(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) **1-0019797**

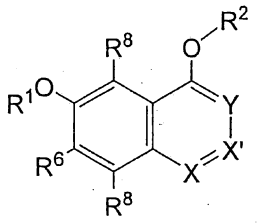
(51)[7] **C07D 207/26**, 207/273, 209/52, 215/48, 217/02, 217/22, 217/24, 239/86, 239/88, 263/24, 401/12, 401/14, 403/12, 405/12, 405/14, 413/12, 417/12, 487/04, 491/056, 498/04, C07C 69/94, 235/66, C07F 7/18, A61K 31/47, 31/4709, 31/472, 31/4725, 31/517, A61P 19/02, 29/00, 11/06, 13/12, 17/06

(13) **B**

(21) 1-2016-04044
(22) 26.03.2015
(86) PCT/IB2015/052251 26.03.2015
(87) WO2015/150995 08.10.2015
(30) 61/975,473 04.04.2014 US
(45) 25.09.2018 366
(43) 25.01.2017 346
(73) PFIZER INC. (US)
235 East 42nd Street, New York, New York 10017, United States of America
(72) ANDERSON, David Randolph (US), BUNNAGE, Mark Edward (GB), CURRAN, Kevin Joseph (US), DEHNHARDT, Christoph Martin (US), GAVRIN, Lori Krim (US), GOLDBERG, Joel Adam (US), HAN, Seungil (US), HEPWORTH, David (GB), HUANG, Horng-Chih (US), LEE, Arthur (US), LEE, Katherine Lin (US), LOVERING, Frank Eldridge (US), LOWE, Michael Dennis (US), MATHIAS, John Paul (GB), PAPAIOANNOU, Nikolaos (US), PATNY, Akshay (IN), PIERCE, Betsy Susan (US), SAIAH, Eddine (US), STROHBACH, Joseph Walter (US), TRZUPEK, John David (US), VARGAS, Richard (US), WANG, Xiaolun (US), WRIGHT, Stephen Wayne (US), ZAPF, Christoph Wolfgang (US)
(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) HỢP CHẤT HETEROARYL VÀ ARYL HAI VÒNG NGƯNG TỤ

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất, chất hỗ biến và muối dược dụng của hợp chất này, trong đó hợp chất này có công thức cấu tạo Ia,



Ia

trong đó các ký hiệu là như được xác định trong bản mô tả. Sáng chế còn đề cập đến dược phẩm, phương pháp tổng hợp và các hợp chất trung gian của các hợp chất này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất hữu ích để điều trị bệnh tự miễn và viêm liên quan đến kinaza liên quan đến thụ thể interleukin-1 (Interleukin-1 Receptor Associated Kinase - IRAK) và cụ thể là, hợp chất có khả năng điều hòa chức năng của IRAK4 (Interleukin-1 Receptor Associated Kinase-4 - IRAK4).

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Protein kinaza là họ các enzym có khả năng xúc tác quá trình phosphoryl hóa các gốc đặc hiệu trên protein, thường được phân loại thành tyrosin và serin/threonin kinaza. Hoạt tính không phù hợp do sự rối loạn của các kinaza nhất định do một vài cơ chế được cho là nguyên nhân gây ra nhiều loại bệnh, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, ung thư, bệnh tim mạch, dị ứng, bệnh hen, bệnh hô hấp, bệnh tự miễn, bệnh viêm, bệnh về xương, rối loạn chuyển hóa, và bệnh thần kinh và thoái hóa thần kinh. Do vậy, có nhu cầu tìm ra các chất ức chế kinaza hữu hiệu và chọn lọc làm chất điều trị hiệu quả cho nhiều loại bệnh ở người.

Hệ miễn dịch bẩm sinh được đặc biệt quan tâm trong việc điều trị bệnh tự miễn và chứng viêm vô khuẩn. Các thụ thể của hệ miễn dịch bẩm sinh tạo ra hàng rào thứ nhất chống lại sự phá hủy mô hoặc cơ quan do vi khuẩn và virut. Các thụ thể này nhận ra các sản phẩm của vi khuẩn và virut cũng như các xytokin tiền viêm và do đó, khởi phát dòng tín hiệu mà cuối cùng dẫn đến việc điều hòa tăng các xytokin gây viêm như TNFα, IL6, và interferon. Gần đây, các phối tử tự sinh như axit nucleic và các sản phẩm của chứng viêm như nhóm protein B1 có độ linh động cao (high-mobility group protein B1-HMGB1) và sản phẩm glycat hóa bền vững (Advanced Glycated End - AGE) được xác định là phối tử cho thụ thể giống Toll (Toll-like receptor -TLR) là các thụ thể chính của hệ miễn dịch bẩm sinh (O'Neill 2003, Kanzler et al 2007, Wagner 2006). Điều này chứng minh vai trò của TLR trong việc khởi phát và duy trì chứng viêm do sự tự miễn.

Thụ thể interleukin-1 liên quan đến kinaza 4 (IRAK4) là serin/threonin kinaza được biểu hiện ở khắp nơi tham gia vào việc điều hòa sự miễn dịch bẩm sinh (Suzuki & Saito 2006). IRAK4 chịu trách nhiệm khởi phát tín hiệu từ TLR và các thành viên của họ thụ thể IL-1/18. Các khuyết đoạn hướng đích và gắn gen kinaza bất hoạt của

IRAK4 ở chuột nhắt được thông báo là dẫn đến việc làm giảm TLR và các xytokin tiền viêm do IL-1 gây ra (Kawagoe et al 2007; Fraczek et al. 2008; Kim et al. 2007). Chuột nhắt gắn gen kinaza bất hoạt IRAK4 còn thể hiện khả năng chống lại chứng viêm khớp thứ phát trên mẫu viêm khớp do kháng nguyên (antigen-induced-arthritis - AIA) và viêm khớp do chuyển huyết thanh (K/BxN) gây ra (Koziczak-Holbro 2009). Tương tự, sự thiếu hụt IRAK4 ở người cũng cho thấy việc không thể đáp ứng lại sự thách thức bởi phối tử Toll và IL-1 (Hernandez & Bastian 2006). Tuy nhiên, kiểu hình suy giảm miễn dịch của các cá thể không có IRAK4 bị giới hạn một cách nghiêm ngặt đến sự thách thức bởi vi khuẩn gram dương, không phải vi khuẩn gram âm, virut hoặc nấm. Độ nhạy của vi khuẩn gram dương cũng bị giảm đi theo tuổi, sự dư thừa hoặc cơ chế đền bù đối với sự miễn dịch bẩm sinh khi không có IRAK4 (Lavine et al 2007).

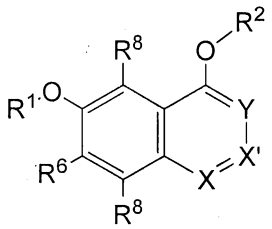
Dữ liệu này chỉ ra rằng chất ức chế hoạt tính IRAK4 kinaza sẽ có tác dụng trị liệu trong việc điều trị bệnh tự miễn do xytokin đồng thời có tác dụng phụ ức chế miễn dịch ở mức tối thiểu. Các nghiên cứu khác gần đây đề xuất rằng việc hướng đích IRAK4 có thể hữu ích trong các bệnh lý học viêm khác như chứng xơ vữa động mạch và u lympho tế bào B lớn lan toả (Rekhter et al 2008; Ngo et al 2011). Do vậy, chất ức chế hoạt tính IRAK4 kinaza là chất trị liệu hữu hiệu cho rất nhiều loại bệnh bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, tự miễn, chứng viêm, bệnh tim mạch, ung thư, và bệnh về chuyển hóa. Xem các tài liệu tham khảo sau về các thông tin bổ sung: N. Suzuki and T. Saito, Trends in Immunology, 2006, 27, 566. T. Kawagoe, S. Sato, A. Jung, M. Yamamoto, K. Matsui, H. Kato, S. Uematsu, O. Takeuchi and S. Akira, Journal of Experimental Medicine, 2007, 204, 1013. J. Fraczek, T. W. Kim, H. Xiao, J. Yao, Q. Wen, Y. Li, J.-L. Casanova, J. Pryjma and X. Li, Journal of Biological Chemistry, 2008, 283, 31697. T. W. Kim, K. Staschke, K. Bulek, J. Yao, K. Peters, K.-H. Oh, Y. Vandenburg, H. Xiao, W. Qian, T. Hamilton, B. Min, G. Sen, R. Gilmour and X. Li, Journal of Experimental Medicine, 2007, 204, 1025. M. Koziczak-Holbro, A. Littlewood-Evans, B. Pollinger, J. Kovarik, J. Dawson, G. Zenke, C. Burkhart, M. Muller and H. Gram, Arthritis & Rheumatism, 2009, 60, 1661. M. Hernandez and J. F. Bastian, Current Allergy and Asthma Reports, 2006, 6, 468. E. Lavine, R. Somech, J. Y. Zhang, A. Puel, X. Bossuyt, C. Picard, J. L. Casanova and C. M. Roifman, Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2007, 120, 948. M. Rekhter, K. Staschke, T. Estridge, P. Rutherford, N. Jackson, D. Gifford-Moore, P. Foxworthy, C.

Reidy, X.-d. Huang, M. Kalbfleisch, K. Hui, M.-S. Kuo, R. Gilmour and C. J. Vlahos, Biochemical and Biophysical Research Communications, 2008, 367, 642. O'Neill, L. A. (2003). "Therapeutic targeting of Toll-like receptors for inflammatory and infectious diseases." Curr Opin Pharmacol 3(4): 396. Kanzler, H et al. (2007) "Therapeutic targeting of innate immunity with toll-like receptor agonists and antagonists." Nature Medicine 13:552. Wagner, H. (2006) "Endogenous TLR ligands and autoimmunity" Advances in Immunol91: 159. Ngo, V. N. et al. (2011) "Oncogenically active MyD88 mutations in human lymphoma" Nature 470: 115.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Do đó, mục đích của sáng chế là đề xuất hợp chất hữu ích để điều trị bệnh tự miễn và viêm liên quan đến kinaza liên quan đến thụ thể interleukin-1 (Interleukin-1 Receptor Associated Kinase - IRAK) và cụ thể là, hợp chất có khả năng điều hòa chức năng của IRAK4.

Cụ thể hơn, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức **Ia**,



Ia

trong đó:

mỗi gốc X và X' độc lập là CR^8, N hoặc $-N^+-O^-$; Y độc lập là N, $-N^+-O^-$ hoặc $CR^{8'}$; với điều kiện ít nhất một trong số X, X' hoặc Y không phải là N cũng như $-N^+-O^-$ và không nhiều hơn một trong số X, X' hoặc Y là $-N^+-O^-$;

R^1 là C_1-C_6alkyl; C_2-C_6alkenyl; C_2-C_6alkynyl; $-(CR^{3a}R^{3b})_m$-(xycloalkyl có 3 đến 7 cạnh); $-(CR^{3a}R^{3b})_m$-(heteroxycloalkyl có 3 đến 7 cạnh) có từ một đến ba nguyên tử khác loại; $-(CR^{3a}R^{3b})_m$-(heteroaryl có 5 đến 10 cạnh), có từ một đến ba nguyên tử khác loại; hoặc $-(CR^{3a}R^{3b})_m$-C_6-C_{12}aryl; trong đó alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxycloalkyl, heteroaryl hoặc aryl này tùy ý được thế bằng từ một đến năm halogen, đoteri, $-OR^5$, $-SR^5$, $-NR^{11a}R^{11b}$, xyano, C_1-C_6alkyl, C_3-C_6-xycloalkyl hoặc -C_1-C_6alkoxy;

R^2 là $-(CR^{3a}R^{3b})_m$-(xycloalkyl có 3 đến 10 cạnh); $-(CR^{3a}R^{3b})_m$-(hetero-xycloalkyl có 3 đến 10 cạnh) có từ một đến ba nguyên tử khác loại; $-(CR^{3a}R^{3b})_m$-(heteroaryl có 5 đến 10 cạnh) có từ một đến ba nguyên tử khác loại; hoặc $-(CR^{3a}R^{3b})_m$-C_6-C_{12}aryl; trong đó xycloalkyl, heteroxycloalkyl, heteroaryl hoặc aryl này tùy ý được thế bằng từ một đến năm R^4; và trong đó, nếu nguyên tử khác loại trên heteroxycloalkyl và heteroaryl này là N, thì nguyên tử N này tùy ý được thế bằng $R^{4'}$; hoặc R^2 là C_1-C_6alkyl, trong đó alkyl này tùy ý được thế bằng NH_2, OH hoặc xyano;

R^{3a} và R^{3b} mỗi lần xuất hiện độc lập là hydro hoặc C_1-C_3alkyl;

R^4 mỗi lần xuất hiện độc lập là một liên kết, đoteri, halogen, xyano, C_1-C_6-alkyl, C_2-C_6alkenyl, oxo, $-OR^5$, $-SR^5$, $-S(O)R^9$, $-S(O)_2R^9$, $-NR^{11a}R^{11b}$, $-C(O)R^{10}$, $-(CR^{3a}R^{3b})_n$-(xycloalkyl có 3 đến 7 cạnh), $-(CR^{3a}R^{3b})_n$-(heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh), có từ một đến ba nguyên tử khác loại, $-(CR^{3a}R^{3b})_n$-(heteroaryl có 5 đến 10 cạnh), có từ một đến ba nguyên tử khác loại, hoặc $-(CR^{3a}R^{3b})_n$- C_6-C_{12}aryl trong đó mỗi alkyl, xycloalkyl, heteroxycloalkyl, heteroaryl hoặc aryl này là tùy ý và độc lập được thế bằng từ một đến năm đoteri, halogen, OR^5, $-SR^5$, $-NR^{11a}R^{11b}$, xyano, C_1-C_6alkyl, C_3-C_6xycloalkyl hoặc C_1-C_6alkoxy; hoặc hai gốc R^4 cùng với nguyên tử cacbon tương ứng mà mỗi gốc này gắn vào tạo thành xycloalkyl có 3 đến 6 cạnh hoặc heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh, trong đó xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl này tùy ý được thế bằng từ một đến ba halogen, đoteri, $-OR^5$, $-SR^5$, $-NR^{11a}R^{11b}$, xyano hoặc C_1-C_6alkyl hoặc C_1-C_6alkoxy, trong đó alkyl hoặc alkoxy này tùy ý được thế bằng halogen, đoteri, $-OR^5$, $-SR^5$, $-NR^{11a}R^{11b}$ hoặc xyano; và trong đó, nếu nguyên tử khác loại trên heteroxycloalkyl này là N, thì nguyên tử N này tùy ý được thế bằng $R^{4'}$;

$R^{4'}$ độc lập là C_1-C_6alkyl, C_2-C_6alkenyl, $-C(O)R^{10}$, $-S(O)_2R^9$, $-(CR^{3a}R^{3b})_n$-(xycloalkyl có 3 đến 7 cạnh), $-(CR^{3a}R^{3b})_n$-(heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh) hoặc $C(O)(CH_2)_tCN$; trong đó mỗi alkyl, alkenyl, xycloalkyl, hoặc hetero-xycloalkyl này tùy ý và độc lập được thế bằng từ một đến năm đoteri, halogen, OH, xyano hoặc C_1-C_6alkoxy; hoặc R^4 và $R^{4'}$ cùng với nguyên tử tương ứng mà mỗi gốc này gắn vào tạo thành xycloalkyl có 3 đến 6 cạnh hoặc heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh, trong đó xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl này tùy ý được thế bằng từ một đến ba halogen, đoteri, $-OR^5$, $-SR^5$, $-NR^{11a}R^{11b}$, xyano, C_1-C_6alkyl

hoặc C_1-C_6alkoxy, trong đó alkyl hoặc alkoxy này tùy ý được thế bằng halogen, đoteri, -OR^5, -SR^5, -$NR^{11a}R^{11b}$, hoặc xyano;

R^5 độc lập là hydro hoặc C_1-C_6alkyl, trong đó alkyl này tùy ý được thế bằng halogen, đoteri, C_1-C_6alkoxy, C_1-C_6alkylthiolyl, -$NR^{11a}R^{11b}$, xyano, C_1-C_6alkyl hoặc C_3-C_6xycloalkyl; hoặc hai gốc R^5 cùng với nguyên tử oxy mà chúng gắn vào tạo thành heteroxycloalkyl có 5 hoặc 6 cạnh;

R^6 là -C(O)NHR^7, CO_2R^7 hoặc xyano;

R^7 là hydro hoặc C_1-C_6alkyl;

mỗi gốc R^8 độc lập là hydro, halogen, xyano, -OR^5, -SR^5, -$NR^{11a}R^{11b}$, C_1-C_6alkyl, C_3-C_6xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 3 đến 10 cạnh hoặc heteroaryl hoặc aryl có 5 đến 6 cạnh, trong đó alkyl, xycloalkyl, heteroxycloalkyl, heteroaryl hoặc aryl này tùy ý được thế bằng từ một đến ba halogen, -$NR^{11a}R^{11b}$, -OR^5, -SR^5, xyano, C_1-C_3 alkyl, -C(O)R^{10} hoặc oxo;

$R^{8'}$ là hydro, đoteri, halogen, xyano, -OR^5, -SR^5 hoặc $NR^{11a}NR^{11b}$;

R^9 là -$(CR^{3a}R^{3b})_p$-(C_1-C_3alkyl), -$(CR^{3a}R^{3b})_p$-(xycloalkyl có 4 đến 6 cạnh), -$(CR^{3a}R^{3b})_p$-(heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh) hoặc –$(CR^{3a}R^{3b})_p$-(C_5-C_9aryl), trong đó mỗi alkyl, xycloalkyl, heteroxycloalkyl hoặc aryl tùy ý được thế bằng flo hoặc C_1-C_3alkyl;

R^{10} là C_1-C_6alkyl, trong đó alkyl này tùy ý được thế bằng đoteri, halogen, OH, C_1-C_6alkoxy hoặc xyano;

mỗi gốc R^{11a} và R^{11b} độc lập là hydro hoặc C_1-C_6alkyl, trong đó alkyl này tùy ý được thế bằng đoteri, C_1-C_6alkoxy hoặc xyano; và nếu C_2-C_6alkyl, alkyl này tùy ý được thế bằng đoteri, C_1-C_6alkoxy, xyano, halogen hoặc OH;

m độc lập bằng 0, 1, 2 hoặc 3;

n độc lập bằng 0, 1, 2 hoặc 3;

p độc lập bằng 0 hoặc 1; và

t bằng 1, 2 hoặc 3;

hoặc muối dược dụng của hợp chất này hoặc chất hỗ biến của hợp chất này hoặc muối này.

Sáng chế còn đề xuất dược phẩm chứa hợp chất này và phương pháp điều chế hợp chất này. Sáng chế còn đề xuất các hợp chất trung gian hữu ích trong việc điều chế hợp chất theo sáng chế.

Sáng chế còn mô tả phương pháp điều trị bệnh và phép trị liệu kết hợp bằng cách sử dụng hợp chất này và chất trị liệu khác.

Cụ thể hơn, hợp chất hai vòng có hoạt tính ức chế enzym kinaza theo sáng chế có vai trò trị liệu là ức chế IRAK4 một cách hữu ích trong các bệnh và/hoặc rối loạn bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, ung thư, bệnh dị ứng, bệnh tự miễn, bệnh viêm và/hoặc rối loạn và/hoặc các tình trạng bệnh liên quan đến chứng viêm và đau, bệnh tăng sinh, rối loạn tạo máu, các bệnh máu ác tính, rối loạn xương, bệnh thận, bệnh và/hoặc rối loạn xơ hóa, rối loạn chuyển hóa, bệnh và/hoặc rối loạn cơ, bệnh hô hấp, rối loạn phổi, bệnh phát triển di truyền học, bệnh và/hoặc rối loạn thần kinh và thoái hóa thần kinh, bệnh đa dây thần kinh mất myelin mãn tính, bệnh tim mạch, mạch hoặc tim, bệnh mắt/thị giác, phục hồi vết thương, các bệnh truyền nhiễm và do virut. Do vậy, việc ức chế IRAK4 là tiềm năng đối với các chỉ định trị liệu khác nhau trong phạm vi rộng các nhu cầu chưa được thỏa mãn.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1 là đồ thị thể hiện sự thay đổi trung bình của chỗ sưng tai (μm) so với số đo tai đường chuẩn vào Ngày 5. Các chuột nhắt được điều trị bằng hợp chất của Ví dụ 296 (qua đường miệng, hai lần một ngày (BID) X 5 ngày) và P40 Ab (trong màng bụng, ngày 1, 4) đã làm giảm một cách đáng kể chỗ sưng tai vào ngày cuối cùng so với chất dẫn (trị số p và %).

Fig.2 là đồ thị thể hiện thể tích delta chân sau của chuột ở mẫu mắc viêm khớp do colagen gây ra bằng cách sử dụng hợp chất của Ví dụ 26.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế có thể được hiểu dễ dàng hơn bằng cách tham khảo phần mô tả chi tiết sau đây về các phương án minh họa và ví dụ về sáng chế. Cần hiểu rằng sáng chế không bị giới hạn ở các phương pháp tổng hợp cụ thể mà tất nhiên có thể thay đổi. Cũng cần hiểu rằng, thuật ngữ được sử dụng trong bản mô tả này chỉ nhằm mục đích mô tả các phương án cụ thể và không làm giới hạn sáng chế.

Tất cả các patent, đơn sáng chế và các tài liệu tham khảo được viện dẫn trong bản mô tả này được kết hợp toàn bộ vào bản mô tả này để tham khảo.

Các đặc điểm và ưu điểm khác của sáng chế sẽ được thể hiện trong bản mô tả này và các yêu cầu bảo hộ kèm theo mà mô tả sáng chế. Có rất nhiều dấu hiệu của sáng chế không nhất thiết phải được bộc lộ trong yêu cầu bảo hộ. Tuy nhiên, cần phải hiểu rằng toàn bộ các đối tượng này là một phần của sáng chế.

Phần định nghĩa

Trừ khi có quy định khác, các thuật ngữ khoa học và kỹ thuật được sử dụng trong sáng chế có nghĩa thường được hiểu bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Như được sử dụng trong bản mô tả và yêu cầu bảo hộ kèm theo, dạng số ít bao gồm cả dạng số nhiều trừ khi ngữ cảnh chỉ rõ theo cách khác.

Thuật ngữ "khoảng" là thuật ngữ tương đối để chỉ mức xấp xỉ cộng hoặc trừ 10% của giá trị cụ thể mà nó đề cập đến, theo một phương án, cộng hoặc trừ 5%, theo một phương án khác, cộng hoặc trừ 2%. Trong lĩnh vực kỹ thuật của sáng chế, mức xấp xỉ này là thích đáng trừ khi giá trị được thể hiện một cáchcụ thể theo khoảng chặt hơn.

Thuật ngữ "alkyl" dùng để chỉ gốc hydrocacbon bão hòa mạch thẳng hoặc phân nhánh, chỉ bao gồm nguyên tử cacbon và các nguyên tử hydro. Theo một phương án, từ một đến sáu nguyên tử cacbon; và theo phương án khác, từ một đến bốn nguyên tử cacbon; và theo phương án khác, từ một đến ba nguyên tử cacbon. Các ví dụ về các phần tử thế này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, metyl, etyl, propyl (bao gồm n-propyl và isopropyl), butyl (bao gồm n-butyl, isobutyl, sec-butyl và tert-butyl), pentyl, isoamyl, hexyl và các phần tử thế tương tự. Nếu phù hợp, alkyl có thể tùy ý được thế tại mỗi nguyên tử cacbon như được xác định trong phần yêu cầu bảo hộ. Phần tử thế thông thường bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, flo, clo, OH, xyano, alkyl (tùy ý được thế), xycloalkyl và các nhóm tương tự.

Trong một số trường hợp, số nguyên tử cacbon trong phần tử thế hydrocacbon (tức là alkyl, xycloalkyl, v.v.) được biểu thị bằng tiền tố "C_x-C_y-" hoặc "C_{x-y}", trong đó x là số nguyên tử cacbon tối thiểu và y là số nguyên tử cacbon tối đa trong phần tử thế. Do đó, chẳng hạn, "C_1-C_6-alkyl" hoặc "C_{1-6} alkyl" chỉ phần tử thế alkyl chứa từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon. Ngoài ra, C_3-C_6-xycloalkyl hoặc C_{3-6}-xycloalkyl chỉ nhóm xycloalkyl no chứa từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon của vòng.

Trừ khi có quy định khác, "alkylen" dù được dùng độc lập hoặc ở dạng một phần của thuật ngữ khác, dùng để chỉ gốc hydrocacbon mạch thẳng hoặc phân nhánh hoặc dạng vòng, bão hòa có số nguyên tử cacbon nhất định, thông thường từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon, và có hai tâm gốc hóa trị một được tạo ra bằng cách loại bỏ hai nguyên tử hydro từ cùng một hoặc hai nguyên tử cacbon khác nhau của alkan gốc. Gốc alkylen thông thường bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, metylen (-CH_2-), 1,2-etylen (-CH_2CH_2-), 2,2-dimetylen, 1,3-propylen (-$CH_2CH_2CH_2$-), 2-metyl-propylen, 1,4-butylen (-$CH_2CH_2CH_2CH_2$-), và các nhóm tương tự; tùy ý được thế, nếu phù hợp, bằng từ 1 đến 5 phần tử thế thích hợp như xác định trên đây như flo, clo, đơteron, xyano, triflometyl, (C_1-C_6)alkoxy, (C_6-C_{10})aryloxy, triflometoxy, diflometoxy hoặc (C_1-C_6)alkyl. Khi các hợp chất của sáng chế chứa nhóm (C2-C6)-alkenyl, thì hợp chất này có thể tồn tại ở dạng E (entgegen, hay khác phía so với liên kết đôi) tinh khiết, dạng Z (zusammen, hay cùng phía so với liên kết đôi) tinh khiết, hoặc hỗn hợp bất kỳ của chúng.

"Alkyliden" hoặc "alkenyl" dùng để chỉ nhóm hóa trị hai được tạo thành từ alkan bằng cách loại bỏ hai nguyên tử hydro từ cùng một nguyên tử cacbon, hóa trị tự do của nó là một phần của liên kết đôi, tùy ý được thế như được mô tả trong bản mô tả này. Thuật ngữ alkyliden còn bao gồm "alen", trong đó trên nguyên tử cacbon có các liên kết đôi với mỗi trong số hai tâm cacbon liền kề của nó, ví dụ, như propadien. Nếu phù hợp, alkenyl có thể tùy ý được thế tại mỗi nguyên tử cacbon như được xác định trong phần yêu cầu bảo hộ, tùy ý được thế, nếu phù hợp, bằng từ 1 đến 5 phần tử thế thích hợp như xác định trên đây và trong bản mô tả này như flo, clo, đoteri, xyano, triflometyl, (C_1-C_6)alkoxy, (C_6-C_{10})aryloxy, triflometoxy, diflometoxy hoặc (C_1-C_6)-alkyl.

"Alkynyl" dùng để chỉ hydrocacbon béo có ít nhất một liên kết bacacbon-cacbon, bao gồm nhóm mạch thẳng, mạch nhánh hoặc mạch vòng có ít nhất một liên kết ba cacbon-cacbon, tùy ý được thế như được mô tả trong bản mô tả này. Tốt hơn, nếu nó là alkynyl thấp có từ 2 đến 6 nguyên tử cacbon. Ví dụ, như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "C_{2-6}alkynyl" được sử dụng trong bản mô tả này dùng để chỉ gốc alkynyl hydrocacbon mạch thẳng hoặc phân nhánh như xác định trên đây có từ 2 đến 6 nguyên tử cacbon và một liên kết ba. Nếu phù hợp, alkynyl có thể tùy ý được thế tại mỗi nguyên tử cacbon như được xác định trong phần yêu cầu bảo hộ. Phần tử

thế thông thường bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, nếu phù hợp, tùy ý được thế bằng từ 1 đến 5 phần tử thế thích hợp như xác định trên đây và trong bản mô tả này, như flo, clo, đơteri, xyano, triflometyl, (C_1-C_6)alkoxy, (C_6-C_{10})aryloxy, triflometoxy, diflometoxy hoặc (C_1-C_6)alkyl.

Thuật ngữ "xycloalkyl" dùng để chỉ nhân không thơm chứa từ 3 đến 10 nguyên tử cacbon được hydro hoàn toàn bao gồm nhân đơn, đôi hoặc ba vòng. Do đó, xycloalkyl có thể là nhân đơn vòng, thường chứa từ 3 đến 7 nguyên tử nhân. Các ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, và xyclohexyl. Theo cách khác, 2 hoặc 3 nhân có thể được ngưng tụ với nhau, như bixyclodecanyl và decalinyl. Thuật ngữ "xycloalkyl" còn bao gồm các hệ bixycloalkyl có nối cầu như, nhưng không chỉ giới hạn ở, bixyclo[2.2.1]heptan và bixyclo[1.1.1]-pentan. Nhóm xycloalkyl có thể tùy ý được thế như được mô tả trong bản mô tả này, nếu phù hợp, bằng từ 1 đến 5 phần tử thế thích hợp như xác định trên đây như flo, clo, đơteri, xyano, triflometyl, (C_1-C_6)alkoxy, (C_6-C_{10})aryloxy, triflometoxy, diflometoxy hoặc (C_1-C_6)alkyl.

Thuật ngữ "heteroxycloalkyl" có nghĩa là gốc bão hòa hóa trị một, bao gồm từ một đến ba nhân, kết hợp một, hai, ba hoặc bốn nguyên tử khác loại (được chọn từ nhóm bao gồm N, O hoặc S) và từ ba đến 10 nguyên tử cacbon. Heteroxycloalkyl có thể được thế tùy ý như được xác định trong bản mô tả này. Ví dụ về các gốc heteroxycloalkyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, piperidinyl, piperazinyl, homopiperazinyl, azepinyl, pyrolidinyl, pyrazolidinyl, imidazolinyl, imidazolidinyl, pyridinyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, oxazolidinyl, isoxazolidinyl, morpholinyl, thia-zolidinyl, isothiazolidinyl, quinuclidinyl, quinolinyl, isoquinolinyl, benzimidazolyl, thiadiazolylidinyl, benzothiazolidinyl, benzoazolylidinyl, dihydrofuryl, tetrahydro-furyl, dihydropyranyl, tetrahydropyranyl, thiamorpholinyl, thiamorpholinylsulfoxit, thiamorphilinylsulfon, dihydroquinolinyl, tetrahydroquinolinyl, tetrahydrisoquinolinyl tùy ý được thế, và các nhóm tương tự. Heteroxycloalkyl có thể tùy ý được thế, nếu phù hợp, bằng từ 1 đến 5 phần tử thế thích hợp như được xác định trong bản mô tả này như flo, clo, đơteri, xyano, triflometyl, (C_1-C_6)alkoxy, (C_6-C_{10})aryloxy, triflometoxy, diflometoxy hoặc (C_1-C_6)alkyl.

Trừ khi có quy định khác, thuật ngữ "heteroalkyl" ở dạng riêng rẽ hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, có nghĩa là, trừ khi có quy định khác, gốc hydrocacbon mạch

thẳng hoặc mạch nhánh, bão hòa, gồm có số nguyên tử cacbon đã định và từ một đến ba nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm O, N và S, và trong đó nguyên tử nitơ và lưu huỳnh có thể tùy ý được oxy hóa và nguyên tử khác loại nitơ có thể tùy ý được bậc bốn hóa. (Các) nguyên tử khác loại O, N và S có thể ở vị trí bên trong bất kỳ của nhóm heteroalkyl. Nguyên tử khác loại S có thể ở vị trí bất kỳ của nhóm heteroalkyl, bao gồm vị trí mà tại đó nhóm alkyl gắn vào phần còn lại của phân tử. Có thể lên đến hai nguyên tử khác loại liên tiếp.

Trừ khi có quy định khác, thuật ngữ "heteroalkylen" khi được dùng riêng rẽ hoặc dưới dạng một phần của phần tử thế khác có nghĩa là nhóm hóa trị hai có nguồn gốc từ heteroalkyl (như xác định trên đây). Đối với nhóm heteroalkylen, nguyên tử khác loại cũng có thể chiếm một hoặc cả hai đầu cuối của mạch.

Thuật ngữ “alkoxy” và “alkyloxy”, mà có thể được sử dụng thay thế cho nhau, dùng để chỉ gốc có công thức –OR, trong đó R là gốc alkyl mạch thẳng bão hòa hoặc alkyl mạch nhánh bão hòa, như được xác định trong bản mô tả này, được gắn qua nguyên tử oxy. Nhóm alkoxy có thể tùy ý được thế như được xác định trong bản mô tả này. Các ví dụ về nhóm alkoxy, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, metoxy, etoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, isobutoxy, butoxy bậc ba, pentoxy và các nhóm tương tự.

Thuật ngữ "aryl” nghĩa là hệ vòng cacbon thơm chứa một hoặc hai vòng, trong đó các vòng này có thể được ngưng tụ. Nếu các vòng được ngưng tụ, một trong số các vòng phải không hoàn toàn không no và (các) vòng ngưng tụ có thể no hoàn toàn, không no một phần hoặc không no hoàn toàn. Thuật ngữ "được ngưng tụ" nghĩa là vòng thứ hai có mặt (tức là, gắn vào hoặc được tạo ra) nhờ có chung (tức là, có cùng) hai nguyên tử liền kề với vòng thứ nhất. Thuật ngữ ”được ngưng tụ" tương đương với thuật ngữ "ngưng tụ". Nhóm aryl có thể được thế tùy ý như được xác định trong bản mô tả này. Thuật ngữ "aryl" bao gồm các gốc thơm như phenyl, naphtyl, tetrahydronaphtyl, indanyl, biphenyl, benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-onyl, 2,3-dihydro-1H indenyl, và 1,2,3,4-tetrahydronaphtalenyl. Nhóm aryl có thể tùy ý được thế, nếu phù hợp, bằng từ 1 đến 5 phần tử thế thích hợp như xác định trên đây như flo, clo, đoteri, xyano, triflometyl, (C_1-C_6)alkoxy, (C_6-C_{10})aryloxy, triflometoxy, diflometoxy hoặc (C_1C_6)alkyl.

Thuật ngữ “heteroaryl” chỉ cấu trúc vòng thơm chứa từ 5 đến 6 nguyên tử nhân, trong đó ít nhất một trong số các nguyên tử nhân là nguyên tử khác loại (tức là,

oxy, nitơ, hoặc lưu huỳnh), với các nguyên tử nhân còn lại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm cacbon, oxy, nitơ, và lưu huỳnh. Ví dụ về phần tử thế heteroaryl bao gồm các phần tử thế nhân 6 cạnh như pyridyl, pyrazyl, pyrimidinyl, và pyridazinyl; phần tử thế nhân 5 cạnh như triazolyl, imidazolyl, furanyl, thiophenyl, pyrazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, 1,2,3-, 1,2,4-, 1,2,5-, hoặc 1,3,4-oxadiazolyl và isothiazolyl. Trong nhóm có phần tử thế heteroaryl, nguyên tử của vòng của phần tử thế heteroaryl mà liên kết với nhóm này có thể là một trong số các nguyên tử khác loại, hoặc có thể là nguyên tử cacbon của vòng. Tương tự, nếu phần tử thế heteroaryl lần lượt được thế bằng nhóm hoặc phần tử thế, nhóm hoặc phần tử thế này có thể liên kết với một trong số các nguyên tử khác loại, hoặc có thể liên kết với nguyên tử cacbon của vòng. Thuật ngữ "heteroaryl" cũng bao gồm các pyridyl N-oxit và các nhóm chứa vòng pyridin N-oxit.

