg, 123 umol, 1,00 eq) trong DCM (10,0 mL) được bổ sung metoxycacbonyl-(trietylammonio)sulfonyl-azanide (44,1 mg, 185 umol, 1,50 eq) ở 0°C, hỗn hợp này được khuấy ở 20°C trong 2 h. LC-MS thể hiện là (S)-5-flo-12-(2-metylpyridin-3-yl)-6,7,15,15a-tetrahydro-1H-benzofuro[4,3-fg] imidazo[1′,2′:1,6]pyrido[3,2-b][1,4]oxazonin-10-carboxamit vẫn còn và khối lượng mong muốn được phát hiện. Hỗn hợp này được khuấy ở 20°C trong 12 h, LCMS thể hiện là (S)-5-flo-12-(2-metylpyridin-3-yl)-6,7,15,15a-tetrahydro-1H-benzofuro[4,3-fg]imidazo[1′,2′:1,6]pyrido[3,2-b][1,4]oxazonin-10-carboxamit vẫn còn và khối lượng mong muốn được phát hiện. Kết hợp hai mẻ. Nước (2,00 mL) được bổ sung vào hỗn hợp, sau đó phản ứng được cô đặc. Cặn được hòa tan trong DMSO (3,00 mL). Dung

dịch được tinh chế bằng HPLC điều chế axit (cột: Phenomenex Luna C18 200*40 mm*10 um; pha động: [nước (0,2% FA)-ACN]; B%: 20%-60%, 8 phút). Phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc dưới áp suất giảm để loại bỏ phần lớn MeCN ở 30°C và pha nước được làm đông khô. ^{1}H NMR thể hiện là sản phẩm này không tinh khiết, do đó sản phẩm này được tinh chế bằng HPLC điều chế (cột: Waters Xbridge BEH C18 100*25 mm*5 um; pha động: [nước (10 mM NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 25%-60%, 10 phút)-ACN]; B%: 20%-60%, 8 phút). Phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc dưới áp suất giảm để loại bỏ phần lớn MeCN ở 30°C và pha nước được làm đông khô. (S)-5-flo-12-(2-metylpyridin-3-yl)-6,7,15,15a-tetrahydro-1H-benzofuro[4,3-fg]imidazo[1′,2′:1,6] pyrido[3,2-b][1,4]oxazonin-10-carbonitril (14,0 mg, 32,1 umol, hiệu suất 13%, độ tinh khiết 97,9%) thu được dưới dạng chất rắn màu vàng. ^{1}H NMR $CDCl_3$ 400 MHz δ=ppm 8,57 (br d, J=4,6 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,66 (br d, J=7,7 Hz, 1H), 7,22 (dd, J=7,4, 5,0 Hz, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,90 (t, J=9,4 Hz, 1H), 6,69 (dd, J=8,6, 3,9 Hz, 1H), 5,22-5,06 (m, 1H), 4,85 (br d, J=14,7 Hz, 1H), 4,76 (br s, 1H), 4,70-4,60 (m, 2H), 4,27 (dd, J=9,7, 2,8 Hz, 1H), 4,00-3,90 (m, 1H), 3,88-3,80 (m, 1H), 2,46 (s, 3H). LCMS (ESI+): m/z 428,1 (M+H).

Ví dụ 142: (S)-12-flo-4-(3-metylisoxazol-4-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin

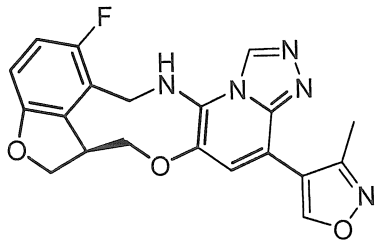
Bước 1: tert-butyl (S)-12-flo-4-(3-metylisoxazol-4-yl)-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat



Dung dịch đã khuấy chứa tert-butyl (S)-4-brom-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (150 mg, 305 umol, 1,00 eq), 3-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)isoxazol (95,7 mg, 457 umol, 1,50 eq) và Na_2CO_3 (64,7 mg, 610 umol, 2,00 eq) trong dioxan (3,00 mL) và nước (0,600 mL) được bổ sung $Pd(dppf)Cl_2$ (22,3 mg, 30,5 umol, 0,100 eq) ở 15°C dưới N_2. Hỗn hợp tạo thành được

khuấy ở 80°C trong 2 h. Hỗn hợp này được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (SiO_2, PE:EtOAc=1:1) để tạo ra tert-butyl (S)-12-flo-4-(3-metylisoxazol-4-yl)-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (80 mg, 162 umol, hiệu suất 53%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

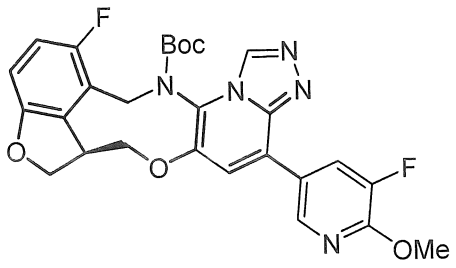
Bước 2: (S)-12-flo-4-(3-metylisoxazol-4-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4] triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin



Tert-butyl (S)-12-flo-4-(3-metylisoxazol-4-yl)-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo [4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (70,0 mg, 141,8 umol, 1,00 eq) được bổ sung HFIP (2,00 mL) ở 15°C. Dung dịch được khuấy ở 80°C trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế (cột: Phenomenex Luna C18 200*40 mm*10 um; pha động: [nước (0,2% FA)-ACN]; B%: 30%-70%, 8 phút). (S)-12-flo-4-(3-metylisoxazol-4-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin (23,0 mg, 51,9 umol, hiệu suất 36%, độ tinh khiết 99,1%, muối format) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR DMSO-d_6 400 MHz δ=ppm 9,42 (d, J=7,5 Hz, 1H), 7,54 (br t, J=6,2 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 6,98-6,89 (m, 1H), 6,67 (dd, J=8,7, 3,9 Hz, 1H), 4,93-4,84 (m, 1H), 4,77 (br dd, J=14,8, 6,4 Hz, 1H), 4,57-4,44 (m, 2H), 4,21 (br dd, J=9,8, 3,2 Hz, 1H), 4,02-3,97 (m, 1H), 3,95-3,85 (m, 1H), 2,50 (s, 3H). ^{1}H NMR CD_3OD + 1 giọt HCl (12 M) 400 MHz δ=ppm 9,83 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 6,96-6,86 (m, 1H), 6,72-6,65 (m, 1H), 5,15 (d, J=14,9 Hz, 1H), 4,98 (d, J=14,9 Hz, 1H), 4,82-4,70 (m, 1H), 4,61 (t, J=9,4 Hz, 1H), 4,32 (dd, J=9,6, 3,1 Hz, 1H), 4,17-4,07 (m, 1H), 3,99-3,86 (m, 1H), 2,32 (s, 3H). LCMS (ESI+): m/z 394,1 (M+H).

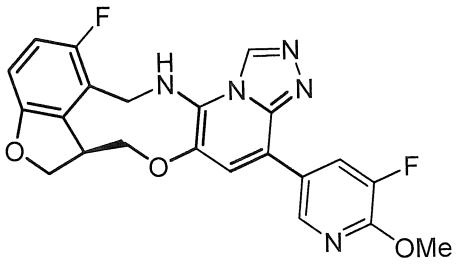
Ví dụ 143: (S)-12-flo-4-(5-flo-6-metoxypyridin-3-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin

Bước 1: tert-butyl (S)-12-flo-4-(5-flo-6-metoxypyridin-3-yl)-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat



Dung dịch đã khuấy chứa tert-butyl (S)-4-brom-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (150 mg, 305 umol, 1,00 eq), axit (5-flo-6-metoxy-3-pyridyl)boronic (78,3 mg, 457 umol, 1,50 eq) và KOAc (59,9 mg, 610 umol, 2,00 eq) trong EtOH (2,10 mL) và nước (0,300 mL) được bổ sung 4-ditert-butylphosphanyl-N,N-dimetyl-anilin diclopaladi (21,6 mg, 30,5 umol, 21,6 uL, 0,100 eq) ở 15°C dưới N_2. Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở 80°C trong 2 giờ. Hỗn hợp này được cô đặc dưới áp suất giảm. Hỗn hợp này được tinh chế bằng TLC điều chế (SiO_2, PE:EtOAc=1:2). tert-Butyl (S)-12-flo-4-(5-flo-6-metoxypyridin-3-yl)-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (100 mg, 186 umol, hiệu suất 61%) thu được dưới dạng chất rắn màu vàng.

Bước 2: (S)-12-flo-4-(5-flo-6-metoxypyridin-3-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin

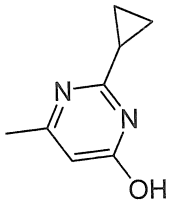


Tert-butyl (S)-12-flo-4-(5-flo-6-metoxypyridin-3-yl)-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (90,0 mg, 167 umol, 1,00 eq) được bổ sung HFIP (2,00 mL) ở 25°C. Dung dịch này được khuấy ở 80°C trong 12 h. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế (cột: Phenomenex Luna C18 200*40 mm*10 um; pha động: [nước (0,2% FA)-ACN]; B%: 45%-65%, 8 phút). (S)-12-flo-4-

(5-flo-6-metoxypyridin-3-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido [3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin (36,1 mg, 72,4 umol, hiệu suất 43%, độ tinh khiết 97,0%, muối format) thu được dưới dạng chất rắn màu vàng. ^{1}H NMR DMSO-d_6 400 MHz δ=ppm 9,44 (s, 1H), 8,90 (d, J=2,0 Hz, 1H), 8,51 (dd, J=12,6, 2,0 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,59 (br t, J=6,4 Hz, 1H), 6,93 (dd, J=10,1, 9,0 Hz, 1H), 6,67 (dd, J=8,7, 3,9 Hz, 1H), 4,93-4,84 (m, 1H), 4,83-4,73 (m, 1H), 4,58-4,46 (m, 2H), 4,20 (dd, J=9,5, 3,1 Hz, 1H), 4,07-3,99 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,97-3,88 (m, 1H). LCMS (ESI+): m/z 438,1 (M+H).

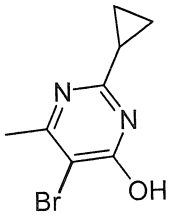
Ví dụ 144: (S)-4-(2-xyclopropyl-4-metylpyrimidin-5-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin

Bước 1: 2-xyclopropyl-6-metylpyrimidin-4-ol



Phản ứng được thiết lập trong hai mẻ song song. Hỗn hợp của metyl 3-oxobutanoat (4,81 g, 41,5 mmol, 4,46 mL, 1,00 eq), xyclopropanecarboximidamit hydroclorua (5,00 g, 41,5 mmol, 1,00 eq) và MeONa (14,9 g, 82,9 mmol, 54,4 mL, độ tinh khiết 30%, 2,00 eq) trong MeOH (250 mL) được khuấy ở 25°C trong 18 h. Các mẻ được kết hợp. Hỗn hợp này được pha loãng bằng dung dịch nước bão hòa Na_2SO_3 (250 mL), sau đó được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được hòa tan trong nước (50,0 mL) và được điều chỉnh đến độ pH=4 với HCl (2,00 M). Kết tủa được lọc ra và được làm khô dưới áp suất giảm. 2-xyclopropyl-6-metylpyrimidin-4-ol (11,4 g, thô) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng.

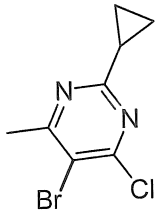
Bước 2: 5-brom-2-xyclopropyl-6-metylpyrimidin-4-ol



Phản ứng được thiết lập trong hai mẻ song song. Dung dịch chứa 2-xyclopropyl-6-metylpyrimidin-4-ol (5,20 g, 34,6 mmol, 1,00 eq) và KOH (1,94 g, 34,6 mmol, 1,00 eq) trong nước (60,0 mL) được bổ sung Br_2 (5,53 g, 34,6 mmol, 1,78 mL, 1,00 eq) ở

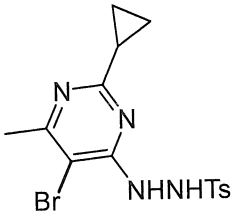
0°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 30°C trong 18 h. Các mẻ được kết hợp. Kết tủa được lọc ra và được làm khô dưới áp suất giảm. 5-Brom-2-xyclopropyl-6-metylpyrimidin-4-ol (11,2 g, 48,9 mmol, hiệu suất 70%) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 3: 5-brom-4-clo-2-xyclopropyl-6-metylpyrimidin



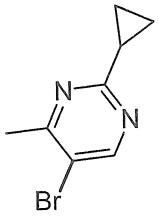
Phản ứng được thiết lập trong hai mẻ song song. Hỗn hợp của 5-brom-2-xyclopropyl-6-metylpyrimidin-4-ol (2,50 g, 10,9 mmol, 1,00 eq) và DMF (1,99 g, 27,3 mmol, 2,10 mL, 2,50 eq) trong toluen (100 mL) được bổ sung từng giọt $POCl_3$ (2,51 g, 16,4 mmol, 1,52 mL, 1,50 eq) trong toluen (25,0 mL) ở 0°C, và hỗn hợp này được khuấy ở 30°C trong 3 h. Các mẻ được kết hợp. Hỗn hợp này được bổ sung vào dung dịch nước Na_2CO_3 (1,00 M, 150 mL) mà sau đó được chiết bằng EtOAc (50,0 mL*3). Các pha hữu cơ kết hợp được cô đặc dưới áp suất giảm. 5-Brom-4-clo-2-xyclopropyl-6-metylpyrimidin (5,60 g thô) thu được dưới dạng dầu màu vàng.

Bước 4: N'-(5-brom-2-xyclopropyl-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-metylbenzen sulfonohydrazit



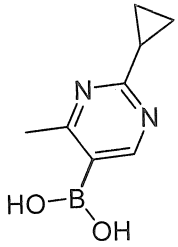
Phản ứng được thiết lập trong hai mẻ song song. Hỗn hợp của 5-brom-4-clo-2-xyclopropyl-6-metylpyrimidin (3,40 µg, 13,7 mmol, 1,00 eq) và 4-metylbenzensulfonohydrazit (7,67 g, 41,2 mmol, 3,00 eq) trong $CHCl_3$ (300 mL) được khuấy ở 90°C trong 10 h. Các mẻ được kết hợp. Kết tủa được lọc ra, được rửa bằng DCM (50,0 mL), và được làm khô dưới áp suất giảm. N'-(5-brom-2-xyclopropyl-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-metylbenzensulfonohydrazit (6,61 g, thô) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 5: 5-brom-2-xyclopropyl-4-metylpyrimidin



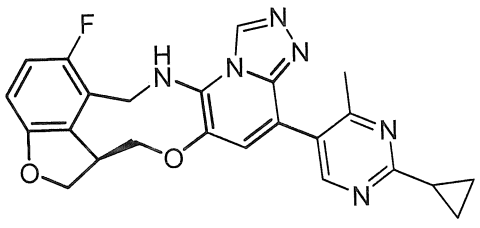
Hỗn hợp của N'-(5-brom-2-xyclopropyl-6-metylpyrimidin-4-yl)-4-metylbenzensulfonohydrazit (6,61 g, 16,6 mmol, 1,00 eq) trong dung dịch nước Na_2CO_3 (0,56 M, 89,1 mL, 3,00 eq) được khuấy ở 90°C trong 2 giờ. Hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat (50,0 mL*3), các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô qua Na_2SO_4, và được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, ete dầu hỏa/etyl axetat=1/0 đến 0/1). 5-brom-2-xyclopropyl-4-metylpyrimidin (2,47 g, 11,6 mmol, hiệu suất 69%) thu được dưới dạng dầu màu nâu.

Bước 6: Axit (2-xyclopropyl-4-metylpyrimidin-5-yl)boronic



Dung dịch chứa 5-brom-2-xyclopropyl-4-metylpyrimidin (500 mg, 2,35 mmol, 1,00 eq) trong THF (5,00 mL) được bổ sung *n*-BuLi (2,50 M, 1,03 mL, 1,10 eq) ở -78°C dưới N_2, và hỗn hợp này được khuấy ở -78°C trong 30 phút. $B(OMe)_3$ (732 mg, 7,04 mmol, 795 uL, 3,00 eq) được bổ sung vào hỗn hợp ở -78°C, và hỗn hợp này được khuấy ở 25°C dưới nitơ trong 5 giờ. MeOH (5,00 mL) được bổ sung và hỗn hợp được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng MPLC pha đảo (các điều kiện TFA). Axit (2-xyclopropyl-4-metylpyrimidin-5-yl)boronic (300 mg, 1,69 mmol, hiệu suất 71%) thu được dưới dạng dầu màu vàng.

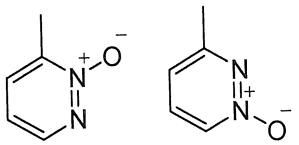
Bước 7: (S)-4-(2-xyclopropyl-4-metylpyrimidin-5-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin



Hỗn hợp của axit (2-xyclopropyl-4-metylpyrimidin-5-yl)boronic (150 mg, 843 umol, 2,00 eq) và (S)-4-brom-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo [4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin (165 mg, 421 umol, 1,00 eq) trong dioxan (3,00 mL) và nước (0,300 mL) được bổ sung $Pd(dppf)Cl_2$ (30,8 mg, 42,1 umol, 0,100 eq) và Na_2CO_3 (89,3 mg, 843 umol, 2,00 eq) ở 25°C, hỗn hợp này được khuấy ở 90°C dưới nitơ trong 12 giờ. Hỗn hợp này được lọc và dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được hòa tan trong MeOH (30,0 mL) và silica-thiol (3,00 g, gel silicon biến đổi để loại bỏ Pd, silica gel bất thường, lưới 100-200, các clorua (Cl), %≤0,004, phân bố cỡ hạt 45-75 um) được bổ sung ở 20°C và được khuấy ở 20°C trong 6 h. Huyền phù được lọc và dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế axit (các điều kiện FA), phân đoạn này được cô đặc dưới áp suất giảm để loại bỏ phần lớn MeCN ở 30°C và pha nước được làm đông khô. (S)-4-(2-xyclopropyl-4-metylpyrimidin-5-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo [4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin (12,4 mg, 25,3 umol, hiệu suất 6%, độ tinh khiết 100%, muối format) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR CD_3OD 400 MHz δ=ppm 9,31 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 6,90-6,83 (m, 1H), 6,63 (dd, J=8,5, 3,9 Hz, 1H), 5,06 (d, J=15,7 Hz, 1H), 4,87 (d, J=15,7 Hz, 1H), 4,57 (t, J=9,3 Hz, 2H), 4,30-4,22 (m, 1H), 4,00 (br s, 1H), 3,92-3,83 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,25-2,18 (m, 1H), 1,15-1,08 (m, 4H). LCMS (ESI+): m/z 445,1 (M+H).

Ví dụ 145: (S)-12-flo-4-(3-metylpyridazin-4-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin

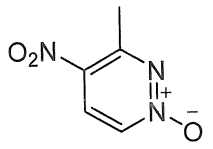
Bước 1: 6-metylpyridazin 1-oxit và 3-metylpyridazin 1-oxit



Dung dịch chứa 3-metylpyridazin (5,00 g, 53,1 mmol, 4,85 mL, 1,00 eq) trong DCM (100 mL) được bổ sung *m*-CPBA (11,5 g, 53,1 mmol, độ tinh khiết 80,0%, 1,00 eq) ở 0°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 20°C trong 2 h. Hỗn hợp phản ứng được lọc và dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh silica gel (ISCO®; 80 g SepaFlash® cột nhanh silica, rửa giải bằng gradien 5-18% EtOH/ete dầu hỏa @ 40 mL/min). 3-Metylpyridazin 1-oxit (1,50 g, 13,6 mmol, hiệu suất 25%) với Rf=0,38 thu được dưới dạng gôm màu vàng nhạt. 6-Metylpyridazin 1-oxit (2,00 g, 18,2

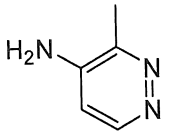
mmol, hiệu suất 34%) với R_f = 0,43 thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. Hỗn hợp của 3-metylpyridazin 1-oxit và 6-metylpyridazin 1-oxit (2,50 g thô) thu được dưới dạng gôm màu nâu.

Bước 2: 3-metyl-4-nitropyridazin 1-oxit



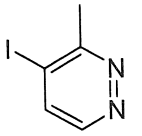
Dung dịch chứa 3-metylpyridazin 1-oxit (4,00 g, 36,3 mmol, 1,00 eq) trong H_2SO_4 (45,0 mL) được bổ sung HNO_3 (15,9 g, 242 mmol, 11,4 mL, độ tinh khiết 96,0%, 6,67 eq) ở 20°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 90°C trong 5 h. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá (150 mL) ở 0°C và được chiết bằng DCM (50,0 mL*5). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô qua natri sulfat khan, được lọc, và dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn (~2,50 g) được tinh chế bằng sắc ký nhanh silica gel (ISCO®; 40 g SepaFlash® cột nhanh silica, rửa giải bằng gradien 50~80% Diclometan/ete dầu hỏa @ 40 mL/min). 3-Metyl-4-nitropyridazin 1-oxit (900 mg, 5,80 mmol, hiệu suất 16%) thu được dưới dạng gôm màu vàng.

Bước 3: 3-metylpyridazin-4-amin



Dung dịch chứa 3-metyl-4-nitropyridazin 1-oxit (900 mg, 5,80 mmol, 1,00 eq) trong MeOH (20,0 mL) được bổ sung Raney-Ni (1,00 g) và AcOH (3,15 g, 52,5 mmol, 3,00 mL, 9,04 eq) dưới N_2. Huyền phù được khử khí dưới chân không và được sục bằng H_2 vài lần. Hỗn hợp này được khuấy dưới H_2 (15 psi) ở 20°C trong 12 h. Hỗn hợp phản ứng được lọc và dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra sản phẩm thô. 3-metylpyridazin-4-amin (1,00 g, thô, HOAc) thu được dưới dạng chất rắn màu xanh lá cây.

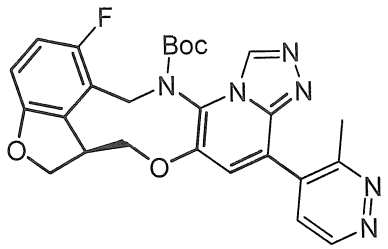
Bước 4: 4-iot-3-metylpyridazin



Dung dịch chứa 3-metylpyridazin-4-amin (1,00 g, 5,91 mmol, 1,00 eq, HOAc) và CH_2I_2 (7,92 g, 29,6 mmol, 2,38 mL, 5,00 eq) trong MeCN (30,0 mL) được bổ sung

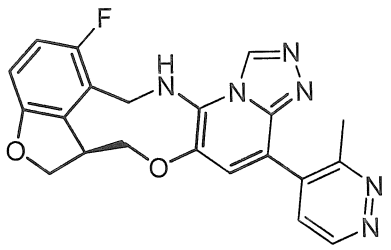
isopentyl nitrit (1,52 g, 13,0 mmol, 1,75 mL, 2,20 eq) trong MeCN (20,0 mL) ở 0°C dưới N_2. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh silica gel (ISCO®; 12 g SepaFlash® cột nhanh silica, rửa giải bằng gradien 0~50% etyl axetat/ete dầu hỏa @ 40 mL/min). 10,0 mL dioxan được bổ sung vào phân đoạn chứa sản phẩm. Sau đó hỗn hợp được cô đặc dưới áp suất giảm đến khi thể tích còn lại là ~3 mL (hầu hết là dioxan). 3-metylpyridazin-4-amin (200 mg, 1,83 mmol, hiệu suất 3%) được thu hồi dưới dạng chất rắn màu nâu. Lưu ý: Sau khi sắc ký trên silica gel, nếu phân đoạn này được cô đặc hoàn toàn, sản phẩm này được phân hủy. Hiệu suất được tính toán, và nguyên liệu được sử dụng là dung dịch trong dioxan.