Các ví dụ khác nữa bao gồm furyl, thienyl, oxazolyl, thiazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, triazolyl, tetrazolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, pyridinyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridin-2(1H)-onyl, pyridazin-2(1H)-onyl, pyrimidin-2(1H)-onyl, pyrazin-2(1H)-onyl, imidazo[1,2-a]pyridinyl, pyrazolo-[1,5-a]pyridinyl, 5,6,7,8-tetrahydroisoquinolinyl, 5,6,7,8-tetrahydroquinolinyl, 6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridinyl, 6,7-dihydro-5H-xyclopenta[c]pyridinyl, 1,4,5,6-tetrahydroxyclopenta[c]pyrazolyl, 2,4,5,6-tetrahydroxyclopenta[c]pyrazolyl, 5,6-dihydro-4H-pyrolo[1,2-b]pyrazolyl, 6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-b][1,2,4]triazolyl, 5,6,7,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridinyl, 4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]-pyridinyl, 4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazolyl và 4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazolyl. Heteroaryl có thể tùy ý được thế, nếu phù hợp, bằng từ 1 đến 5 phần tử thế thích hợp như được xác định trong bản mô tả này như flo, clo, đoteri, xyano, triflometyl, (C_1-C_6)alkoxy, (C_6-C_{10})aryloxy, triflometoxy, diflometoxy hoặc (C_1-C_6)alkyl.

Ví dụ về heteroaryl và heteroxycloalkyl đơn vòng bao gồm furanyl, dihydrofuranyl, tetrahydrofuranyl, thiophenyl, dihydrothiophenyl, tetrahydrothiophenyl, pyrolyl, isopyrolyl, pyrrolinyl, pyrolidinyl, imidazolyl, isoimidazolyl, imidazolinyl, imidazolidinyl, pyrazolyl, pyrazolinyl, pyrazolidinyl, triazolyl, tetrazolyl, dithiolyl, oxathiolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, thiazolinyl, isothiazolinyl, thiazolidinyl, isothiazolidinyl, thiaoxadiazolyl, oxathiazolyl, oxadiazolyl (bao gồm oxadiazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,2,5-oxadiazolyl,

hoặc 1,3,4-oxadiazolyl), pyranyl (bao gồm 1,2-pyranyl hoặc 1,4-pyranyl), dihydropyranyl, pyridinyl, piperidinyl, diazinyl (bao gồm pyridazinyl, pyrimidinyl, piperazinyl, triazinyl (bao gồm s-triazinyl, as-triazinyl và v-triazinyl), oxazinyl (bao gồm 2H-1,2-oxazinyl, 6H-1,3-oxazinyl, hoặc 2H-1,4-oxazinyl), isoxazinyl (bao gồm o-isoxazinyl hoặc p-isoxazinyl), oxazolidinyl, isoxazolidinyl, oxathiazinyl (bao gồm 1,2,5-oxathiazinyl hoặc 1,2,6-oxathiazinyl), oxadiazinyl (bao gồm 2H-1,2,4-oxadiazinyl hoặc 2H-1,2,5-oxadiazinyl), và morpholinyl.

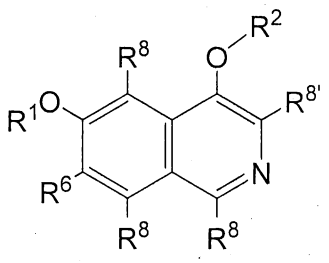
Thuật ngữ "heteroaryl" còn bao gồm hệ nhân ngưng tụ có một hoặc hai nhân, trong đó các nhân này có thể được ngưng tụ, trong đó được ngưng tụ là như xác định trên đây. Cần hiểu rằng nếu gốc vòng cacbon hoặc dị vòng có thể được liên kết hoặc được gắn vào chất nền chỉ định bằng cách thay đổi các nguyên tử trong vòng mà không chỉ rõ vị trí liên kết cụ thể, thì tất cả các vị trí có thể có đều được xem là phù hợp, qua nguyên tử cacbon hoặc, chẳng hạn, qua nguyên tử nitơ hóa trị ba. Ví dụ, thuật ngữ "pyridyl" nghĩa là 2-, 3- hoặc 4-pyridyl, thuật ngữ "thienyl" nghĩa là 2- hoặc 3-thienyl, và v.v..

Trong một số trường hợp, số nguyên tử trong phần tử thế dạng vòng chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại (tức là, heteroaryl hoặc heteroxycloalkyl) được biểu thị bằng tiền tố "x- đến y-cạnh", trong đó x là số nguyên tử tối thiểu và y là số nguyên tử tối đa tạo ra gốc vòng của phần tử thế. Do đó, ví dụ, thuật ngữ "heteroaryl 5 đến 6 cạnh" chỉ heteroaryl chứa từ 5 đến 6 nguyên tử, bao gồm một hoặc nhiều nguyên tử khác loại, trong gốc vòng của heteroaryl. Nguyên tử khác loại theo sáng chế được chọn từ nhóm bao gồm nitơ, oxy và lưu huỳnh.

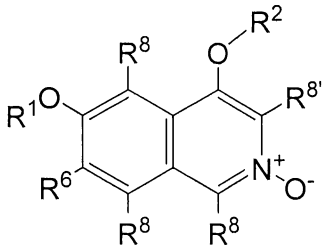
Hợp chất theo sáng chế có thể chứa nguyên tử nitơ bazơ (ví dụ, alkyl amin hoặc dị vòng như pyridin, v.v.) mà có thể được chuyển hóa thành N-oxit bằng cách xử lý bằng chất oxy hóa (ví dụ, MCPBA và/hoặc hydro peroxit) để thu được hợp chất khác theo sáng chế. Do đó, toàn bộ các hợp chất chứa nitơ mà có thể được chuyển hóa thành dẫn xuất N-oxit (N→O hoặc –N+-O-) là một phần của sáng chế.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này có thể xác định được các chất chuyển hóa có thể được tạo thành dưới dạng một phần của quá trình hóa sinh tự nhiên để phân hủy và loại trừ hợp chất này. Ví dụ, một số hợp chất theo sáng chế có thể tạo thành N-oxit một cách tự nhiên, như được minh họa dưới đây trong hợp chất có công thức If' hoặc ở các phần khác của hợp chất có công thức Ia. Các chất chuyển hóa như

các chất này hoặc các chất khác được tạo thành dưới dạng một phần của quá trình hóa sinh tự nhiên là nằm trong phạm vi của sáng chế.



IIf



IIf'

Nếu các phần tử thế được mô tả là "độc lập" có nhiều hơn một biến, mỗi trường hợp của phần tử thế này được chọn độc lập với phần tử thế khác từ danh mục các biến khả dụng. Do đó, mỗi phần tử thế có thể giống hoặc khác với (các) phần tử thế khác.

"Bệnh nhân" hoặc "đối tượng" dùng để chỉ động vật máu nóng như, ví dụ, chuột lang, chuột nhắt, chuột cống, chuột nhảy, mèo, thỏ, chó, gia súc, dê, cừu, ngựa, khỉ, tinh tinh, và người.

Thuật ngữ "dược dụng" nghĩa là chất hoặc thành phần dược phẩm phải tương thích về mặt hóa học và/hoặc độc tố học, với các thành phần khác trong dạng bào chế, và/hoặc động vật có vú được điều trị bằng chất hoặc dược phẩm này.

Thuật ngữ "lượng hữu hiệu điều trị" nghĩa là lượng hợp chất theo sáng chế mà (i) điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh, tình trạng bệnh lý, hoặc rối loạn cụ thể, (ii) làm giảm, làm thuyên giảm, hoặc loại trừ một hoặc nhiều triệu chứng của bệnh, tình trạng, hoặc rối loạn cụ thể, hoặc (iii) ngăn ngừa hoặc làm chậm sự khởi phát của một hoặc nhiều triệu chứng của bệnh, tình trạng, hoặc rối loạn cụ thể được mô tả trong bản mô tả này.

Thuật ngữ "điều trị", như được sử dụng trong bản mô tả này, trừ khi được chỉ định khác, có nghĩa là làm đảo ngược, làm thuyên giảm, khống chế sự phát triển, làm chậm tiến trình, làm chậm sự khởi phát, hoặc phòng ngừa rối loạn hoặc tình trạng bệnh lý được đề cập sau thuật ngữ này, hoặc một hoặc nhiều triệu chứng của rối loạn hoặc tình trạng như vậy. Thuật ngữ "việc điều trị", như được sử dụng trong bản mô tả này, trừ khi được chỉ ra khác, được dùng để chỉ hành động điều trị theo nghĩa "điều trị" được định nghĩa ngay trên đây. Thuật ngữ "điều trị" còn bao hàm việc điều trị hỗ trợ sau phẫu thuật và trước phẫu thuật cho đối tượng. Để tránh nghi ngờ, phần mô tả

liên quan đến việc điều trị trong bản mô tả này là đề cập đến việc điều trị nhằm chữa khỏi, làm thuyên giảm và dự phòng, và đề cập đến việc sử dụng thuốc dùng trong phép điều trị này.

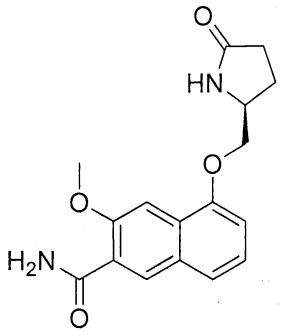
Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "công thức **I**", "công thức **Ia**", "công thức **IIa-IIg**", "công thức **III**" và "công thức **IIIa**" từ đây có thể được dùng để chỉ "(các) hợp chất theo sáng chế", "sáng chế", và "hợp chất có công thức **I**" nói chung. Do đó, thuật ngữ "hợp chất có công thức **I**" bao gồm hợp chất có công thức **Ia, IIa-IIg, III và IIIa**. Các thuật ngữ này cũng được xác định là bao hàm tất cả các dạng của hợp chất có công thức **I**, bao gồm các hydrat, solvat, chất đồng phân, hợp chất ở dạng tinh thể và dạng phi tinh thể, hợp chất ở dạng đồng hình, dạng đa hình, dạng hỗ biến và các sản phẩm chuyển hóa của hợp chất này. Ví dụ, các hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng của chúng, có thể tồn tại ở các dạng không solvat và solvat. Khi dung môi hoặc nước được liên kết cố định, phức chất này sẽ có hệ số tỷ lượng xác định độc lập với độ ẩm. Tuy nhiên, khi dung môi hoặc nước liên kết yếu, như trong các solvat có rãnh và các hợp chất hút ẩm, lượng nước/dung môi sẽ phụ thuộc vào độ ẩm và điều kiện làm khô. Trong những trường hợp này, sẽ không tỷ lượng.

Các hợp chất theo sáng chế có các nguyên tử cacbon không đối xứng. Các liên kết cacbon-cacbon của các hợp chất theo sáng chế có thể được ký hiệu bằng đường nét liền (——), hình nêm nét liền ( ), hoặc hình nêm nét đứt (). Việc sử dụng nét liền để thể hiện các liên kết với các nguyên tử cacbon không đối xứng là để chỉ ra rằng sáng chế bao gồm tất cả các chất đồng phân lập thể có thể có (ví dụ, các chất đồng phân đối ảnh cụ thể, các hỗn hợp triệt quang, v.v.) ở nguyên tử cacbon đó. Việc sử dụng hình nêm nét liền hoặc nét đứt để thể hiện các liên kết với các nguyên tử cacbon không đối xứng là để chỉ ra rằng chỉ có chất đồng phân lập thể này có mặt. Các hợp chất có công thức **I** có thể chứa nhiều hơn một nguyên tử cacbon không đối xứng. Trong các hợp chất này, việc sử dụng nét liền để thể hiện các liên kết với các nguyên tử cacbon không đối xứng nhằm chỉ ra rằng bao gồm tất cả các chất đồng phân lập thể có thể có. Ví dụ, trừ khi được chỉ định khác, các hợp chất có công thức **I** được cho là có thể tồn tại dưới dạng chất đồng phân đối ảnh và chất đồng phân không đối quang hoặc dưới dạng triệt quang và hỗn hợp của chúng. Việc sử dụng nét liền để thể hiện các liên kết với một hoặc nhiều nguyên tử cacbon không đối xứng trong hợp chất có công thức **I** và việc sử dụng hình nêm nét liên hoặc hình nêm nét đứt để thể hiện

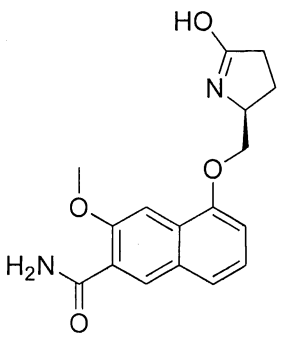
các liên kết với các nguyên tử cacbon không đối xứng khác trong cùng hợp chất nhằm chỉ ra rằng có mặt hỗn hợp các chất đồng phân không đối quang.

Các chất đồng phân lập thể có công thức **I** bao gồm các chất đồng phân cis và trans, chất đồng phân quang học như chất đồng phân đối ảnh R và S, chất đồng phân không đối quang, chất đồng phân hình học, chất đồng phân quay, chất đồng phân cấu dạng, và chất đồng phân hỗ biến của các hợp chất theo sáng chế, bao gồm các hợp chất thể hiện nhiều hơn một loại đồng phân; và hỗn hợp của chúng (như các cặp triệt quang và cặp chất đồng phân không đối quang). Sáng chế cũng bao gồm các muối cộng axit hoặc cộng bazơ, trong đó ion trái dấu có hoạt tính quang học, ví dụ, D-lactat hoặc L-lysin, hoặc dạng triệt quang, ví dụ, DL-tartrat hoặc DL-arginin.

Hợp chất theo sáng chế có thể xuất hiện hiện tượng hỗ biến. Ví dụ, hợp chất ví dụ số 173 có thể tồn tại ở vài dạng hỗ biến, bao gồm dạng pyrolidin-2-on, Ví dụ 173a, và dạng 5-hydroxy-3,4-dihydro-2H-pyrol, Ví dụ 173b. Tất cả các dạng hỗ biến này đều nằm trong phạm vi của hợp chất có công thức **I** và phạm vi của sáng chế. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ xác định và nhận thấy rằng nhiều hợp chất ví dụ được mô tả trong bản mô tả này có thể xuất hiện hiện tượng hỗ biến và nằm trong phạm vi của hợp chất có công thức **I**, **Ia**, **IIa-IIg**, **III và IIIa**. Các chất hỗ biến (tautome) tồn tại ở dạng hỗn hợp của các tautome trong dung dịch. Ở dạng rắn, thường là một tautome chiếm số lượng chủ yếu. Mặc dù chỉ một chất đồng phân hỗ biến có thể được mô tả, tuy nhiên sáng chế bao gồm tất cả các chất đồng phân hỗ biến của các hợp chất theo sáng chế và muối của chúng. Ví dụ về các chất hỗ biến được mô tả bởi các Ví dụ 173a và 173b.



Ví dụ 173a



Ví dụ 173b

Khi raxemat bất kỳ kết tinh, có thể có hai loại tinh thể khác nhau. Loại thứ nhất là hợp chất triệt quang (raxemat thực) được đề cập trên đây, trong đó một dạng tinh thể đồng nhất được tạo ra chứa cả hai chất đồng phân đối ảnh với lượng đẳng mol.

Loại thứ hai là hỗn hợp triệt quang hoặc khối kết, trong đó hai dạng tinh thể được tạo ra với lượng đẳng mol, mỗi dạng bao gồm chỉ một chất đồng phân đối ảnh.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng ở dạng muối thu được từ các axit vô cơ hoặc hữu cơ. Tùy thuộc vào hợp chất cụ thể, một muối của hợp chất đó có thể hữu ích nhờ một hoặc nhiều tính chất vật lý của muối, như độ bền dược lý tăng cường ở độ ẩm và nhiệt độ khác nhau, hoặc có độ tan mong muốn trong nước hoặc dầu. Trong một số trường hợp, muối của một hợp chất cũng có thể được sử dụng làm chất trợ tách, tinh chế, và/hoặc phân giải hợp chất.

Khi bệnh nhân được cho dùng muối (khác với, ví dụ, được dùng in vitro), tốt hơn nếu muối này là dược dụng. Thuật ngữ "muối dược dụng" chỉ muối được điều chế bằng cách kết hợp một hợp chất có công thức I với axit mà anion của nó, hoặc bazơ mà cation của nó, nói chung được xem là thích hợp để dùng cho người. Các muối dược dụng đặc biệt hữu ích ở dạng sản phẩm của các phương pháp theo sáng chế nhờ độ tan trong nước của chúng cao hơn hợp chất gốc. Để dùng trong y tế, các muối của các hợp chất theo sáng chế phải là “muối dược dụng” không độc. Các muối được bao hàm trong thuật ngữ “muối dược dụng” chỉ các muối không độc của các hợp chất theo sáng chế mà thường được điều chế bằng cách cho bazơ tự do phản ứng với axit hữu cơ hoặc vô cơ thích hợp.

Các muối cộng axit dược dụng thích hợp có thể có của các hợp chất của sáng chế bao gồm các muối được tạo từ các axit vô cơ, như axit clohydric, bromhydric, flohydric, boric, floboric, phosphoric, metaphosphoric, nitric, cacbonic, sulfonic, và sulfuric, và các axit hữu cơ như axit axetic, benzensulfonic, benzoic, xitric, etansulfonic, fumaric, gluconic, glycolic, isothionic, lactic, lactobionic, maleic, malic, metansulfonic, triflometansulfonic, suxinic, toluensulfonic, tartaric, và trifloaxetic. Các axit hữu cơ thích hợp thông thường bao gồm, ví dụ, các nhóm axit hữu cơ béo, vòng béo, thơm, béo có vòng aryl, dị vòng, carboxylic, và sulfonic.

Ví dụ cụ thể về các axit hữu cơ thích hợp bao gồm axetat, trifloaxetat, format, propionat, sucxinat, glycolat, gluconat, digluconat, lactat, malat, tartrat, xitrat, ascorbat, glucuronat, maleat, fumarat, pyruvat, aspartat, glutamat, benzoat, anthranilat, stearat, salixylat, p-hydroxybenzoat, phenylaxetat, mandelat, embonat (pamoat), metansulfonat, etansulfonat, benzensulfonat, pantothenat, toluensulfonat, 2-hydroxy-etansulfonat, sulfanilat, xyclohexylaminosulfonat, algenat, axit β-hydroxybutyrat,

galactarat, galacturonat, adipat, alginat, butyrat, camphorat, camphorsulfonat, xyclopentanpropionat, dodexylsulfat, glycoheptanoat, glycerophosphat, heptanoat, hexanoat, nicotinat, 2-naphtalensulfonat, oxalat, palmoat, pectinat, 3-phenylpropionat, picrat, pivalat, thioxyanat và undecanoat.

Ngoài ra, khi các hợp chất của sáng chế mang gốc axit, thì các muối dược dụng thích hợp của chúng có thể gồm các muối kim loại kiềm, ví dụ, các muối natri hoặc kali; các muối kim loại kiềm thổ, ví dụ, các muối canxi hoặc magie; và các muối với các phối tử hữu cơ thích hợp, ví dụ, các muối amoni bậc bốn. Theo một phương án khác, các muối bazơ từ các bazơ tạo muối không độc bao gồm các muối nhôm, arginin, benzathin, cholin, dietylamin, diolamin, glyxin, lysin, meglumin, olamin, trometamin và kẽm.

Các muối hữu cơ có thể được tạo từ các muối amin bậc hai, bậc ba hoặc bậc bốn, như trometamin, dietylamin, N,N'-dibenzyletylendiamin, cloprocain, cholin, dietanolamin, etylendiamin, meglumin (N-metylglucamin), và procain. Các nhóm chứa nitơ bazơ có thể được tạo bậc bốn với các chất như các halogenua alkyl thấp (C_1-C_6) (ví dụ, các metyl, etyl, propyl, và butyl clorua, bromua và iodua), các dialkyl sulfat (ví dụ, dimetyl, dietyl, dibutyl, và diamyl sulfat), các halogenua mạch dài (ví dụ, các dexyl, lauryl, myristyl, và stearyl clorua, bromua, và iodua), các halogenua arylalkyl (ví dụ, các benzyl và phenetyl bromua), và các chất khác.

Theo một phương án, các muối hemi của các axit và bazơ cũng có thể được tạo ra, ví dụ, các muối hemisulfat và hemicanxi.

Sáng chế còn bao gồm các chất gọi là "tiền dược chất" của hợp chất theo sáng chế. Do đó, một số dẫn xuất của hợp chất của sáng chế mà bản thân chúng không có hoặc có hoạt tính dược lý thấp có thể, khi dùng trong hoặc trên cơ thể, được chuyển hóa thành hợp chất của sáng chế có hoạt tính mong muốn, ví dụ, do quá trình phân giải thủy phân. Các dẫn xuất này được gọi là "tiền dược chất". Phần mô tả chi tiết về việc sử dụng các tiền dược chất được mô tả trong "Pro-drugs as Novel Degany Systems, Vol. 14, ACS Symposium Series (T. Higuchi and V. Stella) và "Bioreversible Carriers in Drug Design," Pergamon Press, 1987 (ed. E. B. Roche, American Pharmaceutical Association). Các tiền dược chất theo sáng chế có thể, ví dụ, được tạo bằng cách thay thế các nhóm chức thích hợp có trong các hợp chất bất kỳ có công thức I bằng các gốc nhất định mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực

kỹ thuật này đã biết là "gốc thay thế" như được mô tả, ví dụ, ở "Design of Prodrugs", H. Bundgaard (Elsevier, 1985).

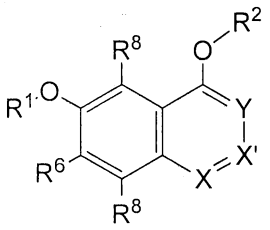
Sáng chế còn bao gồm cả các hợp chất được đánh dấu bằng đồng vị, chúng giống với các hợp chất có công thức I, nhưng thực tế một hoặc nhiều nguyên tử được thế bằng nguyên tử có khối lượng nguyên tử hoặc số khối khác với khối lượng nguyên tử hoặc số khối thường thấy trong tự nhiên. Ví dụ về chất đồng vị mà có thể được kết hợp vào các hợp chất theo sáng chế bao gồm các chất đồng vị của hydro, cacbon, nitơ, oxy, lưu huỳnh, flo và clo lần lượt như ^{2}H, ^{3}H, ^{13}C, ^{11}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}O, ^{17}O, ^{32}P, ^{35}S, ^{18}F, và ^{36}Cl. Các hợp chất theo sáng chế, tiền dược chất của chúng và các muối dược dụng của các hợp chất này hoặc của các tiền dược chất mà chứa các chất đồng vị nêu trên và/hoặc các đồng vị khác của các nguyên tử khác đều nằm trong phạm vi của sáng chế. Các hợp chất được đánh dấu bằng đồng vị nhất định theo sáng chế, ví dụ, các hợp chất mà các đồng vị phóng xạ như ^{3}H và ^{14}C được kết hợp vào, là hữu dụng trong các thử nghiệm phân phối thuốc và/hoặc chất đến mô. Các đồng vị được triti hóa, tức là ^{3}H, và cacbon-14, tức là ^{14}C, được đặc biệt ưu tiên do dễ điều chế và phát hiện. Ngoài ra, sự thế bằng đồng vị nặng hơn như đoteri, tức là ^{2}H, có thể mang lại các hiệu quả chữa bệnh nhất định nhờ độ ổn định chuyển hóa cao hơn, ví dụ, chu kỳ bán hủy in vivo tăng hoặc yêu cầu về liều lượng giảm và, do đó, có thể được ưu tiên trong một số trường hợp. Hợp chất theo sáng chế như được nêu trong yêu cầu bảo hộ có thể xác định một cách cụ thể việc thay thế bằng đoteri hoặc đoteri. Mặc dù khi thuật ngữ đoteron, đoteron hoặc đoteri không được đề cập, toàn bộ các thuật ngữ này được sử dụng thay thế cho nhau, trong nhóm phần tử thế mà không ám chỉ việc loại trừ đoteri.

Nói chung, các hợp chất có công thức I được đánh dấu bằng đồng vị theo sáng chế và các tiền dược chất của chúng có thể được điều chế bằng cách tiến hành các quy trình được bộc lộ trong các Sơ đồ và/hoặc trong các Ví dụ và Ví dụ điều chế dưới đây, bằng cách sử dụng chất phản ứng đã được đánh dấu bằng đồng vị thay cho chất phản ứng không được đánh dấu bằng đồng vị.

Tất cả các sáng chế và công bố đơn sáng chế được viện dẫn trong bản mô tả này được kết hợp toàn bộ bằng cách viện dẫn cho tất cả các mục đích.

Hợp chất theo sáng chế

Theo một phương án, như được mô tả trên đây và cụ thể hơn trong bản mô tả này, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức **Ia**,



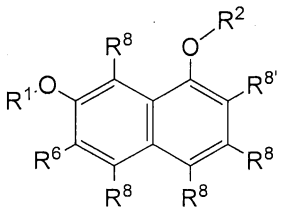
Ia

trong đó:

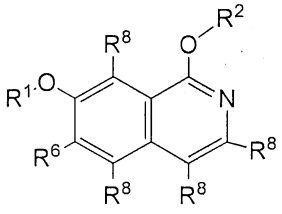
mỗi gốc X và X' độc lập là CR^8, N hoặc $-N^+-O^-$; Y độc lập là N, $-N^+-O^-$ hoặc $CR^{8'}$; với điều kiện ít nhất một trong số X, X' hoặc Y không phải là N cũng như $-N^+-O^-$ và không nhiều hơn một trong số X, X' hoặc Y là $-N^+-O^-$; hoặc muối dược dụng của hợp chất này hoặc chất hỗ biến của hợp chất này hoặc muối này.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức **Ia**, trong đó X là N, X' là CR^8 và Y là $CR^{8'}$; X là N, X' là N và Y là $CR^{8'}$; X là N, X' là CR^8 và Y là N; X là CR^8, X' và Y là N; X và X' là CR^8 và Y là N; X là CR^8 và Y là $CR^{8'}$ và X' là N; X và X' là CR^8 và Y là $CR^{8'}$; hoặc muối dược dụng của hợp chất này hoặc chất hỗ biến của muối này. Theo khía cạnh khác, R^6 là $-C(O)NHR^7$, $-CO_2R^7$ hoặc xyano; và R^7 là hydro; hoặc muối dược dụng của hợp chất này hoặc chất hỗ biến của hợp chất này hoặc muối này.

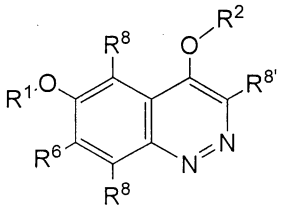
Sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức **IIa, IIb, IIc, IId, IIe, IIf hoặc IIg**,



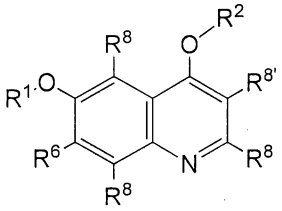
IIa



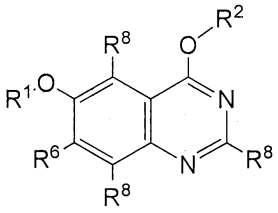
IIb



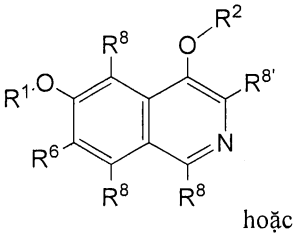
IIc



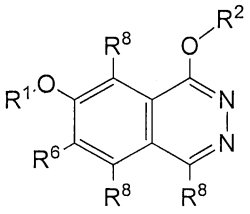
IId



IIe



hoặc IIf



IIg

;

trong đó R^1 là C_1-C_6alkyl; C_2-C_6alkenyl; C_2-C_6alkynyl; –$(CR^{3a}R^{3b})_m$-(xycloalkyl có 3 đến 7 cạnh); hoặc –$(CR^{3a}R^{3b})_m$-(heteroxycloalkyl có 3 đến 7 cạnh) có từ một đến ba nguyên tử khác loại; trong đó alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl này tùy ý được thế bằng từ một đến năm halogen, đoteri, -OR^5, -SR^5, -$NR^{11a}R^{11b}$, xyano, C_1-C_6alkyl, C_3-C_6xycloalkyl hoặc -C_1-C_6alkoxy;

R^2 là –$(CR^{3a}R^{3b})_m$-(xycloalkyl có 3 đến 7 cạnh), trong đó xycloalkyl này tùy ý được thế bằng từ một đến bốn gốc R^4; –$(CR^{3a}R^{3b})_m$-(heteroxycloalkyl có 3 đến 7 cạnh) có từ một đến ba nguyên tử khác loại, trong đó heteroxycloalkyl này tùy ý được thế ở nguyên tử cacbon bằng từ một đến năm R^4 và trong đó, nếu nguyên tử khác loại là N, N này tùy ý được thế bằng $R^{4'}$; hoặc R^2 là C_1-C_6alkyl, trong đó alkyl này tùy ý được thế bằng NH_2, xyano hoặc halogen;

mỗi gốc R^{3a} và R^{3b} độc lập là hydro hoặc C_1-C_3alkyl;

R^4 mỗi lần xuất hiện độc lập và tùy ý là halogen, xyano, C_1-C_6alkyl, C_2-C_6alkenyl, oxo, -OR^5, -SR^5,-$S(O)R^9$, -$S(O)_2R^9$, -$C(O)R^{10}$, –$(CR^{3a}R^{3b})_n$-(xycloalkyl có 3 đến 7 cạnh) hoặc –$(CR^{3a}R^{3b})_n$-(heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh)

trong đó mỗi alkyl, xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl này tùy ý và độc lập được thế bằng từ một đến năm đoteri, halogen, $-OR^5$, $-SR^5$, $-NR^{11a}R^{11b}$, xyano, C_1-C_6alkyl, C_3-C_6xycloalkyl, C_1-C_6alkoxy hoặc $NR^{11a}R^{11b}$; hoặc hai gốc R^4 cùng với nguyên tử cacbon tương ứng mà mỗi gốc này gắn vào tạo thành xycloalkyl có 3 đến 6 cạnh hoặc heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh, trong đó xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl này tùy ý được thế bằng từ một đến ba halogen, đoteri, $-OR^5$, $-SR^5$, $-NR^{11a}R^{11b}$, xyano hoặc C_1-C_6alkyl hoặc C_1-C_6alkoxy, trong đó alkyl hoặc alkoxy này tùy ý được thế bằng halogen, đoteri, $-OR^5$, $-NR^{11a}R^{11b}$, hoặc xyano; và trong đó, nếu nguyên tử khác loại trên heteroxycloalkyl này là N, thì nguyên tử N này tùy ý được thế bằng $R^{4'}$;

$R^{4'}$ độc lập là C_1-C_6alkyl, C_2-C_6alkenyl, $-S(O)R^9$, $-S(O)_2R^9$, $-C(O)R^{10}$, $C(O)(CH_2)_tCN$; trong đó alkyl này tùy ý được thế bằng NH_2, xyano hoặc halogen – $(CR^{3a}R^{3b})_n$-(xycloalkyl có 3 đến 7 cạnh), hoặc $(CR^{3a}R^{3b})_n$-(heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh), trong đó mỗi alkyl, alkenyl, xycloalkyl, hoặc heteroxycloalkyl này tùy ý và độc lập được thế bằng từ một đến năm đoteri, halogen, OH, xyano hoặc C_1-C_6alkoxy; hoặc R^4 và $R^{4'}$ cùng với nguyên tử tương ứng mà mỗi gốc này gắn vào tạo thành xycloalkyl có 3 đến 6 cạnh hoặc heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh, trong đó xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl này tùy ý được thế bằng từ một đến ba halogen, đoteri, $-OR^5$, $-SR^5$, $-NR^{11a}R^{11b}$, xyano, C_1-C_6alkyl hoặc C_1-C_6alkoxy, trong đó alkyl hoặc alkoxy này tùy ý được thế bằng halogen, đoteri, $-OR^5$, $-SR^5$, $-NR^{11a}R^{11b}$ hoặc xyano;

R^5 là hydro hoặc C_1-C_6alkyl, trong đó alkyl này tùy ý được thế bằng halogen;

R^6 là $-C(O)NHR^7$ hoặc xyano;

R^7 là hydro hoặc C_1-C_6alkyl;

R^8 độc lập là hydro, halogen, xyano, $-NR^{11a}R^{11b}$, C_1-C_6alkyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh hoặc aryl có 5 đến 6 cạnh, trong đó alkyl hoặc heteroaryl hoặc aryl này tùy ý được thế bằng từ một đến ba halogen, $-NR^{11a}R^{11b}$, C_1-C_3 alkyl hoặc oxo;

$R^{8'}$ là hydro, đoteri, halogen, xyano, $-OR^5$ hoặc $NR^{11a}NR^{11b}$;

R^9 là $-(CR^{3a}R^{3b})_p$-(C_1-C_3alkyl), $-(CR^{3a}R^{3b})_p$-(xycloalkyl có 4 đến 6 cạnh), $-(CR^{3a}R^{3b})_p$-(heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh) hoặc $–(CR^{3a}R^{3b})_p$-(C_5-C_9aryl),

trong đó mỗi alkyl, xycloalkyl, heteroxycloalkyl hoặc aryl tùy ý được thế bằng flo hoặc C_1-C_3alkyl;

R^{10} là C_1-C_6alkyl, trong đó alkyl này tùy ý được thế bằng flo hoặc xyano;

mỗi gốc R^{11a} và R^{11b} độc lập là hydro hoặc C_1-C_6alkyl, trong đó alkyl này tùy ý được thế bằng OH;

m độc lập bằng 0, 1 hoặc 2;

n độc lập bằng 0 hoặc 1;

p độc lập bằng 0 hoặc 1; và

t bằng 0, 1, 2 hoặc 3;

hoặc muối dược dụng của hợp chất này hoặc chất hỗ biến của hợp chất này hoặc muối này.

Theo một khía cạnh của sáng chế, R^1 là C_1-C_4alkyl; C_2-C_4alkenyl; C_2-C_4alkynyl;–$(CR^{3a}R^{3b})_m$-(xycloalkyl có 3 đến 6 cạnh); hoặc –$(CR^{3a}R^{3b})_m$-(heteroxycloalkyl có 3 đến 5 cạnh) có từ một đến ba nguyên tử khác loại; trong đó alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl này tùy ý được thế bằng từ một đến ba halogen, đoteri, -OR^5, -SR^5, -$NR^{11a}R^{11b}$, xyano, C_1-C_6alkyl, C_3-C_6xycloalkyl hoặc C_1-C_6alkoxy; mỗi gốc R^{3a} và R^{3b} độc lập là hydro hoặc C_1-C_3alkyl; R^6 là -C(O)NHR^7 hoặc xyano; R^7 là hydro; và m độc lập bằng 0 hoặc 1.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất, trong đó R^1 là flometyl; diflometyl; triflometyl; metyl, etyl, propyl hoặc isopropyl, mỗi gốc này tùy ý được thế bằng từ một đến ba nguyên tử flo hoặc đoteri; alen, propargyl, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclopropylmetyl, oxetan hoặc tetrahydrofuran, mỗi gốc trong số các gốc này tùy ý được thế bằng flo hoặc C_1-C_3 alkyl.

Theo khía cạnh khác, R^2 được chọn từ nhóm bao gồm pyrolidinyl, pyrolidin-2-onyl, piperidinyl, piperidin-2-onyl, octahydro-1H-pyrolo[3,4-c]-pyridinyl, oxazolidinyl, oxazolidin-2-onyl, 1,3-oxazinan-2-onyl, imidazolidinyl, imidazolidin-2-onyl, morpholinyl, morpholin-3-onyl, thiazyl, isothiazyl, isothiazolidin-1,1-dioxidyl, 1,2-thiazinan 1,1-dioxidyl, hexahydroxyclopenta[b]pyrol-2(1H)-onyl, octahydroxyclopenta[c]pyrolyl, azetidinyl, hexahydro-1H-indol-2(3H)-onyl, octahydro-1H-isoindolyl, azepanyl, tetrahydrofuranyl, 1,3-dioxolanyl, oxetanyl, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, 4-azepanyl, 1,4-oxazepanyl, tetrahydro-2H-pyranyl, 6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-a]imidazolyl,

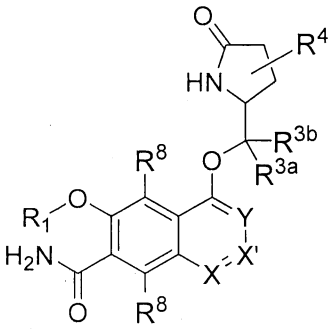
xyclohex-2-enyl, hoặc 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinyl; trong đó alkyl, xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl này tùy ý được thế bằng từ một đến bốn gốc R^4.