Bước 5: tert-butyl (S)-12-flo-4-(3-metylpyridazin-4-yl)-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat



Phản ứng được thiết lập trong 7 mẻ song song. Hỗn hợp của tert-butyl (S)-12-flo-4-(tributylstannyl)-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro [4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (30,0 mg, 42,8 umol, 1,00 eq), 4-iot-3-metylpyridazin (18,8 mg, 85,5 umol, 2,00 eq), LiCl (2,72 mg, 64,2 umol, 1,31 uL, 1,50 eq), $Pd(PPh_3)_4$ (4,94 mg, 4,28 umol, 0,100 eq) và CuI (4,07 mg, 21,4 umol, 0,500 eq) trong dioxan (1,50 mL) được khử khí và được sục bằng khí nitơ 3 lần ở 25°C, và hỗn hợp này được khuấy ở 80°C trong 2 h dưới khí quyển nitơ. Các mẻ được kết hợp. LC-MS thể hiện là tert-butyl (S)-12-flo-4-(tributylstannyl)-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat đã được sử dụng hoàn toàn và một đỉnh chính có khối lượng mong muốn được phát hiện. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (SiO_2, etyl axetat/MeOH=6/1). tert-Butyl (S)-12-flo-4-(3-metylpyridazin-4-yl)-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b] benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (100 mg, thô) thu được dưới dạng chất rắn màu nâu.

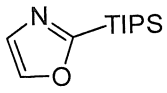
Bước 6: (S)-12-flo-4-(3-metylpyridazin-4-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4] triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin



Hỗn hợp của tert-butyl (S)-12-flo-4-(3-metylpyridazin-4-yl)-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (100 mg, 198 umol, 1,00 eq) trong HFIP (3,00 mL) được khuấy ở 80°C trong 12 h. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế (các điều kiện axit formic). (S)-12-flo-4-(3-metylpyridazin-4-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin (21,1 mg, 51,6 umol, hiệu suất 26%, độ tinh khiết 98,9%) thu được dưới dạng chất rắn màu nâu. ^{1}H NMR DMSO-d_6 400 MHz δ=ppm 9,47 (s, 1H), 9,15 (d, J=5,2 Hz, 1H), 7,81-7,71 (m, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,02-6,93 (m, 1H), 6,72 (dd, J=8,6, 3,8 Hz, 1H), 4,99-4,89 (m, 1H), 4,87-4,75 (m, 1H), 4,54 (q, J=9,7 Hz, 2H), 4,22 (dd, J=9,6, 3,5 Hz, 1H), 4,05 (br s, 1H), 3,94-3,82 (m, 1H), 2,60 (s, 3H). LCMS (ESI+): m/z 405,1 (M+H).

Ví dụ 146: (S)-12-flo-4-(oxazol-5-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo [4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin

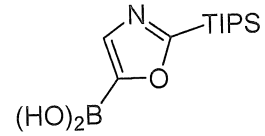
Bước 1: 2-(triisopropylsilyl)oxazol



Phản ứng được thiết lập trong hai mẻ song song. Dung dịch đã khuấy chứa oxazol (1,00 g, 14,5 mmol, 926 uL, 1,00 eq) trong THF (10,0 mL) được bổ sung *n*-BuLi (2,50 M, 6,37 mL, 1,10 eq) ở -30°C dưới N_2. Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở -30°C trong 0,5 giờ. Hỗn hợp được bổ sung TIPS-OTf (4,88 g, 15,9 mmol, 4,28 mL, 1,10 eq) ở -10°C dưới N_2. Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở 15°C trong 12 h. Các mẻ được kết hợp. Hỗn hợp tạo thành được dập tắt bằng cách bổ sung dung dịch nước bão hòa NH_4Cl (10,0 mL) và được chiết bằng EtOAc (10,0 mL*3). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô qua Na_2SO_4 và được cô đặc dưới áp suất giảm. Hỗn hợp này được tinh chế bằng MPLC

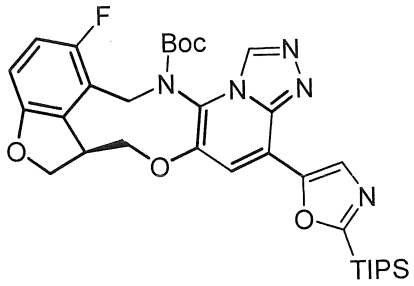
(SiO_2, PE/EtOAc=1/0 đến 1/1) để tạo ra 2-(triisopropylsilyl)oxazol (3,00 g, 13,3 mmol, hiệu suất 46%) dưới dạng dầu màu vàng.

Bước 2: Axit (2-(triisopropylsilyl)oxazol-5-yl)boronic



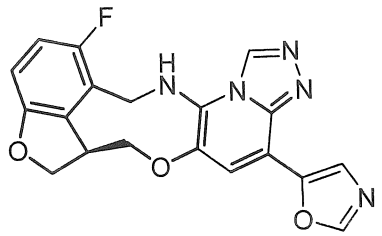
Dung dịch chứa 2-(triisopropylsilyl)oxazol (400 mg, 1,77 mmol, 1,00 eq) trong THF (10,0 mL) được bổ sung từng giọt n-BuLi (2,50 M, 781 uL, 1,10 eq) ở -78°C dưới N_2. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở -78°C trong 1 giờ. Triisopropyl borat (668 mg, 3,55 mmol, 816 uL, 2,00 eq) được bổ sung ở -78°C. Hỗn hợp này được khuấy ở -78°C trong 1 giờ sau đó ở 15°C trong 0,5 giờ. LCMS chỉ ra sự chuyển hóa đã hoàn toàn. MeOH (2,00 mL) được bổ sung, và hỗn hợp được cô đặc trong chân không để tạo ra axit (2-(triisopropylsilyl)oxazol-5-yl)boronic (477 mg, thô) dưới dạng dầu màu vàng được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước 3: tert-butyl (S)-12-flo-4-(2-(triisopropylsilyl)oxazol-5-yl)-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat



Dung dịch chứa tert-butyl (S)-4-brom-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (150 mg, 305 umol, 1,00 eq) và axit (2-triisopropylsilyloxazol-5-yl)boronic (205 mg, 763 umol, 2,50 eq) trong dioxan (6,00 mL) và nước (1,00 mL) được bổ sung KOAc (59,9 mg, 611 umol, 2,00 eq) và $Pd(dppf)Cl_2$ (22,3 mg, 30,5 umol, 0,100 eq). Dung dịch tạo thành được khuấy ở 90°C dưới nitơ trong 12 h. Hỗn hợp này được cô đặc dưới chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng TLC điều chế (SiO_2, PE:EtOAc=3:2) để thu được tert-butyl (S)-12-flo-4-(2-(triisopropylsilyl)oxazol-5-yl)-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (110 mg, 173 umol, hiệu suất 56%) dưới dạng dầu màu vàng.

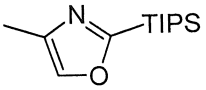
Bước 4: (S)-12-flo-4-(oxazol-5-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo [4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin



Dung dịch chứa tert-butyl (S)-12-flo-4-(2-(triisopropylsilyl)oxazol-5-yl)-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (110 mg, 173 umol, 1,00 eq) trong DCM (2,00 mL) được bổ sung TFA (2,00 mL) ở 15°C, và dung dịch tạo thành được khuấy ở 15°C trong 2 h. LCMS chỉ ra sự chuyển hóa không hoàn toàn. TFA (2,00 mL) được bổ sung và dung dịch tạo thành được khuấy ở 15°C trong 3 h. LCMS chỉ ra là phản ứng đã hoàn toàn. Hỗn hợp này được cô đặc dưới dòng nitơ đến khô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC điều chế (FA) để thu được (S)-12-flo-4-(oxazol-5-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin (28,5 mg, 67,0 umol, hiệu suất 38%, độ tinh khiết 100%, muối format) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. ^{1}H NMR $CDCl_3$ 400 MHz δ=ppm 8,92 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 6,83 (t, J 9,2 Hz, 1H), 6,65-6,62 (m, 1H), 5,24-5,22 (m, 1H), 5,12-5,08 (m, 1H), 4,90-4,85 (m, 1H), 4,67-4,60 (m, 2H), 4,28-4,25 (m, 1H), 3,91-3,87 (m, 2H). LCMS (ESI+): m/z 380,1 (M+H).

Ví dụ 147: (S)-12-flo-4-(4-metyloxazol-5-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin

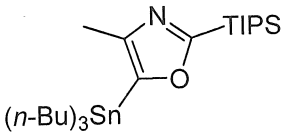
Bước 1: 4-metyl-2-(triisopropylsilyl)oxazol



Dung dịch chứa 4-metyloxazol (1,50 g, 18,1 mmol, 1,00 eq) trong THF (20,0 mL) được bổ sung n-BuLi (2,50 M, 7,94 mL, 1,10 eq) ở -30°C dưới N_2. Dung dịch tạo thành được khuấy ở -30°C trong 0,5 giờ. TIPS-OTf (6,08 g, 19,9 mmol, 5,34 mL, 1,10 eq) được bổ sung ở -10°C dưới N_2 và dung dịch tạo thành được khuấy ở 25°C trong 12 h. Dung dịch nước bão hòa NH_4Cl (15,0 mL) được bổ sung vào, hỗn hợp được chiết bằng EtOAc (10,0 mL*3), các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (10,0 mL),

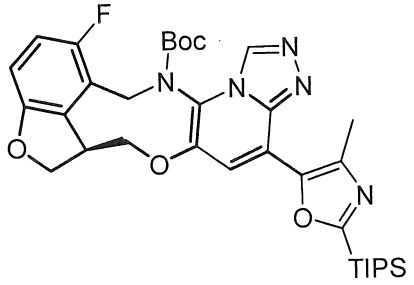
được làm khô qua Na_2SO_4, được lọc, và dưới chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột trên Al_2O_3bazơ (PE:EtOAc=1:0 đến 10:1). 4-metyl-2-(triisopropylsilyl)oxazol (3,50 g, 14,6 mmol, hiệu suất 81%) thu được dưới dạng dầu màu vàng. ^{1}H NMR $CDCl_3$ 400 MHz δ=ppm 7,49 (s, 1H), 2,21 (s, 3H), 1,44-1,36 (m, 3H), 1,12 (d, J 7,6 Hz, 18H).

Bước 2: 4-metyl-5-(tributylstannyl)-2-(triisopropylsilyl)oxazol



Dung dịch chứa 4-metyl-2-(triisopropylsilyl)oxazol (0,200 g, 835 umol, 1,00 eq) trong THF (4,00 mL) được bổ sung từng giọt n-BuLi (2,50 M, 368 uL, 1,10 eq) ở -78°C dưới N_2 và dung dịch tạo thành được khuấy ở -78°C trong 0,5 giờ. Tributyl(clo)stannane (299 mg, 919 umol, 247 uL, 1,10 eq) được bổ sung ở -78°C và dung dịch tạo thành được khuấy ở -78°C trong 1 giờ, sau đó ở 15°C trong 2 giờ. MeOH (2,00 mL) được bổ sung và hỗn hợp được cô đặc dưới chân không. Cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (PE:EtOAc=10:1). 4-Metyl-5-(tributylstannyl)-2-(triisopropylsilyl)oxazol (320 mg, 606 umol, hiệu suất 72%) thu được dưới dạng dầu không màu.

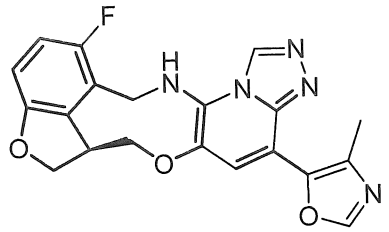
Bước 3: tert-butyl (S)-12-flo-4-(4-metyl-2-(triisopropylsilyl)oxazol-5-yl)-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat



Dung dịch chứa 4-metyl-5-(tributylstannyl)-2-(triisopropylsilyl)oxazol (194 mg, 366 umol, 1,20 eq) trong dioxan (5,00 mL) được bổ sung tert-butyl (S)-4-brom-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4] oxazonin-14(8H)-carboxylat (150 mg, 305 umol, 1,00 eq), $Pd(PPh_3)_4$ (35,3 mg, 30,5 umol, 0,100 eq), LiCl (25,9 mg, 611 umol, 12,5 uL, 2,00 eq) và CuI (23,3 mg, 122 umol, 0,400 eq) dưới N_2. Dung dịch tạo thành được khuấy ở 80°C trong 12 giờ. Hỗn hợp này được cô đặc dưới chân không. Cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (PE:EtOAc=1:1).

tert-butyl (S)-12-flo-4-(4-metyl-2-(triisopropylsilyl)oxazol-5-yl)-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (180 mg, 277 umol, hiệu suất 90%) thu được dưới dạng dầu màu vàng.

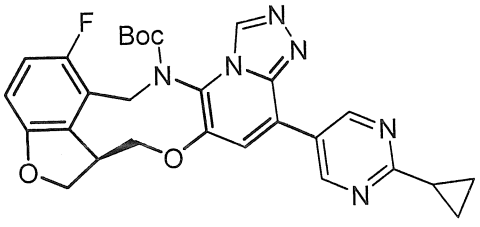
Bước 4: (S)-12-flo-4-(4-metyloxazol-5-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4] triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin



Dung dịch chứa tert-butyl (S)-12-flo-4-(4-metyl-2-(triisopropylsilyl)oxazol-5-yl)-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (180 mg, 277 umol, 1,00 eq) trong DCM (1,50 mL) được bổ sung TFA (1,50 mL) ở 15°C và dung dịch tạo thành được khuấy ở 15°C trong 4 giờ. Hỗn hợp này được cô đặc dưới chân không. Cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế (FA) để thu được (S)-12-flo-4-(4-metyloxazol-5-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin (29,1 mg, 64,7 umol, hiệu suất 23%, độ tinh khiết 97,7%, muối format) dưới dạng chất rắn màu vàng. ^{1}H NMR $CDCl_3$ 400 MHz δ=ppm 8,95 (br s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 6,87 (t, J 9,2 Hz, 1H), 6,69-6,66 (m, 1H), 5,30 (br s, 1H), 5,15-5,09 (m, 1H), 4,90-4,86 (m, 1H), 4,68-4,63 (m, 2H), 4,29-4,26 (m, 1H), 3,94-3,87 (m, 2H), 2,52 (s, 3H). LCMS (ESI+): m/z 394,1 (M+H).

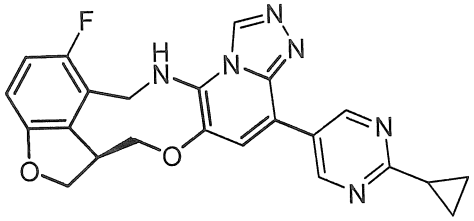
Ví dụ 148: (S)-4-(2-xyclopropylpyrimidin-5-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin

Bước 1: tert-butyl (S)-4-(2-xyclopropylpyrimidin-5-yl)-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat



Dung dịch chứa tert-butyl (S)-4-brom-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (150 mg, 305 umol, 1,00 eq) trong dioxan (5,00 mL) và nước (0,500 mL) được bổ sung 2-xyclopropyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrimidin (150 mg, 609 umol, 2,00 eq), Na_2CO_3 (64,7 mg, 611 umol, 2,00 eq) và $Pd(dppf)Cl_2$ (22,3 mg, 30,5 umol, 0,100 eq) ở 20°C dưới khí quyển nitơ. Hỗn hợp này được khuấy ở 80°C trong 12 h dưới khí quyển nitơ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc. Cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (SiO_2, ete dầu hỏa/etyl axetat=0/1). tert-Butyl (S)-4-(2-xyclopropylpyrimidin-5-yl)-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido [3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (260 mg, thô) thu được dưới dạng dầu màu vàng.

Bước 2: (S)-4-(2-xyclopropylpyrimidin-5-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin

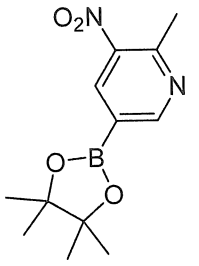


Dung dịch chứa tert-butyl (S)-4-(2-xyclopropylpyrimidin-5-yl)-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (160 mg, 302 umol, 1,00 eq) trong HFIP (5,00 mL) được khuấy ở 100°C trong 2 h. LC-MS chỉ ra sự chuyển hóa không hoàn toàn. Hỗn hợp này được khuấy ở 100°C thêm 6 h nữa. LC-MS chỉ ra là phản ứng đã hoàn toàn. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được hòa tan trong DMSO (3,00 mL). Hỗn hợp này được tinh chế bằng HPLC điều chế (cột: Welch Xtimate C18 150*25 mm*5 um; pha động: [nước (0,2% FA)-ACN]; B%: 30%-60%, 10 phút). Phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc dưới áp suất giảm để loại bỏ phần lớn MeCN ở 30°C và pha nước được làm đông khô. (S)-4-(2-xyclopropylpyrimidin-5-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin (67,6 mg, 142 umol, hiệu suất 46%, độ tinh khiết 99,5%, muối format) thu được dưới dạng chất rắn màu vàng. ^{1}H NMR DMSO-d_6 400 MHz δ=ppm 9,47 (s, 1H), 9,39 (s, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,70 (br t, J=6,1 Hz, 1H), 6,95 (t, J=9,5 Hz, 1H), 6,69 (dd, J=8,6, 3,7 Hz, 1H), 4,95-4,75

(m, 2H), 4,58-4,49 (m, 2H), 4,22 (br dd, J=9,5, 2,8 Hz, 1H), 4,03 (br d, J=9,2 Hz, 1H), 3,99-3,90 (m, 1H), 2,29-2,20 (m, 1H), 1,10-1,02 (m, 4H). LCMS (ESI+): m/z 431,1 (M+H).

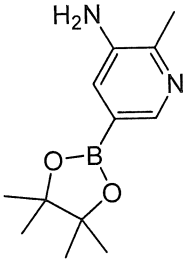
Ví dụ 149: (S)-5-(12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6] pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-4-yl)-2-metylpyridin-3-amin

Bước 1: 2-metyl-3-nitro-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin



Dung dịch chứa 5-brom-2-metyl-3-nitropyridin (1,00 g, 4,61 mmol, 1,00 eq) trong dioxan (15,0 mL) được bổ sung 4,4,5,5-tetrametyl-2-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,3,2-dioxaborolan (1,75 g, 6,91 mmol, 1,50 eq), KOAc (905 mg, 9,22 mmol, 2,00 eq) và Pd(dppf)Cl_2 (337 mg, 461 umol, 0,100 eq) ở 20°C dưới khí quyển nitơ. Hỗn hợp này được khuấy ở 80°C trong 12 h dưới khí quyển nitơ. Nước (10,0 mL) được bổ sung vào hỗn hợp, hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat (8,00 mL*3), các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô qua Na_2SO_4, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, ete dầu hỏa/etyl axetat=1/0 đến 1/1). 2-Metyl-3-nitro-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin (1,15 g, 4,35 mmol, hiệu suất 94%) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng.

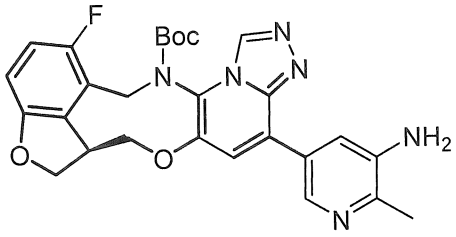
Bước 2: 2-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-3-amin



Dung dịch chứa 2-metyl-3-nitro-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin (1,15 g, 4,35 mmol, 1,00 eq) trong MeOH (25,0 mL) được bổ sung 10% Pd/C (2,32 g, độ tinh khiết 50,0%) dưới khí quyển nitơ. Huyền phù được khử khí và được sục 5 lần bằng H_2. Hỗn hợp này được khuấy dưới H_2 (15 Psi) ở 20°C trong 4 h. LC-MS thể hiện là 2-metyl-3-nitro-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin đã được

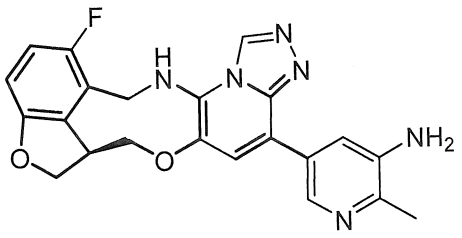
sử dụng hoàn toàn và một đính chính với khối lượng mong muốn được phát hiện. Hỗn hợp phản ứng được lọc và dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra 2-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-3-amin (850 mg, thô) dưới dạng dầu màu vàng.

Bước 3: tert-butyl (S)-4-(5-amino-6-metylpyridin-3-yl)-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat



Dung dịch chứa 2-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-3-amin (143 mg, 611 umol, 2,00 eq) trong nước (0,700 mL) và EtOH (4,90 mL) được bổ sung tert-butyl (S)-4-brom-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo [4',3':1,6]pyrido [3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (150 mg, 305 umol, 1,00 eq), KOAc (59,9 mg, 610 umol, 2,00 eq) và 4-ditert-butylphosphanyl-N,N-dimetyl-anilin; diclopaladi (21,6 mg, 30,5 umol, 21,6 uL, 0,100 eq) ở 20°C dưới khí quyển nitơ. Hỗn hợp này được khuấy ở 80°C trong 12 giờ dưới khí quyển nitơ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc. Cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (SiO_2, etyl axetat/MeOH=10/1). tert-Butyl (S)-4-(5-amino-6-metylpyridin-3-yl)-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6] pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (138 mg, 266 umol, hiệu suất 87%) thu được dưới dạng chất rắn màu vàng.

Bước 4: (S)-5-(12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6] pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-4-yl)-2-metylpyridin-3-amin

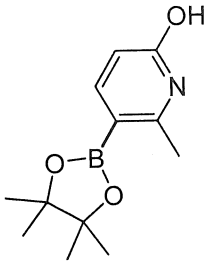


Dung dịch chứa tert-butyl (S)-4-(5-amino-6-metylpyridin-3-yl)-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (110 mg, 212 umol, 1,00 eq) trong HFIP (5,00 mL) được khuấy ở

100°C trong 15 h. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được hòa tan trong DMSO (3,00 mL). Hỗn hợp này được tinh chế bằng HPLC điều chế (cột: Phenomenex Gemini-NX 80*40 mm*3 um; pha động: [nước (10 mM NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 10%-40%,8 phút). Phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc dưới áp suất giảm để loại bỏ phần lớn MeCN ở 30°C và pha nước được làm đông khô. (S)-5-(12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-4-yl)-2-metylpyridin-3-amin (37,3 mg, 89,1 umol, hiệu suất 42%, độ tinh khiết 99,9%) thu được dưới dạng chất rắn màu vàng. ^{1}H NMR DMSO-d_6 400 MHz δ=ppm 9,43 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,50 (br t, J=6,2 Hz, 1H), 6,95 (t, J=9,5 Hz, 1H), 6,68 (dd, J=8,6, 3,7 Hz, 1H), 5,10 (s, 2H), 4,95-4,72 (m, 2H), 4,59-4,47 (m, 2H), 4,22 (br dd, J=9,6, 3,0 Hz, 1H), 4,02 (br d, J=8,9 Hz, 1H), 3,95-3,87 (m, 1H), 2,31 (s, 3H). LCMS (ESI+): m/z 419,1 (M+H).