Theo khía cạnh khác, xycloalkyl và heteroxycloalkyl của R^2 tùy ý được thế bằng từ một đến bốn gốc R^4; hoặc hai gốc R^4 cùng với nguyên tử cacbon tương ứng mà mỗi gốc này gắn vào tạo thành xycloalkyl có 3 đến 6 cạnh hoặc heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh, trong đó xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl này tùy ý được thế bằng từ một đến ba F, Cl, OH, xyano, C_1-C_3alkyl (tùy ý được thế bằng OH, F hoặc Cl), C_1-C_3floalkyl hoặc C_1-C_6alkoxy; R^q độc lập là hydro, đoteri hoặc C_1-C_3alkyl, trong đó alkyl này tùy ý được thế bằng halogen; R^{3a} và R^{3b} mỗi lần xuất hiện độc lập là hydro hoặc C_1-C_3alkyl; R^4 mỗi lần xuất hiện độc lập và tùy ý là halogen; C_1-C_3alkyl; C_2-C_4alkenyl; oxo; -OR^5; -$C(O)R^{10}$; –$(CR^{3a}R^{3b})_n$-(xycloalkyl có 3 đến 5 cạnh); hoặc –$(CR^{3a}R^{3b})_n$-(heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh) trong đó mỗi alkyl, xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl này tùy ý và độc lập được thế bằng từ một đến năm đoteri, halogen, OH, xyano, C_1-C_6alkoxy hoặc -$NR^{11a}R^{11b}$; hoặc hai gốc R^4 cùng với nguyên tử cacbon tương ứng mà mỗi gốc này gắn vào tạo thành xyclopropyl, xyclobutyl hoặc xyclopentyl, trong đó xyclopropyl, xyclobutyl hoặc xyclopentyl này tùy ý được thế bằng từ một đến ba halogen, OH, metyl, etyl, propyl, C_1-C_3floalkyl, C_1-C_3hydroxyalkyl, metoxy hoặc etoxy; hoặc hai gốc R^4 cùng với nguyên tử cacbon tương ứng mà mỗi gốc này gắn vào tạo thành heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh, trong đó heteroxycloalkyl này tùy ý được thế bằng từ một đến ba nguyên tử flo, C_1-C_3alkyl, hoặc C_1-C_3floalkyl; R^5 là hydro, metyl hoặc etyl; R^9 là phenyl; R^{10} là C_1-C_6alkyl, trong đó alkyl này tùy ý được thế bằng flo hoặc xyano; và mỗi gốc R^{11a} và R^{11b} độc lập là H hoặc C_1-C_6alkyl; hoặc muối dược dụng của chúng hoặc chất hỗ biến của hợp chất này hoặc muối này.

Theo khía cạnh khác, R^4 được chọn từ nhóm bao gồm F, Cl, OH; C_1-C_3alkyl, tùy ý được thế bằng từ một đến năm đoteri, Cl, F, OH, C_1-C_3alkyl, C_1-C_3alkoxy; hoặc hai gốc R^4 cùng với nguyên tử cacbon tương ứng mà mỗi gốc này gắn vào tạo thành xyclopropyl, xyclobutyl hoặc xyclopentyl, trong đó xyclopropyl, xyclobutyl hoặc xyclopentyl này tùy ý được thế bằng từ một đến ba Cl, F, OH, metyl, etyl, propyl, C_1-C_3floalkyl, C_1-C_3hydroxyalkyl, metoxy hoặc etoxy; hoặc hai gốc R^4 cùng với nguyên tử cacbon tương ứng mà mỗi gốc này gắn vào tạo thành heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh, trong đó heteroxycloalkyl này tùy

ý được thế bằng từ một đến ba nguyên tử flo, C_1-C_3alkyl, C_1-C_3floalkyl, -C(O)$(CH_2)_t$CN; hoặc muối dược dụng của chúng hoặc chất hỗ biến của hợp chất này hoặc muối này.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức **III**,



III

trong đó:

mỗi gốc X và X' độc lập là CR^8 hoặc N; Y độc lập là N hoặc $CR^{8'}$; với điều kiện ít nhất một trong số X, X' hoặc Y không phải là N;

R^1 là C_1-C_6alkyl hoặc C_1-C_6xycloalkyl, trong đó alkyl hoặc xycloalkyl này tùy ý được thế bằng đoteri, halogen, OH, xyano, C_1-C_3alkyl, C_3-C_6xycloalkyl, C_1-C_6alkoxy hoặc C_1-C_6alkylthiolyl;

mỗi gốc R^{3a} và R^{3b} độc lập là hydro hoặc C_1-C_3alkyl;

R^4 mỗi lần xuất hiện (một, hai, ba, bốn hoặc năm) độc lập và tùy ý là halogen, C_1-C_6alkyl, C_2-C_6alkenyl -OR^5, –$(CR^{3a}R^{3b})_n$-(xycloalkyl có 3 đến 6 cạnh) hoặc -$(CR^{3a}R^{3b})_n$-(heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh) trong đó mỗi alkyl, xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl này tùy ý và độc lập được thế bằng từ một đến năm đoteri, halogen, OH, CN, -C(O)$(CH_2)_t$CN hoặc -C_1-C_6alkoxy; -$NR^{11a}R^{11b}$; hai gốc R^4 cùng với nguyên tử cacbon tương ứng mà mỗi gốc này gắn vào tạo thành xyclopropyl, xyclobutyl hoặc xyclopentyl, trong đó xyclopropyl, xyclobutyl hoặc xyclopentyl này tùy ý được thế bằng từ một đến ba F, Cl, OH, metyl, etyl, propyl, C_1-C_3floalkyl, C_1-C_3difloalkyl, C_1-C_3trifloalkyl, C_1-C_3hydroxyalkyl, metoxy hoặc etoxy;

R^5 là hydro hoặc C_1-C_6alkyl, trong đó alkyl này tùy ý được thế bằng flo;

R^8 độc lập là hydro, halogen, xyano, -$NR^{11a}R^{11b}$, C_1-C_6alkyl, heteroaryl hoặc aryl có 5 đến 6 cạnh, trong đó alkyl hoặc heteroaryl hoặc aryl này tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba halogen, -$NR^{11a}R^{11b}$, C_1-C_3 alkyl hoặc oxo;

$R^{8'}$ là hydro, đơteri, halogen hoặc xyano;

R^{10} là C_1-C_6alkyl, trong đó alkyl này tùy ý được thế bằng flo hoặc xyano;

Mỗi gốc R^{11a} và R^{11b}độc lập là hydro hoặc C_1-C_6alkyl, trong đó alkyl này tùy ý được thế bằng OH;

n độc lập bằng 0 hoặc 1; và

t bằng 1, 2 hoặc 3;

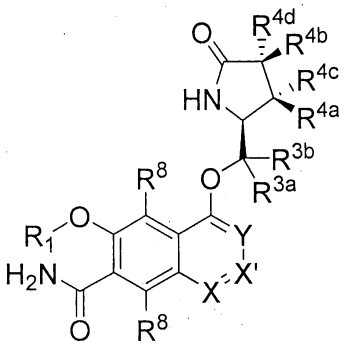
hoặc muối dược dụng của hợp chất này hoặc chất hỗ biến của hợp chất này hoặc muối này.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất hợp chất trong đón Y là N; X và X' là CR^8. Theo khía cạnh khác, mỗi gốc X và X' CR^8 và Y là $CR^{8'}$. Theo khía cạnh khác, X và Y là N và X' là CR^8. Theo khía cạnh khác, X là N, X' là CR^8 và Y là $CR^{8'}$.

Theo khía cạnh khác, R^1 là C_1-C_3alkyl, trong đó alkyl này tùy ý được thế bằng từ một đến ba đơteri, F, Cl hoặc C_1-C_3alkoxy; và mỗi gốc R^{3a} và R^{3b} độc lập là hydro hoặc metyl. Theo khía cạnh khác, R^4 mỗi lần xuất hiện độc lập và tùy ý là F; Cl; OH; hoặc C_1-C_3alkyl, tùy ý được thế bằng từ một đến năm đơteri, Cl, F, OH, C_1-C_3alkyl, hoặc C_1-C_3alkoxy; hoặc hai gốc R^4 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành xyclopropyl, xyclobutyl hoặc xyclopentyl, trong đó xyclopropyl, xyclobutyl hoặc xyclopentyl này tùy ý được thế bằng từ một đến ba Cl, F, OH, metyl, etyl, propyl, C_1-C_3haloalkyl, C_1-C_3dihaloalkyl, C_1-C_3trihaloalkyl, C_1-C_3hydroxyalkyl, metoxy hoặc etoxy; hoặc hai gốc R^4 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh, trong đó heteroxycloalkyl này tùy ý được thế bằng từ một đến ba nguyên tử flo, C_1-C_3alkyl, C_1-C_3floalkyl hoặc -$C(O)(CH_2)_tCN$.

Theo khía cạnh khác nữa, R^1 là metyl, etyl, propyl hoặc isopropyl trong đó mỗi gốc số các gốc R^1 là tùy ý được thế bằng đơteri, flo hoặc metoxy; R^4 độc lập và tùy ý được chọn từ nhóm bao gồm flo, OH, metyl, etyl, vinyl, propyl, trong đó nhóm metyl, etyl, vinyl hoặc propyl này tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba nguyên tử flo, OH hoặc metoxy; hoặc hai gốc R^4 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành xyclopropyl, xyclobutyl hoặc xyclopentyl, trong đó xyclopropyl, xyclobutyl hoặc xyclopentyl này tùy ý được thế bằng từ một đến ba Cl, F, OH, metyl, flometyl, diflometyl, triflometyl, etyl, metoxymetyl, propyl, C_1-C_3haloalkyl, C_1-C_3dihaloalkyl, C_1-C_3trihaloalkyl, C_1-C_3hydroxyalkyl, metoxy, hoặc etoxy; và R^8 độc lập là hydro, halogen hoặc C_1-C_6alkyl, trong đó alkyl này tùy ý được thế bằng flo.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức **IIIa**,



IIIa

trong đó:

mỗi gốc X và X' độc lập là CR^8 hoặc N; Y độc lập là N hoặc $CR^{8'}$; với điều kiện ít nhất một trong số X, X' hoặc Y không phải là N;

R^1 là C_1-C_6alkyl, trong đó alkyl này tùy ý được thế bằng đơteri, halogen, OH, C_1-C_3alkyl, C_3-C_6xycloalkyl hoặc C_1-C_6alkoxy;

mỗi gốc R^{3a} và R^{3b} độc lập là hydro hoặc C_1-C_3alkyl;

mỗi gốc R4a và R4b độc lập là hydro, đơteri, flo, OH, -OR^5, metyl, etyl, vinyl, xyclopropyl hoặc propyl, tùy ý được thế bằng từ một đến năm đơteri, flo, metoxy hoặc OH;

R^{4c} và R^{4d} mỗi lần xuất hiện độc lập và tùy ý là halogen, OH, đơteri, C_1-C_6alkyl, C_2-C_6alkenyl, -OR^5, –$(CR^{3a}R^{3b})_n$-(xycloalkyl có 3 đến 6 cạnh), hoặc -$(CR^{3a}R^{3b})_n$-(heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh), trong đó mỗi alkyl, xycloalkyl và heteroxycloalkyl này tùy ý và độc lập được thế bằng từ một đến năm đơteri, halogen, OH, xyano, hoặc C_1-C_6alkoxy; NH_2; hoặc R^{4c} và R^{4d} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh hoặc xycloalkyl có 3 đến 7 cạnh, trong đó heteroxycloalkyl hoặc xycloalkyl này tùy ý được thế bằng từ một đến ba nguyên tử flo, C_1-C_3alkyl hoặc C_1-C_3floalkyl; hoặc

R^{4a} và R^{4c} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh hoặc xycloalkyl có 3 đến 7 cạnh, trong đó heteroxycloalkyl hoặc xycloalkyl này tùy ý được thế bằng từ một đến ba nguyên tử flo, C_1-C_3alkyl hoặc C_1-C_3floalkyl;

R^5 là hydro hoặc C_1-C_6alkyl, trong đó alkyl này tùy ý được thế bằng flo;

R^8 là hydro, halogen hoặc C_1-C_6alkyl, trong đó alkyl này tùy ý được thế bằng halogen;

$R^{8'}$ là hydro, đơteri, halogen hoặc xyano; và

n độc lập bằng 0 hoặc 1;

hoặc muối dược dụng của hợp chất này hoặc chất hỗ biến của hợp chất này hoặc muối này.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất R^8 là hydro, metyl hoặc flo; R^1 là metyl, etyl, isopropyl hoặc propyl, tùy ý được thế bằng đơteri; R^{4a} là hydro; metyl, etyl hoặc propyl, tùy ý được thế bằng đơteri, flo, metoxy; R^{4b} là hydro hoặc flo; R^{4c} là hydro hoặc OH; R^{4d} là hydro, flo, metoxy hoặc OH; hoặc metyl, tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nguyên tử flo; hoặc etyl, tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nguyên tử flo; hoặc R^{4c} và R^{4d} hoặc theo cách khác R^{4a} và R^{4c} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành xyclopropyl, tùy ý được thế bằng từ một đến ba nguyên tử flo, C_1-C_3alkyl hoặc C_1-C_3floalkyl; hoặc muối dược dụng của hợp chất này hoặc chất hỗ biến của hợp chất này hoặc muối này.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất được mô tả trong các Bảng 1 hoặc 3; hoặc muối dược dụng của hợp chất này hoặc chất hỗ biến của hợp chất này hoặc muối này.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất các hợp chất trung gian được mô tả trong Bảng 2; hoặc muối dược dụng của hợp chất này hoặc chất hỗ biến của hợp chất này hoặc muối này.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất quy trình tổng hợp và điều chế các hợp chất trung gian được mô tả trong Bảng 2, như được mô tả chi tiết trên các Sơ đồ và phần điều chế được mô tả trong bản mô tả này. Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất quy trình tổng hợp và điều chế các hợp chất được nêu trong Bảng 1 hoặc 3, như được mô tả chi tiết trên các Sơ đồ và phần điều chế được mô tả trong bản mô tả này.

Chỉ dẫn chỉ định đối với IRAK4

Hợp chất theo sáng chế cũng là hữu ích để điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh hoặc tình trạng bệnh qua trung gian hoặc liên quan đến enzym IRAK; phương pháp này bao gồm bước cho vật chủ cần điều trị dùng lượng hữu hiệu của hợp chất theo sáng chế.

Bệnh này có thể là, nhưng không chỉ giới hạn ở, một trong số các nhóm sau: bệnh tự miễn, bệnh viêm, bệnh dị ứng, bệnh về chuyển hóa, bệnh truyền nhiễm, bệnh trên cơ sở tổn thương mô và thương tích, bệnh xơ hóa, bệnh di truyền, bệnh do sự hoạt hóa quá mức của con đường IL1, bệnh tim mạch, bệnh mạch máu, bệnh tim, bệnh thần kinh, thoái hóa bệnh thần kinh, bệnh hô hấp, bệnh phổi, bệnh khí đạo, bệnh thận, bệnh da và/hoặc da liễu, bệnh gan, bệnh đường dạ dày-ruột, bệnh về miệng, bệnh đau và giác quan, bệnh tạo máu, bệnh khớp, bệnh cơ, bệnh về xương, và bệnh mắt và/hoặc thị giác.

Bệnh tự miễn cụ thể bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở: viêm khớp dạng thấp, viêm xương khớp, bệnh vảy nến, viêm da dị ứng, lupus ban đỏ hệ thống (và các biến chứng của nó), hội chứng Sjögren, đa xơ cứng, bệnh hen, viêm cầu thận, hội chứng ruột bị kích thích, bệnh viêm ruột, bệnh Crohn, viêm cột sống dính khớp, bệnh Behçet, viêm thận lupus, bệnh cứng da, bệnh cứng da toàn thân, đái tháo đường typ 1 hoặc khởi phát vị thành niên, rụng tóc toàn thân, viêm não tủy cấp lan tỏa, bệnh Addison, hội chứng kháng thể kháng phospholipit, viêm teo dạ dày của bệnh thiếu máu ác tính, rụng tóc tự miễn, tan huyết tự miễn, viêm gan tự miễn, viêm não và dây cột sống tự miễn, sụt giảm tiểu cầu trong máu tự miễn, bệnh bọng nước, bệnh Chagas, bệnh không dung nạp gluten, viêm gan mạn tính, hội chứng Cogan, viêm bì cơ, lạc nội mạc tử cung, hội chứng Goodpasture, bệnh Graves, hội chứng Guillain–Barré, bệnh Hashimoto (hoặc viêm tuyến giáp Hashimoto), tan máu bẩm sinh, viêm tuyến mồ hôi mưng mủ, ban xuất huyết giảm tiểu cầu trong máu tự phát, viêm bàng quang kẽ, viêm cầu thận màng, xơ cứng bì khu trú, nhược cơ, chứng ngủ rũ, bệnh bọng nước tự miễn, hồng cầu hình lưỡi liềm, viêm đa động mạch nút, viêm đa cơ, xơ gan mật nguyên phát, hội chứng Reiter, chứng tâm thần phân liệt, viêm mắt giao cảm, xơ cứng toàn thân, viêm động mạch thái dương, viêm tuyến giáp, viêm mạch máu, vitiglio, đau âm hộ mãn tính, bệnh u hạt Wegener, bệnh dày sừng lòng bàn tay, bàn chân, viêm khớp tự phát vị thành niên khởi phát toàn thân (systemic-onset Juvenile Idiopathic Arthritis - SJIA), hoặc dấu hiệu được mô tả ở mỗi loại bệnh riêng rẽ trong bản mô tả này.

Bệnh viêm cụ thể bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở: bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, khí đạo đáp ứng quá mức, bệnh xơ nang, hội chứng suy hô hấp cấp tiến triển, viêm xoang, viêm mũi, viêm lợi, chứng xơ vữa động mạch, viêm tuyến tiền liệt

mạn tính, viêm cầu thận, viêm loét đại tràng, viêm màng bồ đào, bệnh quanh răng, hoặc dấu hiệu được mô tả ở mỗi loại bệnh riêng rẽ trong bản mô tả này.

Các tình trạng đau cụ thể bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở: Đau do viêm, đau do mổ, đau nội tạng, đau răng, đau tiền kinh nguyệt, đau trung ương, đau do bỏng, đau nửa đầu hoặc đau từng cơn, tổn thương thần kinh, viêm bàng quang kẽ, đau do ung thư, nhiễm virut, ký sinh trùng hoặc vi khuẩn, tổn thương sau chấn thương, đau liên quan đến hội chứng ruột bị kích thích, gut, đau liên quan đến các dấu hiệu bất kỳ khác được nêu trong bản mô tả này, hoặc dấu hiệu được mô tả ở mỗi loại bệnh riêng rẽ trong bản mô tả này.

Các tình trạng bệnh lý về hô hấp, khí đạo và phổi cụ thể bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở: bệnh hen (mà có thể bao hàm bệnh hen mạn tính, muộn, phế quản, dị ứng, nội sinh, ngoại sinh hoặc do bụi), bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, chứng xơ hóa phổi tự phát, tăng huyết áp động mạch phổi, bệnh xơ nang, bệnh phổi kẽ, tổn thương phổi cấp tính, u phổi, viêm mũi dị ứng, ho mạn tính, viêm phế quản, tắc nghẽn khí đạo hồi quy, khí thũng, hoặc co thắt phế quản, hoặc dấu hiệu được mô tả ở mỗi loại bệnh riêng rẽ trong bản mô tả này.

Rối loạn đường dạ dày-ruột (gastrointestinal-GI) cụ thể bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở: Hội chứng ruột dễ bị kích thích (Irritable Bowel hội chứng-IBS), bệnh viêm ruột (Inflammatory Bowel Disease-IBD), cơn đau quặn gan và các rối loạn ống mật khác, cơn đau quặn thận, IBS gây tiêu chảy, đau liên quan đến chứng căng GI, viêm loét đại tràng, bệnh Crohn, hội chứng ruột bị kích thích, bệnh không dung nạp gluten, viêm trực tràng, viêm dạ dày ruột tăng bạch cầu đa nhân trung tính, tăng sinh dưỡng bào, hoặc dấu hiệu được mô tả ở mỗi loại bệnh riêng rẽ trong bản mô tả này.

Bệnh dị ứng cụ thể bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở: sốc mẫn cảm, viêm mũi dị ứng, viêm da dị ứng, chứng mày đay dị ứng, phù mạch, bệnh hen dị ứng, phản ứng dị ứng với: thức ăn, thuốc, vết côn trùng đốt, phấn hoa; hoặc dấu hiệu được mô tả ở mỗi loại bệnh riêng rẽ trong bản mô tả này.

Bệnh truyền nhiễm cụ thể bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở: bệnh nhiễm trùng, sốc do nhiễm trùng, bệnh do virut, sốt rét, bệnh Lyme, nhiễm trùng mắt, viêm màng kết, bệnh Whipple, hoặc dấu hiệu được mô tả ở mỗi loại bệnh riêng rẽ trong bản mô tả này.

Các tình trạng trên cơ sở tổn thương mô và thương tích cụ thể bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở: Tổn thương cầu thận, tổn thương tái truyền dịch (ví dụ, cho tim, thận, phổi), tổn thương tủy sống, sẹo mô, dính mô, sửa chữa mô, đào thải bộ phận ghép (ví dụ cho tim, phổi, tủy xương, sụn, giác mạc, thận, các chi, gan, cơ, nguyên bào cơ, tụy, tiểu đảo tuyến tụy, da, dây thần kinh, ruột non, khí quản), quá mẫn, hoặc dấu hiệu được mô tả ở mỗi loại bệnh riêng rẽ trong bản mô tả này.

Bệnh xơ hóa cụ thể bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở: Chứng xơ hóa phổi tự phát, chứng xơ hóa gan, chứng xơ hóa thận, hoặc dấu hiệu được mô tả ở mỗi loại bệnh riêng rẽ trong bản mô tả này.

Bệnh cụ thể được cho là do sự hoạt hóa quá mức của con đường IL1 bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở: Hội chứng tự viêm liên quan cryopydin do di truyền, viêm cơ kèm co giật ở vùng bị đau, và các dấu hiệu được nêu trong các bài báo sau: C. A. Dinarello, A. Simon and J. W. M. van der Meer, Treating inflammation by blocking interleukin-1 in a broad spectrum of diseases, Nat Rev Drug Discov, 2012, 11(8), 633-652, http://dx.doi.org/10,1038/nrd3800 và các thông tin bổ trợ trong đó, hoặc dấu hiệu được mô tả ở mỗi loại bệnh riêng rẽ trong bản mô tả này.

Bệnh mắt/thị giác cụ thể bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở: viêm màng bồ đào, thoái hóa hoàng điểm do tuổi tác, phù hoàng điểm do tiểu đường, bệnh mắt đỏ, viêm màng bồ đào liên quan đến bệnh Behçet, viêm màng kết mùa xuân, bệnh viêm loét giác mạc, viêm màng bồ đào do thủy tinh thể, bệnh viêm loét giác mạc ec-pec, bệnh viêm loét giác mạc hình nón, loạn dưỡng biểu mô giác mạc, bệnh bọng nước mắt tự miễn, loét Mooren, bệnh viêm màng cứng mắt, lồi mắt do bệnh Graves, hội chứng Vogt–Koyanagi–Harada, viêm kết giác mạc khô, nốt phồng nước nhỏ, viêm mống mắt-thể mi, viêm mắt đồng cảm, viêm màng kết dị ứng, phân bố lại mạch mới trong mắt, hội chứng khô mắt, hoặc dấu hiệu được mô tả ở mỗi loại bệnh riêng rẽ trong bản mô tả này.

Các rối loạn xương, khớp và cơ cụ thể bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở: viêm xương khớp, chứng loãng xương, viêm khớp dạng thấp, viêm khớp vị thành niên, viêm khớp vảy nến, viêm xương khớp ăn mòn của tay, tổn thương đầu gối do chấn thương/sẹo khớp, rách dây chằng chéo trước khớp gối, viêm đa sụn tái diễn, viêm tủy xương đa ổ hồi quy, hội chứng Majeed, viêm cột sống dính khớp, gut gai cột sống, hội chứng kháng synthetaza, viêm cơ tự phát, vôi hóa sụn khớp, viêm khớp tự

phát vị thành niên khởi phát toàn thân (SJIA), gut và viêm khớp tinh thể pyrophosphat, hoặc dấu hiệu được mô tả ở mỗi loại bệnh riêng rẽ trong bản mô tả này.

Bệnh da/da liễu cụ thể bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở: bệnh vảy nến, viêm da cơ địa, lupus da, mụn trứng cá, viêm bì cơ, eczema, ngứa, bệnh cứng da, hội chứng Sweet/Bệnh da tăng bạch cầu đa nhân trung tính, thâm nhiễm bạch cầu đa nhân trung tính, viêm da đầu chi ruột (dạng bệnh vảy nến mụn mủ), hoặc dấu hiệu được mô tả ở mỗi loại bệnh riêng rẽ trong bản mô tả này.

Bệnh thận cụ thể bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở: tổn thương thận cấp tính (AKI) (bệnh nhiễm trùng-AKI, ghép bắc cầu mạch vành -AKI, phẫu thuật tim-AKI, phẫu thuật không liên quan đến tim-AKI, phẫu thuật cấy ghép-AKI cisplatin-AKI, chất hiện ảnh/tương phản-AKI), viêm cầu thận, bệnh thận IgA, viêm cầu thận liềm, viêm thận lupus, bệnh thận liên quan đến HIV, bệnh thận màng, bệnh cầu thận C3, bệnh tăng lắng đọng, viêm mạch máu ANCA, bệnh thận do đái tháo đường, hội chứng tăng ure huyết có tan máu, hội chứng tăng ure huyết có tan máu không điển hình, hội chứng thận hư, hội chứng viêm thận, chứng xơ cứng mạch thận do cao huyết áp, bệnh thận ApoL1, xơ hoá thận khu trú từng phần, hội chứng Alport, hội chứng Fanconi, bệnh thận tinh thể, bệnh sỏi thận, hội chứng thận hư, thận đào thải bộ phận ghép, thoái hóa tinh bột, viêm cầu thận ở người mắc SJIA, hoặc dấu hiệu được mô tả ở mỗi loại bệnh riêng rẽ trong bản mô tả này.

Bệnh di truyền cụ thể bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở: sốt địa trung hải có tính chất gia đình (Familial Mediterranean fever-FMF), CAPS (FCAS, hội chứng Muckle-Wells, NOMID/CINCA), vô sinh nam ở người mắc CAPS, hội chứng tự viêm NLRP12, hoặc dấu hiệu được mô tả ở mỗi loại bệnh riêng rẽ trong bản mô tả này.

Bệnh tạo máu cụ thể bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở: tan máu bẩm sinh, hoặc dấu hiệu được mô tả ở mỗi loại bệnh riêng rẽ trong bản mô tả này.

Bệnh gan cụ thể bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở: chứng xơ hóa gan, bệnh xơ gan, viêm gan nhiễm mỡ không do rượu (nonalcoholic steatohepatitis - NASH), hoặc dấu hiệu được mô tả ở mỗi loại bệnh riêng rẽ trong bản mô tả này.

Bệnh về miệng cụ thể bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở: viêm lợi, bệnh quanh răng hoặc dấu hiệu được mô tả ở mỗi loại bệnh riêng rẽ trong bản mô tả này.

Bệnh về chuyển hóa cụ thể bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở: đái tháo đường typ 2 (và các biến chứng của nó), gut và tăng axit uric máu, hội chứng chuyển

hóa, kháng insulin, béo phì, hoặc dấu hiệu được mô tả ở mỗi loại bệnh riêng rẽ trong bản mô tả này.

Hợp chất theo sáng chế cũng hữu ích trong việc điều trị bệnh tăng sinh được chọn từ nhóm bao gồm khối u lành tính hoặc ác tính, khối u rắn, ung thư biểu mô của não, thận, gan, tuyến thượng thận, bàng quang, vú, dạ dày, khối u dạ dày, buồng trứng, ruột kết, trực tràng, tuyến tiền liệt, tụy, phổi, âm đạo, cổ tử cung, tinh hoàn, đường niệu-sinh dục, thực quản, thanh quản, da, xương hoặc tuyến giáp, sarcoma, khối u não đang phát triển, u nguyên bào thần kinh, đa u tủy, ung thư đường dạ dày-ruột, đặc biệt là ung thư biểu mô ruột kết hoặc u tuyến đại trực tràng, khối u của đầu và cổ, tăng sinh biểu bì quá mức, bệnh vảy nến, tăng sản tuyến tiền liệt, u tân sinh, u tân sinh biểu mô, u tuyến, ung thư tuyến, mụn nhọt trên da, ung thư biểu mô dạng biểu bì, ung thư biểu mô tế bào lớn, ung thư biểu mô phổi tế bào không nhỏ, u lympho, u lympho Hodgkin và không Hodgkin, ung thư biểu mô vú, ung thư biểu mô có nang, ung thư biểu mô không biệt hóa, ung thư biểu mô gai thịt, u tinh hoàn, ung thư tế bào hắc tố, ủ bệnh đa u tủy không đau, hoặc các bệnh máu ác tính (bao gồm bệnh bạch cầu, u lympho tế bào B lớn lan toả (diffuse large B-cell u lympho-DLBCL), ABC DLBCL, bệnh bạch cầu lympho bào mạn tính (chronic lymphocytic bệnh bạch cầu-CLL), u lympho tế bào lympho mạn tính, u lympho chính phù, u lympho Burkitt /bệnh bạch cầu, bệnh bạch cầu tế bào lympho cấp tính, bệnh bạch cầu tiền tế bào lympho tế bào B, u lympho tương bào, bệnh tăng globulin đại phân tử (Waldenstrom's macroglobulinemia-WM), u lympho vùng rìa của lách, đa u tủy, u tương bào, u lympho tế bào B lớn trong mạch), hoặc dấu hiệu được mô tả ở mỗi loại bệnh riêng rẽ trong bản mô tả này.

Các tình trạng tim mạch bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở: bệnh tim mạch vành, hội chứng mạch vành cấp tính, bệnh tim do thiếu máu cục bộ, nhồi máu cơ tim lần đầu hoặc tái phát, nhồi máu cơ tim thứ phát, nhồi máu cơ tim không nâng cao đoạn ST, hoặc nhồi máu cơ tim nâng cao đoạn ST, chết đột ngột do thiếu máu cục bộ, cơn thiếu máu cục bộ não tạm thời, bệnh tắc động mạch ngoại biên, chứng đau thắt ngực, chứng xơ vữa động mạch, tăng huyết áp, suy tim (như suy tim sung huyết), loạn chức năng tâm trương (như loạn chức năng tâm trương tâm thất trái, suy tim tâm trương, và đổ đầy tâm trương kém), loạn chức năng tâm thu (như suy tim tâm thu với phân suất tống máu giảm), viêm mạch máu, viêm mạch máu ANCA, tái cấu trúc rung nhĩ hậu

nhồi máu cơ tim, loạn nhịp tim (tâm thất), thiếu máu cục bộ, bệnh cơ tim phì đại, chết tim đột ngột, chứng xơ hóa thành tim và mạch, co giãn động mạch giảm, tổn thương hoại tử thành tim, tổn thương mạch, phì đại tâm thất trái, phân suất tống máu giảm, tổn thương tim, phì đại thành mạch, dày màng trong, hoại tử dạng tơ huyết động mạch vành, tái cấu trúc ngược, đột quỵ, và các nhóm tương tự, hoặc dấu hiệu được mô tả ở mỗi loại bệnh riêng rẽ trong bản mô tả này. Các tình trạng tim mạch còn bao gồm chứng huyết khối tính mạch, chứng huyết khối tĩnh mạch sâu, viêm tĩnh mạch, tắc động mạch, chứng huyết khối động mạch vành, chứng huyết khối động mạch não, tắc não, tắc thận, tắc phổi, và chứng huyết khối do a) van giả hoặc các bộ phận cấy khác, (b) ống thông nội, (c) sten, (d) tim phổi nhân tạo, (e) thẩm tách máu, hoặc (f) các quy trình khác trong đó máu được tiếp xúc với bề mặt nhân tạo thúc đẩy chứng huyết khối. Cần phải lưu ý rằng chứng huyết khối bao gồm nghẽn tắc (ví dụ, sau thủ thuật bắc cầu) và tái nghẽn tắc (ví dụ, trong hoặc sau tạo hình động mạch vành qua da).

Các biến chứng tim mạch do đái tháo đường typ 2 có liên quan đến chứng viêm, do đó, hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng để điều trị đái tháo đường và các biến chứng tiểu đường như bệnh mạch máu lớn, đường huyết cao, hội chứng chuyển hóa, suy giảm khả năng dung nạp glucoza, tăng axit uric máu, chứng thừa đường trong nước tiểu, đục thủy tinh thể, loạn thần kinh do tiểu đường, bệnh thận do đái tháo đường, bệnh thận do tiểu đường, béo phì, rối loạn mỡ máu, tăng huyết áp, tăng insulin huyết, và hội chứng kháng insulin, hoặc dấu hiệu được mô tả ở mỗi loại bệnh riêng rẽ trong bản mô tả này.

Mối liên hệ giữa sự miễn dịch bẩm sinh và chứng viêm với bệnh đã được chứng minh ở các tình trạng viêm thần kinh và thoái hóa thần kinh. Do vậy, hợp chất theo sáng chế được chỉ định đặc biệt cho việc điều trị các tình trạng viêm thần kinh và thoái hóa thần kinh (tức là, các rối loạn hoặc bệnh) ở động vật có vú, bao gồm người, như đa xơ cứng, đau nửa đầu; chứng động kinh; bệnh Alzheimer; bệnh Parkinson; tổn thương não; đột quỵ; bệnh mạch máu não (bao gồm xơ cứng động mạch não, bệnh mạch máu não dạng tinh bột, xuất huyết não di truyền, và thiếu máu cục bộ-oxy mô não); rối loạn nhận thức (bao gồm chứng quên, chứng lũ lẫn tuổi già, chứng mất trí đi kèm với HIV, chứng mất trí đi kèm với Alzheimer, chứng mất trí đi kèm với Huntington, chứng mất trí Lewy body, sa sút trí tuệ liên quan đến mạch, chứng mất trí liên quan đến thuốc, chứng mê sảng, và suy giảm nhận thức nhẹ); thiểu năng tâm thần

(bao gồm hội chứng Down và hội chứng nhiễm sắc thể X); rối loạn giấc ngủ (bao gồm chứng buồn ngủ, rối loạn nhịp sinh học, chứng mất ngủ, tình trạng cận giấc ngủ, và thiếu ngủ) và rối loạn tâm thần (như chứng lo lắng (bao gồm rối loạn stress cấp tính, rối loạn lo âu nói chung, rối loạn lo âu xã hội, rối loạn hoảng loạn, rối loạn stress sau chấn thương và rối loạn ám ảnh cưỡng bức); rối loạn giả tạo (bao gồm hưng cảm ảo giác cấp tính); rối loạn kiểm soát xung động (bao gồm chơi cờ bạc cưỡng bức và rối loạn bùng nổ liên tục); rối loạn tâm trạng (bao gồm rối loạn lưỡng cực I, rối loạn lưỡng cực II, chứng cuồng, tình trạng dễ xúc động hỗn hợp, trầm cảm trầm trọng, trầm cảm mạn tính, trầm cảm theo mùa, trầm cảm tâm thần, và trầm cảm hậu sản); rối loạn thần kinh vận động; rối loạn tâm thần (bao gồm chứng tâm thần phân liệt, rối loạn phân liệt cảm xúc, rối loạn dạng phân liệt, và rối loạn hoang tưởng); phụ thuộc thuốc (bao gồm phụ thuộc ma túy, nghiện rượu, phụ thuộc amphetamin, nghiện cocain, phụ thuộc nicotin, và hội chứng bỏ thuốc); rối loạn ăn uống (bao gồm chứng biếng ăn, chứng cuồng ăn, rối loạn ăn vô độ, chứng bội thực, và chứng thèm ăn đá lạnh); và rối loạn tâm thần trẻ em (bao gồm rối loạn thiếu tập trung, rối loạn tăng động/thiếu tập trung, rối loạn hành vi, và bệnh tự kỷ), xơ cứng cột bên teo cơ, hội chứng mệt mỏi mạn tính, hoặc dấu hiệu được mô tả ở mỗi loại bệnh riêng rẽ trong bản mô tả này.