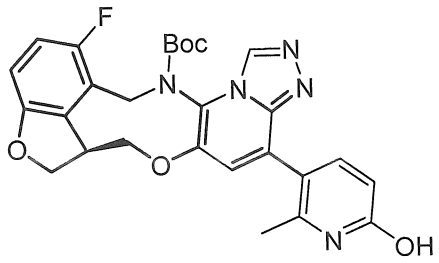
Ví dụ 150: (S)-5-(12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-4-yl)-6-metylpyridin-2-ol

Bước 1: 6-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-ol



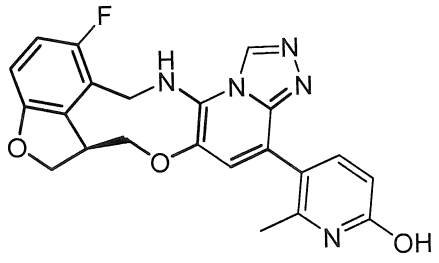
Dung dịch chứa 5-brom-6-metylpyridin-2-ol (1,00 g, 5,32 mmol, 1,00 eq) trong dioxan (12,0 mL) được bổ sung 4,4,5,5-tetrametyl-2-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,3,2-dioxaborolan (2,02 g, 7,95 mmol, 1,50 eq), KOAc (1,04 g, 10,6 mmol, 2,00 eq) và $Pd(dppf)Cl_2$ (390 mg, 533 umol, 0,100 eq) ở 20°C dưới khí quyển nitơ. Hỗn hợp này được khuấy ở 80°C trong 12 giờ dưới khí quyển nitơ. Nước (15,0 mL) được bổ sung vào hỗn hợp, hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat (10,0 mL*3), các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô qua Na_2SO_4, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng MPLC (SiO_2, ete dầu hỏa/etyl axetat=1/0 đến 1/1). 6-Metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-ol (690 mg, thô) thu được dưới dạng chất rắn màu vàng.

Bước 2: tert-butyl (S)-12-flo-4-(6-hydroxy-2-metylpyridin-3-yl)-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat



Dung dịch chứa tert-butyl (S)-4-brom-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (120 mg, 244 umol, 1,00 eq) trong dioxan (5,00 mL) và nước (0,500 mL) được bổ sung 6-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-ol (230 mg, 977 umol, 4,00 eq), Na_2CO_3 (51,8 mg, 489 umol, 2,00 eq) và $Pd(dppf)Cl_2$ (17,9 mg, 24,4 umol, 0,100 eq) ở 20°C dưới khí quyển nitơ. Hỗn hợp này được khuấy ở 80°C trong 12 h dưới khí quyển nitơ. LC-MS thể hiện là tert-butyl (S)-4-brom-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat vẫn còn và một đỉnh chính với khối lượng mong muốn được phát hiện. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (SiO_2, etyl axetat/MeOH=5/1). tert-Butyl (S)-12-flo-4-(6-hydroxy-2-metylpyridin-3-yl)-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (95,0 mg, 183 umol, hiệu suất 74%) thu được dưới dạng chất rắn màu vàng.

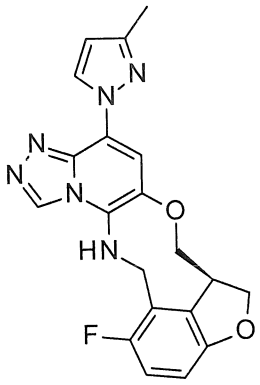
Bước 3: (S)-5-(12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-4-yl)-6-metylpyridin-2-ol



Dung dịch chứa tert-butyl (S)-12-flo-4-(6-hydroxy-2-metylpyridin-3-yl)-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (200 mg, 385 umol, 1,00 eq) trong DCM (2,00 mL) được bổ sung

TFA (3,08 g, 27,0 mmol, 2,00 mL, 70,2 eq) ở 20°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 20°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được hòa tan trong DMSO (2,00 mL). Hỗn hợp này được tinh chế bằng HPLC điều chế axit (cột: Luna Omega 5u Polar C18 100A; pha động: [nước (0,04% HCl)-ACN]; B%: 15%-40%, 7 phút). Phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc dưới áp suất giảm để loại bỏ phần lớn MeCN ở 30°C và pha nước được làm đông khô. (S)-5-(12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-4-yl)-6-metylpyridin-2-ol (104 mg, 228 umol, hiệu suất 59%, độ tinh khiết 100%, muối HCl) thu được dưới dạng chất rắn màu vàng. ^{1}H NMR CD_3OD 400 MHz δ=ppm 9,53 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,70 (d, J=9,2 Hz, 1H), 6,98-6,88 (m, 1H), 6,72-6,64 (m, 2H), 5,19 (d, J=14,7 Hz, 1H), 4,95 (br d, J=14,8 Hz, 1H), 4,76 (br dd, J=10,0, 4,3 Hz, 1H), 4,63 (t, J=9,5 Hz, 1H), 4,32 (dd, J=9,7, 3,2 Hz, 1H), 4,13-4,05 (m, 1H), 3,953-3,85 (m, 1H), 2,25 (s, 3H). LCMS (ESI+): m/z 420,1 (M+H).

Ví dụ 151: (S)-12-flo-4-(3-metyl-1H-pyrazol-1-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin



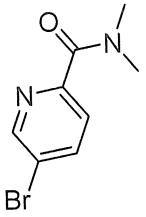
3-Metyl-1H-pyrazol (0,0492 mL, 0,611 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp chứa tert-butyl (S)-4-brom-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (ví dụ 17; 150 mg, 0,305 mmol), K_3PO_4 (130 mg, 0,611 mmol), CuI (5,81 mg, 0,0305 mmol), và trans-N,N′-dimetylxyclohexan-1,2-diamin (0,0193 mL, 0,122 mmol) trong toluen (0,600 mL) dưới N_2. Hỗn hợp này được gia nhiệt ở 115°C trong 18 h. Hỗn hợp này được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký silica gel (hộp đạn 12,0 g) rửa giải bằng EtOAc trong hexan (0-100%) để tạo ra tert-butyl (S)-12-flo-4-(3-metyl-1H-pyrazol-1-yl)-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]

oxazonin-14(8H)-carboxylat dưới dạng chất rắn (60 mg, 31%). m/z (ES+) $[M+H]^+$: 493,16. HPLC (A05) t_R=2,78 phút.

Chất rắn được pha loãng bằng HFIP (3,00 mL) và được khuấy ở 80°C trong 16 h. Dung dịch được cô đặc dưới áp suất giảm, và cặn được tinh chế bằng sắc ký pha đảo (BEH C18 30×150 ACN/AmBicarb 19 phút, 35-55%) để tạo ra hợp chất ở tiêu đề dưới dạng chất rắn (5,77 mg). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,50 (s, 1H), 8,96 (d, J=2,1 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,42 (t, J=6,0 Hz, 1H), 6,93 (dd, J=10,3, 8,7 Hz, 1H), 6,67 (dd, J=8,7, 3,8 Hz, 1H), 6,35 (d, J=2,4 Hz, 1H), 4,86 (dd, J=14,9, 5,7 Hz, 1H), 4,75 (dd, J=15,3, 6,4 Hz, 1H), 4,58-4,47 (m, 2H), 4,24 (dd, J=9,6, 3,5 Hz, 1H), 4,09-3,98 (m, 1H), 3,86 (t, J=11,5 Hz, 1H), 2,29 (s, 3H). m/z (ES+) $[M+H]^+$: 393,2. HPLC (BEH C18 5-100% ACN/AmForm 10 mM pH4) t_R=1,46 phút.

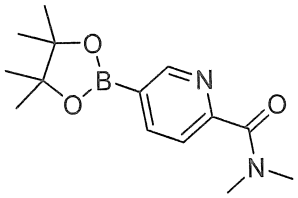
Ví dụ 152: (S)-5-(12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6] pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-4-yl)-N,N-dimetylpicolinamit

Bước 1: 5-brom-N,N-dimetylpicolinamit



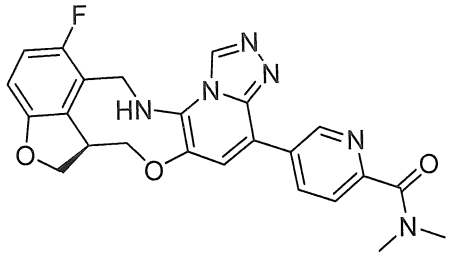
Dung dịch chứa axit 5-brompicolinic (1,00 g, 4,95 mmol, 1,00 eq), N-metylmetanamin (484 mg, 5,94 mmol, 1,20 eq, muối HCl) trong DMF (10 mL) được bổ sung DIPEA (1,28 g, 9,90 mmol, 1,72 mL, 2,00 eq) và HATU (2,26 g, 5,94 mmol, 1,2 eq) ở 25°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 25°C trong 10 h. LCMS thể hiện là axit 5-brompicolinic đã được sử dụng hoàn toàn và sản phẩm được phát hiện. Hỗn hợp được bổ sung nước (20 mL), hỗn hợp được chiết bằng EtOAc (20 mL*3). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô qua Na_2SO_4, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng MPLC (SiO_2, PE:EtOAc=1:0 đến PE:EtOAc=1:1). 5-Brom-N,N-dimetylpicolinamit (560 mg, 2,44 mmol, hiệu suất 49%) thu được dưới dạng dầu màu vàng.

Bước 2: N,N-dimetyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)picolinamit



Dung dịch chứa 5-brom-N,N-dimetylpicolinamit (500 mg, 2,18 mmol, 1,00 eq) và 4,4,4′,4′,5,5,5′,5′-octametyl-2,2′-bi(1,3,2-dioxaborolan) (831 mg, 3,27 mmol, 1,50 eq) trong dioxan (5,00 mL) được bổ sung KOAc (643 mg, 6,55 mmol, 3,00 eq) và $Pd(dppf)Cl_2$.DCM (89,1 mg, 109 umol, 0,0500 eq) dưới khí quyển nitơ ở 25°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 80°C trong 10 h dưới khí quyển nitơ. LCMS chỉ ra là phản ứng đã hoàn toàn. Hỗn hợp này được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng MPLC (SiO_2, PE:EtOAc=1:0 đến EtOAc:MeOH=5:1) để tạo ra N,N-dimetyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)picolinamit (100 mg, thô) dưới dạng dầu màu vàng.

Bước 3: (S)-5-(12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6] pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-4-yl)-N,N-dimetylpicolinamit

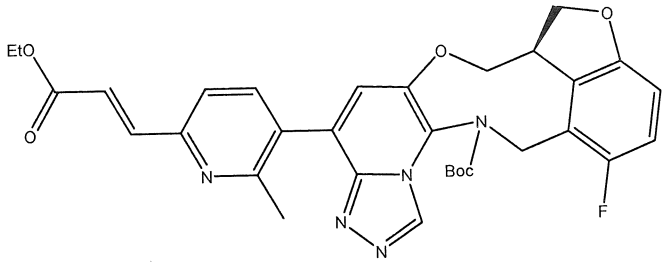


Dung dịch chứa N,N-dimetyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)picolinamit (74,1 mg, 268 umol, 1,50 eq), (S)-4-brom-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin (70,0 mg, 179 umol, 1,00 eq) và $NaHCO_3$(75,2 mg, 895 umol, 34,8 uL, 5,00 eq) trong dioxan (1,00 mL) và nước (0,100 mL) được bổ sung $Pd(dppf)Cl_2$ (13,1 mg, 17,9 umol, 0,100 eq) dưới nitơ ở 25°C. Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở 80°C dưới nitơ trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được hòa tan trong MeOH (2 mL) và silica-thiol (180 mg, gel silicon biến đổi để loại bỏ Pd, silica gel bất thường, lưới 100-200, các clorua (Cl), %0,004, phân bố cỡ hạt 45-75 um) được bổ sung ở 20°C và hỗn hợp này được khuấy ở 20°C trong 3 h. Huyền phù được lọc, dịch lọc được cô đặc, và cặn thu được được tinh chế bằng HPLC điều chế axit (cột: Phenomenex Luna C18 150*30 mm*5 um; pha động: [nước (0,04% HCl)-ACN]; B%: 20%-50%, 10 phút). Phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc dưới áp suất giảm để loại bỏ phần lớn MeCN ở 30°C và pha

nước được làm đông khô. (S)-5-(12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-4-yl)-N,N-dimetylpicolinamit (40,6 mg, 80,56 umol, hiệu suất 45%, độ tinh khiết 98,6%, muối HCl) thu được dưới dạng chất rắn màu vàng. ^{1}H NMR CD_3OD 400 MHz δ=ppm 9,62 (s, 1H), 9,00 (br s, 1H), 8,41 (br d, J=7,9 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,93 (br d, J=7,8 Hz, 1H), 6,90 (t, J=9,5 Hz, 1H), 6,67 (dd, J=8,6, 3,7 Hz, 1H), 5,19 (d, J=14,7 Hz, 1H), 5,03-4,94 (m, 1H), 4,85-4,74 (m, 1H), 4,62 (br t, J=9,2 Hz, 1H), 4,33 (br d, J=8,6 Hz, 1H), 4,11-4,03 (m, 1H), 4,02-3,94 (m, 1H), 3,18 (s, 3H), 3,13 (s, 3H). LCMS (ESI+): m/z 461,2 (M+H).

Ví dụ 153: (S)-3-(5-(12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4] triazolo[4′,3′:1,6] pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-4-yl)-6-metylpyridin-2-yl)-N-metylpropanamit

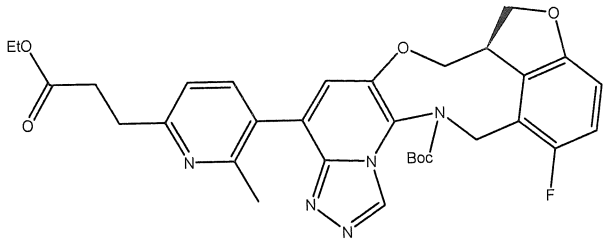
Bước 1: tert-butyl (S,E)-4-(6-(3-etoxy-3-oxoprop-1-en-1-yl)-2-metylpyridin-3-yl)-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat



Dung dịch đã khuấy chứa etyl (E)-3-(6-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-yl)acrylat (678 mg, 2,14 mmol, 3,50 eq) và tert-butyl (S)-4-brom-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (300 mg, 611 umol, 1,00 eq) trong dioxan (8,00 mL) và H_2O (1,60 mL) được bổ sung Na_2CO_3 (129 mg, 1,22 mmol, 2,00 eq) và $Pd(dppf)Cl_2$ (44,7 mg, 61,1 umol, 0,100 eq) ở 15°C. Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở 80°C trong 2 h dưới N_2. LCMS chỉ ra sự chuyển hóa không hoàn toàn. Hỗn hợp này được khuấy ở 80°C trong 12 h. LCMS chỉ ra là phản ứng đã hoàn toàn. Hỗn hợp này được cô đặc trong chân không. Hỗn hợp này được tinh chế bằng MPLC (SiO_2, PE/EtOAc=1/0 đến 0/1) để tạo ra tert-butyl (S,E)-4-(6-(3-etoxy-3-oxoprop-1-en-1-yl)-2-metylpyridin-3-yl)-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-

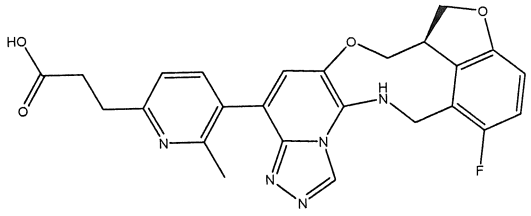
b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (200 mg, 332 umol, hiệu suất 54%) dưới dạng dầu màu vàng.

Bước 2: tert-butyl (S)-4-(6-(3-etoxy-3-oxopropyl)-2-metylpyridin-3-yl)-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4] oxazonin-14(8H)-carboxylat



Dung dịch đã khuấy chứa tert-butyl (S,E)-4-(6-(3-etoxy-3-oxoprop-1-en-1-yl)-2-metylpyridin-3-yl)-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (180 mg, 299 umol, 1,00 eq) trong MeOH (10,0 mL) được bổ sung 10% Pd/C (50,0 mg, độ tinh khiết 50%) ở 15°C dưới N_2. Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở 15°C dưới H_2 (15 psi) trong 12 h. Hỗn hợp này được lọc và dịch lọc được cô đặc trong chân không. tert-Butyl (S)-4-(6-(3-etoxy-3-oxopropyl)-2-metylpyridin-3-yl)-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6] pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (150 mg, thô) thu được dưới dạng dầu màu vàng.

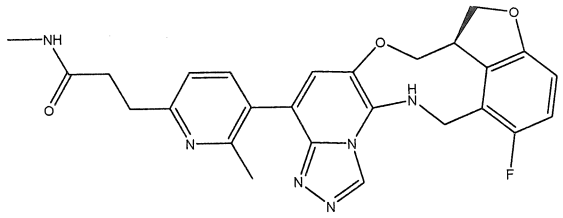
Bước 3: Axit (S)-3-(5-(12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo [4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-4-yl)-6-metylpyridin-2-yl)propanoic



Dung dịch đã khuấy chứa tert-butyl (S)-4-(6-(3-etoxy-3-oxopropyl)-2-metylpyridin-3-yl)-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (150 mg, 248 umol, 1,00 eq) trong nước (1,00 mL) và MeOH (2,00 mL) được bổ sung NaOH (19,9 mg, 497 umol, 2,00 eq) ở 15°C. Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở 15°C trong 12 h. Hỗn hợp này được cô đặc trong chân không để loại bỏ MeOH. Pha nước được axit hóa bằng dung dịch nước HCl (2,00 M) đến độ pH=23 và lớp nước được cô đặc trong chân không. Axit (S)-

3-(5-(14-(tert-butoxycacbonyl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo [4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-4-yl)-6-metylpyridin-2-yl)propanoic (130 mg, thô, muối HCl) thu được dưới dạng chất rắn màu vàng.

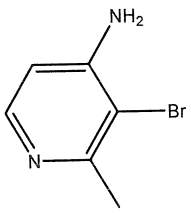
Bước 4: (S)-3-(5-(12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6] pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-4-yl)-6-metylpyridin-2-yl)-N-metylpropanamit



Dung dịch đã khuấy chứa axit (S)-3-(5-(12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-4-yl)-6-metylpyridin-2-yl)propanoic (120 mg, 252 umol, 1,00 eq, muối HCl), metanamin hydroclorua (34,1 mg, 505 umol, 2,00 eq) và DIPEA (196 mg, 1,51 mmol, 264 uL, 6,00 eq) trong DMF (3,00 mL) được bổ sung HATU (192 mg, 505 umol, 2,00 eq) ở 15°C. Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở 30°C trong 12 h. Hỗn hợp này được tinh chế bằng HPLC điều chế trung tính (cột: Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40 mm*10 um; pha động: [nước (10 mM NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 10%-40%, 8 phút). (S)-3-(5-(12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-4-yl)-6-metylpyridin-2-yl)-N-metylpropanamit (37,7 mg, 75,9 umol, hiệu suất 30%, độ tinh khiết 98,3%) thu được dưới dạng chất rắn màu vàng. ^{1}H NMR $CDCl_3$ 400 MHz δ=ppm 8,88 (s, 1H), 7,63 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,11 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,90 (t, J=9,4 Hz, 1H), 6,76 (br s, 1H), 6,69 (dd, J=8,7, 3,9 Hz, 1H), 5,18-5,03 (m, 2H), 4,85 (br dd, J=12,7, 4,0 Hz, 1H), 4,71-4,58 (m, 2H), 4,27 (dd, J=9,7, 3,2 Hz, 1H), 4,02-3,91 (m, 1H), 3,88-3,80 (m, 1H), 3,14 (t, J=7,0 Hz, 2H), 2,81 (d, J=4,8 Hz, 3H), 2,68 (t, J=7,0 Hz, 2H), 2,47 (s, 3H). LCMS (ESI+): m/z 489,2 (M+H).

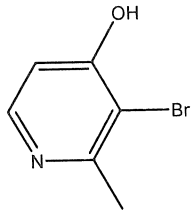
Ví dụ 154:

Bước 1: 3-brom-2-metylpyridin-4-amin



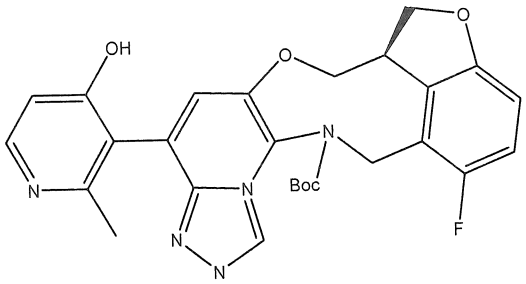
Dung dịch chứa 2-metylpyridin-4-amin (3,00 g, 27,7 mmol, 1,00 eq) trong dung dịch nước HBr 40,0% (30,0 mL) được khuấy ở 70°C và dung dịch chứa H_2O_2 (12,6 g, 55,5 mmol, 10,7 mL, độ tinh khiết 15,0%, 2,00 eq) được bổ sung từng giọt vào trong thời gian 1 giờ ở tốc độ sao cho nhiệt độ của hỗn hợp phản ứng được duy trì ở 70°C. Hỗn hợp này được khuấy trong 1 h nữa ở 70°C. Hỗn hợp này được rót lên đá lạnh đã được nghiền vỡ (40,0 g). Độ pH được điều chỉnh đến 7 bằng $NaHCO_3$ rắn. Hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc (50,0 mL*3). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô qua Na_2SO_4, được lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, ete dầu hỏa/etyl axetat=1/0 đến 0/1). 3-Brom-2-metylpyridin-4-amin (3,00 g, thô) thu được dưới dạng chất rắn màu vàng. ^1H NMR CD_3OD 400 MHz δ=ppm 7,76 (d, J=5,8 Hz, 1H), 6,52 (d, J=5,8 Hz, 1H), 2,48 (s, 3H).

Bước 2: 3-brom-2-metylpyridin-4-ol



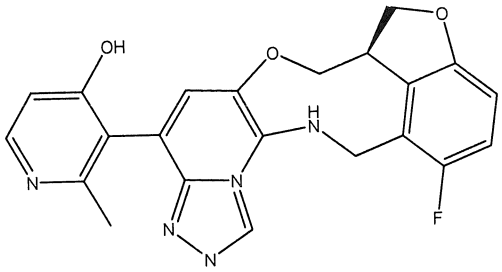
H_2SO_4 (2,10 g, 21,4 mmol, 1,14 mL, 4,00 eq) (độ tinh khiết 98%) và 3-brom-2-metylpyridin-4-amin (1,00 g, 5,35 mmol, 1,00 eq) được bổ sung lần lượt vào H_2O (8,00 mL) ở 0°C, và sau đó $NaNO_2$ (553 mg, 8,02 mmol, 1,50 eq) trong H_2O (8,00 mL) được bổ sung từng giọt vào để duy trì nhiệt độ trong khoảng 0-5°C. Sau khi khuấy ở 15°C trong 1 giờ, hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 95°C trong 2 h nữa. Hỗn hợp này được rót lên đá lạnh đã được nghiền vỡ (20,0 g) và độ pH được điều chỉnh đến 8 bằng $NaHCO_3$ rắn. Hỗn hợp này được cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra cặn. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, ete dầu hỏa/etyl axetat=1/0 đến 0/1 và sau đó là etyl axetat/Metanol=1/0 đến 10/1). 3-Brom-2-metylpyridin-4-ol (1,80 g, thô) thu được dưới dạng chất rắn màu vàng.

Bước 3: tert-butyl (S)-12-flo-4-(4-hydroxy-2-metylpyridin-3-yl)-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat



Phản ứng được thiết lập trong hai mẻ song song. Dung dịch chứa tert-butyl (S)-12-flo-4-(tributylstannyl)-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (50,0 mg, 71,3 umol, 1,00 eq) trong DMF (3,00 mL) được bổ sung 4-ditert-butylphosphanyl-N,N-dimetyl-anilin diclopaladi (5,05 mg, 7,13 umol, 5,05 uL, 0,100 eq) và 3-brom-2-metylpyridin-4-ol (26,8 mg, 143 umol, 2,00 eq) ở 20°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 110°C trong 12 h dưới N_2. Các mẻ được kết hợp và được cô đặc dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi. Cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (SiO_2, etyl axetat/MeOH=5/1). tert-butyl (S)-12-flo-4-(4-hydroxy-2-metylpyridin-3-yl)-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6] pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (100 mg, thô) thu được dưới dạng chất rắn màu vàng.

Bước 4: (S)-3-(12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido [3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-4-yl)-2-metylpyridin-4-ol

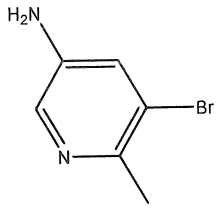


Dung dịch chứa tert-butyl (S)-12-flo-4-(4-hydroxy-2-metylpyridin-3-yl)-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (80,0 mg, 154 umol, 1,00 eq) trong DCM (2,00 mL) được bổ sung TFA (0,750 mL) ở 20°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 20°C trong 2 h. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi. Cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế (cột: Welch Xtimate C18 150*25 mm*5 um; pha động: [nước (0,04% HCl)-ACN]; B%: 20%-40%, 8 phút). (S)-3-(12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo [4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-4-yl)-2-metylpyridin-4-ol (28,0 mg, 61,4 umol, hiệu suất 40%, độ tinh khiết 100%, muối HCl) thu được dưới dạng chất

rắn màu trắng nhờ. ^{1}H NMR CD_3OD 400 MHz δ=ppm 9,53 (s, 1H), 8,44 (br s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,23 (br dd, J=18,5, 6,6 Hz, 1H), 6,93 (t, J=9,4 Hz, 1H), 6,68 (dd, J=8,7, 3,9 Hz, 1H), 5,20 (br dd, J=14,6, 6,4 Hz, 1H), 4,98-4,92 (m, 1H), 4,73 (br s, 1H), 4,62 (br t, J=9,5 Hz, 1H), 4,30 (dd, J=9,7, 3,1 Hz, 1H), 4,07 (br s, 1H), 3,89 (br s, 1H), 2,63 (s, 1,5H), 2,53 (s, 1,5H). 1H NMR DMSO-d_6 400 MHz δ=ppm 14,77 (br s, 1H), 9,77 (s, 1H), 8,49 (br s, 1H), 8,44 (d, J=7,2 Hz, 1H), 7,78 (br s, 1H), 7,31 (br s, 1H), 6,99 (t, J=9,6 Hz, 1H), 6,72 (dd, J=8,6, 3,7 Hz, 1H), 5,01-4,91 (m, 1H), 4,85 (br s, 1H), 4,59-4,42 (m, 2H), 4,30-4,16 (m, 1H), 4,08 (br s, 1H), 3,83 (br s, 1H), 2,38 (br s, 3H). LCMS (ESI+): m/z 420,2 (M+H).

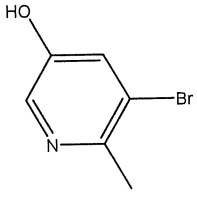
Ví dụ 200

Bước 1: 5-brom-6-metylpyridin-3-amin



Dung dịch chứa 3-brom-2-metyl-5-nitropyridin (5,00 g, 23,0 mmol, 1,00 eq) và NH_4Cl (6,25 g, 117 mmol, 5,07 eq) trong MeOH (100 mL) và H_2O (100 mL) được bổ sung Fe (5,15 g, 92,2 mmol, 4,00 eq) ở 25°C, và hỗn hợp này được khuấy ở 90°C trong 2 h. LCMS thể hiện là 3-brom-2-metyl-5-nitropyridin đã được sử dụng hoàn toàn và khối lượng mong muốn được phát hiện. Hỗn hợp này được lọc, và dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm để loại bỏ MeOH và sau đó được chiết bằng EtOAc (50,0 mL*3). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô qua Na_2SO_4 và được cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra 5-brom-6-metylpyridin-3-amin (3,91 g, thô) dưới dạng chất rắn màu vàng.

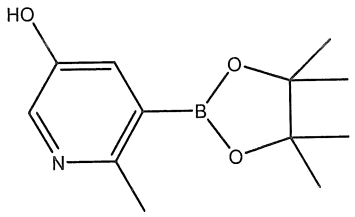
Bước 2: 5-brom-6-metylpyridin-3-ol



Hỗn hợp của 5-brom-6-metylpyridin-3-amin (3,40 g, 18,2 mmol, 1,00 eq), trifloboran hydroflorua (21,6 g, 98,3 mmol, 15,3 mL, độ tinh khiết 40,0%, 5,41 eq) và H_2O (15,0 mL) được bổ sung từng giọt dung dịch chứa $NaNO_2$ (1,38 g, 20,0 mmol, 1,10 eq) trong H_2O (15,0 mL) ở 0°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 0°C trong 1 h. Nước (15,0

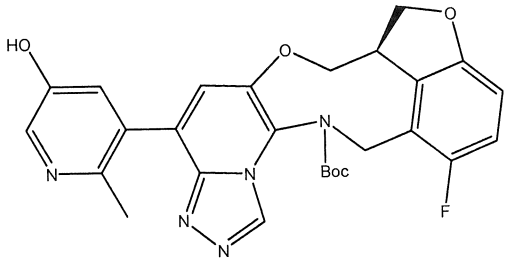
mL) được bổ sung vào hỗn hợp mà sau đó được khuấy ở 100°C trong 12 h. Độ pH của hỗn hợp được điều chỉnh với $NaHCO_3$ đến 8. Kết tủa được lọc ra và được làm khô dưới áp suất giảm. 5-Brom-6-metylpyridin-3-ol (3,34 g, thô) thu được dưới dạng chất rắn màu nâu.

Bước 3: 6-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-3-ol



Dung dịch chứa 5-brom-6-metylpyridin-3-ol (3,34 g, 17,8 mmol, 1,00 eq) trong dioxan (100 mL) được bổ sung 4,4,5,5-tetrametyl-2-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,3,2-dioxaborolan (6,77 g, 26,7 mmol, 1,50 eq), KOAc (3,49 g, 35,5 mmol, 2,00 eq) và $Pd(dppf)Cl_2$ (1,30 g, 1,78 mmol, 0,100 eq) ở 25°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 100°C trong 12 h dưới nitơ. Hỗn hợp này được cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra sản phẩm thô mà được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo. 6-Metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-3-ol (4,20 g, thô) thu được dưới dạng chất rắn màu nâu.

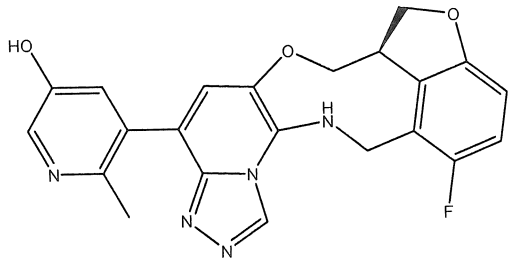
Bước 4: tert-butyl (S)-12-flo-4-(5-hydroxy-2-metylpyridin-3-yl)-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat



Phản ứng được thiết lập trong 5 mẻ song song. Dung dịch chứa 6-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-3-ol (120 mg, 509 umol, 5,00 eq) trong H_2O (0,300 mL) và dioxan (2,00 mL) được bổ sung KOAc (20,0 mg, 204 umol, 2,00 eq), tert-butyl (S)-4-brom-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6] pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (50,0 mg, 102 umol, 1,00 eq) và 4-ditert-butylphosphanyl-N,N-dimetyl-anilin diclopaladi (10,8 mg, 15,3 umol, 10,8 uL, 0,150 eq) ở 25°C, và hỗn hợp này được khuấy ở 90°C dưới nitơ trong 12

h. Các mẻ được kết hợp. Hỗn hợp thu được được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (SiO_2, etyl axetat:Metanol=10:1). tert-Butyl (S)-12-flo-4-(5-hydroxy-2-metylpyridin-3-yl)-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido [3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (200 mg, 385 umol, hiệu suất 76%) thu được dưới dạng chất rắn màu nâu.

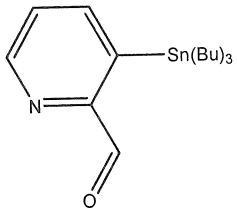
Bước 5: (S)-5-(12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6] pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-4-yl)-6-metylpyridin-3-ol



Dung dịch chứa tert-butyl (S)-12-flo-4-(5-hydroxy-2-metylpyridin-3-yl)-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (200 mg, 385 umol, 1,00 eq) trong HFIP (2,00 mL) được khuấy ở 100°C trong 2 h. Hỗn hợp này được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được hòa tan trong MeCN (4,00 mL) và hỗn hợp được tinh chế bằng HPLC điều chế (cột: Phenomenex Luna C18 200*40 mm*10 um; pha động: [nước (0,2% FA)-ACN]; B%: 1%-50%, 8 phút). Phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc dưới áp suất giảm để loại bỏ phần lớn MeCN ở 30°C và pha nước được làm đông khô. (S)-5-(12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-4-yl)-6-metylpyridin-3-ol (65,0 mg, 140 umol, hiệu suất 36,3%, độ tinh khiết 100%, muối format) thu được dưới dạng chất rắn màu vàng. ^{1}H NMR DMSO-d_6 400 MHz δ=ppm 9,42 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,05 (d, J=2,8 Hz, 1H), 7,49 (br t, J=6,4 Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,19 (d, J=2,8 Hz, 1H), 7,00-6,94 (m, 1H), 6,70 (dd, J=8,6, 3,9 Hz, 1H), 4,97-4,87 (m, 1H), 4,84-4,73 (m, 1H), 4,54 (t, J=9,5 Hz, 1H), 4,47 (br d, J=7,3 Hz, 1H), 4,21 (dd, J=9,7, 3,4 Hz, 1H), 4,09-3,98 (m, 1H), 3,91-3,80 (m, 1H), 2,25 (s, 3H). LCMS (ESI+): m/z 420,2 (M+H).

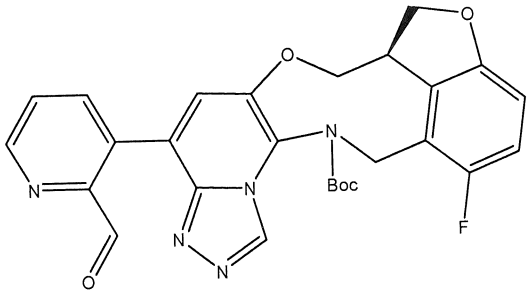
Ví dụ 155: (S)-(3-(12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6] pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-4-yl)pyridin-2-yl)metanol

Bước 1: 3-(tributylstannyl)picolinaldehyt



Phản ứng được thiết lập trong 2 mẻ song song. Dung dịch chứa N,N′,N′-trimetyletan-1,2-diamin (572 mg, 5,60 mmol, 728 uL, 1,20 eq) trong THF (10,0 mL) được bổ sung n-BuLi (2,50 M, 1,87 mL, 1,00 eq) ở -20°C dưới nitơ. Dung dịch tạo thành được khuấy ở -20°C trong 15 phút sau đó bổ sung pyridin-2-carbaldehyt (0,500 g, 4,67 mmol, 1,00 eq) được bổ sung ở -20°C và dung dịch được khuấy ở -20°C trong 15 phút. Một phần n-BuLi khác (2,50 M, 2,80 mL, 1,50 eq) được bổ sung ở -20°C, dung dịch tạo thành được khuấy ở -20°C trong 0,5 giờ, và tributyl(clo)stannane (4,56 g, 14,0 mmol, 3,77 mL, 3,00 eq) được bổ sung ở -40°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở -40°C trong 1 h. Các mẻ phản ứng được kết hợp, hỗn hợp thu được được rót vào HCl lạnh (0°C) (1,00 M; 10,0 mL), và hỗn hợp được chiết bằng EtOAc (20,0 mL*3). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (10,0 mL), được làm khô qua Na_2SO_4, và được cô đặc dưới chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng MPLC (PE:EtOAc=1:0 đến 10:1). 3-(Tributylstannyl)picolinaldehyt (2,20 g, 5,55 mmol, hiệu suất 59,5%) thu được dưới dạng dầu màu vàng được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

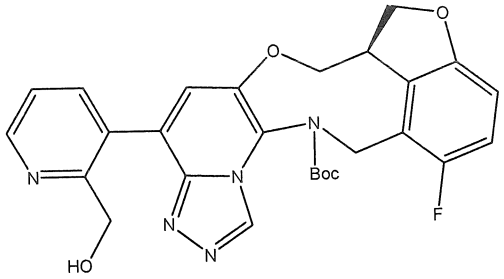
Bước 2: tert-butyl (S)-12-flo-4-(2-formylpyridin-3-yl)-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat



Phản ứng được thiết lập trong 9 mẻ song song. Dung dịch chứa tert-butyl (S)-12-flo-4-(2-(hydroxymetyl)pyridin-3-yl)-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6] pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (100 mg, 204 umol, 1,00 eq) và 3-(tributylstannyl)picolinaldehyt thô (242 mg, 611 umol, 3,00 eq) trong dioxan (5,00 mL) được bổ sung $Pd(t\text{-}Bu_3P)_2$ (15,6 mg, 30,5 umol, 0,150 eq) và dung dịch tạo thành được khuấy ở 120°C trong 12 h dưới nitơ. LCMS thể hiện là tert-butyl

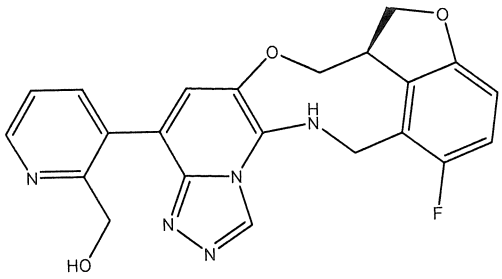
(S)-12-flo-4-(2-(hydroxymetyl)pyridin-3-yl)-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo [4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat vẫn còn, và ms mong muốn được phát hiện trên LCMS. Các phản ứng song song được kết hợp và hỗn hợp thu được được cô đặc dưới chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng TLC điều chế (SiO_2, EtOAc:MeOH=10:1). tert-Butyl (S)-12-flo-4-(2-formylpyridin-3-yl)-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4] oxazonin-14(8H)-carboxylat thô thu được dưới dạng dầu màu nâu mà được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

Bước 3: tert-butyl (S)-12-flo-4-(2-(hydroxymetyl)pyridin-3-yl)-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat



Dung dịch chứa tert-butyl (S)-12-flo-4-(2-formylpyridin-3-yl)-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (110 mg, 213 umol, 1,00 eq) trong MeOH (2,00 mL) được bổ sung $NaBH_4$ (9,65 mg, 255 umol, 1,20 eq) ở 10°C, và dung dịch tạo thành được khuấy ở 10°C trong 0,5 h. Dung dịch hỗn hợp này được cô đặc dưới chân không để tạo ra tert-butyl (S)-12-flo-4-(2-(hydroxymetyl)pyridin-3-yl)-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo [4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (110 mg, thô) dưới dạng dầu màu nâu được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

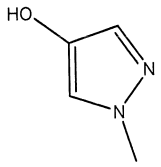
Bước 4: (S)-(3-(12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6] pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-4-yl)pyridin-2-yl)metanol



Dung dịch chứa tert-butyl (S)-12-flo-4-(2-(hydroxymetyl)pyridin-3-yl)-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (140 mg, 269 umol, 1,00 eq) trong HCl/MeOH (3,00 mL; 4,00 M) được khuấy ở 10°C trong 1 h. Hỗn hợp này được cô đặc dưới chân không để tạo ra sản phẩm thô mà được tinh chế bằng HPLC điều chế (cột: Phenomenex luna C18 80*40 mm*3 um; pha động: [nước (0,04% HCl)-ACN]; B%: 13%-27%). QC chỉ ra độ tinh khiết là không đủ và nguyên liệu này được tinh chế lại bằng HPLC điều chế (cột: Phenomenex luna C18 80*40 mm*3 um; pha động: [nước (0,04% HCl)-ACN]; B%: 10%-25%) để thu được (S)-(3-(12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-4-yl)pyridin-2-yl)metanol (21,4 mg, 45,9 umol, hiệu suất 17%, độ tinh khiết 97,7%, muối HCl) dưới dạng chất rắn màu vàng. ^{1}H NMR CD_3OD 400 MHz δ=ppm 9,58 (s, 1H), 8,90 (d, J=6,0 Hz, 1H), 8,61 (d, J=7,6 Hz, 1H), 8,16-8,13 (m, 1H), 8,08 (s, 1H), 6,95-6,90 (m, 1H), 6,68 (dd, J=8,4, 3,6 Hz, 1H), 5,23-5,19 (m, 1H), 4,98-4,87 (m, 1H), 4,87 (s, 2H), 4,77-4,76 (m, 1H), 4,62 (t, J=9,6 Hz, 1H), 4,33-4,29 (m, 1H), 4,13-4,10 (m, 1H), 3,95-3,92 (m, 1H). LCMS (ESI+): m/z 420,1 (M+H).

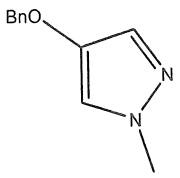
Ví dụ 156: (S)-5-(12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6] pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-4-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-3-ol

Bước 1: 1-metyl-1H-pyrazol-4-ol



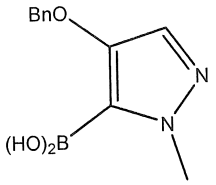
Dung dịch chứa 1-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (5,00 g, 24,0 mmol, 1,00 eq) trong THF (120 mL) được bổ sung NaOH (3,00 M, 16,0 mL, 2,00 eq) và H_2O_2 (5,45 g, 48,1 mmol, 4,62 mL, độ tinh khiết 30%, 2,00 eq) ở 0°C, và hỗn hợp này được khuấy ở 0°C trong 3 h. Hỗn hợp được bổ sung HCl (12,0 M, 3,72 mL) và hỗn hợp được chiết bằng hỗn hợp chứa DCM và MeOH (9:1, 40,0 mL*4). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô qua Na_2SO_4 và được cô đặc dưới áp suất giảm. 1-Metyl-1H-pyrazol-4-ol (5,10 g, thô) thu được dưới dạng dầu màu vàng.

Bước 2: 4-(benzyloxy)-1-metyl-1H-pyrazol



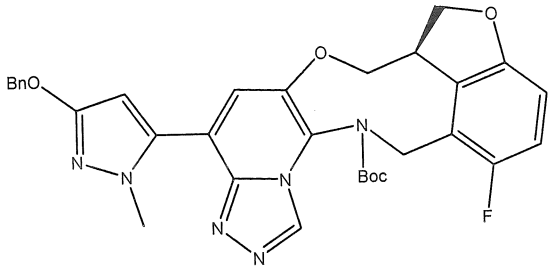
Dung dịch chứa 1-metyl-1H-pyrazol-4-ol (2,00 g, 20,4 mmol, 1,00 eq) trong DMF (20,0 mL) được bổ sung NaH (815 mg, 20,4 mmol, độ tinh khiết 60%, 1,00 eq) ở 0°C, hỗn hợp này được khuấy ở 25°C trong 30 phút. BnBr (5,23 g, 30,6 mmol, 3,63 mL, 1,50 eq) được bổ sung vào hỗn hợp ở 25°C và hỗn hợp này được khuấy ở 25°C trong 2 h. Nước (20,0 mL) được bổ sung, hỗn hợp được chiết bằng EtOAc (30,0 mL*3), các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô qua Na_2SO_4, được lọc, và dịch lọc được cô đặc dưới chân không. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, ete dầu hỏa/etyl axetat=1/0 đến 0/1). 4-(Benzyloxy)-1-metyl-1H-pyrazol (800 mg, 4,25 mmol, hiệu suất 21%) thu được dưới dạng dầu màu vàng.

Bước 3: Axit (4-(benzyloxy)-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)boronic



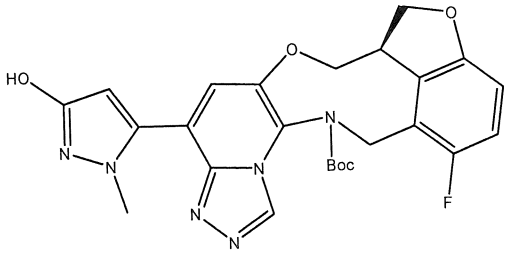
Dung dịch chứa 4-(benzyloxy)-1-metyl-1H-pyrazol (750 mg, 3,98 mmol, 1,00 eq) trong THF (10,0 mL) được bổ sung n-BuLi (2,50 M, 1,59 mL, 1,00 eq) từng giọt ở -78°C dưới nitơ. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở -78°C trong 1 giờ. Tri-isopropyl borat (749 mg, 3,98 mmol, 916 uL, 1,00 eq) được bổ sung ở -78°C, và dung dịch tạo thành được khuấy ở -78°C dưới nitơ trong 1 giờ, và sau đó ở 15°C trong 12 h. LCMS chỉ ra sự chuyển hóa không hoàn toàn. Hỗn hợp được bổ sung *n*-BuLi (2,50 M, 1,59 mL, 1,00 eq) từng giọt ở -78°C dưới nitơ, và dung dịch tạo thành được khuấy ở -78°C dưới N_2 trong 1 giờ sau đó bổ sung tri-isopropyl borat (749 mg, 3,98 mmol, 91,0 uL, 1,00 eq) ở -78°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở -78°C. dưới nitơ trong 1 giờ, sau đó ở 15°C trong 12 h. LCMS thể hiện là sự chuyển hóa là hoàn toàn. MeOH (5,00 mL) được bổ sung. Hỗn hợp này được cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra axit (4-(benzyloxy)-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)boronic (1,24 g, thô) dưới dạng chất rắn màu trắng, được sử dụng trực tiếp cho bước tiếp theo.

Bước 4: tert-butyl (S)-4-(3-(benzyloxy)-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat



Hai phản ứng song song được thiết lập. Dung dịch chứa axit (4-(benzyloxy)-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)boronic (354 mg, 1,53 mmol, 5,00 eq) trong dioxan (5,00 mL) và H_2O (1,00 mL) được bổ sung tert-butyl (S)-4-brom-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (150 mg, 305 umol, 1,00 eq), 4-ditert-butylphosphanyl-N,N-dimetyl-anilin diclopaladi (32,4 mg, 45,8 umol, 32,4 uL, 0,150 eq) và KOAc (59,9 mg, 611 umol, 2,00 eq) ở 25°C, và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 90°C dưới N_2 trong 12 h. Các mẻ được kết hợp. Hỗn hợp này được cô đặc dưới áp suất giảm và cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (SiO_2, etyl axetat:Metanol=20:1). tert-Butyl (S)-4-(3-(benzyloxy)-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (280 mg, thô) thu được dưới dạng chất rắn màu vàng.