Thông thường, hợp chất của sáng chế được dùng với lượng có hiệu quả điều trị tình trạng bệnh lý như được mô tả trong bản mô tả này. Các hợp chất của sáng chế được dùng theo đường dùng thích hợp bất kỳ ở dạng dược phẩm được bào chế phù hợp với đường dùng đó, và với liều lượng có hiệu quả cho điều trị dự định. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này dễ dàng xác định được liều lượng có tác dụng chữa bệnh của các hợp chất cần thiết để tạo ra tác dụng điều trị theo tiến trình của bệnh bằng cách sử dụng các phương thức đánh giá lâm sàng và tiền lâm sàng thông thường trong lĩnh vực y học.

Các hợp chất của sáng chế có thể được dùng qua đường miệng. Việc dùng qua đường miệng có thể gồm nuốt, sao cho hợp chất đi vào ống dạ dày ruột, hoặc việc dùng trong má hoặc dưới lưỡi có thể được thực hiện, nhờ đó hợp chất đi vào máu trực tiếp từ miệng.

Theo một phương án khác, các hợp chất theo sáng chế có thể được dùng trực tiếp vào dòng máu, vào cơ, hoặc vào cơ quan bên trong. Các cách thích hợp để dùng ngoài đường tiêu hóa gồm dùng trong tĩnh mạch, trong động mạch, trong phúc mạc,

trong tủy mạc, trong tâm thất, trong niệu đạo, trong xương ức, trong hộp sọ, trong cơ và dưới da. Các dụng cụ thích hợp để dùng ngoài đường tiêu hóa gồm các bơm kim tiêm (gồm bơm tiêm vi kim), các bơm tiêm không có mũi kim và các kỹ thuật truyền.

Theo một phương án khác, các hợp chất theo sáng chế cũng có thể được dùng khu trú trên da hoặc niêm mạc, nghĩa là dùng ở da hoặc qua da. Theo một phương án khác, các hợp chất theo sáng chế cũng có thể được dùng trong mũi hoặc bằng cách hít. Theo một phương án khác, các hợp chất của sáng chế có thể được dùng qua trực tràng hoặc qua âm đạo. Theo một phương án khác,các hợp chất theo sáng chế cũng có thể được dùng trực tiếp cho mắt hoặc tai.

Chế độ liều lượng đối với các hợp chất và/hoặc các dược phẩm chứa các hợp chất này được dựa trên nhiều yếu tố, gồm loại bệnh, tuổi tác, thể trọng, giới tính và tình trạng bệnh lý của bệnh nhân; mức độ nghiêm trọng của tình trạng này; đường dùng; và hoạt tính của hợp chất cụ thể được sử dụng. Do đó, chế độ liều lượng có thể thay đổi một cách rộng rãi. Mức liều lượng nằm trong khoảng từ 0,01mg đến khoảng 100mg trên một kilogam thể trọng trên ngày là hữu dụng để điều trị các tình trạng bệnh lý nêu trên. Theo một phương án, tổng liều hằng ngày của hợp chất theo sáng chế (được dùng dưới dạng một liều duy nhất hoặc dưới dạng các phân liều) thường nằm trong khoảng từ 0,01 đến khoảng 100mg/kg. Theo một phương án khác, tổng liều lượng một ngày của hợp chất của sáng chế là nằm trong khoảng từ 0,1 đến khoảng 50mg/kg, và theo một phương án khác, nằm trong khoảng từ 0,5 đến khoảng 30mg/kg (tức là, mg hợp chất của sáng chế trên một kg thể trọng). Theo một phương án, định lượng liều dùng là nằm trong khoảng từ 0,01 đến 10mg/kg/ngày. Theo một phương án khác, định lượng liều dùng là nằm trong khoảng từ 0,1 đến 1,0mg/kg/ngày. Các dược phẩm liều đơn vị có thể chứa các lượng hoặc các phân lượng này để tạo ra liều hằng ngày. Trong nhiều trường hợp, việc dùng hợp chất sẽ được lặp lại nhiều lần một ngày (thường là không nhiều hơn 4 lần). Các dược phẩm đa liều một ngày thường có thể được sử dụng để gia tăng tổng liều một ngày, nếu muốn.

Để sử dụng qua đường miệng, các dược phẩm có thể được bào chế ở dạng viên nén chứa từ khoảng 0,01 mg đến khoảng 500 mg thành phần hoạt tính, hoặc theo một phương án khác, từ khoảng 1 mg đến khoảng 100 mg thành phần hoạt tính. Trong tĩnh mạch, liều dùng có thể nằm trong khoảng từ 0,1 đến khoảng 10mg/kg/phút trong quá trình truyền tốc độ không đổi.

Các đối tượng thích hợp theo sáng chế gồm các đối tượng động vật có vú. Các động vật có vú theo sáng chế gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, chó, mèo, bò, dê, ngựa, cừu, lợn, các loài gặm nhấm, các động vật gặm nhấm, các loài linh trưởng, và các động vật tương tự, và gồm các động vật có vú trong bụng mẹ. Theo một phương án, người là đối tượng thích hợp. Đối tượng người có thể là người có giới tính bất kỳ và ở giai đoạn phát triển bất kỳ.

Theo một phương án khác, sáng chế mô tả việc sử dụng một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế để bào chế thuốc để điều trị các tình trạng bệnh lý được nêu trong bản mô tả này.

Để điều trị các tình trạng bệnh lý được nêu trên đây, các hợp chất theo sáng chế có thể được dùng ở chính dạng hợp chất này. Theo cách khác, các muối dược dụng là thích hợp cho các ứng dụng y tế vì độ hòa tan trong nước của chúng cao hơn so với độ hòa tan trong nước của hợp chất gốc.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến các dược phẩm. Các dược phẩm này chứa hợp chất theo sáng chế có mặt cùng với chất mang dược dụng. Chất mang có thể là chất rắn, chất lỏng, hoặc cả hai, và có thể được bào chế với hợp chất thành dược phẩm dạng liều đơn vị, ví dụ, viên nén, mà có thể chứa các hoạt chất với lượng nằm trong khoảng từ 0,05% đến 95% trọng lượng. Hợp chất theo sáng chế có thể được kết hợp với các polyme thích hợp làm các chất mang thuốc có thể hướng đích. Các chất có hoạt tính dược lý khác cũng có thể có mặt.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được dùng theo đường dùng thích hợp bất kỳ, tốt hơn là dưới dạng dược phẩm thích hợp với đường dùng này, và với liều dùng hữu hiệu đối với việc điều trị dự tính. Các hoạt chất và các dược phẩm này, ví dụ, có thể được dùng qua đường miệng, qua trực tràng, ngoài đường tiêu hóa, hoặc khu trú.

Dược phẩm dạng liều rắn dùng qua đường miệng có thể, ví dụ, được bào chế dưới dạng liều đơn vị riêng rẽ, như viên nang cứng hoặc viên nang mềm, viên tròn, viên nhện, viên ngậm, hoặc viên nén, mỗi đơn vị này chứa lượng định trước của ít nhất một hợp chất theo sáng chế. Theo một phương án khác, dược phẩm dạng liều dùng qua đường miệng này có thể là dạng bột hoặc dạng hạt. Theo một phương án khác, dược phẩm dạng liều dùng qua đường miệng là dạng dùng dưới lưỡi, như, ví dụ, viên ngậm. Trong các dược phẩm dạng liều lượng rắn này, các hợp chất có công thức I thường được kết hợp với một hoặc nhiều tá dược. Các viên nang hoặc viên nén này

có thể bao gồm dược phẩm dạng liều giải phóng có kiểm soát. Trong trường hợp viên nang, viên nén, và viên tròn, các dược phẩm dạng liều cũng có thể chứa chất đệm hoặc có thể được bào chế với các màng bao tan trong ruột.

Theo một phương án khác, dược phẩm dạng dùng qua đường miệng có thể là dược phẩm dạng liều lỏng. Các dược phẩm dạng liều lỏng để dùng qua đường miệng gồm, ví dụ, các nhũ tương, dung dịch, hỗn dịch, xirô, và cồn ngọt dược dụng chứa các chất pha loãng trơ thường dùng trong lĩnh vực này (ví dụ, nước). Các dược phẩm này cũng có thể còn chứa các tá dược, như chất làm ướt, chất nhũ hóa, chất tạo huyền phù, chất tạo hương vị (ví dụ, chất làm ngọt), và/hoặc chất tạo hương.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến dược phẩm dạng liều dùng ngoài đường tiêu hóa. "Việc dùng ngoài đường tiêu hóa" bao gồm, ví dụ, việc tiêm dưới da, tiêm trong tĩnh mạch, tiêm trong phúc mạc, tiêm trong cơ, tiêm trong xương ức, và truyền. Các dược phẩm tiêm được (tức là, các hỗn dịch dạng nước hoặc dạng dầu vô trùng tiêm được) có thể được bào chế theo phương pháp đã biết trong lĩnh vực này bằng cách sử dụng các chất phân tán, chất làm ướt, và/hoặc chất tạo huyền phù thích hợp.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến dược phẩm dạng liều dùng khu trú. "Việc dùng khu trú" gồm, ví dụ, việc dùng qua da, như qua miếng dán qua da hoặc qua các dụng cụ điện chuyển ion, việc dùng trong mắt, hoặc việc dùng trong mũi hoặc dùng bằng cách hít. Các dược phẩm để dùng khu trú còn gồm, ví dụ, gel, thuốc phun, thuốc mỡ và kem dùng khu trú. Dược phẩm dạng liều dùng khu trú có thể gồm hợp chất mà tăng cường sự hấp thu hoặc sự thấm của thành phần hoạt tính qua da hoặc các vùng bị ảnh hưởng khác. Khi các hợp chất theo sáng chế được dùng bằng dụng cụ qua da, việc sử dụng sẽ được thực hiện bằng tấm dán kiểu màng chứa và màng xốp hoặc kiểu nhiều nền rắn khác nhau. Các dược phẩm điển hình cho mục đích này gồm các gel, các hydrogel, các thuốc xức, các dung dịch, các kem, các thuốc mỡ, các bột rắc, các đồ băng bó, các dạng bọt, các dạng phim, các miếng dán lên da, các tấm đắp, các dạng cấy, các dạng xốp, các dạng sợi, các dạng băng và các dạng vi nhũ tương. Các liposom cũng có thể được sử dụng. Các chất mang điển hình gồm rượu, nước, dầu khoáng, vazơlin lỏng, vazơlin trắng, glyxerin, polyetylen glycol và propylen glycol. Chất tăng cường khả năng thẩm thấu có thể được kết hợp vào; xem, ví dụ, J. Pharm. Sci., 88(10), 955-958, Finnin and Morgan (October 1999).

Các dược phẩm dạng liều thích hợp dùng khu trú cho mắt gồm, ví dụ, các thuốc nhỏ mắt trong đó hợp chất của sáng chế được hòa tan hoặc tạo huyền phù trong chất mang thích hợp. Dược phẩm dạng liều điển hình thích hợp dùng cho mắt hoặc tai có thể ở dạng giọt hỗn dịch hoặc dung dịch được tạo kích cỡ micron trong nước muối đẳng trương, vô trùng, được điều chỉnh độ pH. Các dược phẩm dạng liều khác thích hợp dùng cho mắt và tai gồm các thuốc mỡ, viên cấy có thể phân hủy sinh học (ví dụ, các dạng bọt xốp gel, colagen hấp thụ được) và viên cấy không thể phân hủy sinh học (ví dụ, silicon), viên nhện, thấu kính và các hệ hạt hoặc nang, như các niosom hoặc liposom. Polyme như axit polyacrylic liên kết ngang, rượu polyvinylic, axit hyaluronic, polyme xenluloza, ví dụ, hydroxypropyl metyl xenluloza, hydroxyetyl xenluloza, hoặc metyl xenluloza, hoặc polyme heteropolysacarit, ví dụ, gôm gelan, có thể được kết hợp cùng với chất bảo quản, như benzalkoni clorua. Các dược phẩm dạng liều này cũng có thể được phân phối bằng cách điện chuyển ion.

Để dùng trong mũi hoặc dùng bằng cách hít, các hoạt chất theo sáng chế được phân phối một cách thuận tiện dưới dạng dung dịch hoặc nhũ dịch từ đồ chứa thuốc phun kiểu bơm mà được bệnh nhân ép hoặc bơm hoặc dưới dạng thuốc phun sol khí từ đồ chứa có áp hoặc máy khí dung, với việc sử dụng chất đẩy thích hợp. Các dược phẩm dạng liều thích hợp để dùng trong mũi thường được dùng dưới dạng bột khô (đơn độc; dưới dạng hỗn hợp, ví dụ, trong hỗn hợp khô với lactoza; hoặc dưới dạng hạt thành phần hỗn hợp, ví dụ, được trộn với các phospholipit, như phosphatidyl-cholin) từ ống hít bột khô hoặc dưới dạng thuốc phun sol khí từ đồ chứa có áp, bơm, ống phun, máy phun (tốt hơn là máy phun sử dụng điện thủy động lực để tạo ra sương mịn), hoặc máy khí dung, cùng hoặc không cùng với việc sử dụng chất đẩy thích hợp, như 1,1,1,2-tetrafloetan hoặc 1,1,1,2,3,3,3-heptaflopropan. Để sử dụng trong mũi, bột có thể chứa chất kết dính sinh học, ví dụ, chitosan hoặc xyclodextrin.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến dược phẩm dạng liều dùng qua trực tràng. Dược phẩm dạng liều dùng qua trực tràng này có thể ở dạng, ví dụ, thuốc đạn. Bơ cacao là chất nền thuốc đạn truyền thống, nhưng các chất khác cũng có thể được sử dụng nếu phù hợp.

Các chất mang và cách dùng khác đã biết trong lĩnh vực dược cũng có thể được sử dụng. Các dược phẩm theo sáng chế có thể được bào chế bằng kỹ thuật dược bất kỳ đã biết rõ, như các quy trình bào chế và sử dụng hữu hiệu. Các quy trình bào chế và sử

dụng hữu hiệu trên đây là đã được biết rõ trong lĩnh vực này và đã được mô tả trong các sách giáo khoa chuẩn. Quy trình bào chế thuốc được mô tả trong, ví dụ, Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania, 1975; Liberman et al., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980; và Kibbe et al., Eds., Handbook of Pharmaceutical Excipients (3rd Ed.), American Pharmaceutical Association, Washington, 1999.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng, ở dạng riêng rẽ hoặc kết hợp với các chất điều trị khác, trong việc điều trị nhiều bệnh hoặc tình trạng bệnh lý khác nhau. (Các) hợp chất theo sáng chế và (các) chất điều trị khác có thể được dùng đồng thời (trong cùng một dược phẩm dạng liều hoặc trong các dược phẩm dạng liều riêng rẽ) hoặc lần lượt.

Hai hoặc nhiều hợp chất có thể được dùng đồng thời, cùng lúc hoặc lần lượt. Ngoài ra, việc dùng đồng thời có thể được thực hiện bằng cách trộn các hợp chất trước khi dùng hoặc bằng cách dùng các hợp chất tại cùng một thời điểm nhưng ở các vị trí giải phẫu khác nhau hoặc sử dụng các đường dùng khác nhau.

Các cụm từ "dùng cùng lúc", "đồng sử dụng", "dùng đồng thời", và "được dùng một cách đồng thời" có nghĩa là các hợp chất được dùng kết hợp.

Sáng chế còn mô tả việc sử dụng dạng kết hợp của hợp chất ức chế IRAK như được đề xuất trong hợp chất có công thức I và một hoặc nhiều chất có hoạt tính dược lý bổ sung. Nếu các chất hoạt tính được dùng kết hợp, thì chúng có thể được dùng theo cách lần lượt hoặc đồng thời, trong các dược phẩm dạng liều riêng rẽ hoặc được kết hợp thành dược phẩm dạng liều đơn. Theo đó, sáng chế còn đề xuất dược phẩm kết hợp chứa lượng: (a) chất thứ nhất gồm hợp chất có công thức I hoặc muối dược dụng của hợp chất này; (b) chất có hoạt tính dược lý thứ hai; và (c) chất mang, chất dẫn hoặc chất pha loãng dược dụng.

Các hợp chất theo sáng chế được sử dụng ở dạng riêng rẽ hoặc kết hợp với một hoặc nhiều chất điều trị bổ sung. Thuật ngữ "được sử dụng kết hợp" hoặc "liệu pháp kết hợp" nghĩa là hợp chất theo sáng chế và một hoặc nhiều chất điều trị bổ sung được sử dụng đồng thời cho động vật có vú được điều trị. Khi được sử dụng kết hợp, mỗi thành phần có thể được sử dụng ở cùng thời điểm hoặc lần lượt theo trật tự bất kỳ ở các thời điểm khác nhau. Do đó, mỗi thành phần có thể được sử dụng riêng rẽ nhưng đủ gần thời điểm với nhau sao cho tạo ra tác dụng điều trị mong muốn. Do đó, sáng

chế còn mô tả phương pháp ngăn ngừa và điều trị bao gồm việc sử dụng các chất kết hợp.

Các chất kết hợp được sử dụng cho động vật có vú, bao gồm cả người, với lượng hữu hiệu điều trị. "Lượng hữu hiệu điều trị" nghĩa là lượng hợp chất theo sáng chế mà, khi được sử dụng ở dạng riêng rẽ hoặc kết hợp với chất điều trị bổ sung cho động vật có vú, có hiệu quả để điều trị bệnh/tình trạng bệnh lý mong muốn ví dụ, tình trạng viêm như lupus ban đỏ hệ thống. Cũng có thể xem T. Koutsokeras and T. Healy, Systemic lupus erythematosus và lupus nephritis, Nat Rev Drug Discov, **2014**, 13(3), 173-174, về các chất trị liệu hữu ích để điều trị bệnh lupus.

Cụ thể, hợp chất theo sáng chế có thể được dùng với các chất trị liệu sau:

Thuốc kháng viêm không steroit (NSAID), bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, chất ức chế COX1/2 không chọn lọc như piroxicam, naproxen, flubiprofen, fenoprofen, ketoprofen, ibuprofen, etodolac (Lodine), axit mefanamic, sulindac, apazon, pyrazolon (như phenylbutazon), salicylat (như aspirin); chất ức chế COX2 chọn lọc như: celecoxib, rofecoxib, etoricoxib, valdecoxib, meloxicam;

Chất điều biến miễn dịch và/hoặc kháng viêm, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, methotrexat, leflunomid, ciclesonid chloroquin, hydroxychloroquin, d-penicillamin, auranofin, sulfasalazin, natri aurothiomalat, cyclosporin, azathioprin, cromolyn, hydroxycarbamid, retinoid, fumarat (như monomethyl và dimethyl fumarat), glatiramer acetat, mitoxantron, teriflunomid, suplatast tosilat, mycophenolat mofetil và cyclophosphamid, laquinimod, voclosporin, PUR-118, AMG 357, AMG 811, BCT197;

Thuốc chống sốt rét, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, hydroxychloroquin (Plaquenil) và chloroquin (Aralen), cyclophosphamid (Cytoxan), methotrexat (Rheumatrex), azathioprin (Imuran), mesalamin (Asacol) và sulfasalazin (Azulfidine):

Thuốc kháng sinh, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, Flagyl hoặc ciprofloxacin;

Chất kháng TNFα, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, infliximab, adalimumab, certolizumab pegol, golimumab và etanercept;

Chất kháng CD20, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, rituximab, ocrelizumab, ofatumumab và PF-05280586;

Thuốc chống tiêu chảy, như diphenoxylat (Lomotil) và loperamid (Imodium);

Chất gắn kết axit mật, như cholestyramin, alosetron (Lotronex) và ubiproston (Amitiza);

Thuốc nhuận tràng, như sữa magie, polyetylen glycol (MiraLax), Dulcolax, Correctol và Senokot, và chất chống tác động kiểu cholin hoặc chống co thắt như dicyclomin (Bentyl);

Chất ức chế hoạt hóa tế bào lympho T, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, abatacept:

Chất điều trị kháng IL1, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, anakinra, rilonacept, canakinumab, gevokizumab, MABp1 và MEDI-8968;

Chất điều biến thụ thể glucocorticoit mà có thể dùng liều qua đường miệng, bằng cách hít, bằng cách tiêm, tại chỗ, qua trực tràng, bằng cách phân phối trong mắt, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, betamethason, prednison, hydrocortison, prednisolon, flunisolid, triamcinolin acetonid, beclomethason, dipropionat, budesonid, fluticason propionat, ciclesonid, mometason furoat, fluocinonid, desoximetason, metylprednisolon hoặc PF-04171327;

Dẫn xuất axit aminosalixylic, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, sulfasalazin và mesalazin;

Chất kháng α4 integrin, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, natalizumab;

Chất chủ vận α1- hoặc α2-adrenergic bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở: propylhexidrin, phenylephrin, phenylpropanolamin, pseudoephedrin hoặc naphazolin hydrochlorid, oxymetazolin hydrochlorid, tetrahydrozolin hydrochlorid, xylometazolin hydrochlorid hoặc etylnorepinephrin hydrochlorid;

Chất chủ vận β-adrenergic, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, metaproterenol, isoprotenerol, isoprenalin, albuterol, salbutamol, formoterol, salmeterol, terbutalin, orciprenalin, botolterol mesylat, pirbuterol;

Chất chống tiết cholin, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, ipratropium bromid, tiotropium bromid, oxitropium bromid, aclindinium bromid, glycopyrrolat, pirenzipin hoặc telenzepin;

Chất chủ vận beta tác dụng kéo dài bằng cách hít, tác dụng kéo dài muscarinic chất đối kháng và tác dụng kéo dài corticosteroit tác dụng kéo dài, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các chất được nêu trong tài liệu tham khảo sau: Y. Mushtaq, The

COPD pipeline, Nat Rev Drug Discov, **2014**, 13(4), 253-254. http://dx.doi.org/10,1038/nrd425;

Chất điều biến con đường leukotrien, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, chất ức chế 5-LO (như zileuton), chất đối kháng FLAP (như veliflapon, fiboflapon), chất đối kháng LTD4 (như montelukast, zafirlukast hoặc pranlukast);

Chất đối kháng thụ thể H1, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, cetirizin, loratidin, desloratidin, fexofenadin, astemizol, azelastin hoặc chlorpheniramin;

Chất ức chế PDE4, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, apremilast, roflumilast hoặc AN2728;

Chất điều biến thụ thể vitamin D, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, paricalcitol;

Chất hoạt hóa con đường Nrf2, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, fumarat, sulfurophan và bardoxolon methyl;

Chất điều biến họ thụ thể mồ côi liên quan đến RAR (RAR-related orphan receptor-ROR), cụ thể là RORg;

Chất điều biến và/hoặc chất đối kháng thụ thể chemokin, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, chất đối kháng CCR2 (như CCX140, BMS-741672, PF-4634817, CCX-872, NOX-E36), chất đối kháng CCR2/5 (như PF-4634817), CCR9 (như vercirnon, CCX507), chất điều biến CCR1, chất điều biến CCR4, chất điều biến CCR5, chất điều biến CCR6, chất điều biến CXCR6, chất điều biến CXCR7) và chất điều biến CXCR2 (như danirixin, AZD5069);

Prostaglandin, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, prostacyclin;

Chất ức chế PDE5, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, sildenafil, PF-489791, vardenafil và tadalafil;

Chất đối kháng thụ thể endothelin, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bosentan, ambrisentan, sparsentan, atrazantan, zibotentan và macitentan;

Chất hoạt hóa guanylat cyclaza tan được, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, riociguat;

Interferon, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, interferon beta-1a interferon beta-1b;

Chất điều biến thụ thể sphingosin 1-phosphat, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, fingolimod, ponesimod;

Chất ức chế con đường bổ thể, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, chất đối kháng C5aR (như CCX168, PMX-53, NN8210), chất ức chế C5 (như eculizumab), chất ức chế yếu tố bổ trợ B và D, chất ức chế MASP2 (như OMS-721) và ARC-1905;

Chất ức chế Janus kinaza (một trong số một hoặc nhiều JAK1, JAK2, JAK3, TYK2), bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, decernotinib, cerdulatinib, JTE-052, ruxolitinib, tofacitnib, Baricitinib, Peficitinib, GLPG-0634, INCB-47986, INCB-039110, PF-04965842, XL-019, ABT-494, R-348, GSK-2586184, AC-410, BMS-911543 và PF-06263276;

Chất ức chế kháng viêm hoặc chất điều biến miễn dịch kinaza khác, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, chất ức chế tyrosin kinaza tuyến tụy (spleen tyrosine kinase-SYK), chất ức chế p38 MAP kinaza (như PF-3715455, PH-797804, AZD-7624, AKP-001, UR-13870, FX-005, semapimod, pexmetinib, ARRY-797, RV-568, dilmapimod, ralimetinib), chất ức chế PI3K (như GSK-2126458, pilaralisib, GSK-2269557), chất ức chế PI3Kg và/hoặc PI3Kd (như CAL-101/GS-1101, duvelisib), chất ức chế JNK, chất ức chế ERK1 và/hoặc 2, chất ức chế IKKb, chất ức chế BTK, chất ức chế ITK, chất ức chế ASK1 (như GS-4997), chất ức chế PKC (như sotrastaurin), chất đối kháng TrkA (như CT-327), chất ức chế MEK1 (như E6201);

Chất chống oxy hóa, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, chất ức chế myeloperoxidaza (như AZD-3241), enzym NOX4 và NOX khác (như GKT-137831) và N-axetyl xystein;

Chất ức chế IL5, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, mepolizumab, reslizumab và benralizumab;

Chất ức chế IL4, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, pascolizumab, altrakincept và pitrakinra;

Chất ức chế IL13, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, tralokinumab, anrukinzumab và lebrikizumab;

Chất kháng IL6, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, tocilizumab, olokizumab, siltuximab, PF-4236921 và sirukumab;

Chất ức chế/chất đối kháng IL17/IL17R, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, secukinumab, RG-7624, brodalumab và ixekizumab;

Chất đối kháng IL12 và/hoặc IL23, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, tildrakizumab, guselkumab, MEDI2070 và AMG 139;

Chất ức chế IL33, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, AMG 282;

Chất ức chế IL9, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, MEDI-528;

Chất ức chế GM-CSF, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, MT203;

Chất kháng CD4, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, tregalizumab và rigerimod;

Chất đối kháng CRTH2, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, AZD-1981;

Chất ức chế chất kích thích bạch huyết bào B (BLYS; còn được gọi là BAFF), là protein thường được gia tăng ở bệnh nhân mắc SLE, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, belimumab, tabalumab, blisibimod, và atacicept;

Kháng thể đơn dòng đặc hiệu CD22, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, epratuzumab;

Chất ức chế interferon-α, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, sifalimumab và rontalizumab;

Chất ức chế thụ thể interferon typ I, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, MEDI-546;

Chất chủ vận FcγRIIB, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, SM-101;

Thể tái tổ hợp và/hoặc cải biến của Protein sốc nhiệt 10 (Hsp10, còn được gọi là Chaperonin 10 hoặc EPF), bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, INV-103;

Chất ức chế thụ thể siêu họ TNF 12A (TWEAK thụ thể), bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, BIIB-023, enavatuzumab, và RG-7212;

Chất ức chế xanthin oxidaza, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, allopurinol, benzbromaron, febuxostat, topiroxostat, tisopurin và inositols;

Chất ức chế URAT1 (còn được gọi là SLC22A12), bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, lesinurad, RDEA 3170, UR1102 và levotofispam;

Các chất điều trị bổ sung cho gut và/hoặc làm giảm lượng axit uric, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, colchicin, pegloticase, benziodaron, isobrominidion, BCX4208 và arhalofenat;

Chất ức chế thụ thể giống toll (toll-like receptor-TLR), bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, một hoặc nhiều chất trong số TLR7, TLR8, TLR9 (như IMO-8400, IMO-3100, DV-1179), TLR2 và/hoặc TLR 4 (như VB-201, OPN-305);

Chất chủ vận TLR, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, TLR7 (như GSK2245035, AZD8848), TLR9 (như AZD1419);

Chất hoạt hóa SIRT1, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, SRT2104;

Chất chủ vận thụ thể A3, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, CF101;

Các chất khác được sử dụng để điều trị bệnh vảy nến, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, IDP-118, LAS41004, LEO 80185, LEO 90100, PH-10, WBI-1001, CNT01959, BT-061, cimzia, ustekinumab, MK-3222/SCH 900222, ACT-128800, AEB071, alitretinoin, ASP015K, Apo805K1, BMS-582949, FP187, hectoral (doxercalciferol), LEO 22811, Ly3009104 (INCB28050), calcipotrien dang bọt (STF 115469), tofacitinib (CP-690,550), M518101 và xycloPsorb™;

Chất chống xơ hóa, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở: pirfenidon, chất ức chế LOXL2 (như Simtuzumab), FT-011, chất điều biến epiregulin và/hoặc TGF (như LY-3016859), chất điều biến TGF (như LY-2382770, fresolimumab);

Chất ức chế prolyl hydroxylaza, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, GSK1278863, FG-2216, ASP-1517/FG-4592, AKB-6548, JTZ-951, BAY-85-3934 và DS-1093;

Chất ức chế yếu tố kích thích hoạt hóa bạch cầu đa nhân trung tính - đại thực bào, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, GSK3196165 (MOR103), PD-0360324 và mavrilimumab;

Chất ức chế MAdCAM và/hoặc $\alpha 4\beta 7$ integrin, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, PF-00547659 và MEDI7183 (abrilumab);

Chất ức chế yếu tố sinh trưởng mô liên kết (CTGF), bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, PF-06473871; chất ức chế cathepsin C, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, GSK2793660;

Chất ức chế epoxit hydrolaza tan được, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, GSK2269557;

Chất ức chế protein vùng chết liên quan đến TNFR1, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, GSK2862277;

Chất kháng CD19, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, MEDI-551 và AMG 729;

Chất kháng B7RP1/chất ức chế phối tử ICOS, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, MEDI5872 và AMG-557;

Chất ức chế tiền thân dòng bạch cầu chất nền tuyến ức, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, AMG157;

Chất ức chế IL2, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, daclizumab;

Chất ức chế protein thần kinh vùng lặp lại giàu leuxin 6A, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, kháng Lingo (Biogen);

Chất ức chế integrin, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, alpha-V/beta-6 (STX-100) và alpha-V/beta-3 (VPI-2690B);

Chất kháng CD40L, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, CDP-7657;

Chất điều biến thụ thể dopamin D3, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, ABT-614;

Chất ức chế và/hoặc chất điều biến galectin-3, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, GCS-100 và GR-MD-02;

Chất điều trị bệnh thận do đái tháo đường, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, DA-9801 và ASP-8232;

Chất điều trị tổn thương thận cấp tính, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, THR-184, TRC-160334, NX-001, EA-230, ABT-719, CMX-2043, BB-3 và MTP-131;

Chất điều biến inflamasom, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, chất ức chế NLRP3;

Chất điều biến bromodomain, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, BRD4;

Chất điều biến GPR43; và

Chất ức chế kênh TRP, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, TRPA1, TRPC3, TRPC5, TRPC6 và TRPC6.

Chất điều trị bổ sung bao gồm chất chống đông hoặc chất ức chế kết tụ, chất chống tiểu cầu hoặc chất ức chế tiểu cầu, chất ức chế thrombin, chất làm tan huyết khối hoặc chất phân hủy fibrin, chất chống loạn nhịp, chất chống cao huyết áp, chất phong bế kênh canxi (typ L và typ T), các glycosit tim, chất lợi tiểu, chất đối kháng thụ thể corticoit khoáng, chất cho NO như nitrat hữu cơ, chất thúc đẩy NO như chất ức chế phosphodiesteraza, chất làm giảm cholesterol/lipit và liệu pháp profin lipit, chất chống đái tháo đường, chất chống trầm cảm, chất chống viêm (steroit và không steroit), chất chống loãng xương, liệu pháp thay thế hocmon, chất tránh thai đường uống, chất chống béo phì, chất chống lo âu, chất chống tăng sinh, chất chống khối u, chất chống loét và chất trị bệnh trào ngược dạ dày thực quản, hocmon sinh trưởng và/hoặc chất lợi tiết hocmon sinh trưởng, chất có tác dụng giống tuyến giáp hoặc

hocmon tuyến giáp (bao gồm chất đối kháng thụ thể hocmon tuyến giáp), chất chống nhiễm trùng, chất chống virut, chất chống vi khuẩn, và chất chống nấm.

Bao gồm cả các chất được sử dụng trong cơ sở ICU, ví dụ, dobutamin, dopamin, epinephrin, nitroglyxerin, nitroprussid, v.v..

Bao gồm cả các chất kết hợp hữu dụng để điều trị bệnh viêm mạch, ví dụ, azathioprin, cyclophosphamit, mycophenolat, mofetil, rituximab, v.v..

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất hỗn hợp trong đó chất thứ hai là ít nhất một chất được chọn từ chất ức chế yếu tố Xa, chất chống đông, chất chống tiểu cầu, chất ức chế thrombin, chất làm tan huyết khối, và chất phân huỷ fibrin. Ví dụ về các chất ức chế yếu tố Xa bao gồm apixaban và rivaroxaban. Ví dụ về các chất chống đông thích hợp để dùng kết hợp với các hợp chất theo sáng chế bao gồm heparin (ví dụ, các heparin không phân đoạn và phân tử lượng thấp như enoxaparin và dalteparin).

Theo phương án khác, chất thứ hai là ít nhất một chất được chọn từ warfarin, heparin không phân đoạn, heparin có trọng lượng phân tử thấp, pentasacarit tổng hợp, hirudin, argatrobanas, aspirin, ibuprofen, naproxen, sulindac, indomethacin, mefenamat, droxicam, diclofenac, sulfinpyrazon, piroxicam, ticlopidin, clopidogrel, tirofiban, eptifibatit, abciximab, melagatran, disulfatohirudin, chất hoạt hoá plasminogen ở mô, chất hoạt hoá plasminogen ở mô cải biến, anistreplaza, urokinaza, và streptokinaza.

Theo phương án khác, chất này là ít nhất một chất chống tiểu cầu. Chất chống tiểu cầu được đặc biệt ưu tiên là aspirin và clopidogrel. Thuật ngữ chất chống tiểu cầu (hoặc chất ức chế tiểu cầu), như được sử dụng trong bản mô tả này, chỉ các chất mà ức chế chức năng của tiểu cầu, ví dụ bằng cách ức chế sự kết tụ, gắn kết hoặc xuất hạt của tiểu cầu. Các chất này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, nhiều thuốc chống viêm không steroit (NSAIDS) đã biết như aspirin, ibuprofen, naproxen, sulindac, indomethacin, mefenamat, droxicam, diclofenac, sulfinpyrazon, piroxicam, và muối dược dụng hoặc tiền dược chất của chúng. Trong số các NSAID, aspirin (axit axetylsalixyclic hoặc ASA) và chất ức chế COX-2 như celecoxib hoặc piroxicam được ưu tiên. Các chất ức chế tiểu cầu thích hợp khác bao gồm chất đối kháng IIb/IIIa (ví dụ, tirofiban, eptifibatid, và abciximab), chất đối kháng thụ thể thromboxan-A2 (ví

dụ, ifetroban), chất ức chế thromboxan-A2-synthetaza, chất ức chế PDE-III (ví dụ, Pletal, dipyridamol), và muối dược dụng hoặc tiền dược chất của chúng.