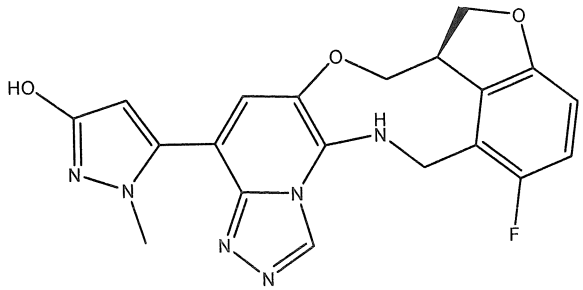
Bước 5: tert-butyl (S)-12-flo-4-(3-hydroxy-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat



Dung dịch chứa tert-butyl (S)-4-(3-(benzyloxy)-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (280 mg, 468 umol, 1,00 eq) trong MeOH (3,00 mL) được bổ sung 10% Pd/C (300 mg, độ tinh khiết 50%) dưới khí quyển N_2 ở 25°C.

Huyền phù được khử khí và được sục bằng hydro 3 lần. Hỗn hợp này được khuấy dưới hydro (15 Psi) ở 40°C trong 1 h. Hỗn hợp này được lọc và dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra tert-butyl (S)-12-flo-4-(3-hydroxy-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (220 mg, thô) dưới dạng chất rắn màu vàng được sử dụng trực tiếp cho bước tiếp theo.

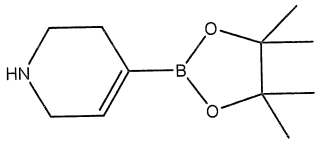
Bước 6: (S)-5-(12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido [3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-4-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-3-ol



Dung dịch chứa tert-butyl(S)-12-flo-4-(3-hydroxy-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4] oxazonin-14(8H)-carboxylat (220 mg, 432 umol, 1,00 eq) trong DCM (1,00 mL) và TFA (1,00 mL) được khuấy ở 25°C trong 1,5 h. Hỗn hợp này được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được hòa tan trong MeCN (4,00 mL) và hỗn hợp được tinh chế bằng HPLC điều chế (cột: Phenomenex Luna C18 200*40 mm*10 um; pha động: [nước (0,2% FA)-ACN]; B%: 10%-50%, 8 phút). Phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc dưới áp suất giảm để loại bỏ phần lớn MeCN ở 30°C và pha nước được làm đông khô. (S)-5-(12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-4-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-3-ol (50,0 mg, 110 umol, hiệu suất 25,4%, độ tinh khiết 100%, format) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR CD_3OD 400 MHz δ=ppm 9,31 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,87 (t, J=9,6 Hz, 1H), 6,63 (dd, J=8,6, 3,7 Hz, 1H), 5,07 (d, J=14,8 Hz, 1H), 4,84 (d, J=14,8 Hz, 1H), 4,62-4,53 (m, 2H), 4,27 (dd, J=9,7, 3,1 Hz, 1H), 4,05-3,95 (m, 1H), 3,92-3,84 (m, 1H), 3,71 (s, 3H). LCMS (ESI+): m/z 409,1 (M+H).

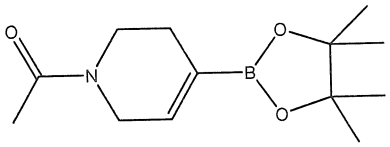
Ví dụ 157: (S)-1-(4-(12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6] pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-4-yl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)etan-1-on

Bước 1: 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,2,3,6-tetrahydro pyridin



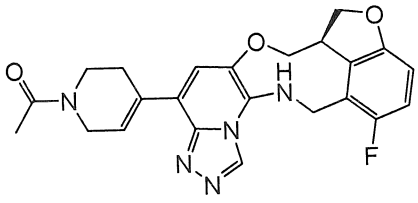
Dung dịch chứa tert-butyl 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat (1,00 g, 3,23 mmol, 1,00 eq) trong EtOAc (5,00 mL) được bổ sung HCl/EtOAc (4,00 M, 10,0 mL, 12,4 eq) ở 0°C, hỗn hợp này được khuấy ở 25°C trong 2 h. Phản ứng được cô đặc để tạo ra 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin (820 mg, thô, muối HCl) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 2: 1-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)etan-1-on



Dung dịch chứa 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin (820 mg, 3,34 mmol, 1,00 eq, HCl) trong DCM (12,0 mL) được bổ sung DIPEA (1,73 g, 13,4 mmol, 2,33 mL, 4,00 eq) và axetyl clorua (393 mg, 5,01 mmol, 357 uL, 1,50 eq) ở 0°C, và hỗn hợp này được khuấy ở 20°C trong 12 h. Phản ứng được cô đặc. Cặn được pha loãng với H_2O (100 mL) và được chiết bằng EtOAc (50,0 mL*3). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (10,0 mL), được làm khô qua Na_2SO_4, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất giảm. 1-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)etan-1-on (850 mg, thô) thu được dưới dạng chất rắn màu nâu.

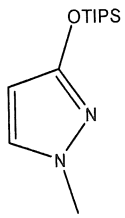
Bước 3: (S)-1-(4-(12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-4-yl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)etan-1-on



Dung dịch chứa (S)-4-brom-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo [4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin (100 mg, 256 umol, 1,00 eq) trong dioxan (2,00 mL) và H_2O (0,200 mL) được bổ sung 1-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)etan-1-on (128 mg, 511 umol, 2,00 eq), Na_2CO_3 (54,2 mg, 511 umol, 2,00 eq) và $Pd(dppf)Cl_2$ (18,7 mg, 25,6 umol, 0,100 eq) ở 20°C dưới N_2, và hỗn hợp này được khuấy ở 80°C trong 2 h dưới khí quyển N_2. Phản ứng được lọc và dịch lọc được cô đặc. Cặn được hòa tan trong MeOH (3,00 mL) và silica-thiol (300 mg, gel silicon biến đổi để loại bỏ Pd, silica gel bất thường, lưới 100-200, các clorua (Cl), %≤0,004, phân bố cỡ hạt 45-75 um) được bổ sung ở 20°C và được khuấy ở 20°C trong 12 h. Huyền phù được lọc và dịch lọc được cô đặc và được tinh chế bằng HPLC điều chế axit (cột: Phenomenex Luna C18 200*40 mm*10 um; pha động: [nước (0,2% FA)-ACN]; B%: 20%-60%, 8 phút). Phân đoạn chứa sản phẩm được cô đặc dưới áp suất giảm để loại bỏ phần lớn MeCN ở 30°C và pha nước được làm đông khô. (S)-1-(4-(12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-4-yl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)etan-1-on (66,4 mg, 138 umol, hiệu suất 54%, độ tinh khiết 100%, format) thu được dưới dạng chất rắn màu vàng. ^1H NMR DMSO-d_6 400 MHz δ=ppm 9,29 (s, 1H), 7,29 (br s, 1H), 7,21-7,10 (m, 2H), 6,91-6,84 (m, 1H), 6,62 (dd, J=8,8, 3,9 Hz, 1H), 4,91-4,81 (m, 1H), 4,79-4,70 (m, 1H), 4,50 (t, J=9,2 Hz, 1H), 4,43 (dd, J=10,5, 4,4 Hz, 1H), 4,23-4,09 (m, 3H), 3,97 (br d, J=8,8 Hz, 1H), 3,89-3,80 (m, 1H), 3,63 (br s, 2H), 2,63 (br s, 2H), 2,02 (s, 3H). LCMS (ESI+): m/z 436,2 (M+H).

Ví dụ 158: (S)-5-(12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6] pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-4-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-ol

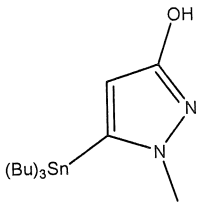
Bước 1: 1-metyl-3-((triisopropylsilyl)oxy)-1H-pyrazol



1-metyl-1H-pyrazol-3-ol (500 mg, 5,10 mmol, 1,00 eq) và imidazol (694 mg, 10,2 mmol, 2,00 eq) trong DCM (10,0 mL) được bổ sung triisopropylsilyl triflometansulfonat (2,34 g, 7,65 mmol, 2,05 mL, 1,50 eq) ở 0°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 10°C trong 4 h dưới N_2. Hỗn hợp này được cô đặc dưới áp suất giảm để loại bỏ

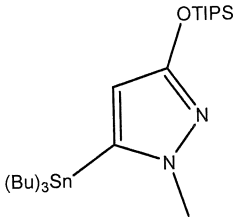
phần lớn DCM và H_2O (3,00 mL) được bổ sung. Hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat (10,0 mL*3). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, ete dầu hỏa/etyl axetat=1/0 đến 2/1). 1-Metyl-3-((triisopropylsilyl)oxy)-1H-pyrazol (1,10 g, 4,32 mmol, hiệu suất 85%) thu được dưới dạng dầu không màu.

Bước 2: 1-metyl-5-(tributylstannyl)-1H-pyrazol-3-ol



1-metyl-3-((triisopropylsilyl)oxy)-1H-pyrazol (900 mg, 3,54 mmol, 1,00 eq) trong THF (3,00 mL) được bổ sung t-BuLi (1,30 M, 8,16 mL, 3,00 eq) ở -78°C dưới N_2. Hỗn hợp này được khuấy ở -78°C trong 0,5 giờ dưới N_2. Sau đó tributyl(clo)stannane (3,45 g, 10,6 mmol, 2,85 mL, 3,00 eq) được bổ sung vào hỗn hợp mà sau đó được khuấy ở -78°C trong 1 giờ dưới N_2. MeOH (5,00 mL) được bổ sung vào hỗn hợp và được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, ete dầu hỏa/etyl axetat=1/0 đến 0/1). 1-Metyl-5-(tributylstannyl)-1H-pyrazol-3-ol (600 mg, 1,55 mmol, hiệu suất 43,8%) thu được dưới dạng dầu không màu.

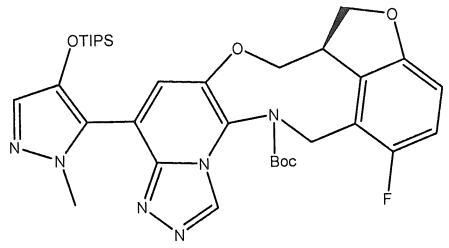
Bước 3:1-metyl-5-(tributylstannyl)-3-((triisopropylsilyl)oxy)-1H-pyrazol



1-metyl-5-(tributylstannyl)-1H-pyrazol-3-ol (600 mg, 1,55 mmol, 1,00 eq) và imidazol (211 mg, 3,10 mmol, 2,00 eq) trong DCM (10,0 mL) được bổ sung triisopropylsilyl triflometansulfonat (712 mg, 2,32 mmol, 625 uL, 1,50 eq) ở 0°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 10°C trong 12 h dưới N_2. LC-MS thể hiện sự chuyển hóa tối thiểu. Triisopropylsilyl triflometansulfonat bổ sung (712 mg, 2,32 mmol, 625 uL, 1,50 eq) được bổ sung vào hỗn hợp dưới N_2, và được khuấy ở 10°C trong 12 h. TLC (SiO_2, ete dầu hỏa:etyl axetat=1:1) chỉ ra sự chuyển hóa đã hoàn toàn. Hỗn hợp này được cô đặc dưới áp suất giảm để loại bỏ phần lớn DCM, H_2O (10,0 mL) được bổ sung vào hỗn hợp mà sau đó được chiết bằng etyl axetat (10,0 mL*3). Các lớp hữu cơ kết hợp được

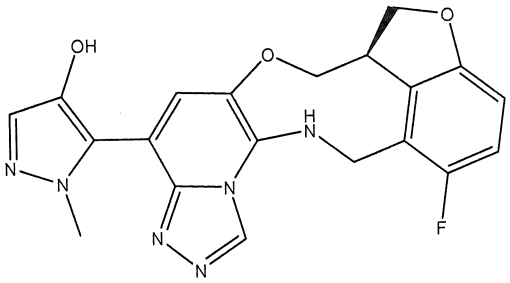
làm khô bằng Na_2SO_4khan, được lọc, được cô đặc dưới áp suất giảm. 1-Metyl-5-(tributylstannyl)-3-((triisopropylsilyl)oxy)-1H-pyrazol (300 mg, thô) thu được dưới dạng dầu không màu.

Bước 4: tert-butyl (S)-12-flo-4-(1-metyl-4-((triisopropylsilyl)oxy)-1H-pyrazol-5-yl)-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat



Phản ứng được thiết lập trong hai mẻ song song. Tert-butyl (S)-4-brom-12-flo-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4] oxazonin-14(8H)-carboxylat (40,0 mg, 81,4 umol, 1,00 eq) và 1-metyl-5-(tributylstannyl)-3-((triisopropylsilyl)oxy)-1H-pyrazol (66,4 mg, 122 umol, 1,50 eq) trong dioxan (1,00 mL) được bổ sung $Pd(PPh_3)_4$ (9,41 mg, 8,14 umol, 0,100 eq), LiCl (6,90 mg, 163 umol, 3,33 uL, 2,00 eq) và CuI (6,20 mg, 32,6 umol, 0,400 eq) ở 10°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 100°C trong 12 h dưới N_2. Các mẻ được kết hợp. Hỗn hợp thu được được lọc và dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (SiO_2, ete dầu hỏa/etyl axetat=1/3). tert-Butyl (S)-12-flo-4-(1-metyl-4-((triisopropylsilyl)oxy)-1H-pyrazol-5-yl)-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6] pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (90,0 mg, 135 umol, hiệu suất 83%) thu được dưới dạng dầu màu vàng.

Bước 5: (S)-5-(12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido [3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-4-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-ol



Tert-butyl (S)-12-flo-4-(1-metyl-4-((triisopropylsilyl)oxy)-1H-pyrazol-5-yl)-7a,13-dihydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-

fg][1,4]oxazonin-14(8H)-carboxylat (155 mg, 233 umol, 1,00 eq) trong DCM (3,00 mL) được bổ sung TFA (1,54 g, 13,5 mmol, 1,00 mL, 57,9 eq) ở 10°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 10°C trong 2 h. Hỗn hợp này được cô đặc dưới áp suất giảm để tạo ra cặn. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC điều chế (các điều kiện HCl). (S)-5-(12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4′,3′:1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-4-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-ol (40,3 mg, 90,2 umol, hiệu suất 39%, độ tinh khiết 99,6%, muối HCl) thu được dưới dạng chất rắn màu vàng. ^{1}H NMR CD_3OD 400 MHz δ=ppm 9,51 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 6,92 (dd, J=10,1, 8,8 Hz, 1H), 6,68 (dd, J=8,7, 3,9 Hz, 1H), 5,90 (s, 1H), 5,20 (d, J=14,8 Hz, 1H), 4,95 (br d, J=14,8 Hz, 1H), 4,76 (br dd, J=9,6, 3,9 Hz, 1H), 4,62 (t, J=9,4 Hz, 1H), 4,31 (dd, J=9,8, 3,4 Hz, 1H), 4,11-4,00 (m, 1H), 3,97-3,85 (m, 1H), 3,61 (s, 3H) LCMS (ESI+): m/z 409,1 (M+H)

Ví dụ 159: Thử nghiệm histon metyltransferaza

Tác dụng của các hợp chất theo sáng chế trên hoạt tính chức năng metyltransferaza phức hợp EZH2/PRC2 được đo bằng cách sử dụng thử nghiệm HotSpot dựa trên đồng vị phóng xạ được mô tả bởi Horiuchi, K. Y., et al. *Assay Drug Dev Technol.* 11(4):227-36 (2013). Nói ngắn gọn, các hợp chất được điều chế trong dãy pha loãng 10 phẩy 3 lần trong DMSO từ dung dịch gốc 10 mM trong đĩa được định tính ECHO sử dụng máy xử lý chất lỏng Assist Plus (Integra Biosciences). Bốn microlit hỗn hợp phức EZH2/PRC2 (12,5 nM) và cơ chất histon lõi (0,0625 mg/mL) trong đệm thử nghiệm (50 mM Tris-HCl (pH 8,0), 0,01% Brij35, 1 mM EDTA, 1 mM DTT, 1% DMSO) được chuyển vào đĩa thử nghiệm 384 giếng bằng tay. Các lượng nanolit của dãy nồng độ của mỗi hợp chất được chuyển vào hỗn hợp enzym/cơ chất sử dụng (Echo 550, LabCyte Inc. Sunnyvale, Calif.) máy phân phối âm và được ủ trước trong 20 phút ở nhiệt độ phòng. Phản ứng metyl hóa được khởi động bằng cách bổ sung 1 µl trong số 5 µM S-Adenosyl-L-[metyl-^{3}H]methionin (^{3}H-SAM) và ủ ở 30°C trong 1 h. Nồng độ cuối cùng của phức EZH2/PRC2, cơ chất histon lõi và ^{3}H-SAM là 10 nM, 0,05 mg/ml, và 1 µM tương ứng. % hoạt tính của các mẫu thử nghiệm được tính toán đối với đối chứng dương (không có hợp chất) và âm (không có EZH2/PRC2) trên đĩa bằng cách sử dụng Excel (Microsoft). Các giá trị thu được được xuất vào Prism (phần mềm GraphPad) để tạo ra các đường cong đáp ứng nồng độ và các giá trị IC_{50} sử dụng phương trình logic bốn tham số.

Ví dụ 160: Thử nghiệm SPR liên kết EED

Sản xuất protein EED được biotinyl hóa

EED được gắn nhãn AVI được biotinyl hóa được sản sinh bằng cách sử dụng các kỹ thuật sinh học phân tử chuẩn. Plasmit pGEX có trình tự GST-preScission-vị trí cắt-AVI-EED(76-441) được đặt vào tế bào *E. coli* BL21(DE3) và được đồng biểu hiện với pGro7. *E. coli* được nuôi trong bình lắc trong LB với ampicillin ở 37°C ở 110 rpm đến OD_{600}=0,7. Ở thời điểm này, nhiệt độ được hạ xuống 15°C và IPTG được bổ sung vào 0,3 mM. Các tế bào được cho biểu hiện qua đêm. Sau đó các tế bào được thu hoạch.

Để tinh chế, pelet tế bào *E. coli* được dung giải vào đệm 50 mM Tris pH 8,0, 500 mM NaCl, 5% glyxerol và 5 mM DTT. Dịch dung giải được nạp lên cột GSTrap FF từ GE Healthcare. Sau khi rửa, protein đã liên kết được rửa giải bằng 50 mM Tris pH 8,0, 500 mM NaCl, 5% glyxerol, 5 mM DTT và 15 mM GSH. Các phân đoạn đã thu gom được kết hợp và được ủ với enzym PreScission qua đêm ở 4°C. Sau đó protein đã cắt được cho qua cột GSTrap FF trong đệm 50 mM Tris pH 8,0, 500 mM NaCl, 5% glyxerol và 5 mM DTT. Protein đã cắt được xác nhận qua phép đo phổ khối lượng. The AVI-EED(76-441) sau đó được đổi đệm vào 50 mM Bicine pH 8,3, 10 mM ATP, 10 mM magie axetat và 50 M D-Biotin. 3 mg enzym BirA được bổ sung vào hệ này và ủ ở 4°C trong 2 giờ để biotinyl hóa AVI-EED(76-441). AVI-EED đã biotinyl hóa (76-441) sau đó được đổi đệm vào 20 mM Tris pH 8,0 và 400 mM NaCl và được cho qua cột loại cỡ Superdex 200 16/60 Increase. AVI-EED đã biotinyl hóa(76-441) monome đã tinh chế được xác nhận qua SDS-PAGE, LC-MS và sắc ký phân tích loại cỡ.

Thử nghiệm cộng hưởng plasmon bề mặt

Tất cả các thử nghiệm cộng hưởng plasmon bề mặt (SPR) được thực hiện bằng cách sử dụng GE Biacore S200 sử dụng các chip GE Biotin CAPture. Việc bắt giữ các chất phản ứng CAP được thực hiện với tốc độ chảy là 2 µL/min trong 90 giây. Để bắt giữ protein, dung dịch chứa 50 g/mL EED gắn nhãn AVI được biotinyl hóa (76-441) trong 10 mM HEPES pH 7,4, 150 mM NaCl, 0,05% Tween 20 và 2% DMSO (đệm chạy) được cho chảy qua chip với tốc độ chảy là 5 L/min trong thời gian tiếp xúc là 30 giây. Các kết quả đọc cuối cùng là 2200-2400 RU. Đối với các hợp chất, 7 nồng độ được tạo ra với 3 dung dịch pha loãng bằng cách sử dụng đệm chạy đối với tổng số 300 µL mỗi nồng độ trong đĩa vi phiếm 96 giếng. Trong các thử nghiệm gắn kết, tốc độ chảy là 50 µL được sử dụng trong thời gian kết hợp là 90 giây sau đó là thời gian phân ly là 180 giây. Nhiệt độ của buồng được đặt là 10°C với chip ở 25°C. Trong quá trình tái tạo tốc

độ chảy được đặt đến 30 µL/min trong 30 giây. Toàn bộ việc so khớp được thực hiện bằng cách sử dụng mô hình gắn kết 1:1.

Ví dụ 161: Thử nghiệm miễn dịch hóa học tế bào H3K27me3 và HbF và thử nghiệm Hemoglobin ELISA

Tạo dòng tế bào HEK293T biểu hiện P-gp

Plasmit mã hóa gen ABCB1 người dưới sự điều khiển của trình tự khởi động CMV được mua từ Origene (Cat #RC216080). Các tế bào HEK293T được mua từ ATCC (Cat #CRL-3216) và được nuôi cấy để nhân giống trong các điều kiện được đề nghị. Các tế bào HEK293T được chuyển nhiễm bằng 2 ug plasmit pCMV-ABCB1 sử dụng Lipofectamin 3000 theo đề nghị của nhà sản xuất (ThermoFisher Scientific, Cat #L3000008). Sau 24 h, các tế bào được phân ly, và 5000 tế bào được gieo lên đĩa nuôi cấy mô 10 cm. Vào ngày tiếp theo, môi trường mới chứa 5 nM Vinblastine (Sigma, Cat #V1377) được bổ sung, và môi trường chứa hợp chất được bổ sung mỗi 72 h. Sau khi các tế bào sống đạt tới sự hợp dòng, các tế bào được cấy chuyền, và các dòng được duy trì khi có mặt 2,5 nM Vinblastine đến khi phân tích thêm.

Nuôi cấy mô

HEK293T biểu hiện P-gp, HUDEP2, và các tế bào CD34+ sơ cấp máu ngoại vi đã được huy động của người được nuôi cấy để sử dụng trong thử nghiệm miễn dịch hóa học tế bào H3K27me3. HUDEP2 và tế bào CD34+ sơ cấp máu ngoại vi đã được huy động của người được nuôi cấy để sử dụng trong thử nghiệm miễn dịch hóa học tế bào HbF. Các tế bào HEK293T biểu hiện P-gp được duy trì và cấy chuyển mỗi 3-4 ngày bằng cách đưa 300.000 tế bào sống vào bình nón nuôi cấy T-25 chứa 6 mL môi trường cấy chuyển 293 chứa DMEM (ThermoFisher #10566016), huyết thanh thai bò 10% (ThermoFisher #A3160502), 1% penicillin-streptomycin (ThermoFisher #15140122), và 2,5 nM Vinblastine (Sigma #V1377). Để đánh giá tác dụng ức chế của các hợp chất theo sáng chế và các đặc tính thấm vào não của chúng qua sự tràn gây ra bởi P-gp, thử nghiệm miễn dịch hóa học tế bào H3K27me3 được thực hiện khi có mặt hoặc vắng mặt 250 nM chất ức chế P-gp, elacridar. Các hợp chất thấm vào não kém được dự đoán thể hiện hiệu lực cao hơn khi có mặt Elacridar. Tuy nhiên, các hợp chất thấm vào não sẽ thể hiện hiệu lực tương tự bất kể Elacridar có mặt hay không. Trong các thử nghiệm này, các đĩa không có elacridar được gieo bằng các tế bào HEK293T biểu hiện P-gp ở mật độ 1000 tế bào sống mỗi giếng trong đĩa 384 giếng được phủ poly-d-lysin (Corning Cat

#356697) trong 45 µL môi trường thử nghiệm 293 chứa DMEM (ThermoFisher #10566016), 10% huyết thanh thai bò (ThermoFisher #A3160502), 1% penicillin-streptomycin (ThermoFisher #15140122). Một bộ đĩa giống hệt được gieo trong các điều kiện giống như vậy với 45 µL môi trường thử nghiệm 293 được bổ sung 250 nM Elacridar để ức chế hoạt tính P-gp. Các hợp chất được pha loãng từng bậc ở nồng độ 10X trong môi trường 293, và 5 µL được chuyển vào các giếng tương ứng của chúng trên cả hai bộ đĩa đối với tổng thể tích là 50 µL mỗi giếng. Các tế bào HEK293T được xử lý bằng hợp chất được ủ trong 4 ngày ở 37°C, độ ẩm tương đối 85%, và 5% CO_2 trước khi tiến hành quy trình cố định ICC và nhuộm.

Các tế bào HUDEP2 được duy trì và được cấy chuyển mỗi 2-3 ngày bằng cách gieo 300.000 tế bào sống/mL trong bình nón nuôi cấy chứa môi trường sinh trưởng HUDEP2 bao gồm StemSpan SFEM (Stemcell Technologies #09650), 50 ng/mL yếu tố tế bào gốc người (Stemcell Technologies #78062,2), 3 IU/mL erythropoietin (ThermoFisher #PHC2054), 1 M dexamethason (Sigma #D2915), và 1 g/mL doxycycline (Sigma #D3072). Các tế bào HUDEP2 được biệt hóa đối với dòng hồng cầu bằng cách gieo ở mật độ 25.000 tế bào sống/giếng trong đĩa đáy chữ V 96 giếng (Corning #3894) chứa 135 µL môi trường biệt hóa HUDEP2 bao gồm môi trường Dulbecco biến đổi của Iscove (Stemcell Technologies #36150), 1% L-glutamin (ThermoFisher #25030081), 2% penicillin-streptomycin (ThermoFisher #15140122), 330 µg/mL holo-human transferrin (Sigma #T0665), 2 IU/mL heparin (Stemcell Technologies #07980), 10 µg/mL insulin người tái tổ hợp (Sigma #91077C), 3 IU/mL erythropoietin (ThermoFisher #PHC2054), 100 ng/mL yếu tố tế bào gốc người (Stemcell Technologies #78062,2), và 4% huyết thanh thai bò (ThermoFisher #A3160502). Các đoạn dò hóa học để xử lý được tạo huyền phù lại trong 100 µL môi trường Dulbecco biến đổi của Iscove (Stemcell Technologies #36150) đến nồng độ 10X, và 15 µL 10X đoạn dò hóa học được cô đặc được bổ sung vào mỗi giếng đến tổng thể tích giếng là 150 µL. Các tế bào HUDEP2 được để ủ ở 37°C, độ ẩm tương đối 85%, và 5% CO_2 trong 3 ngày. Vào ngày 3, các đĩa thử nghiệm chứa các tế bào HUDEP2 được làm ly tâm ở 500xg trong 5 phút. Sau khi ly tâm, các tế bào được tạo viên xuống đáy của giếng, và 100 µL môi trường được hút ra từ giếng mà không làm xáo trộn các tế bào. Sau đó 90 µL môi trường biệt hóa HUDEP2 mới và 10 µL đoạn dò hóa học đậm đặc 10x được bổ sung lại vào mỗi giếng. Đối với thử nghiệm H3K27me3, các tế bào được

thu hoạch vào ngày xử lý 4. Các tế bào HUDEP2 được ly tâm ở 500xg trong 5 phút và tất cả các môi trường được hút ra từ giếng. Sau đó 150 µL nước muối đệm phosphat (ThermoFisher #10010023) được bổ sung vào mỗi giếng để tạo huyền phù lại các tế bào. Cuối cùng, 50 µL huyền phù tế bào HUDEP2 từ mỗi giếng được chuyển vào đĩa 384 giếng được phủ poly-d-lysin (Corning Cat #356697) và được ly tâm ở 1000xg trong 5 phút trước khi tiến hành quy trình cố định ICC và nhuộm. Các đĩa thử nghiệm cho thử nghiệm HbF được đưa trở lại máy ủ đến ngày 5, trong đó môi trường được đổi và các đoạn dò hóa học được bổ sung chính xác như vào ngày 3. Vào ngày 7 của thử nghiệm HbF, các tế bào HUDEP2 được thu hoạch theo cách giống như được mô tả cho thử nghiệm H3K27me3 trước khi tiến hành quy trình cố định ICC và nhuộm.

Các tế bào CD34+ sơ cấp máu ngoại vi đã huy động của người được nhân giống từ tế bào rã đông bằng cách gieo 100.000 tế bào sống/mL trong bình nón nuôi cấy chứa môi trường nhân giống CD34+ bao gồm StemSpan SFEMII (Stemcell Technologies #09655), 1% chất bổ sung phát triển hồng cầu (Stemcell Technologies #02692), và 1 µM dexamethason (Sigma #D2915). Các tế bào được bổ sung bằng cách bổ sung thêm 1X thể tích nuôi cấy của môi trường phát triển CD34+ vào ngày 3 sau khi rã đông. Sau 7 ngày phát triển, các tế bào CD34+ sơ cấp được biệt hóa đối với dòng hồng cầu bằng cách gieo ở mật độ 15.000 tế bào sống/giếng trong các đĩa đáy V 96 giếng (Corning #3894) chứa 135 µL môi trường biệt hóa CD34+ bao gồm StemSpan SFEMII (Stemcell Technologies #09655), 3% huyết thanh người bình thường (Sigma #H4522), 3 IU/mL erythropoietin (ThermFisher #PHC2054). Các đoạn dò hóa học để xử lý được tạo huyền phù lại trong 100 µL môi trường Dulbecco biến đổi của Iscove (Stemcell Technologies #36150) đến nồng độ 10x, và 15 µL của đoạn dò hóa học đậm đặc 10X được bổ sung vào mỗi giếng đối với tổng thể tích giếng là 150 µL. Các tế bào CD34+ sơ cấp được ủ ở 37°C, độ ẩm tương đối 85%, và 5% CO2 trong 3 ngày. Vào ngày 3, các đĩa thử nghiệm chứa tế bào CD34+ sơ cấp được ly tâm ở 500xg trong 5 phút. Sau khi ly tâm, các tế bào được tạo pelet xuống đáy của giếng, và 100 µL môi trường được hút ra từ giếng mà không làm xáo trộn các tế bào. Sau đó 90 µL môi trường biệt hóa CD34+ mới và 10 µL đoạn dò hóa học đậm đặc 10x được bổ sung lại vào mỗi giếng. Đối với thử nghiệm H3K27me3, các tế bào được thu hoạch vào ngày xử lý 4. Tế bào CD34+ sơ cấp được ly tâm ở 500xg trong 5 phút và toàn bộ môi trường được hút ra khỏi giếng. Sau đó 150 µL nước muối đệm phosphat (ThermoFisher #10010023) được bổ sung vào mỗi giếng để

tạo huyền phù lại các tế bào. Cuối cùng, 50 µL huyền phù tế bào CD34+ sơ cấp từ mỗi giếng được chuyển sang đĩa 384 giếng được phủ poly-d-lysin (Corning Cat #356697) và được ly tâm ở 1000xg trong 5 phút trước khi tiến hành quy trình cố định ICC và nhuộm. Các đĩa thử nghiệm cho thử nghiệm HbF được đưa trở lại máy ủ đến ngày 5, trong đó môi trường được đổi và các đoạn dò hóa học được bổ sung chính xác như vào ngày 3. Vào ngày 7 của thử nghiệm HbF, tế bào CD34+ sơ cấp được thu hoạch theo cách giống như được mô tả cho thử nghiệm H3K27me3 trước khi tiến hành quy trình cố định ICC và nhuộm.

Quy trình cố định và nhuộm là giống như cho thử nghiệm HEK293T, HUDEP2, và thử nghiệm tế bào CD34+ sơ cấp ngoại trừ các kháng thể sơ cấp và thứ cấp đặc hiệu được sử dụng để phát hiện. Sau 4 ngày xử lý bằng hợp chất, các đĩa tương ứng được rửa một lần bằng 25 µL PBS (ThermoFisher #10010023) và được cố định với 25 µL 4% paraformaldehyt (ThermoFisher #28908) trong 10 phút ở nhiệt độ phòng. Sau đó các đĩa được rửa ba lần bằng 25 µL PBS. Sau đó, các tế bào được thấm và phong bế trong 1 giờ ở nhiệt độ phòng trong 25 µL Perm/đệm phong bế bao gồm 1X PBS, 1% albumin huyết thanh bò (ThermoFisher #A3294), 10% huyết thanh thai bò (ThermoFisher #A3160502), 0,3M glyxin (Sigma #G7126), và 0,1% tween-20 (Sigma #P7949). Quy trình này được tiếp tục bằng cách rửa thêm (ba lần) các đĩa này với 25 µL 0,1% tween trong PBS.

Đối với thử nghiệm H3K27me3, các tế bào được ủ qua đêm ở 4°C với 25 µL kháng thể sơ cấp H3K27me3 (Cell Signaling #9733) được pha loãng 1:200 trong 0,1% tween-20 trong PBS. Vào ngày tiếp theo, các tế bào được rửa lại ba lần bằng 25 µL 0,1% tween-20 trong PBS và được ủ ở nhiệt độ phòng trong bóng tối trong 1 giờ bằng 25 µL dung dịch kháng thể thứ cấp bao gồm kháng thể lừa kháng thỏ 488 (ThermoFisher #A_{21206}) và Hoechst (ThermoFisher #H3570) được pha loãng 1:2000 trong 0,1% tween trong PBS. Cuối cùng, các tế bào được rửa ba lần bằng 25 µL PBS và được bịt kín bằng giấy kim loại (BioRad #MSB1001) để chụp ảnh trên ThermoFisher CellInsight CX7.

Các đĩa cho thử nghiệm HbF được xử lý tương tự như được mô tả trên đây ngoại trừ kháng thể sơ cấp HbF (ThermoFisher #MHFH01-4) được pha loãng 1:40 trong 0,1% tween-20 trong PBS và Hoescht (ThermoFisher #H3570) được pha loãng 1:2000 trong 0,1% tween-20 trong PBS được sử dụng để phát hiện.

Thử nghiệm miễn dịch hóa học tế bào H3K27Me3 và HbF

Sau đó các đĩa được quét trên CX7 ở độ phóng đại 10x, và 9 ảnh được chụp cho mỗi giếng. Sau đó thuật toán phần mềm nhận diện nhân và tính toán tổng số nhân bằng cách sử dụng kỹ thuật nhuộm Hoechst trên kênh 1. Sau khi nhân được nhận diện, thuật toán tính mật độ nhân trung bình của kỹ thuật nhuộm H3K27me3 hoặc HbF trên kênh 2. Số liệu cho tổng số nhân đếm được được báo cáo là tỷ lệ phần trăm đối chứng âm (% DMSO). Số liệu về mật độ nhân trung bình của H3K27me3 hoặc HbF được báo cáo là tỷ lệ phần trăm ức chế được chuẩn hóa theo đối chứng ($(\sigma_{Pos}-Mẫu_i/\sigma_{Pos}-\sigma_{Neg})*100$). Ngưỡng cho dương tính HbF được thiết lập và số liệu HbF cũng được báo cáo ở % HbF+ trong tổng số tế bào.

Thử nghiệm Hemoglobin ELISA

Các tế bào HUDEP2 được nuôi cấy như được mô tả trên đây. Nói ngắn gọn, 100.000 tế bào được nuôi trong môi trường biệt hóa và được xử lý bằng hợp chất trong 7 ngày bằng môi trường và được đổi hợp chất vào ngày 3 và ngày 5. Các tế bào được tạo pelet bằng cách ly tâm (900×g trong 5 phút), được tạo huyền phù lại trong 100 uL đệm dung giải (50 mM nước muối đệm Tris, pH8,0; 0,05% Tween 20 (Sigma Chemical #T9039) để tạo ra các dịch dung giải tế bào và được làm đông lạnh ở -80°C. Dịch dung giải tế bào được phân tích về hàm lượng protein mỗi giếng bằng cách sử dụng thử nghiệm axit bicinchoninic (BCA) (Pierce BCA kit #23225), tổng hàm lượng hemoglobin mỗi giếng bằng cách sử dụng thử nghiệm hấp thụ miễn dịch liên kết enzym (ELISA) (Betyl Laboratories #E80-134) và hàm lượng hemoglobin thai (HbF) mỗi giếng bằng cách sử dụng thử nghiệm ELISA (Betyl Laboratories #E80-136).

Các thử nghiệm BCA được chạy để tính tổng hàm lượng protein và xác định lượng dung giải để nạp lên toàn bộ các thử nghiệm hemoglobin và HbF. Nói chung, 100 uL đệm BCA được bổ sung vào giếng của đĩa 96 giếng sạch. 2 uL dịch dung giải tế bào được nạp lên giếng. Mẫu được ủ ở 37 độ Celsius trong 30 phút và được phân tích trên máy đọc đĩa Envision (PerkinElmer). Hàm lượng protein được tính bằng cách sử dụng albumin huyết thanh bò làm chất chuẩn.

Toàn bộ các thử nghiệm hemoglobin và HbF ELISA được thực hiện theo quy trình được đề nghị bởi nhà sản xuất. Nói chung, mỗi mẫu được phân tích về tổng hàm lượng hemoglobin và HbF. 1 µl kháng thể được tinh chế ái lực (Hemoglobin toàn phần: A80-134A, HbF: A80-136A) đến 100 µl đệm phủ (0,05M cacbonat-bicacbonat trong nước) cho mỗi giếng cần phủ (ví dụ: đối với 100 giếng pha loãng 100 µl thành 10 ml)

trong các đĩa ELISA. Các đĩa được ủ ở nhiệt độ phòng trong 60 phút. Sau đó giếng này được rửa 5 lần với 100 uL đệm rửa (50 mM nước muối đệm Tris, độ pH=8,0; 0,05% Tween 20). 200 uL đệm phong bế (50 mM nước muối đệm Tris, pH8,0; 1% albumin huyết thanh bò) được bổ sung vào mỗi giếng và được ủ trong 1 giờ ở nhiệt độ phòng. Sau đó giếng được rửa 5 lần bằng 100 uL đệm rửa. Dịch dung giải tế bào được pha loãng trong 50 mM nước muối đệm Tris, pH8,0; 0,05% Tween 20; 1% albumin huyết thanh bò và lượng thích hợp của nguyên liệu được bổ sung vào trong khoảng tuyến tính của đường cong chuẩn HbF hoặc hemoglobin toàn phần (Máy đo mẫu hemoglobin tổng: Betyl RC80-135-5; máy đo mẫu hemoglobin thai: Betyl RC80-135-5). Các mẫu được ủ ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ kèm theo lắc (300 rpm). Sau đó giếng được rửa 5 lần bằng 100 uL đệm rửa. Kháng thể phát hiện (hemoglobin toàn phần: A80-134P và HbF: A80-136P) được pha loãng 1:100.000 trong 50 mM nước muối đệm Tris, pH8,0; 0,05% Tween 20; 1% albumin huyết thanh bò và 100 uL được bổ sung cho mỗi giếng tương ứng. Các mẫu được ủ trong 1 giờ ở nhiệt độ phòng kèm theo lắc (300 rpm). Sau đó giếng được rửa 5 lần bằng 100 uL đệm rửa. 100 uL chất phản ứng HRP một thành phần TMB được bổ sung vào giếng và được ủ trong 15 phút trong bóng tối ở nhiệt độ phòng. 100 uL dung dịch dừng (Betyl Laboratories #E115) sau đó được bổ sung vào mỗi giếng, trực tiếp vào dung dịch TMB. Độ hấp thụ được đo trên máy đọc đĩa Envision ở 450 nm.

Bảng 2 dưới đây mô tả tác dụng ức chế của hợp chất có công thức I đối với enzym HMT, trong đó "+++++" thể hiện giá trị IC_{50} đo được <0,025 μM; "++++" thể hiện giá trị IC_{50} đo được từ 0,025 μM đến 0,050 μM của hợp chất được mô tả; "+++" chỉ ra giá trị IC_{50} đo được từ 0,050 μM đến 0,10 μM của hợp chất được mô tả; "++" chỉ ra giá trị IC_{50} đo được từ 0,10 μM đến 0,50 μM của hợp chất được mô tả; và "+" chỉ ra giá trị IC_{50} đo được >0,50 M của hợp chất được mô tả.

Bảng 2

Hợp chất có giá trị IC_{50} < 0,025 μM	**Hợp chất có giá trị IC_{50} từ 0,025 μM đến 0,050 μM**	**Hợp chất có giá trị IC_{50} từ 0,050 μM đến 0,10 μM**	**Hợp chất có giá trị IC_{50} từ 0,10 μM đến 0,50 μM**	**Hợp chất có giá trị IC_{50} > 0,50 μM**
1, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 12, 13, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 38, 39,	5, 26, 176	14	11	6, 185, 198

40, 41, 42, 43, 44,
48, 49, 51, 53, 57,
59, 60, 62, 63, 68,
69, 70, 71, 72, 85,
86, 89, 94, 102,
115, 121, 125,
126, 130, 131,
132, 133, 145,
146, 157, 164,
165, 167, 168,
169, 172, 175,
186, 189

Bảng 3 dưới đây mô tả hằng số phân ly cân bằng (K_D) như được đo bằng cộng hưởng plasmon bề mặt (SPR) của các hợp chất có công thức I trong đó "+++++" là nồng độ K_D đo được <0,0025 M; "++++" là nồng độ K_D đo được từ 0,0025 μM đến 0,0050 μM của hợp chất được mô tả; "+++" là nồng độ K_D đo được từ 0,0050 μM đến 0,010 μM của hợp chất được mô tả; "++" là nồng độ K_D đo được từ 0,010 μM đến 0,050 μM của hợp chất được mô tả; và "+" là nồng độ K_D đo được >0,050 μM của hợp chất được mô tả.

Bảng 3

Hợp chất có giá trị K_D < 0,0025 µM	Hợp chất có giá trị K_D từ 0,0025 µM đến 0,0050 µM	Hợp chất có giá trị K_D từ 0,0050 µM đến 0,010 µM	Hợp chất có giá trị K_D từ 0,010 µM đến 0,050 µM	Hợp chất có giá trị K_D > 0,050 µM
1, 3, 8, 9, 13, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 22, 23, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 47, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 75, 76, 77, 80, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 99, 100, 102, 103, 104, 106, 108, 109, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 137, 139, 145, 146, 147, 148, 151, 152, 155, 156, 157, 158, 160, 163, 164, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 175, 178, 179, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 193, 194, 195, 196, 197	12, 21, 24, 37, 38, 46, 48, 55, 56, 64, 74, 81, 82, 110, 111, 112, 136, 142, 144, 150, 153, 154, 162, 166	5, 10, 25, 78, 79, 83, 105, 122, 143, 161, 174	4, 7, 14, 26, 39, 65, 98, 101, 107, 113, 120, 121, 138, 141, 149, 159, 165, 176, 177, 192, 197	6, 11, 140

Bảng 4 dưới đây mô tả hoạt tính ức chế của các hợp chất có công thức I đối với các tế bào P-glycoprotein người (HEK-P-gp) trong đó "+++++" là giá trị IC_{50} đo được là 0,025 µM; "++++" là giá trị IC_{50} đo được từ 0,025 µM đến 0,050 µM của hợp chất được mô tả; "+++" là giá trị IC_{50} đo được từ 0,050 µM đến 0,10 µM của hợp chất được mô tả; "++" là giá trị IC_{50} đo được từ 0,10 µM đến 0,50 µM của hợp chất được mô tả; và "+" là giá trị IC_{50} đo được >0,50 µM của hợp chất được mô tả.

Bảng 4

Hợp chất có giá trị IC_{50} < 0,025 µM	Hợp chất có giá trị IC_{50} từ 0,025 µM đến 0,050 µM	Hợp chất có giá trị IC_{50} từ 0,050 µM đến 0,10 µM	Hợp chất có giá trị IC_{50} từ 0,10 µM đến 0,50 µM	Hợp chất có giá trị IC_{50} > 0,50 µM
8, 17, 18, 19, 23, 29, 32, 33, 34, 35, 36, 42, 43, 57, 69, 70, 71, 85, 102, 130, 131, 145, 146, 152, 157, 164, 167, 168, 169, 189, 190, 195, 197	13, 15, 40, 49, 50, 53, 62, 66, 80, 86, 87, 88, 89, 90, 94, 115, 124, 126, 162, 172, 193, 196	12, 20, 21, 27, 28, 30, 31, 38, 44, 46, 48, 51, 59, 60, 68, 72, 73, 75, 92, 96, 106, 125, 133, 135, 151, 156, 186, 191, 194	1, 16, 22, 39, 41, 45, 47, 52, 55, 63, 74, 77, 84, 91, 93, 95, 99, 100, 104, 105, 109, 110, 111, 112, 114, 117, 118, 119, 120, 122, 129, 137, 141, 142, 143, 144, 150, 154, 155, 160, 163, 170, 178, 184, 188	3, 4, 5, 6,7 ,9, 10, 11, 14, 24, 25, 26, 37, 54, 56, 58, 61, 64, 65, 67, 76, 78, 79, 81, 82, 83, 97, 98, 101, 107, 108, 113, 116, 121, 123, 127, 128, 132, 134, 136, 138, 139, 140, 147, 148, 149, 153, 158, 159, 161, 165, 166, 171, 175, 176, 177, 179, 181, 182, 183, 185, 187, 192

Bảng 5 dưới đây mô tả hoạt tính ức chế của các hợp chất có công thức I đối với các tế bào HEK P-glycoprotein người (HEK-P-gp) được xử lý trước bằng elacridar trong đó "+++++" là giá trị IC_{50} đo được <0,025 µM; "++++" là giá trị IC_{50} đo được từ 0,025 µM đến 0,050 µM của hợp chất được mô tả; "+++" là giá trị IC_{50} đo được từ 0,050 µM đến 0,10 µM của hợp chất được mô tả; "++" là giá trị IC_{50} đo được từ 0,10 µM đến 0,50 µM của hợp chất được mô tả; và "+" là giá trị IC_{50} đo được >0,50 µM của hợp chất được mô tả.