Thuật ngữ chất chống tiểu cầu (hoặc chất ức chế tiểu cầu), như được sử dụng trong bản mô tả này, cũng được dự định để bao gồm chất đối kháng thụ thể ADP (adenosin diphosphat), tốt hơn là chất đối kháng thụ thể purinergic P2Y1 và P2Y12, với P2Y12 thậm chí được ưu tiên hơn. Các chất đối kháng thụ thể P2Y12 được ưu tiên bao gồm ticagrelor, prasugrel, ticlopidin và clopidogrel, bao gồm muối dược dụng hoặc tiền dược chất của chúng. Clopidogrel là chất được ưu tiên hơn. Ticlopidin và clopidogrel cũng là các hợp chất được ưu tiên vì chúng được xác định là tác dụng nhẹ nhàng trên ống dạ dày-ruột khi sử dụng.

Thuật ngữ chất ức chế thrombin (hoặc chất chống thrombin), như được sử dụng trong bản mô tả này, chỉ các chất ức chế serin proteaza thrombin. Bằng cách ức chế thrombin, nhiều quy trình qua trung gian thrombin, như hoạt hóa tiểu cầu qua trung gian thrombin (tức là, ví dụ, kết tụ tiểu cầu, và/hoặc xuất hạt chất ức chế chất hoạt hóa plasminogen-1 và/hoặc serotonin) và/hoặc tạo thành fibrin bị gián đoạn. Một số chất ức chế thrombin đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này và các chất ức chế này được dự định để sử dụng kết hợp với các hợp chất theo sáng chế. Các chất ức chế này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, dẫn xuất boroarginin, boropeptit, heparin, hirudin, argatroban, và melagatran, bao gồm muối dược dụng hoặc tiền dược chất của chúng. Dẫn xuất boroarginin và boropeptit bao gồm N-axetyl và dẫn xuất peptit của axit boronic, dẫn xuất axit alpha-aminoboronic tận cùng bằng C của lysin, ornithin, arginin, homoarginin và các chất tương tự isothiouroni tương ứng của chúng. Thuật ngữ hirudin, như được sử dụng trong bản mô tả này, bao gồm các dẫn xuất thích hợp hoặc chất tương tự của hirudin, trong bản mô tả này gọi là hirulog, như disulfatohirudin. Thuật ngữ chất làm tan huyết khối hoặc chất phân huỷ fibrin (hoặc chất làm tan huyết khối hoặc chất làm tan fibrin), như được sử dụng trong bản mô tả này, chỉ các chất mà phân giải cục máu đông (thrombi). Các chất này bao gồm chất hoạt hóa plasminogen ở mô (tự nhiên hoặc tái tổ hợp) và các dạng cải biến của chúng, anistreplaza, urokinaza, streptokinaza, tenecteplaza (TNK), lanoteplaza (nPA), chất ức chế yếu tố VIIa, chất ức chế PAI-1 (tức là, chất bất hoạt của các chất ức chế chất hoạt hóa plasminogen ở mô), chất ức chế alpha2-antiplasmin, và phức chất hoạt hóa plasminogen streptokinaza được anisoyl hóa, bao gồm muối dược dụng hoặc tiền

dược chất của chúng. Thuật ngữ anistreplaza, như được sử dụng trong bản mô tả này, chỉ phức chất hoạt hóa plasminogen streptokinaza được anisoyl hóa, như được mô tả, ví dụ, trong EP 028,489, mà phần mô tả của tài liệu này được kết hợp trong bản mô tả này bằng cách viện dẫn. Thuật ngữ urokinaza, như được sử dụng trong bản mô tả này, được dùng để chỉ cả urokinaza mạch kép và urokinaza mạch đơn, urokinaza mạch đơn trong bản mô tả này còn gọi là prourokinaza. Ví dụ về các chất chống loạn nhịp bao gồm: Các chất nhóm I (như propafenon); các chất nhóm II (như metoprolol, atenolol, carvadiol và propranolol); các chất nhóm III (như sotalol, dofetilid, amiodaron, azimilid và ibutilid); các chất nhóm IV (như ditiazem và verapamil); các chất mở kênh K+ như chất ức chế IAch, và chất ức chế IKur (ví dụ, các hợp chất được bộc lộ trong WO01/40231).

Các hợp chất theo sáng chế có thể được dùng kết hợp với chất chống tăng huyết áp và hoạt tính chống tăng này dễ dàng xác định được bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này bằng các thử nghiệm chuẩn (ví dụ, đo huyết áp). Ví dụ về các chất chống tăng huyết áp thích hợp bao gồm: chất phong bế alpha adrenergic; chất phong bế beta adrenergic; chất phong bế kênh canxi (ví dụ, diltiazem, verapamil, nifedipin và amlodipin); chất gây giãn mạch (ví dụ, hydralazin), chất lợi tiểu (ví dụ, chlorothiazid, hydrochlorothiazid, flumethiazid, hydroflumethiazid, bendroflumethiazid, methylchlorothiazid, trichloromethiazid, polythiazid, benzthiazid, ethacrynic axit tricrynafen, chlorthalidon, torsemid, furosemid, musolimin, bumetanid, triamtrenen, amilorid, spironolacton); chất ức chế renin; chất ức chế ACE (ví dụ, captopril, zofenopril, fosinopril, enalapril, ceranopril, cilazopril, delapril, pentopril, quinapril, ramipril, lisinopril); chất đối kháng thụ thể AT-1 (ví dụ, losartan, irbesartan, valsartan); chất đối kháng thụ thể ET (ví dụ, sitaxsentan, atrsentan và các hợp chất được bộc lộ trong Patent Mỹ số US 5,612,359 và 6,043,265); chất đối kháng ET/AII kép (ví dụ, các hợp chất được bộc lộ trong WO 00/01389); chất ức chế endopeptidaza trung tính (NEP); chất ức chế vasopepsidaza (chất ức chế NEP-ACE kép) (ví dụ, gemopatrilat và nitrat). Chất chống đau thắt ngực làm ví dụ là ivabradin.

Ví dụ về các chất phong bế kênh canxi thích hợp (typ L hoặc typ T) bao gồm diltiazem, verapamil, nifedipin và amlodipin và mybefradil. Ví dụ về các glycosit tim thích hợp bao gồm digitalis và ouabain.

Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế có thể được cùng sử dụng đồng thời với một hoặc nhiều chất lợi tiểu. Ví dụ về các chất lợi tiểu thích hợp bao gồm (a) các chất lợi tiểu vòng như furosemid (như LASIX™), torsemid (như DEMADEX™), bemetanid (như BUMEX™), và axit ethacrynic (như EDECRIN™); (b) chất lợi tiểu loại thiazid như chlorothiazid (như DIURIL™, ESIDRIX™ hoặc HYDRODIURIL™), hydrochlorothiazid (như MICROZIDE™ hoặc ORETIC™), benzthiazid, hydroflumethiazid (như SALURON™), bendroflumethiazid, methychlor-thiazid, polythiazid, trichlormethiazid, và indapamid (như LOZOL™); (c) chất lợi tiểu loại phtalimidin như chlorthalidon (như HYGROTON™), và metolazon (như ZAROXOLYN™); (d) chất lợi tiểu loại quinazolin như quinethazon và (e) chất lợi tiểu loại dư kali như triamteren (như DYRENIUM™), và amilorid (như MIDAMOR™ hoặc MODURETIC™). Theo một phương án khác, hợp chất theo sáng chế có thể được cùng sử dụng đồng thời với chất lợi tiểu vòng. Theo một phương án khác nữa, chất lợi tiểu vòng được chọn từ furosemid và torsemid. Theo một phương án khác nữa, một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế có thể được đồng sử dụng với furosemid. Theo một phương án khác nữa, một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế có thể được cùng sử dụng với torsemid mà có thể tùy ý ở dạng giải phóng có kiểm soát hoặc giải phóng có điều chỉnh của torsemid.

Theo một phương án khác, hợp chất theo sáng chế có thể được cùng sử dụng với chất lợi tiểu loại thiazid. Theo một phương án khác nữa, chất lợi tiểu loại thiazid được chọn từ nhóm gồm chlorothiazid và hydrochlorothiazid. Theo một phương án khác nữa, một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế có thể được đồng sử dụng với chlorothiazid. Theo một phương án khác nữa, một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế có thể được đồng sử dụng với hydrochlorothiazid. Theo một phương án khác, một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế có thể được cùng sử dụng với chất lợi tiểu loại phtalimidin. Theo một phương án khác nữa, chất lợi tiểu loại phtalimidin là chlortha-lidon.

Ví dụ về tổ hợp các chất đối kháng thụ thể corticoit khoáng thích hợp bao gồm sprionolacton và eplerenon. Ví dụ về các chất ức chế phosphodiesteraza thích hợp bao gồm: chất ức chế PDE III (như cilostazol); và chất ức chế PDE V (như sildenafil).

Các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với chất điều chỉnh lượng cholesterol (bao gồm các chất làm giảm cholesterol) như chất ức chế lipaza,

chất ức chế HMG-CoA reductaza, chất ức chế HMG-CoA synthaza, chất ức chế biểu hiện gen HMG-CoA reductaza, chất ức chế biểu hiện gen HMG-CoA synthaza, chất ức chế tiết MTP/Apo B, chất ức chế CETP, chất ức chế hấp thu axit mật, chất ức chế hấp thu cholesterol, chất ức chế tổng hợp cholesterol, chất ức chế squalen synthetaza, chất ức chế squalen epoxidaza, chất ức chế squalen xyclaza, chất ức chế hỗn hợp squalen epoxidaza/squalen xyclaza, fibrat, niaxin, nhựa trao đổi, chất chống oxy hóa, chất ức chế ACAT hoặc nhựa bắt giữ axit mật hoặc chất như mipomersen.

Ví dụ về các chất làm giảm cholesterol/lipit thích hợp và các liệu pháp profin lipit bao gồm: Các chất ức chế HMG-CoA reductaza (ví dụ, pravastatin, lovastatin, atorvastatin, simvastatin, fluvastatin, NK-104 (a.k.a. itavastatin, hoặc nisvastatin hoặc nisbastatin) và ZD-4522 (tức là rosuvastatin, hoặc atavastatin hoặc visastatin); chất ức chế squalen synthetaza; fibrat; nhựa bắt giữ axit mật (như questran); chất ức chế ACAT; chất ức chế MTP; chất ức chế lipooxygenaza; chất ức chế hấp thu cholesterol; và chất ức chế protein vận chuyển cholesteyl este.

Chất kháng viêm còn bao gồm chất ức chế sPLA2 và lpPLA2 (như darapladib), chất ức chế 5 LO (như atrelueton) và chất đối kháng IL-1 và Il-1r (như canakinumab).

Chất điều trị xơ vữa động mạch khác bao gồm các chất điều hòa tác động của PCSK9, ví dụ, được gọi là bococizumab.

Các biến chứng tim mạch do đái tháo đường typ 2 có liên quan đến lượng MPO có hại, do đó, hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với các chất chống đái tháo đường, đặc biệt là các chất chống đái tháo đường typ 2. Ví dụ về các chất chống đái tháo đường thích hợp bao gồm (ví dụ, insulin, metfomin, chất ức chế DPPIV, chất đối kháng, chất tương tự và chất bắt chước GLP-1, chất ức chế SGLT1 và SGLT2). Các chất chống đái tháo đường thích hợp bao gồm chất ức chế axetyl-CoA carboxylaza (ACC) như các chất được mô tả trong WO2009144554, WO2003072197, WO2009144555 và WO2008065508, chất ức chế diaxylglyxerol O-axyltransferaza 1 (DGAT-1), như các chất được mô tả trong WO09016462 hoặc WO2010086820, AZD7687 hoặc LCQ908, chất ức chế diaxylglyxerol O-axyltransferaza 2 (DGAT-2), chất ức chế monoaxylglyxerol O-axyltransferaza, chất ức chế phosphodiesteraza (PDE)-10, chất hoạt hóa AMPK, sulfonylure (ví dụ, acetohexamid, chlopropamid, diabinese, glibenclamid, glipizid, glyburid, glimepirid, gliclazid, glipentid, gliquidon, glisolamid, tolazamid, và tolbutamid), meglitinid, chất

ức chế α-amylaza (ví dụ, tendamistat, trestatin và AL-3688), chất ức chế α-glucosit hydrolaza (ví dụ, acarboza), chất ức chế α-glucosidaza (ví dụ, adiposin, camigliboza, emiglitat, miglitol, vogliboza, pradimixin-Q, và salbostatin), chất chủ vận PPARγ (ví dụ, balaglitazon, ciglitazon, darglitazon, englitazon, isaglitazon, pioglitazon và rosiglitazon), chất chủ vận PPAR α/γ (ví dụ, CLX-0940, GW-1536, GW-1929, GW-2433, KRP-297, L-796449, LR-90, MK-0767 và SB-219994), biguanua (ví dụ, metformin), chất điều biến peptit 1 giống glucagon (GLP-1) như chất chủ vận (ví dụ, exendin-3 và exendin-4), liraglutid, albiglutid, exenatid (Byetta®), albiglutid, lixisenatid, dulaglutid, semaglutid, NN-9924, TTP-054, chất ức chế protein tyrosin phosphataza-1B (PTP-1B) (ví dụ, trodusquemin, chất chiết hyrtiosal, và các hợp chất được mô tả bởi Zhang, S., et al., Drug Discovery Today, 12(9/10), 373-381 (2007)), chất hoạt hoá SIRT-1 (ví dụ, resveratrol, GSK2245840 hoặc GSK184072), chất ức chế dipeptidyl peptideaza IV (DPP-IV) (ví dụ, các chất được mô tả trong WO2005116014, sitagliptin, vildagliptin, alogliptin, dutogliptin, linagliptin và saxagliptin), chất lợi tiết insulin, chất ức chế sự oxy hóa axit béo, chất đối kháng A2, chất ức chế kinaza đầu cuối amino c-jun (JNK), chất hoạt hóa glucokinaza (GKa) như các chất được mô tả trong WO2010103437, WO2010103438, WO2010013161, WO2007122482, TTP-399, TTP-355, TTP-547, AZD1656, ARRY403, MK-0599, TAK-329, AZD5658 hoặc GKM-001, insulin, chất có tác dụng giống insulin, chất ức chế glycogen phosphorylaza (ví dụ, GSK1362885), chất chủ vận thụ thể VPAC2, chất ức chế SGLT2, như các chất được mô tả trong E.C. Chao et al. Nature Reviews Drug Discovery 9, 551-559 (July 2010) bao gồm dapagliflozin, canagliflozin, empagliflozin, tofogliflozin (CSG452), ASP-1941, THR1474, TS-071, ISIS388626 và LX4211 cũng như các chất ức chế được mô tả trong WO2010023594, chất điều biến thụ thể glucagon như các chất được mô tả trong Demong, D.E. et al. Annual Reports in Medicinal Chemistry 2008, 43, 119-137, chất điều biến GPR119, các chất chủ vận đặc biệt, như các chất được mô tả trong WO2010140092, WO2010128425, WO2010128414, WO2010106457, Jones, R.M. et al. trong Medicinal Chemistry 2009, 44, 149-170 (ví dụ, MBX-2982, GSK1292263, APD597 và PSN821), các dẫn xuất hoặc chất tương tự FGF21 như các chất được mô tả trong Kharitonenkov, A. et al., Current Opinion in Investigational Drugs 2009, 10(4)359-364, chất điều biến thụ thể TGR5 (còn gọi là GPBAR1), các chất chủ vận đặc biệt, như các chất được mô tả

trong Zhong, M., Current Topics in Medicinal Chemistry, 2010, 10(4), 386-396 và INT777, các chất chủ vận GPR40, như các chất được mô tả trong Medina, J.C., Annual Reports in Medicinal Chemistry, 2008, 43, 75-85, bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở, TAK-875, các chất điều biến GPR120, các chất chủ vận đặc biệt, chất hoạt hóa thụ thể axit nicotinic ái lực cao (HM74A), và chất ức chế SGLT1, như GSK1614235. Danh mục các chất chống đái tháo đường đại diện khác mà có thể kết hợp với các hợp chất theo sáng chế có thể xem trong, ví dụ, trang 28, dòng 35 đến trang 30, dòng 19 của WO2011005611. Các chất chống đái tháo đường được ưu tiên là metformin và chất ức chế DPP-IV (ví dụ, sitagliptin, vildagliptin, alogliptin, dutogliptin, linagliptin và saxagliptin). Các chất chống đái tháo đường khác có thể bao gồm chất ức chế hoặc chất điều biến enzym carnitin palmitoyl transferaza, chất ức chế fructoza 1,6-diphosphataza, chất ức chế aldoza reductaza, chất ức chế thụ thể corticoit khoáng, chất ức chế TORC2, chất ức chế CCR2 và/hoặc CCR5, chất ức chế các dạng tương đồng PKC (ví dụ, PKCα, PKCβ, PKCγ), chất ức chế synthetaza của axit béo, chất ức chế serin palmitoyl transferaza, chất điều biến GPR81, GPR39, GPR43, GPR41, GPR105, Kv1,3, protein 4 liên kết retinol, thụ thể glucocorticoit, thụ thể somatostain (ví dụ, SSTR1, SSTR2, SSTR3 và SSTR5), chất ức chế hoặc chất điều biến PDHK2 hoặc PDHK4, chất ức chế MAP4K4, chất điều biến họ IL1 bao gồm Il1beta, chất điều biến RXRalpha. Ngoài ra, các chất chống đái tháo đường thích hợp bao gồm các cơ chế do Carpino, P.A., Goodwin, B. liệt kê trong Expert Opin. Ther. Pat, 2010, 20(12), 1627-51.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ nhận thấy rằng các hợp chất theo sáng chế cũng có thể được sử dụng kết hợp với các phương pháp điều trị tim mạch hoặc mạch máu não khác bao gồm PCI, đặt stent, stent phủ thuốc, liệu pháp tế bào gốc và các dụng cụ y tế như máy tạo nhịp tim được cấy ghép, máy khử rung, hoặc liệu pháp tái đồng bộ tim.

Hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với chất điều trị viêm thần kinh và thoái hóa thần kinh ở động vật có vú. Ví dụ về chất điều trị viêm thần kinh và thoái hóa thần kinh bổ sung bao gồm chất chống trầm cảm, chất chống loạn thần, chất điều trị đau, chất điều trị bệnh Alzheimer, và chất chống lo âu. Ví dụ về các nhóm chất chống trầm cảm cụ thể mà có thể được sử dụng kết hợp với hợp chất theo sáng chế bao gồm chất ức chế tái hấp thu norepinephrin, chất ức chế tái hấp thu

serotonin chọn lọc (selective serotonin reuptake inhibitors-SSRIs), chất đối kháng thụ thể NK-1, chất ức chế monoamin oxidaza (monoamine oxidase inhibitor-MAOI), chất ức chế monoamin oxidaza đảo ngược (RIMA), chất ức chế tái hấp thu serotonin và noradrenalin (serotonin and noradrenaline reuptake inhibitor-SNRI), chất đối kháng yếu tố giải phóng corticotropin (corticotropin releasing factor-CRF), và chất chống trầm cảm không điển hình. Chất ức chế tái hấp thu norepinephrin thích hợp bao gồm amin ba vòng bậc ba và amin ba vòng bậc hai. Ví dụ về amin ba vòng bậc ba và amin ba vòng bậc hai thích hợp bao gồm amitriptylin, clomipramin, doxepin, imipramin, trimipramin, dothiepin, butriptylin, nortriptylin, protriptylin, amoxapin, desipramin và maprotilin. Ví dụ về SSRI thích hợp bao gồm fluoxetin, fluvoxamin, paroxetin, và sertralin. Ví dụ về chất ức chế monoamin oxidaza bao gồm isocarboxazid, phenelzin, và tranylxyclopramin. Ví dụ về chất ức chế monoamin oxidaza đảo ngược thích hợp bao gồm moclobemid. Ví dụ về SNRI thích hợp được sử dụng trong sáng chế bao gồm venlafaxin. Ví dụ về chất chống trầm cảm không điển hình thích hợp bao gồm bupropion, lithi, trazodon và viloxazin. Ví dụ về chất điều trị bệnh Alzheimer bao gồm chất đối kháng thụ thể NMDA như memantin; và chất ức chế cholinsteraza như donepezil và galantamin. Ví dụ về các nhóm chất chống lo âu thích hợp mà có thể được sử dụng kết hợp với hợp chất theo sáng chế bao gồm benzodiazepin và chất chủ vận serotonin 1A thụ thể (5-HT1A), và chất đối kháng CRF. Các benzodiazepin thích hợp bao gồm alprazolam, chlordiazepoxid, clonazepam, chlorazepat, diazepam, lorazepam, oxazepam, và prazepam. Chất chủ vận thụ thể 5-HT1A thích hợp bao gồm buspiron và ipsapiron. Chất đối kháng CRF thích hợp bao gồm verucerfont. Chất chống loạn thần không điển hình thích hợp bao gồm paliperidon, ziprasidon, risperidon, aripiprazol, olanzapin, và quetiapin. Chất chủ vận nicotin axetylcholin thích hợp bao gồm CP-601927 và vareniclin. Chất điều trị đau bao gồm pregabalin, gabapentin, clonidin, neostigmine, baclofen, midazolam, ketamin và ziconotid.

Sáng chế còn đề cập đến kit thích hợp để thực hiện các phương pháp điều trị được mô tả trên đây. Theo một phương án, kit bao gồm dược phẩm dạng liều thứ nhất chứa một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế và vật chứa dược phẩm dạng liều này với lượng đủ để thực hiện các phương pháp theo sáng chế.

Theo một phương án khác, kit theo sáng chế bao gồm một hoặc nhiều hợp chất của sáng chế.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất trung gian hữu ích trong quá trình tổng hợp hợp chất theo sáng chế, bao gồm muối và/hoặc chất hỗ biến của chúng.

Các sơ đồ tổng hợp chung

Các hợp chất có công thức **I** có thể được điều chế bằng cách phương pháp được mô tả dưới đây, cùng với các phương pháp tổng hợp đã biết trong lĩnh vực hóa học hữu cơ, hoặc các cải biến và chuyển đổi thông dụng với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Các nguyên liệu ban đầu được sử dụng trong bản mô tả này có thể mua được trên thị trường hoặc có thể được điều chế theo các phương pháp thông thường đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này (như các phương pháp được bộc lộ trong các tài liệu chuyên ngành cơ bản như Compendium of Organic Synthetic Methods, Vol. I-XII, được xuất bản bởi Wiley-Interscience). Các phương pháp được ưu tiên gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các phương pháp được mô tả dưới đây.

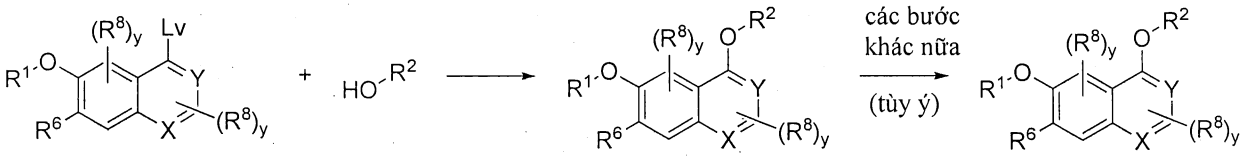
Trong quy trình bất kỳ trong số các quy trình tổng hợp dưới đây, có thể cần và/hoặc nên bảo vệ các nhóm nhạy hoặc các nhóm phản ứng trên các phân tử có liên quan bất kỳ. Có thể thực hiện điều này nhờ các nhóm bảo vệ thông thường, như các nhóm được mô tả trong T. W. Greene, Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley & Sons, 1981; T. W. Greene and P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley & Sons, 1991; và T. W. Greene and P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley & Sons, 1999, các tài liệu này được kết hợp vào bản mô tả này bằng cách viện dẫn.

Các hợp chất có công thức **I**, hoặc muối dược dụng của chúng, có thể được điều chế theo các sơ đồ phản ứng được mô tả dưới đây. Trừ khi được chỉ định khác, các phần tử thế trong các sơ đồ này được định nghĩa như trên đây. Việc tách và tinh chế các sản phẩm được thực hiện theo các quy trình chuẩn mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này đã biết.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ hiểu rằng các ký hiệu, chỉ số trên và chỉ số dưới khác nhau trong các sơ đồ, phương pháp và ví dụ được sử dụng để thuận tiện cho việc trình bày và/hoặc biểu thị thứ tự chúng được đưa vào các sơ đồ này, và không nhất thiết tương ứng với các ký hiệu, chỉ số trên hoặc chỉ số dưới trong yêu cầu bảo hộ kèm theo. Ngoài ra, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ nhận thấy rằng trong nhiều trường hợp, các hợp chất này sẽ nằm trong hỗn

hợp và các chất đồng phân đối ảnh mà có thể tách được ở nhiều giai đoạn khác nhau trong sơ đồ tổng hợp bằng các kỹ thuật thông thường, như nhưng không giới hạn ở, kết tinh, sắc ký pha thường, sắc ký đảo pha và sắc ký bất đối, để tạo ra các chất đồng phân đối ảnh duy nhất. Các sơ đồ này chỉ với mục đích minh họa các phương pháp hữu dụng trong tổng hợp các hợp chất theo sáng chế Do đó, không làm giới hạn phạm vi của sáng chế theo cách bất kỳ.

Sơ đồ 1



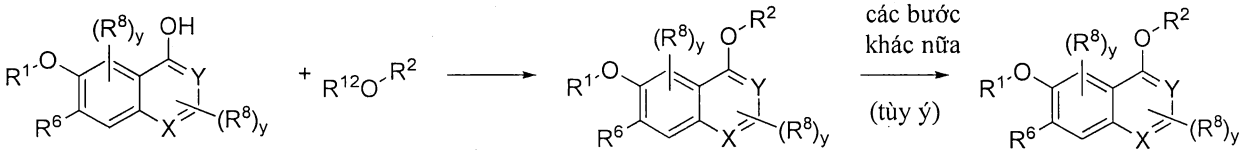
A **B** **Ia**

Sơ đồ 1 minh họa phương pháp điều chế hợp chất có công thức **Ia**. Hợp chất có công thức **A**, trong đó Lv là nhóm rời chuyển có thể thế được (ví dụ như clo hoặc flo) được xử lý bằng hợp chất có công thức **B** (ví dụ, xem Sơ đồ 9, hoặc dưới dạng sẵn có trên thị trường) để tạo ra sản phẩm có công thức **Ia**. Phản ứng này thường được tiến hành với sự có mặt của bazơ thích hợp như xeri cacbonat, kali tert-butoxit, natri hydrua hoặc kali hexametyldisilazit trong dung môi thích hợp hoặc hỗn hợp dung môi, như THF hoặc dimetylformamit. Hợp chất có công thức **A** có thể được điều chế như được mô tả trong các sơ đồ sau. Hợp chất có công thức R^2-OH có thể thu được từ các nhà cung cấp thương mại, hoặc được điều chế theo phương pháp được thông báo trong các tài liệu chuyên ngành hóa học, hoặc có thể được điều chế như được mô tả trong các sơ đồ sau.

Nếu muốn, các biến đổi tiếp theo có thể được thực hiện bởi hợp chất có công thức **Ia.** Ví dụ, hợp chất có công thức **Ia** trong đó R^6 = CN có thể được cho qua phản ứng thủy phân nitril để tạo ra hợp chất có công thức **Ia,** trong đó R^6 = $CONH_2$. Phản ứng này có thể được tiến hành theo nhiều cách mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này đã biết, ví dụ bằng cách sử dụng axit hoặc bazơ, tùy ý với sự có mặt của chất oxy hóa như hydro peroxit, hoặc bằng cách sử dụng chất xúc tác hóa học hoặc enzym. Trong các trường hợp khác, hợp chất có công thức **Ia** có thể được xử lý tiếp bằng các chất phản ứng, như axit, để tách nhóm bảo vệ, như nhóm t-

butoxycacbonyl, và/hoặc với các chất phản ứng khác để dẫn xuất hóa nhóm chức như nhóm carboxyl, amino, hoặc hydroxyl.

Sơ đồ 2

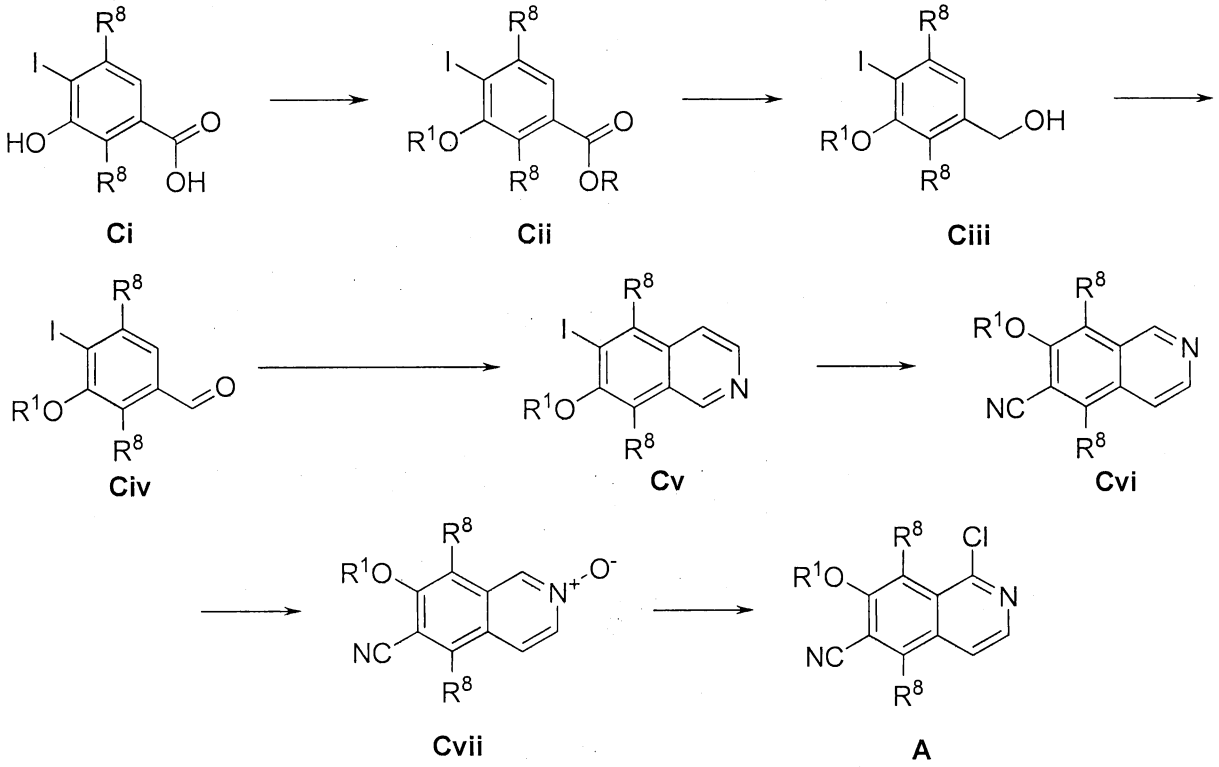


A **B** **Ia**

Sơ đồ 2 minh họa phương pháp khác để điều chế hợp chất có công thức **Ia**, đặc biệt thích hợp với các trường hợp, trong đó cả X và Y trong hợp chất có công thức **A** cùng là cacbon. Phương pháp này đề xuất việc alkyl hóa hợp chất có công thức **A** với hợp chất có công thức **B** (trong đó nhóm $R^{12}O$- là hydroxyl hoặc sulfonat este như p-toluensulfonat hoặc metansulfonat; ví dụ, xem Sơ đồ 9, hoặc dưới dạng sẵn có trên thị trường), bằng cách sử dụng phương pháp mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này đã biết, để tạo ra sản phẩm có công thức **Ia**. Ví dụ, phản ứng này có thể được tiến hành bằng cách xử lý hợp chất có công thức **A** với hợp chất có công thức **B** (R^{12} = H) với sự có mặt của triphenylphosphin và azodicarboxylat este ("phản ứng Mitsunobu") trong dung môi thích hợp, như THF. Theo cách khác, việc alkyl hóa hợp chất có công thức **A** có thể được thực hiện bằng cách sử dụng hợp chất có công thức **B** ($R^{12}O$ = TsO hoặc khác sulfonat este) với sự có mặt của bazơ, như xeri cacbonat, trong dung môi thích hợp, như THF hoặc dimetylformamit.

Nếu muốn, các biến đổi tiếp theo có thể được thực hiện bởi hợp chất có công thức **Ia.** Ví dụ, hợp chất có công thức **Ia** trong đó R^6 = CN có thể được cho qua phản ứng thủy phân nitril để tạo ra hợp chất có công thức **Ia,** trong đó R^6 = $CONH_2$. Phản ứng này có thể được tiến hành theo nhiều cách mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này đã biết, ví dụ bằng cách sử dụng axit hoặc bazơ, tùy ý với sự có mặt của chất oxy hóa như hydro peroxit, hoặc bằng cách sử dụng chất xúc tác hóa học hoặc enzym. Trong các trường hợp khác, hợp chất có công thức **Ia** có thể được xử lý tiếp bằng các chất phản ứng, như axit, để tách nhóm bảo vệ, như nhóm t-butoxycacbonyl, và/hoặc với các chất phản ứng khác để dẫn xuất hóa nhóm chức như nhóm carboxyl, amino, hoặc hydroxyl.

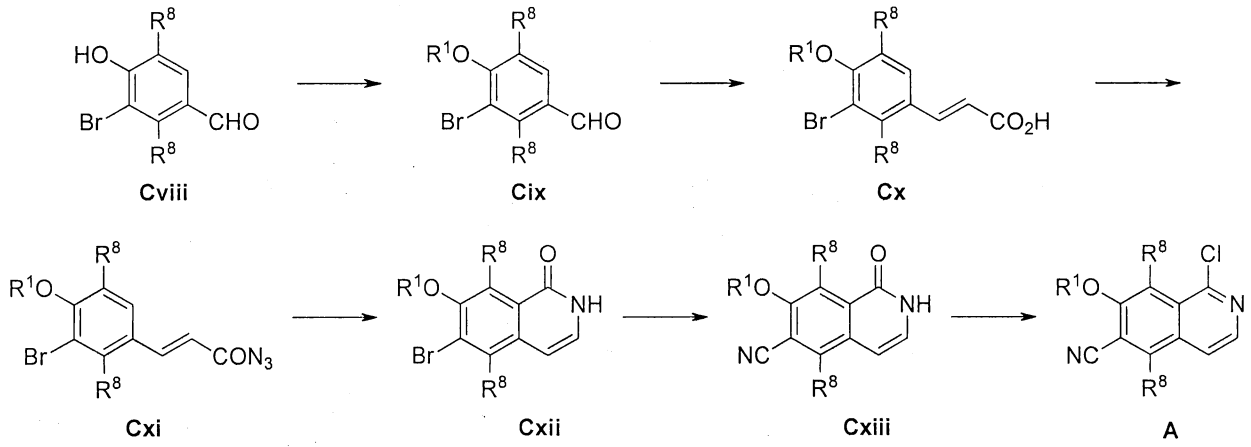
Sơ đồ 3



Sơ đồ 3 minh họa phương pháp điều chế hợp chất có công thức **A**, trong đó Y = N và X = CH, như được minh họa trên đây. Axit có công thức **Ci** được xử lý bằng chất alkyl hóa, ví dụ, iodometan (R^1 = metyl), và bazơ, như K_2CO_3, trong dung môithích hợp như DMF. Tiếp theo, este có công thức **Cii** thu được được khử thành hợp chất có công thức **Ciii** bằng cách xử lý bằng chất khử thích hợp, như $NaBH_4$, trong dung môi như THF. Rượu có công thức **Ciii** được oxy hóa thành aldehyt có công thức **Civ** bằng cách sử dụng phương pháp mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này đã biết, như xử lý bằng pyridin clocromat hoặc mangan dioxit. Nhân isoquinolin được tạo thành từ aldehyt có công thức **Civ** bằng cách phản ứng với aminoaxetaldehyt axetal tiếp theo là, việc xử lý bằng bo triflorua eterat, như được mô tả trong Synthetic Communications 1999, 29 (9), p. 1617. Isoquinolin có công thức **Cv** thu được được xyanat hóa, bằng cách sử dụng phương pháp mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này đã biết, như xử lý bằng đồng (I) xyanua trong dung môi, như DMF hoặc pyridin, để thu được nitril có công thức **Cvi**. Việc oxy hóa bằng chất oxy hóa thích hợp, như hydro peroxit hoặc peraxit như axit m-cloperbenzoic hoặc axit peraxetic, tạo ra isoquinolin N-oxit có công thức **Cvii**. Hợp chất này có thể được halogen hóa theo phương pháp mà người có hiểu biết trung

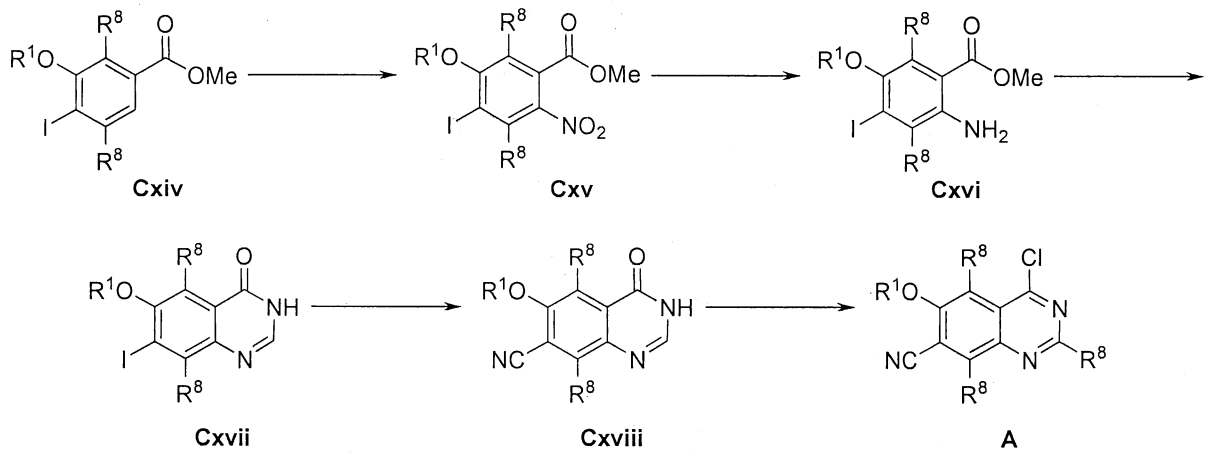
bình trong lĩnh vực này đã biết, tiếp theo là bằng cách xử lý bằng phospho oxyclorua cùng hoặc không cùng với dung môi bổ sung, để thu được hợp chất trung gian có công thức **A** (Lv = Cl).

Sơ đồ 4



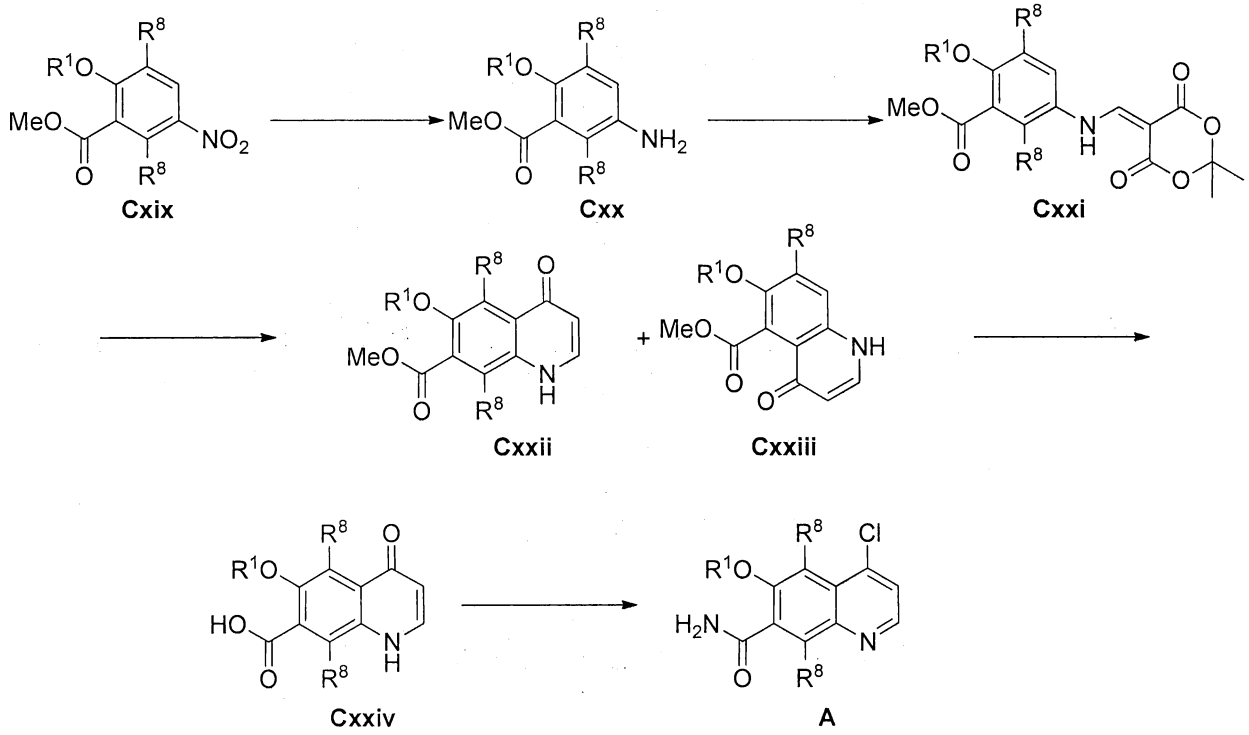
Sơ đồ 4 minh họa phương pháp điều chế hợp chất có công thức **A,** trong đó Y = N và X = CH. Aldehyt có công thức **Cviii** được xử lý bằng chất alkyl hóa, ví dụ, 2-bromopropan (R^1 = isopropyl), và bazơ như K_2CO_3 trong dung môithích hợp như DMF hoặc DMSO. Tiếp theo, aldehyt có công thức **Cix** là được cho qua phản ứng ngưng tụ Knoevenagel với axit malonic, thông thường với sự có mặt của pyridin và piperidin, để thu được axit có công thức **Cx**. Axit này có thể được chuyển hóa thành axyl azit có công thức **Cxi** bằng nhiều cách mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này đã biết, ví dụ bằng cách xử lý liên tiếp bằng cloformat este tiếp theo là, phản ứng với natri azit. Khi tiếp xúc với nhiệt, axyl azit có thể tham gia phản ứng Curtius để cuối cùng thu được hợp chất có công thức **Cxii**. Phản ứng Curtius có thể được thực hiện trong dung môi thích hợp, ví dụ diphenyl ete, ở nhiệt độ thông thường lớn hơn 200 °C. Hợp chất có công thức **Cxii** được xyanat hóa, bằng cách sử dụng phương pháp mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này đã biết, như xử lý bằng kẽm xyanua trong điều kiện xúc tác paladi, để thu được hợp chất có công thức **Cxiii**. Hợp chất này có thể được halogen hóa theo phương pháp mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này đã biết, tiếp theo là bằng cách xử lý bằng phospho oxyclorua cùng hoặc không cùng với dung môi bổ sung, để thu được hợp chất trung gian có công thức **A** (Y = N, X = CH, Lv = Cl).

Sơ đồ 5



Sơ đồ 5 minh họa phương pháp điều chế hợp chất có công thức **A** trong đó X và Y = N. Este có công thức **Cxiv** được nitrat hóa với axit nitric để thu được hợp chất có công thức **Cxv**, tiếp theo, nó có thể được khử thành amin có công thức **Cxvi** theo phương pháp mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này đã biết, ví dụ bằng cách xử lý bằng thiếc(II) clorua trong dung dịch axit. Việc xử lý tiếp theo bằng formamit hoặc các chất phản ứng tương tự có thể được sử dụng để thực hiện việc tạo thành quinazolinon có công thức **Cxvii**. Quinazolinon có công thức **Cxvii** thu được được xyanat hóa, bằng cách sử dụng phương pháp mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này đã biết, như xử lý bằng kẽm xyanua và chất xúc tác paladi như tetra(kis)triphenylphosphin paladi(0), trong dung môi như THF để thu được nitril có công thức **Cxviii**. Hợp chất này có thể được halogen hóa theo phương pháp mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này đã biết, tiếp theo là bằng cách xử lý bằng phospho oxyclorua cùng hoặc không cùng với dung môi bổ sung, để thu được hợp chất trung gian có công thức **A** (Lv = Cl).

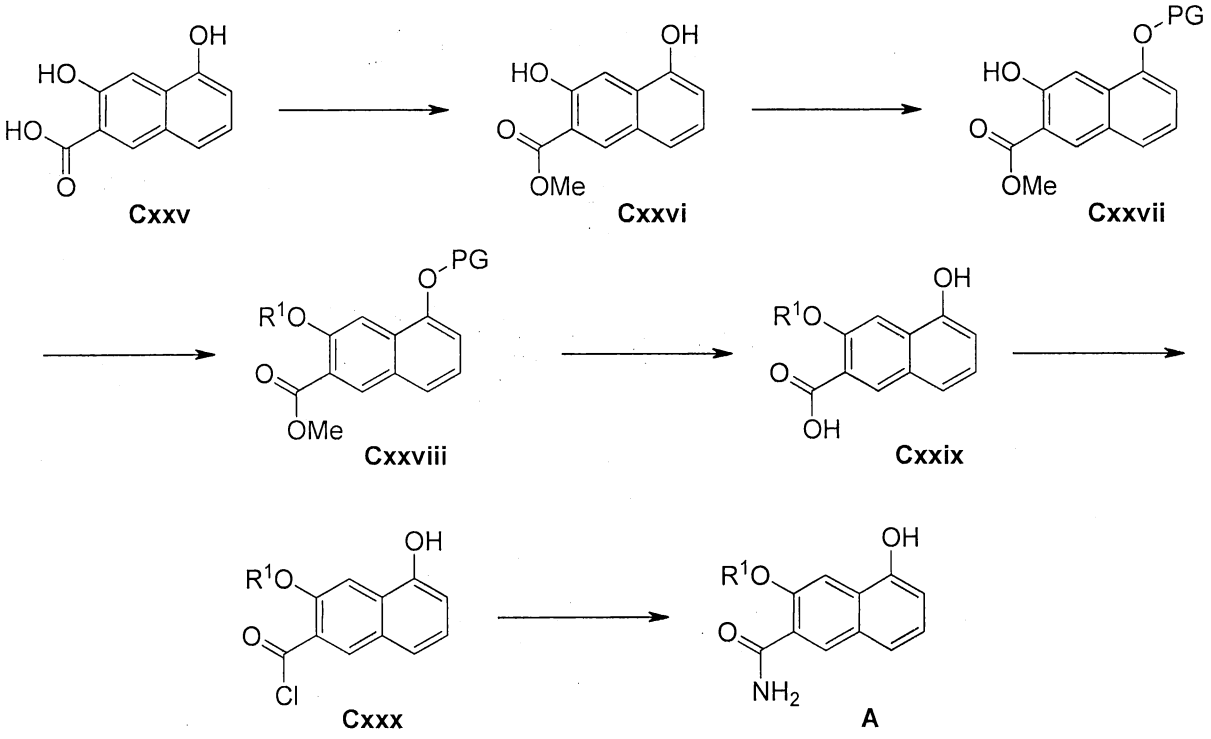
Sơ đồ 6



Sơ đồ 6 minh họa phương pháp điều chế hợp chất có công thức **A**. Nitrobenzoat este có công thức **Cxix** được khử theo phương pháp mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này đã biết, ví dụ bằng hydro với sự có mặt của chất xúc tác paladi trong dung môi như etanol, thành amin có công thức **Cxx**. Amin này được ngưng tụ với dẫn xuất của axit malonic như axit Meldrum với sự có mặt của trialkyl orthoformat, như trietyl orthoformat, trong dung môi thích hợp như etanol để thu được hợp chất có công thức **Cxxi**. Việc đóng vòng bằng nhiệt được thực hiện bằng cách đun nóng hợp chất có công thức **Cxxi** đến nhiệt độ thường lớn hơn 200 °C, và thường trong dung môi như diphenyl ete hoặc Dowtherm A, để thu được quinolon có công thức **Cxxii**, trong một số trường hợp đi kèm với chất đồng phân vùng có công thức **Cxxiii**. Việc tách các chất đồng phân này có thể được thực hiện bằng cách xà phòng hóa chọn lọc với kiềm, ví dụ lithi hydroxit, trong dung môi như THF trong nước để thu được quinolon có công thức **Cxxiv** mong muốn. Hợp chất này có thể được halogen hóa theo phương pháp mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này đã biết, tiếp theo là bằng cách xử lý bằng phospho oxyclorua cùng hoặc không cùng với dung môi bổ sung. Tiếp theo, axit carboxylic này có thể được

chuyển hóa thành carboxamit theo phương pháp mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này đã biết; ví dụ, bằng cách xử lý bằng một lượng dư amoniac trong dung môi thích hợp cho phản ứng như 1,4-dioxan để tạo ra hợp chất trung gian có công thức **A**.

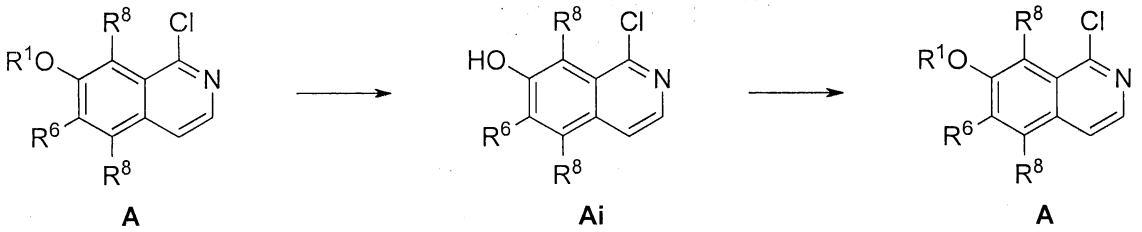
Sơ đồ 7



Sơ đồ 7 minh họa phương pháp điều chế hợp chất có công thức **A** trong đó cả X và Y cùng là cacbon. Naphtol có công thức **Cxxv** có thể được cho qua phản ứng este hóa Fischer để thu được hợp chất có công thức **Cxxvi**. Nhóm hydroxyl ở xa có thể được bảo vệ bằng cách sử dụng nhóm bảo vệ (protecting group-PG) thích hợp, ví dụ, bằng cách tạo ra silyl ete sử dụng các điều kiện chuẩn mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này đã biết, ví dụ với t-butyldiphenylsilyl clorua và imidazol, trong dung môi thích hợp như 1,2-dicloetan, để tạo ra hợp chất có công thức **Cxxvii**. Việc alkyl hóa nhóm hydroxyl ở gần có thể được tiến hành với rượu R^1-OH với sự có mặt của triphenylphosphin và azodicarboxylat este ("phản ứng Mitsunobu") trong dung môi thích hợp như THF để tạo ra hợp chất có công thức **Cxxviii**, mà nó có thể được xà phòng hóa bằng kiềm để thu được hợp chất có công thức **Cxxix**. Việc chuyển hóa thành amit bậc một có thể được hoàn thành bằng cách sử dụng phương pháp chuẩn mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này đã

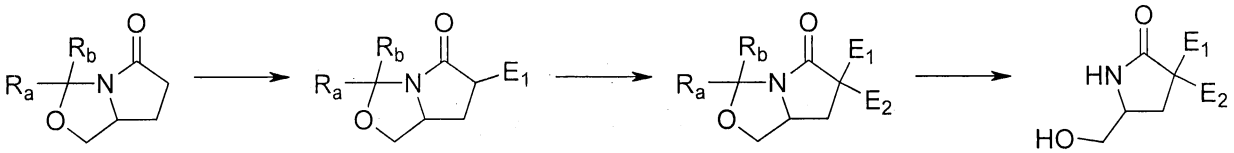
biết, ví dụ bằng cách chuyển hóa thành axyl clorua bằng cách sử dụng chất phản ứng như oxalyl clorua để thu được hợp chất có công thức **Cxxx**, mà có thể được chuyển hóa thành amit bậc một có công thức **A**, theo phương pháp mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này đã biết; ví dụ, bằng cách tiếp xúc với một lượng dư amoniac, thông thường với sự có mặt của dung môi thích hợp như THF, nước, hoặc hỗn hợp dung môi.

Sơ đồ 8



Sơ đồ 8 minh họa phương pháp điều chế hợp chất có công thức **A** bổ sung. Trong phương pháp này, hợp chất có công thức **A** được khử nhóm alkyl để loại bỏ nhóm alkyl R^1 để thu được hợp chất có công thức **Ai**. Việc khử nhóm alkyl có thể được thực hiện bằng phương pháp chuẩn mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này đã biết, ví dụ bằng cách sử dụng nhôm clorua hoặc bo tribromua khan trong dung môi như DCM, và có thể được thực hiện một cách thuận lợi nhất khi R^6 = CN. Việc alkyl hóa tiếp theo của OH nhóm có thể được thực hiện để tạo ra nhóm R^1 mới để thu được hợp chất có công thức **A** mới, bằng cách sử dụng phương pháp mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này đã biết, ví dụ bằng cách xử lý bằng rượu R^1-OH với sự có mặt của triphenylphosphin và azodicarboxylat este ("phản ứng Mitsunobu") trong dung môi thích hợp như THF, hoặc bằng cách xử lý bằng chất alkyl hóa như alkyl clorua, bromua, hoặc iodua (R^1-Cl, R^1-Br, hoặc R^1-I) và bazơ như K_2CO_3 trong dung môi thích hợp như THF hoặc DMF.

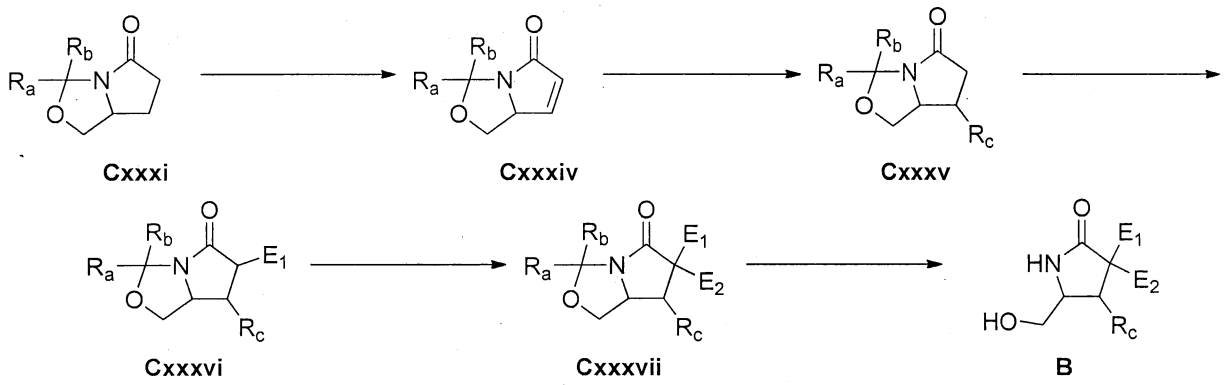
Sơ đồ 9



Cxxxi **Cxxxii** **Cxxxiii** **B**

Sơ đồ 9 minh họa phương pháp điều chế một số hợp chất có công thức **B** có dạng R^2-OH như được sử dụng trên các Sơ đồ 1 và 2. Hợp chất có công thức **Cxxxi** là đã biết rõ trong các tài liệu chuyên ngành hóa học, đặc biệt là các hợp chất, trong đó cả R_a và R_b cùng là metyl, và trong đó R_a là phenyl(được thế) và R_b là H. Trong phương pháp này, hợp chất có công thức **Cxxxi** được xử lý bằng bazơ thích hợp, tiếp theo là lithi hexametyldisilazit hoặc lithi diisopropylamit, trong dung môi thích hợp như THF, ete, MTBE hoặc 2-metyl THF bằng cách sử dụng các điều kiện đã biết trong các tài liệu chuyên ngành hóa học. Tiếp theo, hỗn hợp này được xử lý bằng chất có ái lực với điện tử để tạo ra chất có ái lực với điện tử E_1 trên nhân lactam. Các chất có ái lực với điện tử thích hợp là đã được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết và bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các chất halogen hóa như các halogen có ái lực với điện tử, chất alkyl hóa như alkyl halogenua, hợp chất cacbonyl như aldehyt, keton, hoặc este, các chất oxy hóa như oxy phân tử hoặc sulfonyloxaziridin, các chất amin hóa như sulfonyl azit, và các chất chứa lưu huỳnh có ái lực với điện tử như disulfua, thioxyanat, sulfinat, và sulfonyl halogenua. Lactam được thế thu được có công thức **Cxxxii** có thể được cho qua quy trình này lần thứ hai để tạo ra chất có ái lực với điện tử khác trên nhân lactam, được chỉ rõ trên sơ đồ này bởi E_2. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ nhận ra rằng chất có ái lực với điện tử E_1 và E_2 có thể tự biến đổi hóa học tiếp theo. Ngoài ra, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này còn xác định được rằng việc đưa vào chất có ái lực với điện tử E_1 và E_2 có thể tạo ra hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, mà có thể tách được bằng các phương pháp đã biết thành các hợp chất tinh khiết về mặt đồng phân lập thể riêng biệt. Cuối cùng, việc xử lý bằng axit là thường được sử dụng để loại bỏ nhóm bảo vệ amin chứa R_a và R_b để thu được hợp chất R_2-OH có công thức **B**. Ngoài ra, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này còn xác định được rằng chất có ái lực với điện tử E_1 và E_2 cuối cùng sẽ tạo ra phần tử thế R^4 trong hợp chất có công thức **Ia**.

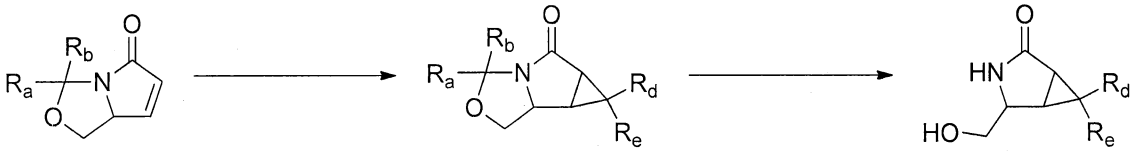
Sơ đồ 10



Sơ đồ 10 minh họa phương pháp điều chế một số hợp chất có dạng R^2-OH như được sử dụng trên các Sơ đồ 1 và 2. Trong phương pháp này, hợp chất có công thức **Cxxxi** được oxy hóa thành hợp chất olefin có công thức **Cxxxiv** bằng cách sử dụng phương pháp đã biết trong các tài liệu chuyên ngành hóa học. Tiếp theo, quy trình này được hoàn thành bằng phản ứng khử sulfoxit hoặc selenoxit, hoặc nó có thể được tiến hành bằng cách xử lý bằng bazơ thích hợp như lithi diisopropylamit và clotrimetylsilan, tiếp theo là oxy hóa silyl keten amin thu được bằng muối paladi và cacbonat este của rượu alylic, ở bước biến đổi mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này đã biết dưới dạng oxy hóa Saegusa – Tsuji. Olefin có công thức **Cxxxiv** có thể được chuyển hóa thành hợp chất có công thức **Cxxxv** bằng cách sử dụng phương pháp đã biết trong các tài liệu chuyên ngành hóa học, tiếp theo là xử lý bằng chất phản ứng hữu cơ kim loại như metyllithi (R_c = metyl) hoặc etylmagie clorua (R_c = etyl) với sự có mặt của clotrimetylsilan và hợp chất đồng. Tiếp theo, hợp chất có công thức **Cxxxv** có thể được xử lý bằng chất có ái lực với điện tử, được chỉ rõ trên Sơ đồ 10 bởi E_1, để tạo ra chất có ái lực với điện tử E_1 trên nhân lactam như được mô tả trước đây trên Sơ đồ 9. Tương tự, hợp chất có công thức **Cxxxvi**thu được có thể được cho qua quy trình này lần thứ hai để tạo ra chất có ái lực với điện tử khác trên nhân lactam, được chỉ rõ trên Sơ đồ 10 bởi E_2. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ nhận ra rằng chất có ái lực với điện tử E_1 và E_2, và nhóm R_c, có thể tự chúng được cho qua các biến đổi hóa học tiếp theo. Ngoài ra, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này còn xác định được rằng việc đưa vào nhóm R_c và chất có ái lực với điện tử E_1 và E_2 có thể tạo ra hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, mà có

thể tách được thành các hợp chất tinh khiết về mặt đồng phân lập thể riêng biệt. Như được thể hiện trên Sơ đồ 9, việc xử lý bằng axit thường được sử dụng để loại bỏ nhóm bảo vệ amin chứa R_a và R_b để thu được hợp chất R^2-OH có công thức **B**. Ngoài ra, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này còn xác định được rằng nhóm R_c và chất có ái lực với điện tử E_1 và E_2 cuối cùng sẽ tạo ra phần tử thế R^4 trong hợp chất có công thức **Ia**.

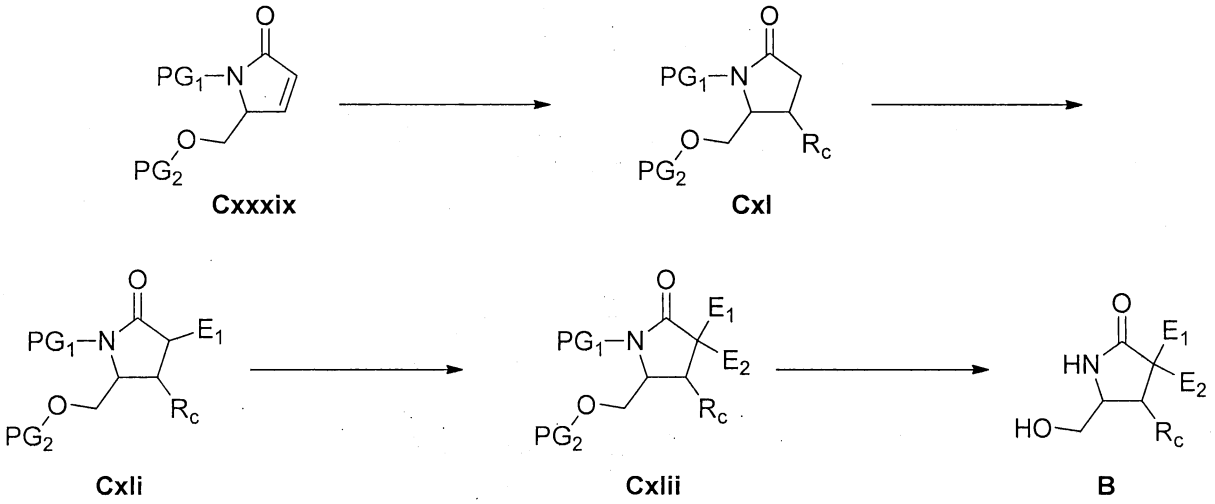
Sơ đồ 11



Cxxxiv **Cxxxviii** **B**

Sơ đồ 11 minh họa phương pháp điều chế một số hợp chất có dạng R^2-OH như được sử dụng trên các Sơ đồ 1 và 2. Trong phương pháp này, hợp chất olefin có công thức **Cxxxiv** được cho qua bước xyclopropan hóa bằng cách sử dụng phương pháp đã biết trong các tài liệu chuyên ngành hóa học, tiếp theo là bằng cách xử lý bằng muối sulfoni được thế phù hợp và bazơ thích hợp. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ nhận ra rằng nhóm R_d và R_e có thể được cho qua các biến đổi hóa học tiếp theo. Ngoài ra, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này còn xác định được rằng việc đưa vào nhân xyclopropan chứa nhóm R_d và R_e có thể tạo ra hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, mà có thể tách được bằng các phương pháp đã biết thành các hợp chất tinh khiết về mặt đồng phân lập thể riêng biệt. Như được thể hiện trên Sơ đồ 9, việc xử lý bằng axit thường được sử dụng để loại bỏ nhóm bảo vệ amin chứa R_a và R_b để thu được hợp chất R^2-OH có công thức **B**. Ngoài ra, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này còn xác định được rằng nhân xyclopropan chứa nhóm R_d và R_e cuối cùng sẽ tạo ra phần tử thế R^4 trong hợp chất có công thức **Ia**.

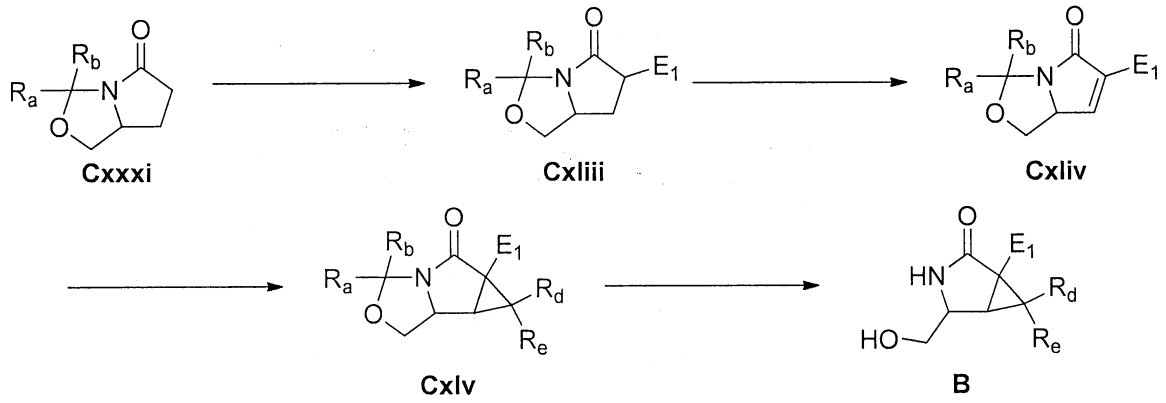
Sơ đồ 12



Sơ đồ 12 minh họa phương pháp điều chế một số hợp chất có dạng R^2-OH như được sử dụng trên các Sơ đồ 1 và 2. Trong phương pháp này, olefin có công thức **Cxxxix** mang nhóm bảo vệ PG_1 và PG_2 thích hợp, trong đó PG_1, ví dụ, là carbamat như t-butyl carbamat và PG_2, ví dụ, là trialkylilyl như TBDMS, có thể được chuyển hóa thành hợp chất có công thức **Cxl** bằng cách sử dụng phương pháp đã biết trong các tài liệu chuyên ngành hóa học. Tiếp theo, quy trình này được hoàn thành bằng cách xử lý bằng chất phản ứng hữu cơ kim loại như metyllithi (R_c = metyl) hoặc etylmagie clorua (R_c = etyl) với sự có mặt của clotrimetylsilan và hợp chất đồng. Tiếp theo, hợp chất có công thức **Cxl** có thể được xử lý bằng chất có ái lực với điện tử (E_1), để tạo ra chất có ái lực với điện tử E_1 trên nhân lactam như được mô tả trước đây trên Sơ đồ 9. Tương tự, hợp chất có công thức **Cxli** thu được có thể được cho qua quy trình này lần thứ hai để tạo ra chất có ái lực với điện tử khác (E_2). Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ nhận ra rằng chất có ái lực với điện tử E_1 và E_2, và nhóm R_c, có thể tự chúng được cho qua các biến đổi hóa học tiếp theo. Ngoài ra, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này còn xác định được rằng việc đưa vào nhóm R_c và chất có ái lực với điện tử E_1 và E_2 có thể tạo ra hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, mà có thể tách được bằng các phương pháp đã biết thành các hợp chất tinh khiết về mặt đồng phân lập thể riêng biệt. Như được thể hiện trên Sơ đồ 9, việc xử lý bằng axit là thường được sử dụng để loại bỏ nhóm bảo vệ amin chứa R_a và R_b để thu được hợp chất R^2-OH có công thức **B**. Ngoài ra, người có

hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này còn xác định được rằng nhóm R_c và chất có ái lực với điện tử E_1 và E_2 cuối cùng sẽ tạo ra phần tử thế R^4 trong hợp chất có công thức **Ia**.

Sơ đồ 13

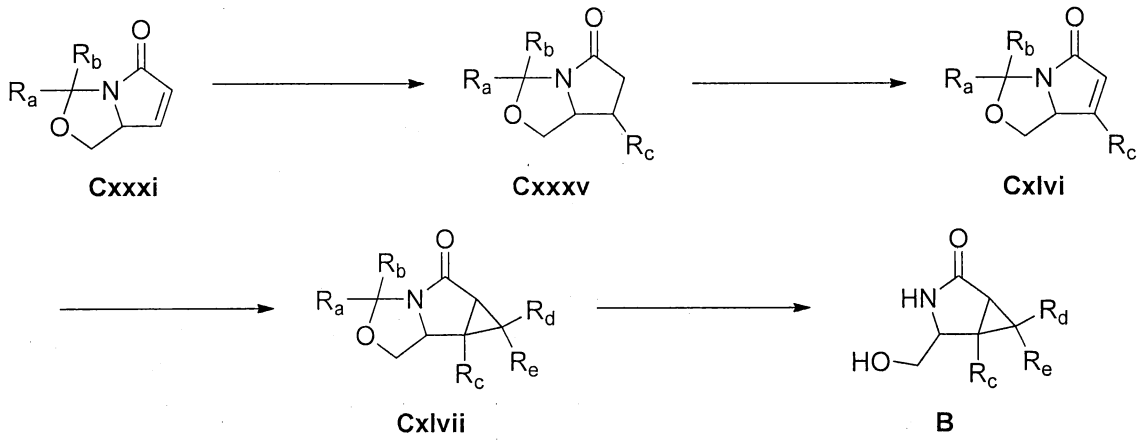


Cxxxi **Cxliii** **Cxliv**

Cxlv **B**

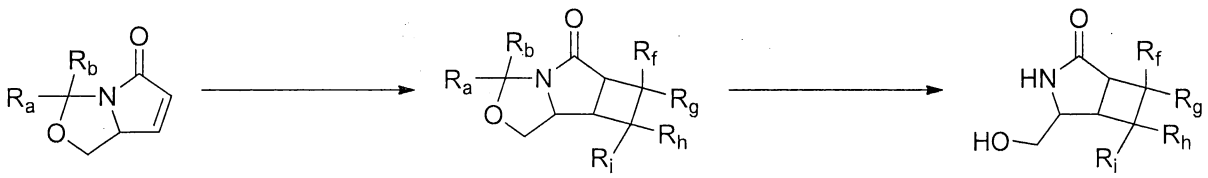
Sơ đồ 13 minh họa phương pháp điều chế một số hợp chất có dạng R^2-OH như được sử dụng trên các Sơ đồ 1 và 2. Trong phương pháp này, hợp chất có công thức **Cxxxi** được xử lý bằng bazơ thích hợp, tiếp theo là chất có ái lực với điện tử (E_1), để tạo ra chất có ái lực với điện tử E_1 trên nhân lactam, như được mô tả trước đây trên Sơ đồ 9. Hợp chất có công thức **Cxliii** được oxy hóa thành hợp chất olefin có công thức **Cxliv** bằng cách sử dụng phương pháp đã biết trong các tài liệu chuyên ngành hóa học, như được mô tả trước đây trên Sơ đồ 10. Hợp chất olefin có công thức **Cxliv** được cho qua bước xyclopropan hóa, như được mô tả trước đây trên Sơ đồ 11. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ nhận ra rằng nhóm E_1, R_d và R_e có thể được cho qua các biến đổi hóa học tiếp theo. Ngoài ra, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này còn xác định được rằng việc đưa vào nhân xyclopropan chứa nhóm E_1, R_d và R_e có thể tạo ra hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, mà có thể tách được bằng các phương pháp đã biết thành các hợp chất tinh khiết về mặt đồng phân lập thể riêng biệt. Như được thể hiện trên Sơ đồ 9, việc xử lý bằng axit thường được sử dụng để loại bỏ nhóm bảo vệ amin chứa R_a và R_b để thu được hợp chất R^2-OH có công thức **B**. Ngoài ra, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này còn xác định được rằng nhân xyclopropan chứa nhóm E_1, R_d và R_e cuối cùng sẽ tạo ra phần tử thế R^4 trong hợp chất có công thức **Ia**.