Bảng 5

Hợp chất có giá trị IC_{50} < 0,025 µM	Hợp chất có giá trị IC_{50} từ 0,025 µM đến 0,050 µM	Hợp chất có giá trị IC_{50} từ 0,050 µM đến 0,10 µM	Hợp chất có giá trị IC_{50} từ 0,10 µM đến 0,50 µM	Hợp chất có giá trị IC_{50} > 0,50 µM
1, 8, 13, 15, 17, 18, 19, 23, 29, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 41, 42, 43, 44, 49, 57, 59, 60, 62, 63, 69, 70, 71, 72, 85, 86, 89, 94, 102, 115, 126, 130, 131, 133, 145, 146,	12, 20, 21, 22, 27, 28, 30, 40, 50, 53, 68, 80, 84, 87, 88, 90, 92, 106, 125, 127, 129, 132, 163, 172, 186	9, 16, 47, 48, 51, 52, 66, 73, 75, 77, 78, 91, 93, 95, 96, 110, 117, 118, 119, 124, 135, 151, 158, 162, 178, 186, 193, 194, 195, 196, 197	3, 7, 10, 24, 38, 39, 45, 46, 54, 55, 56, 74, 79, 97, 100, 104, 105, 109, 111, 112, 114, 116, 120, 122, 137, 138, 139, 142, 143, 144, 147, 148, 150,	4, 5, 6, 11, 14, 25, 26, 37, 58, 61, 64, 65, 67, 76, 81, 82, 83, 98, 99, 101, 107, 108, 113, 121, 123, 128, 134, 136, 140, 141, 149, 153, 159, 161, 165,

152, 156, 157, 164, 167, 168, 169, 172, 189, 190	154, 155, 160, 166, 171, 176, 170, 175, 179, 177, 181, 182, 184, 188, 191 183, 185, 187, 192

Bảng 6 dưới đây mô tả giá trị một nửa nồng độ có hiệu quả tối đa (EC_{50}) của các hợp chất có công thức I trong thử nghiệm điều hòa tăng hemoglobin thai (HbF) của các tế bào HUDEP2 trong đó "+++++" là giá trị EC_{50} đo được <0,025 µM; "++++" là giá trị EC_{50} đo được từ 0,025 µM đến 0,050 µM của hợp chất được mô tả; "+++" là giá trị EC_{50} đo được từ 0,050 µM đến 0,10 µM của hợp chất được mô tả; "++" là giá trị EC_{50} đo được từ 0,10 µM đến 0,50 µM của hợp chất được mô tả; và "+" là giá trị EC_{50} đo được >0,50 µM của hợp chất được mô tả.

Bảng 6

Hợp chất có giá trị EC_{50} < 0,025 µM	**Hợp chất có giá trị EC_{50} từ 0,025 µM đến 0,050 µM**	**Hợp chất có giá trị EC_{50} từ 0,050 µM đến 0,10 µM**	**Hợp chất có giá trị EC_{50} từ 0,10 µM đến 0,50 µM**
17, 33, 71, 115	8, 28, 29, 31, 57, 69, 70, 72, 184	13, 18, 19, 36, 49	23, 30, 62

Bảng 7 dưới đây mô tả giá trị một nửa nồng độ có tác dụng tối đa (EC_{50}) của các hợp chất có công thức I trong thử nghiệm điều hòa tăng hemoglobin thai (HbF) của các tế bào CD34+ trong đó "+++++" là giá trị EC_{50} đo được <0,025 µM; "++++" là giá trị EC_{50} đo được từ 0,025 µM đến 0,050 µM của hợp chất được mô tả; "+++" là giá trị EC_{50} đo được từ 0,050 µM đến 0,10 µM của hợp chất được mô tả; "++" là giá trị EC_{50} đo được từ 0,10 µM đến 0,50 µM của hợp chất được mô tả; và "+" là giá trị EC_{50} đo được >0,50 µM của hợp chất được mô tả.

Bảng 7

Hợp chất có giá trị EC_{50} < 0,025 µM	**Hợp chất có giá trị EC_{50} từ 0,050 µM đến 0,10 µM**	**Hợp chất có giá trị EC_{50} từ 0,10 µM đến 0,50 µM**
17, 131, 164	8, 18, 33, 57, 69, 70, 71, 89, 115, 130, 146	15, 20, 28, 85, 94

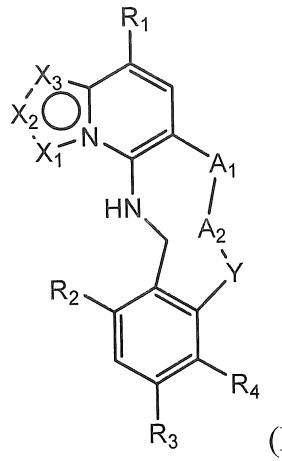
Các phương án tương đương

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ nhận ra hoặc có thể xác định được, bằng cách sử dụng thử nghiệm không phức tạp hơn thử nghiệm thông thường,

nhiều phương án tương đương với các phương án cụ thể theo sáng chế đã mô tả ở đây. Các phương án tương đương này đều dự định được bao gồm bởi yêu cầu bảo hộ sau đây.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức I:



(I),

hoặc muối dược dụng, tiền dược chất, solvat, hydrat, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân, hoặc chất đồng phân hỗ biến của chúng,

trong đó:

X_1, X_2, và X_3 được chọn độc lập từ N và $C(R_5)$, với điều kiện là X_1, X_2, và X_3 không phải đều là N và ít nhất một trong số X_1, X_2, hoặc X_3 là N;

A_1 được chọn từ nhóm bao gồm liên kết, $–C(R_8)(R_9)–$ và –O–;

A_2 được chọn từ $–C(R_8)(R_9)–$, và –O–; và

Y là $–C(R_8)(R_9)–$;

R_1 được chọn từ nhóm bao gồm H, halogen, $–NR_8R_9$, $-P(O)(OR_8)(OR_9)$, $–C(O)R_8$, $–C(O)NR_8R_9$, –CN, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_{10} xycloalkyl, C_5-C_8 xycloalkenyl, C_3-C_8 spiroxycloalkyl, spiroheteroxyclyl, heteroxyclyl, aryl, và heteroaryl, trong đó mỗi C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_{10} xycloalkyl, C_5-C_8 xycloalkenyl, C_3-C_8 spiroxycloalkyl, spiroheteroxyclyl, heteroxyclyl, aryl, và heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_6;

R_2 và R_3 độc lập, trong mỗi trường hợp, được chọn từ nhóm bao gồm H, halogen, –OH, $–NH_2$, –CN, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, và C_2-C_6 alkynyl, trong đó mỗi C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, và C_2-C_6 alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7;

R_4 được chọn từ nhóm bao gồm H, halogen, –OH, –NH_2, –CN, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, và C_2-C_6 alkynyl, trong đó mỗi C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, và C_2-C_6 alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7,

hoặc R_4 và R_9 khi kết hợp với nhau tạo thành vòng được chọn từ nhóm bao gồm C_3-C_{10} xycloalkyl, C_5-C_8 xycloalkenyl, heteroxyclyl, aryl, và heteroaryl, trong đó mỗi C_3-C_{10} xycloalkyl, C_5-C_8 xycloalkenyl, heteroxyclyl, aryl, và heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10};

R_5 được chọn từ nhóm bao gồm H, halogen, –CN, –OR_8, –NR_8R_9, –$C(O)R_8$, –$C(O)OR_8$, –$C(O)NR_8R_9$, –$NR_8C(O)R_9$, -$S(O)R_8$, -$S(O)_2R_8$, –$NR_8S(O)_2R_9$, –$S(O)_2NR_8R_9$, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_{10} xycloalkyl, C_5-C_8 xycloalkenyl, heteroxyclyl, aryl, và heteroaryl, trong đó mỗi C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_{10} xycloalkyl, C_5-C_8 xycloalkenyl, heteroxyclyl, aryl, và heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_7;

R_6 độc lập, trong mỗi trường hợp, được chọn từ nhóm bao gồm oxo, halogen, -CN, OH, -NR_8R_9, –OR_8, –$C(O)R_8$, –$C(O)OR_8$, – $C(O)NR_8R_9$, –$NR_8C(O)R_9$, -$S(O)R_8$, -$S(O)_2R_8$, –$NR_8S(O)_2R_9$, –$S(O)_2NR_8R_9$, C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_8 xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó mỗi C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_8 xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, và heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10}; hoặc

hai R_6 kết hợp để tạo thành vòng được chọn từ nhóm bao gồm C_3-C_{10} xycloalkyl, C_5-C_8 xycloalkenyl, heteroxyclyl, aryl, và heteroaryl, trong đó mỗi C_3-C_{10} xycloalkyl, C_5-C_8 xycloalkenyl, heteroxyclyl, aryl, và heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10};

R_7 độc lập, trong mỗi trường hợp, được chọn từ nhóm bao gồm oxo, halogen, -CN, –OR_8, –$C(O)R_8$, –$C(O)OR_8$, – $C(O)NR_8R_9$, –$NR_8C(O)R_9$, -$S(O)R_8$, -$S(O)_2R_8$, –$NR_8S(O)_2R_9$, –$S(O)_2NR_8R_9$, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_8 xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, và heteroaryl;

R_8 độc lập, trong mỗi trường hợp, được chọn từ nhóm bao gồm H, OH, halogen, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_8 xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, và heteroaryl, trong đó mỗi C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_8 xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, và heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10};

R_9 độc lập, trong mỗi trường hợp, được chọn từ nhóm bao gồm H, halogen, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_8 xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, và heteroaryl, trong đó mỗi C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_8 xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, và heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R_{10};

hoặc R_8 và R_9 khi kết hợp với nhau tạo thành vòng được chọn từ nhóm bao gồm C_3-C_6 xycloalkyl và heteroxyclyl, trong đó mỗi C_3-C_6 xycloalkyl và heteroxyclyl tùy ý được thế bằng R_{10}; và

R_{10} độc lập, trong mỗi trường hợp, được chọn từ nhóm bao gồm oxo, halogen, -CN, $–OR_{11}$, $–C(O)R_{11}$, $–C(O)OR_{11}$, $– C(O)NR_{11}R_{12}$, $–NR_{11}R_{12}$, $–NR_{11}C(O)R_{12}$, $-S(O)R_{11}$, $-S(O)_2R_{11}$, $–NR_{11}S(O)_2R_{12}$, $–S(O)_2NR_{11}R_{12}$, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_8 xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, và heteroaryl; và

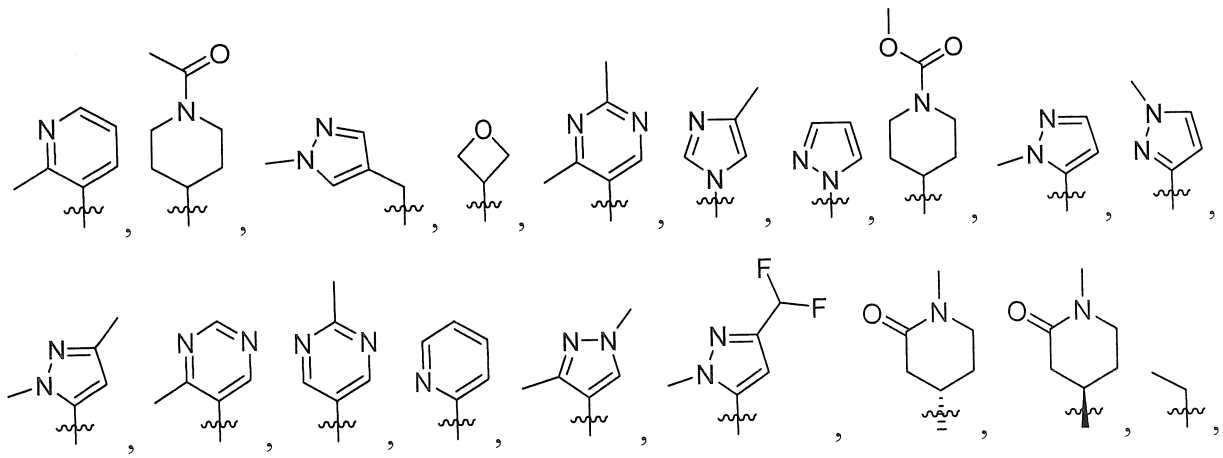
R_{11} và R_{12} được chọn độc lập từ nhóm bao gồm H, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_8 xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, và heteroaryl.

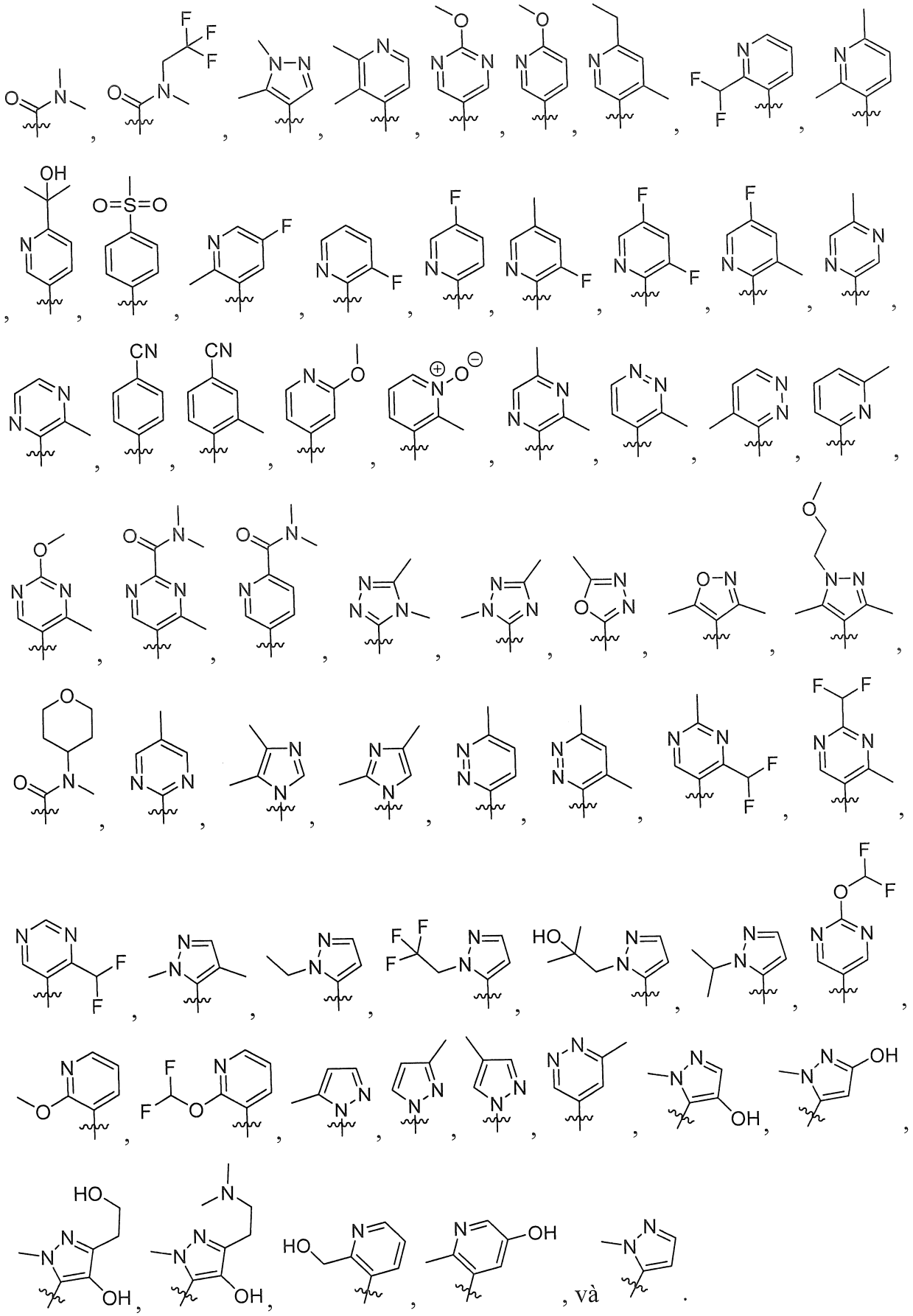
2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R_1 là heteroaryl.

3. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R_1 là heteroxyclyl.

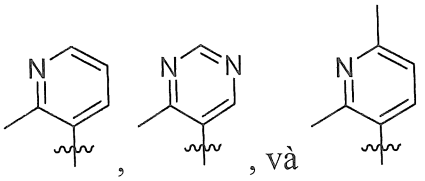
4. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R_1 là H, $–C(O)NR_8R_9$, hoặc C_1-C_6 alkyl.

5. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R_1 được chọn từ nhóm bao gồm:





6. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R_1 được chọn từ nhóm bao gồm:



7. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R_2 được chọn từ nhóm bao gồm H, C_1-C_6 alkyl, và halogen.

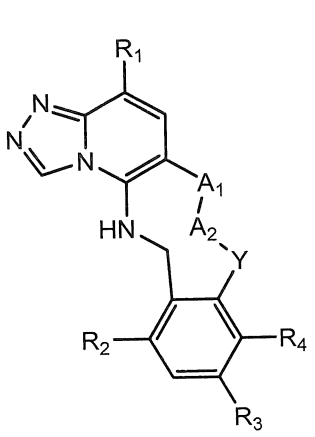
8. Hợp chất theo điểm 1, trong đó A_1 được chọn từ nhóm bao gồm liên kết, $-C(R_8)(R_9)-$, và $-O-$.

9. Hợp chất theo điểm 1, trong đó A_1 là $-O-$ hoặc $-C(R_8)(R_9)-$.

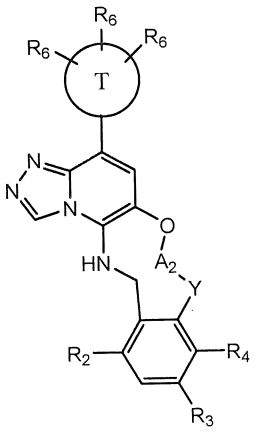
10. Hợp chất theo điểm 1, trong đó A_2 là $-O-$ hoặc $-C(R_8)(R_9)-$.

11. Hợp chất theo điểm 1, trong đó Y là $-C(R_8)(R_9)-$.

12. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức (Ia) hoặc công thức (Id):



(Ia),



(Id),

trong đó vòng T là heteroaryl 6 cạnh.

13. Hợp chất theo điểm 1 được chọn từ nhóm bao gồm:

Hợp chất số	Tên hợp chất
1	(15R)-10-(2-metyl-3-pyridyl)-13,17-dioxa-3,5,7,8-tetrazapentaxyclo [13.6.1.04,12.05,9.018,22] docosa-1(22),4(12),6,8,10,18,20-heptaen

3	(S)-1-(4-(7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-4-yl)piperidin-1-yl)etan-1-on
4	1-(4-(12-flo-7,8,13,14-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzo[f][1,4]oxazonin-4-yl)piperidin-1-yl)etan-1-on
5	12-flo-4-(2-metylpyridin-3-yl)-7,8,13,14-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzo[f][1,4]oxazonin
6	12-flo-4-(2-metylpyridin-3-yl)-6,8,13,14-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-c]benzo[g][1,5]oxazonin
7	(S)-4-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)metyl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
8	(S)-12-flo-4-(2-metylpyridin-3-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
9	(S)-1-(4-(12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-4-yl)piperidin-1-yl)etan-1-on
10	(S)-12-flo-4-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)metyl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
11	(S)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
12	(S)-12-flo-4-(oxetan-3-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
13	(S)-4-(2,4-dimetylpyrimidin-5-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
14	4-(2,4-dimetylpyrimidin-5-yl)-12-flo-7,8,13,14-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzo[f][1,4]oxazonin
15	(S)-12-flo-4-(4-metyl-1H-imidazol-1-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
16	metyl (S)-4-(12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-4-yl)piperidin-1-carboxylat
17	(S)-12-flo-4-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
18	(S)-4-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-5-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
19	(S)-12-flo-4-(4-metylpyrimidin-5-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
20	(S)-12-flo-4-(2-metylpyrimidin-5-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
21	(S)-12-flo-4-(pyridin-2-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
22	(S)-4-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
23	(S)-4-(3-(diflometyl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
24	(S)-4-((S)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-4-yl)-1-metylpiperidin-2-on

25	(R)-4-((S)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-4-yl)-1-metylpiperidin-2-on
26	(S)-4-etyl-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
27	(S)-12-flo-4-(1H-pyrazol-1-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
28	(S)-4-(1,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
29	(S)-4-(2,3-dimetylpyridin-4-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
30	(S)-12-flo-4-(2-metoxypyrimidin-5-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
31	(S)-12-flo-4-(6-metoxypyridin-3-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
32	(S)-4-(6-etyl-4-metylpyridin-3-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
33	(S)-4-(2-(diflometyl)pyridin-3-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
34	(S)-4-(2,6-dimetylpyridin-3-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
35	(S)-2-(5-(12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-4-yl)pyridin-2-yl)propan-2-ol
36	(S)-12-flo-4-(4-(metylsulfonyl)phenyl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
37	(S)-12-flo-N,N-dimetyl-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-4-carboxamit
38	(S)-12-flo-N-metyl-N-(2,2,2-trifloetyl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-4-carboxamit
39	(S)-12-flo-4-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
40	(S)-12-flo-4-(5-flo-2-metylpyridin-3-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
41	(S)-12-flo-4-(3-flopyridin-2-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
42	(S)-12-flo-4-(5-flopyridin-2-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
43	(S)-12-flo-4-(3-flo-5-metylpyridin-2-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
44	(S)-4-(3,5-diflopyridin-2-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
45	(S)-12-flo-4-(5-flo-3-metylpyridin-2-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin

46	(S)-12-flo-4-(5-metylpyrazin-2-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
47	(S)-12-flo-4-(3-metylpyrazin-2-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
48	(S)-4-(12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-4-yl)benzonitril
49	(S)-4-(12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-4-yl)-3-metylbenzonitril
50	(S)-12-flo-4-(2-metoxypyridin-4-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
51	(S)-3-(12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-4-yl)-2-metylpyridin 1-oxit
52	(S)-4-(3,5-dimetylpyrazin-2-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
53	(S)-12-flo-4-(3-metylpyridazin-4-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
54	(S)-12-flo-4-(4-metylpyridazin-3-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
55	(S)-12-flo-4-(6-metylpyridin-2-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
56	(S)-12-flo-4-(2-metylpyrimidin-4-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
57	(S)-12-flo-4-(2-metoxy-4-metylpyrimidin-5-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
58	(S)-5-(12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-4-yl)-N,N,4-trimetylpyrimidin-2-carboxamit
59	(S)-5-(12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-4-yl)-N,N-dimetylpicolinamit
60	(S)-4-(1,3-dimetyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
61	(S)-12-flo-4-(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
62	(S)-4-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
63	(S)-12-flo-4-(1-(2-metoxyetyl)-3,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
64	(S)-12-flo-N-metyl-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-4-carboxamit
65	(S)-12-flo-4-(5-metylpyrimidin-2-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
66	(S)-12-flo-4-(6-metylpyridazin-3-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
67	(S)-4-(4,6-dimetylpyridazin-3-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin

68	(S)-4-(4-(diflometyl)-2-metylpyrimidin-5-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
69	(S)-4-(2-(diflometyl)-4-metylpyrimidin-5-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
70	(S)-4-(4-(diflometyl)pyrimidin-5-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
71	(S)-4-(1,4-dimetyl-1H-pyrazol-5-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
72	(S)-4-(1-etyl-1H-pyrazol-5-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
73	(S)-12-flo-4-(1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-pyrazol-5-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
74	(S)-1-(5-(12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-metylpropan-2-ol
75	(S)-12-flo-4-(1-isopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
76	(S)-4-(2-(diflometoxy)pyrimidin-5-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
77	(S)-12-flo-4-(2-metoxypyridin-3-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
78	(S)-4-(2-(diflometoxy)pyridin-3-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
79	(S)-12-flo-4-(3-metyl-1H-pyrazol-1-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
80	(S)-12-flo-4-(4-metyl-1H-pyrazol-1-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
81	(S)-1-(3-(12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-4-yl)pyridin-2-yl)-2-metylpropan-2-ol
82	(S)-4-(3-(12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-4-yl)pyridin-2-yl)-2-metylbutan-2-ol
83	(S)-12-flo-4-(2-(triflometoxy)pyridin-3-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
84	(S)-4-(6-(diflometyl)-2-metylpyridin-3-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
85	(S)-4-(2-(diflometyl)-6-metylpyridin-3-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
86	(S)-4-(4,6-dimetylpyridin-3-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
87	(S)-12-flo-4-(3-flo-2-metylpyridin-4-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
88	(S)-4-(4-(diflometyl)-6-metylpyridin-3-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin

89	(S)-12-flo-4-(5-flo-2-metylpyridin-4-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
90	(S)-4-(6-(diflometyl)-4-metylpyridin-3-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
91	(S)-12-flo-4-(pyrimidin-5-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
92	(S)-12-flo-4-(3-metylisoxazol-4-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
93	(S)-12-flo-4-(thiazol-5-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
94	(S)-12-flo-4-(6-metylpyridin-3-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
95	(S)-12-flo-4-(3-metylpyridin-2-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
96	(S)-4-(2-etylpyridin-3-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
97	(S)-5-(12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-4-yl)-1-metylpyridin-2(1H)-on
98	(S)-12-flo-4-(6-metoxypyridin-2-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
99	(S)-12-flo-4-(1,3,5-trimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
100	(S)-4-(3-etyl-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
101	(S)-4-(5-clopyridin-2-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
102	(S)-4-(4-xyclopropylpyrimidin-5-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
103	(S)-5-(12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-4-yl)-N,N-dimetylpyridin-2-amin
104	(S)-12-flo-4-(6-metoxy-4-metylpyridin-3-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
105	(S)-12-flo-4-(2-metoxy-6-metylpyridin-3-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
106	(S)-12-flo-4-(6-metoxy-2-metylpyridin-3-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
107	(S)-12-flo-4-(2-metoxy-4-metylpyridin-3-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
108	(S)-5-(12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-4-yl)-N,N-dimetylpyrimidin-2-amin
109	(S)-4-(2-etoxypyrimidin-5-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
110	(S)-12-flo-4-(5-flo-6-metoxypyridin-3-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
111	(S)-12-flo-4-(5-flo-2-metoxypyridin-3-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin

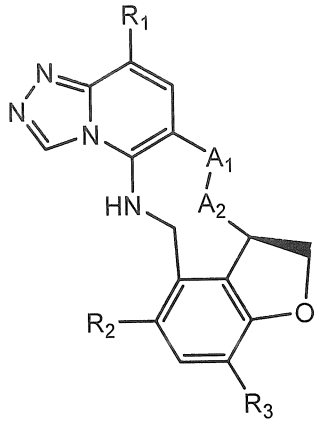
112	(S)-12-flo-4-(6-(triflometyl)pyridin-3-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
113	(S)-12-flo-4-(5-(triflometyl)pyridin-2-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
114	(S)-12-flo-4-(2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
115	(S)-12-flo-4-(1-metyl-3-(triflometyl)-1H-pyrazol-5-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
116	(S)-12-flo-4-(6-morpholinopyridin-3-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
117	(S)-12-flo-4-(6-(4-metylpiperazin-1-yl)pyridin-3-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
118	(S)-12-flo-4-(2-(4-metylpiperazin-1-yl)pyrimidin-5-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
119	(S)-12-flo-4-(2-(triflometyl)pyridin-3-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
120	(S)-12-flo-4-(5-flo-6-metylpyridin-2-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
121	(S)-12-flo-4-(2-metylpyridin-3-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[1',5':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
122	(S)-12-flo-4-(1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-pyrazol-3-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
123	(S)-12-flo-4-(6-metylpyridazin-4-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
124	(S)-5-(12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-4-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-3-amin
125	(S)-5-(12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-4-yl)-N,1-dimetyl-1H-pyrazol-3-amin
126	(S)-5-(12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-4-yl)-N,N,1-trimetyl-1H-pyrazol-3-amin
127	(S)-(5-(12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-4-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)metanamin
128	(S)-1-(5-(12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-4-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-N-metylmetanamin
129	(S)-1-(5-(12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-4-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-N,N-dimetylmetanamin
130	(S)-4-(3-(diflometyl)-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
131	(S)-2-(5-(12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-4-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)etan-1-ol
132	(S)-2-(5-(12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-4-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-N,N-dimetyletan-1-amin

133	(S)-4-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-5-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
134	(S)-4-(1,4-dimetyl-1H-imidazol-5-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
135	(S)-4-(1,4-dimetyl-1H-imidazol-2-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
136	(S)-4-(1,5-dimetyl-1H-imidazol-2-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
137	(S)-12-flo-4-(1-metyl-1H-imidazol-2-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
138	(S)-12-flo-4-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
139	(S)-4-(1,5-dimetyl-1H-imidazol-4-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
140	(S)-4-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-4-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
141	(S)-4-(5-(diflometyl)-6-metylpyridin-2-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
142	(S)-12-flo-4-(1H-pyrazol-5-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
143	(S)-1-(3-(12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-2-metylpropan-2-ol
144	(S)-4-(3-(diflometyl)-6-metylpyridin-2-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
145	(S)-4-(3-etyl-1-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
146	(S)-4-(3-etyl-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
147	(S)-12-flo-4-(1,2,4-trimetyl-1H-imidazol-5-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
148	(S)-12-flo-4-(1,4,5-trimetyl-1H-imidazol-2-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
149	(S)-12-flo-4-(4-metylpyridin-2-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
150	(S)-12-flo-4-(5-metylpyridin-2-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
151	(S)-4-(3-clopyridin-2-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
152	(S)-4-(5-clo-2-metylpyridin-3-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
153	(S)-4-(5-clo-6-metylpyridin-3-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
154	(S)-12-flo-4-(5-flo-6-metylpyridin-3-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin

155	(S)-12-flo-4-(2-metylpyridin-4-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
156	(S)-4-(2,5-dimetylpyridin-4-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
157	(S)-4-(3-clo-2-metylpyridin-4-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
158	(S)-4-(3-clo-5-flopyridin-2-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
159	(S)-12-flo-4-(3-metoxypyridin-2-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
160	(S)-12-flo-4-(pyrimidin-4-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
161	(S)-12-flo-4-(6-metylpyrimidin-4-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
162	(S)-12-flo-4-(5-metylpyrimidin-4-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
163	(S)-4-(5-clopyrimidin-4-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
164	(S)-12-flo-4-(5-flopyrimidin-4-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
165	(S)-4-brom-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
166	(S)-4-(5-clo-3-metylpyridin-2-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
167	(S)-4-(3-(diflometoxy)-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
168	(S)-12-flo-4-(3-flo-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
169	(S)-2-(5-(12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-4-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-2-metylpropannitril
170	(S)-5-(12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-4-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-carbonitril
171	(S)-4-(5,6-dihydro-4H-pyrrolo[1,2-b]pyrazol-3-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
172	(S)-5-flo-12-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-6,7,15,15a-tetrahydro-1H-benzofuro[4,3-fg]imidazo[1',2':1,6]pyrido[3,2-b][1,4]oxazonin-10-carbonitril
174	axit (S)-5-flo-12-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-6,7,15,15a-tetrahydro-1H-benzofuro[4,3-fg]imidazo[1',2':1,6]pyrido[3,2-b][1,4]oxazonin-10-carboxylic
175	(S)-5-flo-12-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-6,7,15,15a-tetrahydro-1H-benzofuro[4,3-fg]imidazo[1',2':1,6]pyrido[3,2-b][1,4]oxazonin-10-carboxamit
176	(S)-5-flo-12-(2-metylpyridin-3-yl)-6,7,15,15a-tetrahydro-1H-benzofuro[4,3-fg]imidazo[1',2':1,6]pyrido[3,2-b][1,4]oxazonin-10-carboxamit

177	axit (S)-5-flo-12-(2-metylpyridin-3-yl)-6,7,15,15a-tetrahydro-1H-benzofuro[4,3-fg]imidazo[1',2':1,6]pyrido[3,2-b][1,4]oxazonin-10-carboxylic
178	(S)-4-(2-xyclopropylpyrimidin-5-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
179	(S)-5-(12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-4-yl)-2-metylpyridin-3-amin
181	metyl 4-(12-flo-6,8,13,14-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-c]benzo[g][1,5]oxazonin-4-yl)piperidin-1-carboxylat
182	4-(2,4-dimetylpyrimidin-5-yl)-12-flo-6,8,13,14-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-c]benzo[g][1,5]oxazonin
183	12-flo-4-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)metyl)-6,8,13,14-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-c]benzo[g][1,5]oxazonin
184	(S)-4-(4,5-dimetyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
185	(R)-12-flo-4-(2-metylpyridin-3-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
186	(S)-5-flo-12-(2-metylpyridin-3-yl)-6,7,15,15a-tetrahydro-1H-benzofuro[4,3-fg]imidazo[1',2':1,6]pyrido[3,2-b][1,4]oxazonin-10-carbonitril
187	(S)-5-(12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-4-yl)-6-metylpyridin-2-ol
188	(S)-12-flo-4-(oxazol-5-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
189	(S)-12-flo-4-(4-metyloxazol-5-yl)-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
190	(S)-4-(2-xyclopropyl-4-metylpyrimidin-5-yl)-12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin
191	(S)-3-(5-(12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-4-yl)-6-metylpyridin-2-yl)-N-metylpropanamit
192	(S)-3-(12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-4-yl)-2-metylpyridin-4-ol
193	(S)-1-(4-(12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-4-yl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)etan-1-on
194	(S)-5-(12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-4-yl)-6-metylpyridin-3-ol
195	(S)-(3-(12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-4-yl)pyridin-2-yl)metanol
196	(S)-5-(12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-4-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-ol
197	(S)-5-(12-flo-7a,8,13,14-tetrahydro-7H-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-b]benzofuro[4,3-fg][1,4]oxazonin-4-yl)-1-metyl-1H-pyrazol-3-ol
198	1-(4-(12-flo-6,8,13,14-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrido[3,2-c]benzo[g][1,5]oxazonin-4-yl)piperidin-1-yl)etan-1-on

14. Hợp chất được thể hiện bằng:



(Ih-a),

hoặc muối dược dụng của nó,

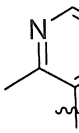
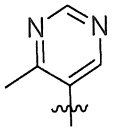
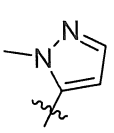
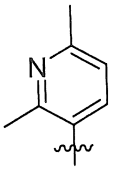
trong đó

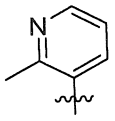
A_1 là –O– ;

A_2 là $–CH_2–$;

mỗi R_2 và R_3 được chọn độc lập, trong mỗi trường hợp, từ nhóm bao gồm: H, halogen, –OH, và C_1-C_6 alkyl, trong đó C_1-C_6 alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều halogen; và

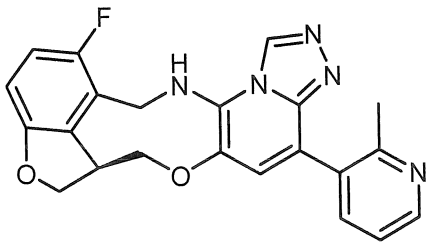
R_1 được chọn từ nhóm bao gồm:


,

,

, và

.

15. Hợp chất theo điểm 14, trong đó R_1 là

.

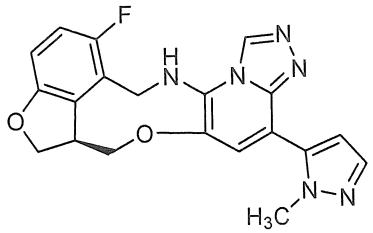
16. Hợp chất theo điểm 14, trong đó R_2 được chọn từ nhóm bao gồm H, C_1-C_6 alkyl, và halogen.

17. Hợp chất được thể hiện bằng:



hoặc muối dược dụng của nó.

18. Hợp chất được thể hiện bằng:



hoặc muối dược dụng của nó.

19. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong các điểm từ 1 đến 18, và chất mang dược dụng.

20. Dược phẩm theo điểm 19 còn bao gồm ít nhất một dược chất bổ sung.

21. Dược phẩm theo điểm 20, trong đó dược chất bổ sung được chọn từ chất chống ung thư, chất điều hòa miễn dịch, chất chống dị ứng, chất chống nôn, chất giảm đau, chất bảo vệ tế bào, chất chống tạo hình liềm, hoặc các kết hợp của chúng.

22. Dược phẩm theo điểm 20 hoặc 21, trong đó dược chất bổ sung là chất ức chế EZH2.

23. Dược phẩm theo điểm 20, trong đó dược chất bổ sung được chọn từ N-((4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-5-(etyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)-4-metyl-4'-(morpholinometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamit (tazemetostat), (2R)-7-clo-2-[4-(dimetylamino)xyclohexyl]-N-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1H-pyridin-3-yl)metyl]-2,4-dimetyl-1,3-benzodioxol-5-carboxamit (valemetostat, DS-3201b), N-[(4-metoxy-6-metyl-2-oxo-1H-pyridin-3-yl)metyl]-2-metyl-1-[(1R)-1-[1-(2,2,2-trifloetyl)piperidin-4-yl]etyl]indole-3-carboxamit (CPI-1205), (S)-1-(sec-butyl)-N-((4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-3-metyl-6-(6-(piperazin-1-yl)pyridin-3-yl)-1H-indole-4-carboxamit (GSK2816126), (R)-5,8-diclo-7-(metoxy(oxetan-3-yl)metyl)-2-((4-metoxy-6-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on (PF-06821497), SHR2554, hoặc các kết hợp của chúng.

24. Dược phẩm theo điểm 20 hoặc 21, trong đó dược chất bổ sung là hydroxyurea.

25. Dược phẩm theo điểm 20 hoặc 21, trong đó dược chất bổ sung được chọn từ 2-hydroxy-6-((2-(1-isopropyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridin-3-yl)metoxy)benzaldehyt (voxelotor, GBT-440), kháng thể P-Selectin, L-Glutamin, hoặc các kết hợp của chúng.

26. Dược phẩm theo điểm 20 hoặc 21, trong đó dược chất bổ sung được chọn từ chất chống kết dính.

27. Dược phẩm theo điểm 26, trong đó dược chất bổ sung được chọn từ crizanlizumab (SEG101), axit (2S)-2-[(2R,3R,4S,5S,6R)-3-benzoyloxy-2-[(1R,2R,3S,5R)-3-[(2,4-dioxo-1H-pyrimidin-6-cacbonyl)amino]-5-[2-[[2-[2-[2-oxo-2-[(3,6,8-trisulfonaphthalen-1-yl)amino]etoxy]etoxy]axetyl]amino]etylcarbamoyl]-2-[(2S,3S,4R,5S,6S)-3,4,5-trihydroxy-6-metyloxan-2-yl]oxyxyclohexyl]oxy-5-hydroxy-6-(hydroxymetyl)oxan-4-yl]oxy-3-xyclohexylpropanoic (rivipansel, GMI-1070), sevuparin, 6-[(3S,4S)-4-metyl-1-(pyrimidin-2-ylmetyl)pyrrolidin-3-yl]-1-(oxan-4-yl)-5H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-on (PF-04447943), inclacumab (LC1004-002), 3-[3-[4-(1-aminoxyclobutyl)phenyl]-5-phenylimidazo[4,5-b]pyridin-2-yl]pyridin-2-amin (miransertib, ARQ 092), hoặc các kết hợp của chúng.

28. Dược phẩm theo điểm 20 hoặc 21, trong đó dược chất bổ sung được chọn từ chất chống tạo hình liềm.

29. Dược phẩm theo điểm 28, trong đó dược chất bổ sung được chọn từ 2-hydroxy-6-((2-(1-isopropyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridin-3-yl)metoxy)benzaldehyt (voxelotor, GBT-440), 6-[(3S,4S)-4-Metyl-1-(2-pyrimidinylmetyl)-3-pyrrolidinyl]-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)imidazo[1,5-a]pyrazin-8(7H)-on (IMR-687), hoặc các kết hợp của chúng.

30. Dược phẩm theo điểm 20 hoặc 21, trong đó dược chất bổ sung được chọn từ chất giải độc.

31. Dược phẩm theo điểm 30, trong đó dược chất bổ sung là LJPC-401.

32. Dược phẩm theo điểm 20 hoặc 21, trong đó dược chất bổ sung được chọn từ chất chống viêm, chất chống huyết khối, hoặc các kết hợp của chúng.

33. Dược phẩm theo điểm 32, trong đó dược chất bổ sung được chọn từ (1S,2S,3R,5S)-3-[7-{[(1R,2S)-2-(3,4-diflophenyl)xyclopropyl]amino}-5(propylthio)-3H-[1,2,3]-triazolo[4,5-d]pyrimidin-3-yl]-5-(2-hydroxyetoxy)xyclopentan-1,2-diol (brilinta, tricagrelor), (2R)-3,3,3-triflo-2-[[[5-flo-2-[1-[(2-flophenyl)metyl]-5-(1,2-oxazol-3-yl)pyrazol-3-yl]pyrimidin-4-yl]amino]metyl]-2-hydroxypropanamit (olinciguat), NKTT120, hoặc các kết hợp của chúng.

34. Dược phẩm theo điểm 20 hoặc 21, trong đó dược chất bổ sung là sanguinate.

35. Dược phẩm theo điểm 20 hoặc 21, trong đó dược chất bổ sung gây ra sự phá vỡ PRC2.

36. Dược phẩm theo điểm 20 hoặc 21, trong đó dược chất bổ sung là AZD9291.

DANH MỤC TRÌNH TỰ

<110> Fulcrum Therapeutics, Inc.
EFREMOV, Ivan
KAZMIRSKI, Steven
LI, Qingyi
THOMPSON, Lorin A
WALLACE, Owen B
JOHNSTONE, Shawn D
ZHOU, Feng
RAHL, Peter

<120> HỢP CHẤT LÀ DẪN XUẤT AZOLOPYRIDIN VÒNG LỚN VÀ CHẾ PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

<130> FULC-034/01WO

<150> 62/819,064
<151> 15-03-2019

<160> 4

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1
<211> 147
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 1

Met Gly His Phe Thr Glu Glu Asp Lys Ala Thr Ile Thr Ser Leu Trp
1 5 10 15

Gly Lys Val Asn Val Glu Asp Ala Gly Gly Glu Thr Leu Gly Arg Leu
20 25 30

Leu Val Val Tyr Pro Trp Thr Gln Arg Phe Phe Asp Ser Phe Gly Asn

35 40 45

Leu Ser Ser Ala Ser Ala Ile Met Gly Asn Pro Lys Val Lys Ala His
50 55 60

Gly Lys Lys Val Leu Thr Ser Leu Gly Asp Ala Ile Lys His Leu Asp
65 70 75 80

Asp Leu Lys Gly Thr Phe Ala Gln Leu Ser Glu Leu His Cys Asp Lys
85 90 95

Leu His Val Asp Pro Glu Asn Phe Lys Leu Leu Gly Asn Val Leu Val
100 105 110

Thr Val Leu Ala Ile His Phe Gly Lys Glu Phe Thr Pro Glu Val Gln
115 120 125

Ala Ser Trp Gln Lys Met Val Thr Ala Val Ala Ser Ala Leu Ser Ser
130 135 140

Arg Tyr His
145

<210> 2
<211> 147
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 2
Met Gly His Phe Thr Glu Glu Asp Lys Ala Thr Ile Thr Ser Leu Trp
1 5 10 15

Gly Lys Val Asn Val Glu Asp Ala Gly Gly Glu Thr Leu Gly Arg Leu
20 25 30

Leu Val Val Tyr Pro Trp Thr Gln Arg Phe Phe Asp Ser Phe Gly Asn
35 40 45

Leu Ser Ser Ala Ser Ala Ile Met Gly Asn Pro Lys Val Lys Ala His
50 55 60

Gly Lys Lys Val Leu Thr Ser Leu Gly Asp Ala Ile Lys His Leu Asp
65 70 75 80

Asp Leu Lys Gly Thr Phe Ala Gln Leu Ser Glu Leu His Cys Asp Lys
85 90 95

Leu His Val Asp Pro Glu Asn Phe Lys Leu Leu Gly Asn Val Leu Val
100 105 110

Thr Val Leu Ala Ile His Phe Gly Lys Glu Phe Thr Pro Glu Val Gln
115 120 125

Ala Ser Trp Gln Lys Met Val Thr Gly Val Ala Ser Ala Leu Ser Ser
130 135 140

Arg Tyr His
145

<210> 3
<211> 142
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 3

Met Val Leu Ser Pro Ala Asp Lys Thr Asn Val Lys Ala Ala Trp Gly
1 5 10 15

Lys Val Gly Ala His Ala Gly Glu Tyr Gly Ala Glu Ala Leu Glu Arg
20 25 30

Met Phe Leu Ser Phe Pro Thr Thr Lys Thr Tyr Phe Pro His Phe Asp
35 40 45

Leu Ser His Gly Ser Ala Gln Val Lys Gly His Gly Lys Lys Val Ala
50 55 60

Asp Ala Leu Thr Asn Ala Val Ala His Val Asp Asp Met Pro Asn Ala
65 70 75 80

Leu Ser Ala Leu Ser Asp Leu His Ala His Lys Leu Arg Val Asp Pro
85 90 95

Val Asn Phe Lys Leu Leu Ser His Cys Leu Leu Val Thr Leu Ala Ala
100 105 110

His Leu Pro Ala Glu Phe Thr Pro Ala Val His Ala Ser Leu Asp Lys
115 120 125

Phe Leu Ala Ser Val Ser Thr Val Leu Thr Ser Lys Tyr Arg
130 135 140

<210> 4
<211> 142
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 4

Met Val Leu Ser Pro Ala Asp Lys Thr Asn Val Lys Ala Ala Trp Gly
1 5 10 15

Lys Val Gly Ala His Ala Gly Glu Tyr Gly Ala Glu Ala Leu Glu Arg
20 25 30

Met Phe Leu Ser Phe Pro Thr Thr Lys Thr Tyr Phe Pro His Phe Asp
35 40 45

Leu Ser His Gly Ser Ala Gln Val Lys Gly His Gly Lys Lys Val Ala
50 55 60

Asp Ala Leu Thr Asn Ala Val Ala His Val Asp Asp Met Pro Asn Ala
65 70 75 80

Leu Ser Ala Leu Ser Asp Leu His Ala His Lys Leu Arg Val Asp Pro
85 90 95

Val Asn Phe Lys Leu Leu Ser His Cys Leu Leu Val Thr Leu Ala Ala
100 105 110

His Leu Pro Ala Glu Phe Thr Pro Ala Val His Ala Ser Leu Asp Lys
115 120 125

Phe Leu Ala Ser Val Ser Thr Val Leu Thr Ser Lys Tyr Arg
130 135 140