Sơ đồ 14



Sơ đồ 14 minh họa phương pháp điều chế một số hợp chất có dạng R^2-OH như được sử dụng trên các Sơ đồ 1 và 2. Trong phương pháp này, hợp chất olefin có công thức **Cxxxi** được chuyển hóa thành hợp chất có công thức **Cxxxv** bằng cách sử dụng phương pháp đã biết trong các tài liệu chuyên ngành hóa học như được mô tả trước đây trên Sơ đồ 10. Hợp chất có công thức **Cxxxv** được oxy hóa thành hợp chất olefin có công thức **Cxlvi** bằng cách sử dụng phương pháp đã biết trong các tài liệu chuyên ngành hóa học như được mô tả trước đây trên Sơ đồ 10. Hợp chất olefin có công thức **Cxxxv** đượccho qua bước xyclopropan hóa như được mô tả trước đây trên Sơ đồ 11. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ nhận ra rằng nhóm R_c, R_d và R_e có thể được cho qua các biến đổi hóa học tiếp theo. Ngoài ra, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này còn xác định được rằng việc đưa vào nhân xyclopropan chứa nhóm R_c, R_d và R_e có thể tạo ra hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, mà có thể tách được bằng các phương pháp đã biết thành các hợp chất tinh khiết về mặt đồng phân lập thể riêng biệt. Như được thể hiện trên Sơ đồ 9, việc xử lý bằng axit thường được sử dụng để loại bỏ nhóm bảo vệ amin chứa R_a và R_b để thu được hợp chất R^2-OH có công thức **B**. Ngoài ra, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này còn xác định được rằng nhân xyclopropan chứa nhóm R_c, R_d và R_e cuối cùng sẽ tạo ra phần tử thế R^4 trong hợp chất có công thức **Ia**.

Sơ đồ 15



Cxxxi **Cxlviii** **B**

Sơ đồ 15 minh họa phương pháp điều chế một số hợp chất có dạng R^2-OH như được sử dụng trên các Sơ đồ 1 và 2. Trong phương pháp này, olefin có công thức **Cxxxi** có thể được chuyển hóa thành hợp chất có công thức **Cxlviii** bằng cách sử dụng phương pháp đã biết trong các tài liệu chuyên ngành hóa học, tiếp theo là bằng cách xử lý bằng chất phản ứng olefin như etylen hoặc propylen trong điều kiện bức xạ bằng tia cực tím trong dung môi thích hợp như axeton. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ nhận ra rằng nhóm R_f, R_g, R_h và R_i có thể được cho qua các biến đổi hóa học tiếp theo. Ngoài ra, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này còn xác định được rằng việc đưa vào nhân xyclobutan chứa nhóm R_f, R_g, R_h và R_i có thể tạo ra hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, mà có thể tách được bằng các phương pháp đã biết thành các hợp chất tinh khiết về mặt đồng phân lập thể riêng biệt. Như được thể hiện trên Sơ đồ 9, việc xử lý bằng axit thường được sử dụng để loại bỏ nhóm bảo vệ amin chứa R_a và R_b để thu được hợp chất R^2-OH có công thức **B**. Ngoài ra, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này còn xác định được rằng nhân xyclobutan chứa nhóm R_f, R_g, R_h và R_i cuối cùng sẽ tạo ra phần tử thế R^4 trong hợp chất có công thức **Ia**.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Quá trình tổng hợp các hợp chất khác nhau theo sáng chế sẽ được mô tả một cách chi tiết hơn dưới đây. Các hợp chất khác thuộc phạm vi của sáng chế có thể được điều chế bằng các phương pháp được minh họa trong các ví dụ này, độc lập hoặc kết hợp với các kỹ thuật đã biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Cần phải hiểu rằng các hợp chất trung gian của sáng chế được minh họa trên đây không bị giới hạn bởi các dạng chất đồng phân đối ảnh cụ thể được thể hiện, mà

còn bao gồm toàn bộ các chất đồng phân lập thể và hỗn hợp của chúng. Cần phải hiểu rằng hợp chất có công thức **Ia** có thể bao gồm các hợp chất trung gian của hợp chất có công thức **Ia**.

Quy trình thử nghiệm

Nói chung, các thử nghiệm được thực hiện trong khí quyển trơ (nitơ hoặc argon), đặc biệt trong trường hợp sử dụng các chất phản ứng hoặc các hợp chất trung gian nhạy với oxy hoặc độ ẩm. Các dung môi thương mại và các chất phản ứng thường được sử dụng mà không cần tinh chế thêm, bao gồm các dung môi khan khi phù hợp (thường là sản phẩm Sure-Seal™ được mua từ Aldrich Chemical Company, Milwaukee, Wisconsin). Nói chung, các sản phẩm được làm khô trong chân không trước khi dùng cho các phản ứng tiếp theo hoặc để thử nghiệm sinh học. Dữ liệu phổ khối được ghi nhận từ thiết bị sắc ký lỏng-phổ khối (liquid chromatography-mass spectrometry - LCMS), thiết bị ion hóa hóa học ở áp suất khí quyển (atmospheric pressure chemical ionization - APCI) hoặc thiết bị sắc ký khí-phổ khối (gas chromatography-mass spectrometry - GCMS). Độ chuyển dịch hóa học đối với cộng hưởng từ hạt nhân (nuclear magnetic resonance - NMR) được biểu thị ở dạng phần triệu (ppm, δ) tham chiếu với các đỉnh còn lại từ các dung môi được đơteri hóa được sử dụng.

Đối với các quy trình tổng hợp tham chiếu đến các quy trình trong các ví dụ hoặc phương pháp khác, thì điều kiện phản ứng (thời gian phản ứng và nhiệt độ) có thể thay đổi. Nói chung, sau các phản ứng, sắc ký lớp mỏng và/hoặc sắc ký lỏng phổ khối, và quá trình làm sạch thường được thực hiện khi thích hợp. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ nhận ra rằng việc tinh chế trong các thử nghiệm khác nhau có thể khác nhau: nói chung, chất hấp thụ, các dung môi và tỷ lệ dung môi được dùng cho chất giải hấp/gradien được chọn sao cho tạo ra R_fs hoặc thời gian lưu thích hợp. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ nhận ra rằng việc tinh chế HPLC có thể được thực hiện theo nhiều cách, bao gồm việc sử dụng pha tĩnh thường, pha tĩnh đảo, pha tĩnh bất đối xứng, và chất rửa giải siêu tới hạn. Việc lựa chọn các điều kiện phù hợp cho việc tinh chế bằng cách sắc ký và HPLC sẽ được xác định bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này.

Các quy trình điều chế sau mô tả việc điều chế một số hợp chất trung gian được sử dụng trong phần phương pháp và ví dụ thực hiện sáng chế sau. Các quy trình điều chế, phương pháp và ví dụ thực hiện sáng chế sau nhằm minh họa các phương án cụ thể của sáng chế và quy trình điều chế chúng và không làm giới hạn bản mô tả, bao gồm cả yêu cầu bảo hộ, theo cách bất kỳ. Trừ khi có quy định khác, toàn bộ các chất phản ứng được mua trên thị trường.

Trừ khi có quy định khác, các chữ viết tắt sau có nghĩa như sau:

APCI - ion hóa hóa học ở áp suất khí quyển

br. - đỉnh rộng

°C - độ Celsius

$CDCl_3$ - clorofom được đơteri hóa

CD_3OD – metanol được đơteri hóa

d - đỉnh kép

dd - cặp đỉnh kép

D_2O - đơteri oxit

dmso-d_6 - dimetyl sulfoxit được perđơteri hóa

dt - cặp đỉnh bội ba

g - gam

H (ví dụ, 1 H, 2 H) - hydro

hr - giờ

LC – sắc ký lỏng

M - đa vạch

M - nồng độ mol

mg - miligam

MHz - megahec

min - phút

mL - mililit

mmol - milimol

mp - điểm chảy

MS - phổ khối

NMR - cộng hưởng từ hạt nhân

pH - logarit âm của nồng độ ion hydro

psi - pao trên inso vuông

q - đỉnh bội bốn

s - đỉnh đơn

t - đỉnh bội ba

td -cặp ba đỉnh kép

μL - microlit

Trừ khi có quy định khác, các công thức hóa học và các chữ viết tắt sau có nghĩa như sau:

AcOH – axit axetic băng

BF_3-Et_2O – bo triflorua eterat

BHT – 2,6-dit-t-butyl-4-metylphenol

$CHCl_3$ - clorofom

DAST – (dietylamino)lưu huỳnh triflorua

DCM – diclometan

DMAP – (4-dimetylamino)pyridin

DMF – dimetylformamit

DMSO – dimetylsulfoxit

EDCI - N-(3-Dimetylaminopropyl)-N′-etylcarbodiimit hydroclorua

Et_3N - trietylamin

EtOAc – etyl axetat

EtOH – etanol

HCl – axit clohydric

HNO_3 – axit nitric

H_2SO_4 – axit sulfuric

H_3PO_4 – axit phosphoric

LDA - lithi diisopropylamit

MeCN - axetonitril

MeOH - metanol

$MgSO_4$ – magie sulfat khan

K_2CO_3 – kali cacbonat

K_3PO_4 – kali phosphat ba lần khan

KOH – kali hydroxit

MTBE – metyl t-butyl ete

Na_2CO_3 – natri cacbonat

Na_2SO_4 – natri sulfat khan

$NaBH_4$ – natri bo hydrua

$NaHCO_3$ – natri bicacbonat

NaOH – natri hydroxit

NFSI – N-flo(bisbenzensulfonyl)imit, CAS 133745-75-2

NH_4Cl – amoni clorua

$POCl_3$ – phospho oxyclorua

TFA – axit trifloaxetic

THF - tetrahydrofuran

TMSCl - clotrimetylsilan

Quy trình điều chế

Quy trình điều chế 1: 1-clo-7-metoxyisoquinolin-6-cacbonitril (**P1**)

Bước 1. Tổng hợp metyl 4-iodo-3-metoxybenzoat (CAS 35387-92-9, **C1**).

Bổ sung K_2CO_3 (25398g, 184mol), tiếp theo là bổ sung từ từ dimetyl sulfat (11352g, 90mol) vào dung dịch chứa axit 3-hydroxy-4-iodobenzoic (CAS 58123-77-6, **C12**) (10800g, 40,9mol) trong DMF (65l). Hỗn hợp này được đun nóng đến khoảng 50°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được làm mát xuống khoảng 25°C, pha loãng bằng EtOAc (50l) và lọc qua nút Celite®. Chất rắn được rửa kỹ bằng EtOAc (10l X 3). Gom dịch lọc EtOAc và rót vào nước. Sau khi khuấy trong khoảng 30 phút, lớp EtOAc được tách ra và nó được rửa thêm lần lượt bằng nước, dung dịch NaOH 1M và nước muối. Lớp EtOAc được tách ra, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **C1**. Sản lượng: 11750g (98%).

Bước 2. Tổng hợp (4-iodo-3-metoxyphenyl)metanol (CAS 244257-61-2, **C2**).

Bổ sung $NaBH_4$ (7645g, 201,09mol) vào dung dịch chứa hợp chất **C1** (11750g, 40,2mol) trong THF (35l) và hồi lưu. Trong khi hồi lưu, MeOH (25l) được bổ sung từ từ vào hỗn hợp phản ứng này với tốc độ khoảng 1l mỗi giờ. Sau khi phản ứng kết thúc, hỗn hợp phản ứng được rót vào dung dịch chứa HCl loãng đã được làm lạnh. Ngay khi lượng dư $NaBH_4$ được tiêu thụ hết, dung dịch này được lọc và chiết bằng EtOAc (2,5l X 3). Gom dịch chiết EtOAc, rửa lần lượt bằng nước, nước muối và làm

khô trên Na_2SO_4. Dung môi được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm và chất liệu thô thu được được xử lý bằng MTBE. Chất rắn thu được được lọc và dịch lọc được rửa bằng nước, nước muối, làm khô trên Na_2SO_4, và lọc. Dung môi được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **C2**. Sản lượng: 9900g (93%).

Bước 3. Tổng hợp 4-iodo-3-metoxybenzaldehyt (CAS 121404-83-9, **C3**).

Bổ sung mangan dioxit (18000g, 207mol) vào dung dịch chứa hợp chất **C2** (9900g, 34,5mol) trong $CHCl_3$ (186l) và hỗn hợp thu được được hồi lưu trong khoảng 16 giờ. Hỗn hợp này được làm mát xuống khoảng 25°C và lọc qua đệm Celite, tiếp đó nó được rửa kỹ bằng $CHCl_3$. $CHCl_3$ được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **C3**. Sản lượng: 9330g (95%). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$):δ 9,95 (s, 1 H), 7,99 (d, 1 H), 7,14 (dd, 1 H), 3,95 (s, 3 H).

Bước 3. Tổng hợp 6-iodo-7-metoxyisoquinolin (CAS 244257-63-4, **C4**).

Bổ sung amino axetaldehyt dimetyl axetal (5590g, 53mol) vào dung dịch chứa hợp chất **C3** (9300g, 35mol) trong toluen (60l) và hỗn hợp này được hồi lưu trong khoảng 4 giờ, đồng thời loại bỏ nước được giải phóng ra bằng cách sử dụng thiết bị tách nước Dean – Stark. Hỗn hợp phản ứng này được làm mát xuống khoảng 0 °C, sau đó trifloaxetic anhydrit (22305g, 106mol), tiếp theo là BF_3-Et_2O (15080g, 106mol) được bổ sung vào, đồng thời giữ nhiệt độ bên trong thấp hơn 5°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở khoảng 25°C trong khoảng 16 giờ và được làm dừng bằng cách rót vào hỗn hợp gồm đá và amoni hydroxit. Sản phẩm được chiết bằng EtOAc (10l X 3), và gom dịch chiết EtOAc, rửa lần lượt bằng nước và nước muối. Gom dịch chiết EtOAc, làm khô trên Na_2SO_4, lọc, và cô để tạo ra cặn màu vàng nâu sẫm. Cặn này được xử lý bằng hỗn hợp gồm MTBE và hexan (1:1 theo thể tích, 30l), tiếp theo là dung dịch HCl 6M (9l), đồng thời khuấy. Chất rắn kết tủa được lọc và rửa bằng MTBE. Chất rắn được tạo huyền phù trong EtOAc (5l) và kiềm hóa bằng amoni hydroxit. Lớp EtOAc được tách ra, rửa bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4, lọc, và cô để tạo ra hợp chất thô **C4** dưới dạng chất rắn màu nâu. HPLC (230nm) cho thấy nó có độ tinh khiết khoảng 83%.

Chất thô này (1000g) được cho hấp thụ trong AcOH (2,5l) và khuấy trong khoảng 90 phút ở khoảng 25°C. Chất rắn được lọc và rửa bằng AcOH (500ml). Dịch lọc được trung hòa bằng dung dịch nước Na_2CO_3 bão hòa. Chất rắn kết tủa thu được

được lọc, rửa bằng nước (4l), và làm khô bằng lò sấy ở khoảng 70 - 75 °C trong khoảng 5 giờ để tạo ra khoảng 780g hợp chất **C4** tinh khiết. Tương tự, hợp chất **C4** thô còn lại (4kg) được tinh chế để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **C4**. Sản lượng: 4300g (42%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9,15 (s, 1 H), 8,45 (d, 1 H), 8,35 (s, 1 H), 7,45 (d, 1 H), 7,15 (s, 1 H) 4,00 (s, 3 H).

Bước 4. Tổng hợp 7-metoxyisoquinolin-6-cacbonitril (**C5**).

Bổ sung đồng (I) xyanua (2954g, 33mol) vào dung dịch chứa hợp chất **C4** (4300g, 15mol) trong DMSO (39l) và hỗn hợp này được đun nóng đến khoảng 120 °C trong khoảng 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm dừng bằng cách rót vào hỗn hợp gồm đá và amoni hydroxit (40l) và lọc. Dịch lọc được chiết bằng EtOAc (10l X 2). Trong khi khuấy, cặn rắn được xử lý lại bằng dung dịch amoni hydroxit (10l) và EtOAc (10l). Sau khi lọc, chất kết tủa được rửa vài lần bằng hỗn hợp gồm MeOH và $CHCl_3$ (1:9, theo thể tích) và gom dịch chiết, rửa bằng nước muối. Dịch chiết được làm khô trên Na_2SO_4, lọc, và cô trong điều kiện áp suất giảm. Chất thô thu được được nghiền với hexan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **C5**. Sản lượng:2250g (87%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9,25 (br. s, 1 H), 8,55 (br. s, 1 H), 8,15 (s, 1 H), 7,60 (d, 1 H), 7,30 (s, 1 H), 4,05 (s, 3 H).

Bước 5. Tổng hợp 7-metoxyisoquinolin-6-cacbonitril N-oxit (**C6**).

Bổ sung từ từ dung dịch axit peraxetic 30% (413g, 5,4mol, 2 đương lượng) vào dung dịch chứa hợp chất **C5** (500g, 2,7mol) trong DCM (5l) ở khoảng 40 - 45 °C trong thời gian khoảng 4 giờ. Hỗn hợp thu được được khuấy ở cùng nhiệt độ trong khoảng 16 giờ. Ở giai đoạn này, 50% nguyên liệu ban đầu được sử dụng, và để chuyển hóa tiếp bổ sung 2 đương lượng axit peraxetic nữa vào. Hỗn hợp phản ứng này được đun nóng ở khoảng 40 - 45 °C và theo dõi bằng TLC. Sau khoảng 8 giờ nữa, vẫn còn lại vết của nguyên liệu ban đầu. Bổ sung 0,5 đương lượng axit peraxetic nữa vào và phản ứng này được tiếp tục trong khoảng 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng không đồng nhất được làm mát xuống khoảng 25°C và lọc. Chất rắn thu được được rửa bằng nước (2l X 3) và tiếp theo nghiền với axeton (2l). Sau khi làm khô, thu được 250g hợp chất **C6**.

Lớp DCM thu được từ dịch lọc được rửa bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa (15l). Lớp nước thu được được chiết ngược bằng DCM (1,5l X 2) và gom các lớp DCM, rửa bằng nước muối. Sau khi cô, thu được 150g hợp chất **C6**.

Lớp nước có tính axit từ dịch lọc ban đầu được kiềm hóa bằng dung dịch nước Na_2CO_3 bão hòa (5l) và chiết bằng DCM (1l X 2). Lớp DCM được làm khô trên Na_2SO_4, lọc, và cô để tạo ra 30g hợp chất **C6**. Gom các mẻ hợp chất **C6** để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **C6**. Sản lượng: 430g (80%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,85 (br. s., 1 H), 8,05 - 8,18 (m, 2 H), 7,71 (d, 1 H), 7,12 (s, 1 H), 4,08 (s, 3 H).

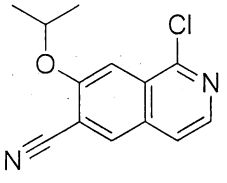
Bước 5. Tổng hợp 1-clo-7-metoxyisoquinolin-6-cacbonitril (**P1**).

Bổ sung phosphoryl clorua (333,5ml, 3,5mol) nhỏ giọt trong thời gian khoảng 1 giờ vào huyền phù chứa hợp chất **C6** (700g, 3,5mol) trong DCM (14l). Sau khi bổ sung xong, hỗn hợp phản ứng này là dung dịch đồng nhất và khuấy ở khoảng 25 °C qua đêm. Sau khi phản ứng kết thúc, hỗn hợp này được rót vào hỗn hợp nước đá (5l) và chất rắn thu được được lọc. Chất rắn được rửa bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa (1l X 2), tiếp theo là nước. Sau khi làm khô, thu được 360g hợp chất **P1** với độ tinh khiết theo HPLC là 93%.

Lớp DCM thu được từ dịch lọc được tách ra. Lớp nước thu được từ dịch lọc được chiết bằng DCM (1l X 2). Gom các dung dịch DCM, rửa bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa, tiếp theo là lần lượt bằng nước và nước muối. Dung dịch DCM được làm khô trên Na_2SO_4, lọc, và cô để tạo ra 300g hợp chất **P1** với độ tinh khiết theo HPLC là 75%. Chất này được cho hấp thụ trong hỗn hợp gồm AcOH (900ml) và EtOAc (1200ml), tiếp theo, đun nóng đến khoảng 70 - 75 °C trong khoảng 30 phút. Chất rắn được lọc trong khi hỗn hợp này vẫn còn nóng (khoảng 70°C). Chất rắn được rửa tiếp bằng EtOAc (300ml), tiếp theo là hexan (350ml) và làm khô để tạo ra 200g hợp chất **P1** với độ tinh khiết theo HPLC là 95%.

Hợp chất **P1** với độ tinh khiết theo HPLC là 93% (360g, 93%) được tinh chế tiếp bằng cách nghiền với hỗn hợp gồm EtOAc và MTBE (1:1, theo thể tích) và lọc. Sau khi làm khô, thu hồi được 300g hợp chất **P1**. Gom các mẻ **P1** để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **P1**. Sản lượng: 500g (65%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,30 (d, 1 H), 8,18 (s, 1 H), 7,65 (s, 1 H), 7,58 (d, 1 H), 7,15 (s, 3 H).

Quy trình điều chế 2: 1-clo-7-isopropoxyisoquinolin-6-cacbonitril (**P2**)



Bước 1. Tổng hợp 3-bromo-4-isopropoxybenzaldehyt (CAS 191602-84-3, **C7**).

Hỗn hợp gồm 3-bromo-4-hydroxybenzaldehyt (1500g, 7,5mol) và K_2CO_3 (1290g, 9,3mol) trong DMSO khan (15l) được xử lý bằng 2-bromopropan (1010g, 8,2mol) và khuấy ở khoảng 55°C qua đêm. Bổ sung 200g (1,6mol) 2-bromopropan nữa vào và phản ứng này được tiếp tục trong khoảng 4 giờ nữa. Hỗn hợp phản ứng được làm mát xuống khoảng 30°C và EtOAc (22,5l) và nước (22,5l) được bổ sung vào. Pha EtOAc được tách ra và pha nước được chiết ngược bằng EtOAc (2 X 7,5l). Gom các pha EtOAc, rửa bằng nước (2 x 15l), tiếp theo là nước muối (15l), làm khô trên Na_2SO_4, lọc, và cô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **C7**. Sản lượng: 1800g (99%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,82 (s, 1 H), 8,07 - 8,08 (d, 1 H), 7,76 - 7,79 (d, 1 H), 6,98 (d, 1 H), 4,67 - 4,74 (m, 1 H), 1,42 - 1,44 (d, 6 H).

Bước 2. Tổng hợp (E)-3-(3-bromo-4-isopropoxyphenyl)acrylic axit (CAS 1344851-82-6, **C8**).

Hợp chất **C7** (1800g, 7,4mol) trong pyridin khan (7,56l) được xử lý bằng axit malonic (1002g, 9,6mmol) và piperidin (316g, 3,7mmol) và đun nóng đến nhiệt độ hồi lưu trong khoảng 2 giờ. Dung môi được loại bỏ bằng cách chưng cất trong điều kiện áp suất giảm. Chất thu được được xử lý bằng nước lạnh (37,8l) và khuấy trong khoảng 0,5 giờ, tiếp theo, axit hóa để điều chỉnh độ pH đến khoảng 4,0 bằng AcOH (khoảng 300ml). Huyền phù thu được được khuấy mạnh trong khoảng 1 giờ để phá vỡ tất cả các chất rắn và tiếp theo, sản phẩm được gom bằng cách lọc, rửa bằng nước (3,6l) và làm khô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **C8**. Sản lượng: 2014g (95%). ^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 7,94 - 7,95 (d, 1 H) 7,64 - 7,67 (dd, 1 H), 7,48 - 7,52 (d, 1 H), 7,14 - 7,16 (d, 1 H), 6,43 - 6,47 (d, 1 H), 4,71 - 4,77 (m, 1 H), 1,29 - 1,31 (d, 6 H).

Bước 3. Tổng hợp (E)-3-(3-bromo-4-isopropoxyphenyl)acryloyl azit (**C9**).

Bổ sung Et_3N (355g, 3,5mol) vào dung dịch chứa hợp chất **C8** (1000g, 3,5mol) trong axeton (17,5l) đồng thời khuấy, và hỗn hợp này được làm mát xuống khoảng -5°C. Bổ sung nhỏ giọt etyl cloformat (495g, 4,56mol) vào, đồng thời giữ nhiệt độ ở khoảng -5°C. Sau khi bổ sung xong, hỗn hợp này được khuấy trong khoảng 1 giờ nữa ở khoảng -5°C. Bổ sung từ từ dung dịch chứa natri azit (342g, 5,3mol) trong nước (1264ml) vào ở khoảng -5°C. Sau khi bổ sung dung dịch natri azit xong, hỗn hợp phản

ứng này được làm ấm từ từ đến khoảng 25°C và khuấy trong khoảng 0,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng cách bổ sung vào nước (50l) và khuấy trong khoảng 30 phút ở khoảng 25 °C. Chất kết tủa được lọc, rửa bằng nước (2l) và làm khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **C9**. Sản lượng: 978g (90%). ^{1}H NMR (300 MHz, dmso-d_6) δ 8,07 - 8,08 (d, 1 H), 7,74 - 7,77 (dd, 1 H), 7,60 (s, 1 H), 7,16 - 7,20 (d, 1 H), 6,60 - 6,66 (d, 1 H), 4,74 - 4,82 (m, 1 H), 1,29 - 1,32 (d, 6 H).

Bước 4. Tổng hợp 6-bromo-7-isopropoxyisoquinolin-1(2H)-on (**C10**).

Bổ sung hợp chất **C9** (550 g,1,77mol) được hòa tan trong diphenyl ete (2,5l) vào hỗn hợp gồm diphenyl ete (8l) và tri n-butyl amin (328g, 1,77mol) được đun nóng sơ bộ đến khoảng 230°C, đồng thời giữ nhiệt độ ở khoảng 230°C. Sau khi bổ sung xong, tiếp tục khuấy và đun nóng trong khoảng 0,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm mát xuống khoảng 25°C và bổ sung từ từ vào hexan (27,5l). Huyền phù đặc thu được được làm mát xuống khoảng 0°C và khuấy trong khoảng 0,5 giờ. Chất kết tủa thô được lọc. Chất kết tủa này được rửa bằng hexan lạnh (5,5l). Bã lọc ướt được làm khô trong chân không để tạo ra 310g **C10** thô.

Phản ứng này được lặp lại ba lần nữa để tạo ra 1064g **C10** thô. Hợp chất này được hòa tan trong THF (5,3l) ở nhiệt độ hồi lưu và làm mát đến khoảng 0°C. Huyền phù đặc này được khuấy trong khoảng 0,5 giờ và tiếp theo, lọc và bã lọc được làm khô trong chân không để tạo ra 574g **C10**. Dịch lọc được cô và tinh chế bằng cách sắc ký để tạo ra 181g hợp chất nêu ở đề mục này **C10** nữa. Sản lượng: 755g (46%). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,24 - 8,26 (d, 1 H), 8,16 (s, 1 H), 7,65 (s, 1 H), 7,55 - 7,56 (d, 1 H), 4,85 - 4,91 (m, 1 H), 1,51 - 1,52 (d, 6 H).

Bước 5. Tổng hợp 7-isopropoxy-1-oxo-1,2-dihydroisoquinolin-6-cacbonitril (**C11**).

Hợp chất **C10** (490g, 1,74mol) và kẽm xyanua (265g, 2,25mol) được bổ sung vào DMF khô (9,8l) và khuấy kỹ trong khoảng 5 phút ở 25°C. Hỗn hợp phản ứng này được loại khí bằng nitơ trong khoảng 20 phút, sau đó bổ sung tetra(kis)triphenylphosphinpaladi (0) (120g, 0,104mol) vào và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong khoảng 5 phút ở khoảng 25°C trước khi được đun nóng đến khoảng 100°C. Hỗn hợp này được giữ trong khoảng 16 giờ ở khoảng 100°C. Hỗn hợp phản ứng này được làm mát xuống khoảng 25°C, pha loãng bằng EtOAc (4,9l), và khuấy trong khoảng 0,5 giờ. Hỗn hợp này được lọc qua celite, mà đã được rửa bằng EtOAc

(1l). Gom dịch lọc đã cô ở áp suất khoảng 10 torr (1,33 kPa) ở khoảng 75°C. Bổ sung nước (4,9l) vào cặn và hỗn hợp này được khuấy trong khoảng 0,5 giờ. Chất kết tủa được lọc, rửa bằng nước (1l) và làm khô trong chân không ở khoảng 60°C. Chất kết tủa được khuấy trong khoảng 0,5 giờ với MTBE (4,9l) và lọc. Quy trình này được lặp lại hai lần nữa, sau đó bã lọc được rửa bằng MTBE (0,5l) và làm khô trong chân không ở khoảng 60°C để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **C11**. Sản lượng: 390g (98%) ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,24 - 8,26 (d, 1 H), 8,16 (s, 1 H), 7,65 (s, 1 H), 7,54 - 7,56 (d, 1 H), 4,85 - 4,99 (m, 1 H), 1,51 - 1,52 (d, 6 H).

Bước 6. Tổng hợp 1-clo-7-isopropoxyisoquinolin-6-cacbonitril (**P2**).

Hợp chất **C11** (390g, 1,7mol) và $POCl_3$ (10,97kg, 71,5mol) được khuấy trong khoảng 5 phút ở khoảng 25°C, tiếp theo, đun nóng đến khoảng 100°C và giữ ở khoảng 100°C trong khoảng 0,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm mát xuống khoảng 25 °C và cô trong điều kiện áp suất giảm ở khoảng 60°C. Cặn được làm nguội bằng đá (7,8kg), tiếp theo, trung hòa bằng dung dịch K_2CO_3 25% (7,8l) đồng thời khuấy cho đến khi hỗn hợp này có pH = 7. Dung dịch này được chiết bằng DCM (3 x 5l), và gom dịch chiết, rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ 10% (2 x 3,9l). DCM được tách ra, làm khô trên Na_2SO_4, lọc, và cô. Bổ sung n-heptan (3,9l) vào cặn và hỗn hợp này được khuấy trong khoảng 0,5 giờ ở khoảng 25°C. Chất kết tủa được lọc và bã lọc được rửa bằng n-heptan (390ml) và làm khô trong chân không ở khoảng 60°C để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **P2**. Sản lượng: 338g (80%) ^{1}H NMR (300 MHz, dmso-d_6) δ 8,73 (s, 1 H), 8,29 - 8,31 (d, 1 H), 7,89 - 7,91 (d, 1 H), 7,67 (s, 1 H), 5,02 - 5,06 (m, 1 H), 1,41 - 1,43 (d, 6 H).

Quy trình điều chế 3: 4-clo-6-metoxyquinazolin-7-cacbonitril (**P3**)

Bước 1. Tổng hợp axit 3-hydroxy-4-iodobenzoic (CAS 58123-77-6, **C12**).

Bổ sung dung dịch nước NaOH 1M (188ml) và natri iodua (28,1g, 188mmol), tiếp theo là bổ sung từ từ dung dịch nước natri hypoclorit (0,9M, 209ml) vào dung dịch chứa axit 3-hydroxybenzoic (25g, 181mmol) trong nước (180ml) đồng thời khuấy. Hỗn hợp này được khuấy ở khoảng 25 °C trong khoảng 2 giờ, tiếp theo, làm mát trong đá và axit hóa bằng dung dịch HCl đặc đến độ pH = 3. Bổ sung một lượng đủ dung dịch axit ascorbic 10% vào để tạo ra hỗn hợp không màu. Chất kết tủa còn lại được lọc, rửa bằng nước, và hòa tan trong EtOAc. Dung dịch EtOAc được rửa bằng

nước muối, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **C12**. Sản lượng: 34g (71%) ^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 12,98 (br s, 1 H), 10,65 (s, 1 H), 7,78 (dd, 1 H), 7,32 (d, 1 H), 7,11 (dd, 1 H).

Bước 2. Tổng hợp metyl 4-iodo-3-metoxybenzoat (CAS 35387-92-9, **C13**).

Bổ sung K_2CO_3 (177g, 1273mmol), tiếp theo là metyl iodua (79,3ml, 1273mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **C12** (84g, 318mmol) trong DMF (300ml) ở khoảng 0 °C đồng thời khuấy. Hỗn hợp này được khuấy ở khoảng 25 °C trong khoảng 16 giờ, tiếp theo, pha loãng bằng EtOAc (2l) và rửa bằng nước (600ml x 2), tiếp theo là nước muối (100ml x 2). EtOAc được làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **C13**. Sản lượng: 84g (90%) ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,84 (d, 1 H), 7,44 (d, 1 H), 7,36 (dd, 1 H), 3,93 (s, 3 H), 3,91 (s, 3 H).

Bước 3. Tổng hợp metyl 4-iodo-5-metoxy-2-nitrobenzoat (**C14**).

Dung dịch chứa hợp chất **C13** (10g, 38mmol) trong AcOH (92ml) trong khi khuấy được xử lý bằng dung dịch HNO_3 đặc 70% (11,9ml) đồng thời làm mát trong bể nước ở khoảng 25 °C, sau đó axetic anhydrit (46ml) được bổ sung vào. Tiếp theo, cho hỗn hợp này vào bể dầu đã đun nóng sơ bộ ở khoảng 70 °C. Sau khoảng 2 giờ, hỗn hợp phản ứng này được làm mát xuống khoảng 25 °C, pha loãng bằng dung dịch NaOH 1M (200ml), và chiết bằng EtOAc (200ml x 2). Gom dịch chiết, rửa bằng $NaHCO_3$, nước muối, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **C14**. Sản lượng: 10g (78%) ^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8,50 (s, 1 H), 7,32 (s, 1 H), 4,01 (s, 3 H), 3,84 (s, 3 H).

Bước 4. Tổng hợp metyl 2-amino-4-iodo-5-metoxybenzoat (**C15**).

Bổ sung dung dịch chứa thiếc clorua dihydrat (40,7g, 180mmol) trong 120ml dung dịch HCl 6M đồng thời khuấy vào dung dịch chứa hợp chất **C14** (19g, 56mmol) trong MeOH (300ml). Hỗn hợp này được khuấy ở khoảng 25 °C trong khoảng 16 giờ, tiếp theo, cô. Cặn được khuấy với dung dịch nước kali florua bão hòa và chiết hai lần bằng EtOAc. Gom dịch chiết, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô. Cặn được nghiền với hỗn hợp gồm DCM và hexan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **C15**. Sản lượng: 14g (81%) ^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 7,35 (s, 1 H), 7,14 (s, 1 H), 3,79 (s, 3 H), 3,68 (s, 3 H).

Bước 5. Tổng hợp 7-iodo-6-metoxyquinazolin-4(3H)-on (**C16**).

Dung dịch chứa hợp chất **C15** (17g, 55mmol) trong formamit (170ml) được đun nóng ở khoảng 160 °C trong khoảng 18 giờ đồng thời khuấy. Hỗn hợp phản ứng này được làm mát xuống khoảng 25 °C, pha loãng bằng nước (170ml), và khuấy ở khoảng 10 °C trong khoảng 30 phút. Chất kết tủa được lọc, rửa bằng nước, tiếp theo là dietyl ete, và làm khô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **C15**. Sản lượng: 12g (71%) ^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8,14 (s, 1 H), 7,99 (s, 1 H), 7,44 (s, 1 H), 7,16 (br s, 1 H), 3,93 (s, 3 H).

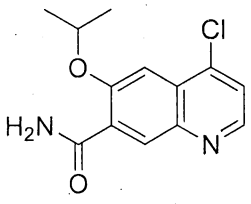
Bước 6. Tổng hợp 6-metoxy-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-7-cacbonitril (**C17**).

Dung dịch chứa hợp chất **C16** (16g, 53mmol) trong dimetyl axetamit (80ml) được loại khí bằng argon trong khoảng 15 phút đồng thời khuấy, sau đó kẽm xyanua (6,22g, 53mmol) được bổ sung vào, tiếp theo là TMEDA (2,38ml, 16mmol), tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (4,85g, 5,3mmol) và Xantphos (3,06g, 5,3mmol). Hỗn hợp này được đun nóng ở khoảng 80 °C trong khoảng 5 giờ trong môi trường argon, tiếp theo, làm mát đến khoảng 25 °C, pha loãng bằng dietyl ete (1l), và lọc. Chất kết tủa được hòa tan trong hỗn hợp gồm MeOH và DCM (1/4, theo thể tích) và lọc qua Celite®. Dịch lọc được cô và cặn được tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **C17**. Sản lượng: 5,4g (50%) ^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 12,47 (br. s, 1 H), 8,17 (s, 1 H), 8,09 (s, 1 H), 7,69 (s, 1 H), 4,02 (s, 3 H).

Bước 7. Tổng hợp 4-clo-6-metoxyquinazolin-7-cacbonitril (**P3**).

Hỗn hợp gồm hợp chất **C17** (10g, 49,8mmol) và $POCl_3$ (250ml) được đun nóng ở khoảng 100 °C trong khoảng 16 giờ, tiếp theo, làm mát đến khoảng 25 °C và cô. Cặn được pha loãng bằng EtOAc và dung dịch etyl axetat được rửa bằng nước, dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa, nước muối, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **P3**. Sản lượng: 2,8g (27%) ^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 9,11 (s, 1 H), 8,75 (s, 1 H), 7,66 (s, 1 H), 4,14 (s, 3 H).

Quy trình điều chế 4: 4-clo-6-isopropoxyquinolin-7-carboxamit (**P4**)



Bước 1. Tổng hợp metyl 2-hydroxy-5-nitrobenzoat (**C18**).

Bổ sung từ từ H_2SO_4 đặc (150ml) vào dung dịch chứa axit 2-hydroxy-5-nitrobenzoic (1000g, 5,4mol) trong MeOH khô (5l). Sau khi bổ sung xong, hỗn hợp này được đun nóng đến nhiệt độ hồi lưu trong khoảng 24 giờ. Sau khi phản ứng kết thúc, hỗn hợp này được lọc và chất kết tủa được thu hồi. Dịch lọc được cô để tạo ra cặn rắn. Cặn này và chất kết tủa trước đó được hòa tan trong EtOAc và rửa bằng nước hai lần. Tiếp theo, EtOAc được rửa bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4, lọc, và cô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **C18**. Sản lượng: 900g (84%) ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 11,42 (s, 1 H), 8,80 - 8,79 (d, 1 H), 8,31 - 8,35 (dd, 1 H), 7,07 - 7,10 (d, 1 H), 4,04 (s, 3 H).

Bước 2. Tổng hợp metyl 2-isopropoxy-5-nitrobenzoat (**C19**).

Hợp chất **C18** (900g, 4,56mol), triphenylphosphin (1,33kg, 5,02mol) và 2-propanol (3,8kg, 5,02mol) được hòa tan trong THF khô (18l) và làm mát đến khoảng 5 °C. Di-isopropyl-azodicarboxylat (1,01kg, 5,02mol) được bổ sung vào, và hỗn hợp phản ứng này được để cho ấm đến khoảng 25 °C và khuấy qua đêm. Hỗn hợp này được cô trong điều kiện áp suất giảm và cặn được xử lý bằng EtOAc (5l). Các chất rắn không hòa tan còn lại được loại bỏ bằng cách lọc, và dịch lọc được làm bay hơi. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **C19**. Sản lượng: 760g (70%) ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,60 (d, 1 H), 8,29 - 8,34 (dd, 1 H), 7,01 (d, 1 H), 4,73 - 4,77 (m, 1 H), 3,90 (s, 3 H), 1,33 (d, 6 H).

Bước 3. Tổng hợp metyl 5-amino-2-isopropoxybenzoat (**C20**).

Dung dịch chứa hợp chất **C19** (760g, 3,17mol) trong EtOH (12l) được xử lý bằng paladi trên cacbon (76g) và hỗn hợp này được khuấy trong khoảng 1 giờ ở khoảng 25 °C trong môi trường hydro ở khoảng 50 psi (344,5kPa). Sau khi phản ứng kết thúc, hỗn hợp này được lọc qua celite và bã lọc được rửa bằng một lượng EtOH bổ sung. Dịch lọc được làm bay hơi để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **C20**. Sản lượng: 600g (60%). ^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 6,83 - 6,85 (d, 1 H), 6,76 - 6,79 (dd, 1 H), 4,31 - 4,37 (m, 1 H), 3,86 (s, 3 H), 2,80 - 3,60 (br. s, 2 H), 1,29 - 1,31 (d, 6 H).

Bước 4. Tổng hợp metyl 5-(((2,2-dimetyl-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-yliden)metyl)amino)-2-isopropoxybenzoat (**C21**).

Hỗn hợp gồm hợp chất **C20** (600g, 2,88mol), axit Meldrum (640g, 3,44mol), và trietyl orthoformat (560g, 3,44mol) trong EtOH (7l) được đun nóng ở nhiệt độ hồi lưu qua đêm. Hỗn hợp này được làm mát xuống khoảng 20 °C và chất kết tủa thu được được gom bằng cách lọc để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **C21**. Sản lượng: 620g (60%) ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 11,07 - 11,17 (br. d, 1 H), 8,53 - 8,58 (d, 1 H), 7,69 - 7,70 (d, 1 H), 7,29 - 7,33 (dd, 1 H), 7,02 - 7,05 (d, 1 H), 4,55 - 4,62 (m, 1 H), 2,91 (s, 3 H), 1,75 (d, 6 H), 1,38 -1,40 (d, 6 H).

Bước 5. Tổng hợp metyl 6-isopropoxy-4-oxo-1,4-dihydroquinolin-7-carboxylat (**C22**).

Bổ sung từng phần hợp chất **C21** (20g, 55mmol) vào Dowtherm A (480ml) đã đun nóng sơ bộ ở khoảng 240 °C. Tiếp tục đun nóng và khuấy ở nhiệt độ này trong khoảng 5 phút nữa sau khi bổ sung xong. Hỗn hợp này được làm mát xuống khoảng 20 °C và tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra 6,2g hỗn hợp gồm hợp chất **C22** và metyl 6-isopropoxy-4-oxo-1,4-dihydroquinolin-5-carboxylat. Quy trình này được lặp lại 29 lần nữa với cùng quy mô để tạo ra hỗn hợp gồm hợp chất nêu ở đề mục này **C22** và metyl 6-isopropoxy-4-oxo-1,4-dihydroquinolin-5-carboxylat. Sản lượng: 311g (72%) ^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 11,90 (s, 2 H), 7,94 - 7,92 (d , 1 H), 7,87 - 7,86 (d, 1 H), 7,83 (s, 1 H), 7,62 - 7,54 (m, 3 H), 6,01 - 6,02 (d, 1 H), 5,93 - 5,91 (d, 1 H), 4,72 - 4,66 (m, 1 H), 4,62 -4,56 (m, 1 H), 3,85 (s, 3 H), 3,76 (s, 3 H), 1,29 - 1,31 (d, 6 H), 1,20 - 1,22 (d, 6 H).

Bước 6. Tổng hợp 6-isopropoxy-4-oxo-1,4-dihydroquinolin-7-carboxylic axit (**C23**).

Bổ sung hỗn hợp gồm hợp chất **C22** và metyl 6-isopropoxy-4-oxo-1,4-dihydroquinolin-5-carboxylat (311g, 1,19mol) vào THF (1,55l) và nước (1,55l). Bổ sung lithi hydroxit monohydrat (199g, 4760mmol) vào và hỗn hợp này được khuấy ở khoảng 25 °C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng với nước và chiết bằng EtOAc 4 lần cho đến khi metyl 6-isopropoxy-4-oxo-1,4-dihydroquinolin-5-carboxylat không còn trong pha nước. Lớp nước được điều chỉnh đến khoảng pH = 1 bằng cách bổ sung dung dịch HCl 1M vào và lớp nước được chiết bằng EtOAc hai lần. Gom dịch chiết EtOAc, làm khô trên Na_2SO_4, lọc, và cô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **C23**. Sản lượng: 129g (44%) ^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 11,6 – 13,0 (br. s, 1 H), 8,04 - 8,06 (d, 1 H), 7,84 (s, 1 H), 7,60 (s, 1 H), 6,20 - 6,22 (d, 1 H), 4,69 - 4,73 (m, 1 H), 1,30 - 1,32 (d, 6 H).

Bước 7. Tổng hợp 4-clo-6-isopropoxyquinolin-7-carboxamit (**P4**).

Hỗn hợp gồm hợp chất **C23** (129g, 520mmol) và $POCl_3$ (2l) được đun nóng trong điều kiện hồi lưu trong khoảng 6 giờ. Hỗn hợp này được cô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra dầu sẫm màu, mà được xử lý ngay bằng 10l dung dịch chứa khí amoniac bão hòa trong dioxan ở khoảng 0 °C. Tiếp theo, khuấy hỗn hợp này ở khoảng 25 °C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được lọc và dịch lọc được cô. Cặn được pha loãng bằng DCM (1l) và rửa bằng nước. Dịch chiết DCM được cô để thu được cặn rắn mà nó được tinh chế bằng cách nghiền với dietyl ete để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **P4**. Sản lượng: 55g (40%) ^{1}H NMR (300 MHz, dmso-d_6) δ 8,90 (s, 1 H), 8,71 - 8,72 (d, 1 H), 7,80 (br. s, 1 H), 7,50 (s, 1 H), 4,90 (m, 1 H), 1,47 (d, 6 H).

Quy trình điều chế 5: 5-hydroxy-3-metoxy-2-naphtamit (**P5**)

Bước 1. Tổng hợp metyl 3,5-dihydroxy-2-naphtoat (**C24**).

Dung dịch chứa axit 3,5-dihydroxy-2-naphtoic (2,2kg, 10,8mol) trong MeOH khan (16l) được làm mát xuống dưới 25 °C, sau đó, bổ sung thionyl clorua (2,56kg, 21,5mol) trong thời gian khoảng 3 giờ. Sau khi bổ sung, hỗn hợp này được khuấy ở khoảng 25 °C qua đêm. Bổ sung từ từ 500g thionyl clorua nữa vào và hỗn hợp này được khuấy trong khoảng 16 giờ nữa cho đến khi phản ứng này xong. Hỗn hợp phản ứng này được cô đến khô và cặn được cho hấp thụ trong nước lạnh. Huyền phù thu được được điều chỉnh đến khoảng pH = 8 bằng dung dịch nước $NaHCO_3$. Chất kết tủa được lọc, rửa bằng nước (0,5l x 3) và làm khô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **C24**. Sản lượng: 2,25kg (96%) ^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 10,19 (s, 1 H), 10,18 (s, 1 H), 8,37 (s, 1 H), 7,49 (s, 1 H), 7,39 - 7,42 (d, 1 H), 7,14 - 7,18 (t, 1 H), 6,88 - 6,90 (d, 1 H), 3,95 (s, 3 H).

Bước 2. Tổng hợp metyl 5-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)-3-hydroxy-2-naphtoat (**C25**).

Bổ sung imidazol (233g, 3,4mol) vào dung dịch chứa hợp chất **C24** (500g, 2,3mol) trong 1,2-dicloetan (7,5l). Sau khi bổ sung, hỗn hợp này được đun nóng đến khoảng 45 °C và khuấy trong khoảng 45 phút trước khi bổ sung nhỏ giọt t-butyldiphenylsilyl clorua (453g, 2,7mol) vào. Tiếp theo, đun nóng hỗn hợp này đến khoảng 65 °C và giữ ở nhiệt độ này trong khoảng hai giờ. Bổ sung nước (3l) vào hỗn hợp này và lớp dicloetan được tách ra. Pha nước được chiết bằng DCM (1l x 2). Gom dịch chiết DCM, rửa bằng nước (2l x 2) và nước muối, làm khô trên Na_2SO_4, lọc, và

cô trong điều kiện áp suất giảm. Bổ sung MeOH lạnh vào cặn và khuấy trong khoảng 10 phút. Chất kết tủa được lọc, rửa bằng lạnh MeOH, và làm khô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **C25**. Sản lượng: 900g (86%). Quy trình này được lặp lại để tạo ra một lượng bổ sung của hợp chất **C25**. ^{1}H NMR (300 MHz, dmso-d_6) δ 10,35 (s, 1 H), 8,42 (s, 1 H), 7,77 (s, 1 H), 7,69 - 7,72 (t, 4 H), 7,52 (m, 7 H), 6,90 - 6,96 (t, 1 H), 6,37 - 6,41 (d, 1 H), 3,97 (s, 3 H), 1,13 (s, 9 H).

Bước 3. Tổng hợp metyl 5-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)-3-metoxy-2-naphtoat (**C26**).

Triphenylphosphin (1,15kg, 4,4mol) được hòa tan trong THF (13l) và xử lý bằng diisopropylazodicarboxylat (885g, 4,4mol) đồng thời khuấy và làm mát để duy trì nhiệt độ dưới khoảng 25 °C. Sau khi bổ sung xong, hỗn hợp này được khuấy trong khoảng 10 phút. Tiếp theo, bổ sung metanol (876ml, 21,9mol) vào hỗn hợp này trong thời gian khoảng 1 giờ đồng thời làm mát để duy trì nhiệt độ dưới khoảng 25 °C. Bổ sung hợp chất **C25** (1,0kg, 2,2mol) vào hỗn hợp này từng phần. Dung dịch thu được được đun nóng đến khoảng 80 °C trong khoảng 1 giờ. Tiếp theo, làm mát hỗn hợp này đến khoảng 25 °C và cô đến khô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột, sau đó nó được đun nóng trong điều kiện hồi lưu với hỗn hợp gồm EtOH và xăng với tỷ lệ 3/1 trong khoảng 1 giờ để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **C26**. Sản lượng: 500g (49%). Quy trình này được lặp lại để tạo ra bổ sung hợp chất **C26**. ^{1}H NMR (300 MHz, dmso-d_6) δ 8,24 (s, 1 H), 7,61 - 7,77 (m, 5 H), 7,42 - 7,52 (m, 7 H), 7,01 - 7,06 (t, 1 H), 6,50 - 6,53 (d, 1 H), 3,97 (s, 3 H), 3,86 (s, 3 H), 1,13 (s, 9 H).

Bước 4. Tổng hợp axit 5-hydroxy-3-metoxy-2-naphtoic (**C27**).

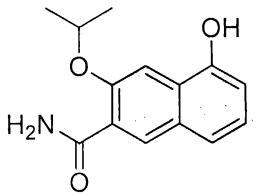
Hợp chất **C26** (1,33kg, 2,8mol) và lithi hydroxit monohydrat (475g, 11,3mol) được bổ sung vào vào hỗn hợp gồm THF (3l), MeOH (500ml) và nước (3l). Hỗn hợp này được khuấy ở khoảng 25 °C qua đêm, sau đó hỗn hợp này được pha loãng với EtOAc (4l) và nước (2l). Pha nước được tách ra và pha EtOAc được chiết bằng nước (2l x 2). Gom các pha nước, chiết bằng EtOAc (2l x 2) và tiếp theo, axit hóa đến khoảng pH = 3 bằng dung dịch HCl đặc. Chất kết tủa được lọc, rửa bằng nước (1l x 3), và làm khô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **C27**. Sản lượng: 533g (86%).

Quy trình này được lặp lại để tạo ra một lượng hợp chất **C27** bổ sung. ^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 12,80 (br. s, 1 H), 10,16 (s, 1 H), 8,12 (s, 1 H), 7,50 (s, 1 H), 7,37 (d, 1 H), 7,15 - 7,24 (m, 1 H), 6,92 (dd, 1 H), 3,90 (s, 3 H).

Bước 5. Tổng hợp 5-hydroxy-3-metoxy-2-naphtamit (**P5**).

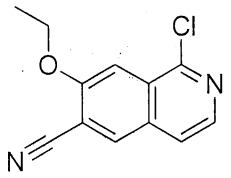
Huyền phù chứa hợp chất **C27** (80g, 360mmol) trong hỗn hợp gồm DMF (15ml) và THF khô (2l) được xử lý bằng oxalyl clorua (64ml) ở khoảng 25 °C. Huyền phù thu được được khuấy trong khoảng 1 giờ, tiếp theo, nó được cô đến khô và cặn được tạo huyền phù trong 2l THF khô và làm mát trong đá. Dung dịch amoni hydroxit đặc (220ml) được bổ sung trong thời gian khoảng từ năm đến mười phút. Tiếp theo, khuấy hỗn hợp thu được ở khoảng 25 °C trong khoảng hai mươi nữa phút. Bổ sung dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa (100ml) và THF được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm. Bổ sung nước (1l) vào và chất kết tủa được lọc, rửa bằng nước, và làm khô trong chân không. Chất rắn thu được được tạo huyền phù trong EtOAc và đun nóng trong điều kiện hồi lưu trong khoảng 2 giờ. Chất rắn được lọc, rửa bằng EtOAc, và làm khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **P5**. Sản lượng: 51g (65%) Bằng cách lặp lại các bước này, điều chế được tổng số 1,0kg **P5**. ^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 10,19 (s, 1 H), 8,21 (s, 1 H), 7,80 - 7,81 (br. s, 1 H), 7,60 - 7,61 (br. s, 1 H), 7,51 (s, 1 H), 7,38 - 7,41 (d, 2 H), 7,19 - 7,20 (t, 1 H), 6,97 - 6,99 (d, 1 H), 3,96 (s, 3 H).

Tổng hợp 5-hydroxy-3-isopropoxy-2-naphtamit (**P6**).



Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với hợp chất **P5**, bằng cách thay 2-propanol cho MeOH trong phản ứng của hợp chất **C25** ở Bước 3, để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **P6**. ^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 9,00 - 10,8 (br. s, 1 H), 8,28 (s, 1 H), 7,69 (s, 1 H), 7,61 (s, 1 H), 7,55 (s, 1 H), 7,35 - 7,37 (d, 1 H), 7,16 - 7,20 (t, 1 H), 6,90 - 6,91 (d, 1 H), 4,80 - 4,86 (m, 1 H), 1,39 - 1,41 (d,1 H).

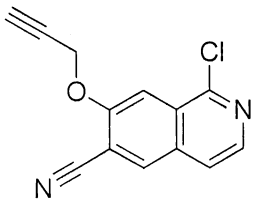
Quy trình điều chế 6: 1-clo-7-etoxyisoquinolin-6-cacbonitril (**P7**)



Bước 1. Tổng hợp 1-clo-7-hydroxyisoquinolin-6-cacbonitril (**C28**). Bổ sung nhôm clorua khan (16,3g, 122mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **P2** (10,0g, 40,6mmol) trong 250ml DCM đồng thời khuấy. Hỗn hợp phản ứng này được đun nóng trong điều kiện hồi lưu trong khoảng 4 giờ. Dịch nổi bề mặt được loại bỏ bằng cách gạn và bổ sung đá vào cặn còn lại trong bình phản ứng, mà nó được đập vỡ bằng tay để tạo ra huyền phù màu vàng nhạt. Chất rắn này được lọc và rửa bằng nước, làm khô, và rửa bằng ete để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **C28**. Sản lượng: 8,1g (97%) ^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 11,95 (s, 1 H), 8,65 (s, 1 H), 8,22 (d, 1 H), 7,84 (d, 1 H), 7,69 (s, 1 H).

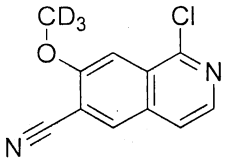
Bước 2. Tổng hợp 1-clo-7-etoxyisoquinolin-6-cacbonitril (**P7**). Bổ sung kali t-butoxit (6,9g, 61,8mmol) ở 0 °C vào dung dịch chứa hợp chất **C28** (9,0g, 44,1mmol) trong 190ml DMF đồng thời khuấy. Sau khoảng 15 phút, iodoetan (8,8ml, 110mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp hỗn hợp phản ứng này được để cho ấm đến khoảng 25 °C và khuấy trong khoảng 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng với nước và chất kết tủa thu được được lọc và làm khô. Tiếp theo, nghiền chất kết tủa với hỗn hợp gồm MeOH và dietyl ete (9/1, theo thể tích) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **P7**. Sản lượng:7,6g (83%) ^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8,72 (s, 1 H), 8,31 (d, 1 H), 7,90 (d, 1 H), 7,62 (s, 1 H), 7,62 (s, 1 H), 4,37 (q, 2 H), 1,47 (t, 3 H).

Tổng hợp 1-clo-7-(prop-2-yn-1-yloxy)isoquinolin-6-cacbonitril (**P8**).



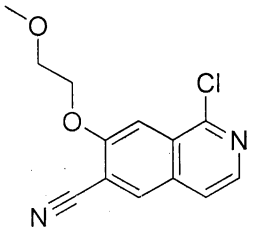
Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với hợp chất **P7**, bằng cách thay 3-bromoprop-1-yn cho iodoetan trong phản ứng của hợp chất **C28** ở Bước 2, để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **P8**. ^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8,78 (s, 1 H), 8,34 (d, 1 H), 7,93 (d, 1 H), 7,84 (s, 1 H), 5,25 (s, 2 H), 3,79 (s, 1 H).

Tổng hợp 1-clo-7-metoxy-d_3-isoquinolin-6-cacbonitril (**P9**).



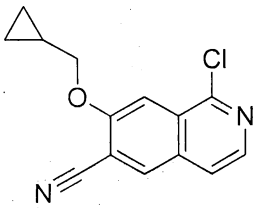
Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với hợp chất **P7**, bằng cách thay metyl-d_3 4-metylbenzensulfonat cho iodoetan trong phản ứng của hợp chất **C28** ở Bước 2, để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **P9**. ^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6): δ 8,73 (s, 1 H), 8,31 (d, 1 H), 7,91 (d, 1 H), 7,63 (s, 1 H).

Tổng hợp 1-clo-7-(2-metoxyetoxy)isoquinolin-6-cacbonitril (**P10**).



Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với hợp chất **P7**, bằng cách thay 1-bromo-2-metoxyetan cho iodoetan trong phản ứng của hợp chất **C28** ở Bước 2, để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **P10**. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,28 (d, 1 H), 8,16 (s, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,56 (d, 1 H), 4,40 (t, 2 H), 3,90 (t, 2 H), 3,51 (s, 3 H).

Quy trình điều chế 7; 1-clo-7-(xyclopropylmetoxy)isoquinolin-6-cacbonitril (**P11**)

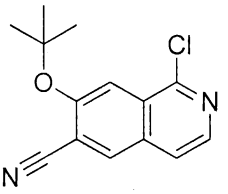


Bước 1. Tổng hợp 1-clo-7-(xyclopropylmetoxy)isoquinolin-6-cacbonitril (**P11**).

Dung dịch chứa triphenylphosphin (0,78g, 3,0mmol) trong THF (8ml) được xử lý bằng diisopropylazodicarboxylat (0,61g, 3mmol). Sau khoảng 5 phút, xyclopropylmetanol (0,29g, 4,0mmol) được bổ sung vào, tiếp theo là hợp chất **C28** (0,41g, 2,0mmol). Hỗn hợp này được đun nóng trong khoảng 1,5 giờ, tiếp theo, làm mát và cô. Cặn được nghiền với MeOH và lọc để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này

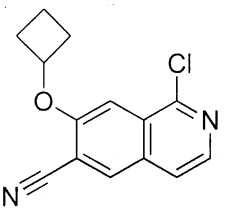
P11. ^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8,75 (s, 1 H), 8,31 (d, 1 H), 7,91 (d, 1 H), 7,64 (s, 1 H), 4,20 (d, 1 H), 1,35 (m, 1 H), 0,65 (d, 2 H), 0,46 (d, 2 H).

Tổng hợp 1-clo-7-tert-butoxyisoquinolin-6-cacbonitril (**P12**).



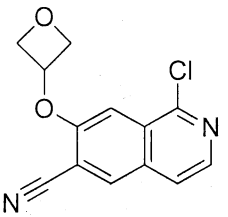
Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với hợp chất **P11**, bằng cách thay 2-metyl-2-propanol cho xyclopropylmetanol trong phản ứng của hợp chất **C28** ở Bước 1, để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **P12**. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,29 (d, 1 H), 8,17 (s, 1 H), 7,97 (s, 1 H), 7,58 (d, 1 H), 1,63 (s, 9 H)

Tổng hợp 1-clo-7-xyclobutoxyisoquinolin-6-cacbonitril (**P13**).



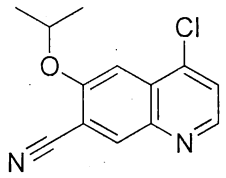
Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với hợp chất **P11**, bằng cách thay xyclobutanol cho xyclopropylmetanol trong phản ứng của hợp chất **C28** ở Bước 1, để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **P13**. ^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8,75 (s, 1 H), 8,31 (d, 1 H), 7,91 (d, 1 H), 7,50 (s, 1 H), 5,10 (quin, 1 H), 2,60 – 2,56 (m, 2 H), 2,26 – 2,18 (m, 2 H), 1,93 – 1,83 (m, 1 H), 1,83 – 1,73 (m, 1 H).

Tổng hợp 1-clo-7-(oxetan-3-yloxy)isoquinolin-6-cacbonitril (**P14**).



Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với hợp chất **P11**, bằng cách thay oxetan-3-ol cho xyclopropylmetanol trong phản ứng của hợp chất **C28** ở Bước 1, để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **P14**. ^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ8,81 (s, 1 H), 8,35 (d, 1 H), 7,94 (d, 1 H), 7,27 (s, 1 H), 5,63 - 5,81 (m, 1 H), 5,06 (t, 1 H), 4,69 (m, 2 H).

Quy trình điều chế 8: 4-clo-6-isopropoxyquinolin-7-cacbonitril (**P15**)



Bước 1. Tổng hợp 4-clo-6-isopropoxyquinolin-7-cacbonitril (**P15**)

Bổ sung nhỏ giọt phospho oxyclorua (28,2ml, 303mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **P4** (20g, 75,8mmol), pyridin (91ml, 1,13mol) và imidazol (10,3g, 151,5mmol) trong DCM (300ml) đồng thời khuấy. Hỗn hợp này được khuấy ở khoảng 25 °C trong khoảng 30 phút. Tiếp theo, làm mát hỗn hợp phản ứng này trong nước đá và phản ứng được làm dừng bằng nước lạnh (100ml), bổ sung từ từ đủ để duy trì nhiệt độ đến dưới khoảng 5 °C. Tiếp tục khuấy trong khoảng 20 phút nữa đồng thời làm mát. Tiếp theo, rót hỗn hợp này vào dung dịch HCl 1M (500ml) và tách. Pha nước được chiết bằng DCM. Gom dịch chiết DCM, rửa bằng dung dịch HCl 1M, nước, dung dịch Na_2CO_3, nước muối, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **P15**. Sản lượng:12g (64%) ^{1}H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,70 (d, 1 H), 8,41 (s, 1 H), 7,54 (d, 1 H), 7,52 (s, 1 H), 4,85 (quin, 1 H), 1,50 (d, 6 H).

Quy trình điều chế 9: 4-clo-6-metoxyquinolin-7-cacbonitril (**P16**)

Bước 1. Tổng hợp 4-clo-6-hydroxyquinolin-7-cacbonitril (**C29**)

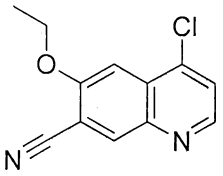
Bổ sung nhôm clorua khan (20,6g, 155mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **P15** (12,0g, 48,6mmol) trong 180ml DCM đồng thời khuấy. Hỗn hợp phản ứng này được đun nóng trong điều kiện hồi lưu qua đêm. Dung môi được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm, và cặn được khuấy với dung dịch HCl 0,1M (400ml) ở 25 °C trong 2 giờ. Chất rắn còn lại được lọc, rửa bằng nước, MeOH, và làm khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **C29**. Sản lượng: 9,6g (96%) ^{1}H NMR: (400 MHz, dmso-d_6) δ 11,82 (s, 1 H), 8,74 (d, 1 H); 8,56 (s, 1 H), 7,81 (d, 1 H), 7,60 (s, 1 H).

Bước 2. Tổng hợp 4-clo-6-metoxyquinolin-7-cacbonitril (**P16**)

Bổ sung kali t-butoxit (6,8g, 61mmol) ở 0 °C vào dung dịch chứa hợp chất **C29** (9,6g, 46,9mmol) trong DMF (190ml) đồng thời khuấy. Sau khoảng 15 phút,

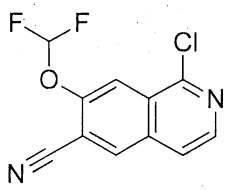
iodometan (7,3ml, 117mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp hỗn hợp phản ứng này được để cho ấm đến khoảng 25 °C và khuấy trong khoảng 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng với nước và chất kết tủa thu được được lọc và làm khô. Chất rắn này được rửa bằng nước, hexan, và làm khô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này**P15**. Sản lượng:8,1g (79%) ^{1}H NMR: (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,73 (d, 1 H), 8,41 (s, 1 H), 7,56 (d, 1 H); 7,52 (s, 1 H), 4,09 (s, 3 H).

Tổng hợp 4-clo-6-etoxyquinolin-7-cacbonitril (**P17**).



Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với hợp chất **P16**, bằng cách thay iodoetan cho iodometan trong phản ứng của hợp chất **C30** ở Bước 3, để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **P17**. ^{1}H NMR: (400 MHz, dmso-d_6) δ 8,72 (s, 1 H), 8,31 (d, 1 H), 7,89 (d, 1 H), 7,62 (s, 1 H), 4,38 (q, 2 H), 1,46 (t, 3 H).

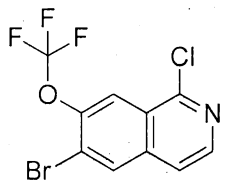
Quy trình điều chế 10: 1-clo-7-(diflometoxy)isoquinolin-6-cacbonitril (**P18**)



Bước 1. Tổng hợp 1-clo-7-(diflometoxy)isoquinolin-6-cacbonitril (**P18**).

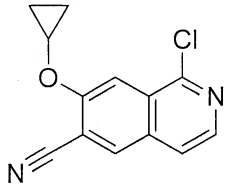
Dung dịch chứa hợp chất **C27** (164mg, 0,8mmol) trong DMF (2ml) được xử lý bằng natri difloaxetat (95mg, 0,8mmol) và xeri cacbonat (285mg, 0,9mmol). Hỗn hợp này được đun nóng ở khoảng 60 °C trong khoảng 1 giờ. Hỗn hợp này được pha loãng với 25ml nước và 25ml EtOAc, và EtOAc được tách ra, rửa bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **P18**. Sản lượng 133mg (65%). ^{1}H NMR: (400 MHz, dmso-d_6) δ 8,93 (s, 1 H), 8,48 (d, 1 H), 8,07 (d, 1 H), 8,02 (dd, 1 H), 7,70 (t, 1 H).

Quy trình điều chế 11: 6-bromo-1-clo-7-(triflometoxy)isoquinolin (**P19**)



Bước 1. Tổng hợp 6-bromo-1-clo-7-(triflometoxy)isoquinolin (**P19**). Huyền phù chứa 6-bromo-7-(triflometoxy)isoquinolin-1(2H)-on (CAS 1445564-99-7, 410mg, 1,3mmol) trong 6ml $POCl_3$ được đun nóng trong điều kiện hồi lưu trong khoảng 40 phút. Hỗn hợp này được làm mát trong đá và tiếp theo, rót vào hỗn hợp nước đá đồng thời khuấy mạnh. Sau khi đá tan hết, hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc (100ml). EtOAc được tách ra và khuấy với dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa (100ml) cho đến khi không còn tạo ra bọt. EtOAc được tách ra, rửa bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký silica để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **P19**. Sản lượng 130mg (31%) ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,36 (d, 1 H), 8,24 (d, 1 H), 8,22 (s, 1 H), 7,56 (d, 1 H).

Quy trình điều chế 12: 1-Clo-7-xyclopropoxyisoquinolin-6-cacbonitril (**P21**)



Bước 1. Tổng hợp 1-clo-7-(2-cloetoxy)isoquinolin-6-cacbonitril (**C166**).

Hỗn hợp gồm hợp chất **C28** (2,4g, 11,8mmol), 2-cloetanol-1-(4-metylbenzensulfonat) (CAS 80-41-1, 5,5g, 23,5mmol), Triton-405 (6,63g, 11,8mmol) và xeri cacbonat (4,58g, 14,1mmol) trong 96ml THF được đun nóng trong khoảng 8 giờ ở khoảng 65 °C. Hỗn hợp này được pha loãng với nước và chiết bằng EtOAc. Gom dịch chiết EtOAc, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng cách sắc ký để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **C166**. Sản lượng: 2,0g (64%). LCMS: $MH^+ = 267,0$.

Bước 2. Tổng hợp 1-clo-7-(vinyloxy)isoquinolin-6-cacbonitril (**C167**).

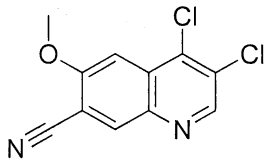
Dung dịch chứa hợp chất **C166** (1,4g, 5,3mmol) trong THF (50ml) được xử lý bằng dung dịch chứa kali t-butoxit (1,2g, 10,6mmol) trong 15ml THF ở khoảng -20 °C, sau đó hỗn hợp này được làm ấm đến khoảng 25 °C và khuấy trong khoảng 1 giờ. Bổ sung dung dịch nước NH_4Cl bão hòa vào và hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc.

Gom dịch chiết EtOAc, rửa bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng cách sắc ký để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **C167**. Sản lượng: 1,1g (90%). LCMS: MH^+ = 230,9.

Bước 3. Tổng hợp 1-Clo-7-xyclopropoxyisoquinolin-6-cacbonitril (**P21**).

Dung dịch chứa hợp chất **C167** (220mg, 0,9mmol) trong 50ml DCM được xử lý lần lượt ở khoảng 0 °C bằng ete diazometan (150ml), tiếp theo là paladi(II) axetat (25mg). Hỗn hợp này được khuấy qua đêm ở khoảng 25 °C, tiếp theo, hỗn hợp này được lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng cách sắc ký để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này**P21**. Sản lượng: 30mg (13%). ^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8,22 - 8,21 (d, 1 H), 8,09 (s, 1 H), 7,98 (s, 1 H), 7,51 - 7,50 (d, 1 H), 3,99 - 3,95 (m, 1 H), 0,97 -0,88 (m, 4 H).

Quy trình điều chế 13: 3,4-diclo-6-metoxyquinolin-7-cacbonitril (**P22**)



Bước 1. Tổng hợp 3-clo-7-iodo-6-metoxyquinolin-4(1H)-on (**C168**).

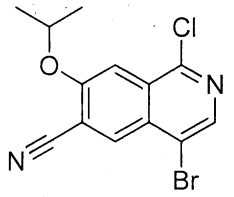
Dung dịch chứa 7-iodo-6-metoxyquinolin-4(1H)-on (CAS 1300031-68-8, 2,0g, 6,6mmol) và N-closucxinimit (976mg, 7,3mmol) trong AcOH (20ml) được đun nóng ở khoảng 35 °C trong khoảng 18 giờ. Nó được lọc và chất kết tủa được làm khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **C168**. Sản lượng: 1,4g (63%). ^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 12,25 (br. s, 1 H), 8,35 (s, 1 H), 8,11 (s, 1 H), 7,47 (s, 1 H), 3,91 (s, 3 H).

Bước 2. Tổng hợp 3,4-diclo-6-metoxyquinolin-7-cacbonitril (**P22**).

Hỗn hợp gồm hợp chất **C168** (2,6g, 7,7mmol) và đồng(I) xyanua (1,31g, 15,5mmol) trong pyridin (26ml) được đun nóng ở khoảng 120 °C trong khoảng 16 giờ. Hỗn hợp này được làm mát xuống khoảng 25 °C, lọc, và dịch lọc được cô. Cặn được tạo huyền phù trong toluen và cô, tiếp theo, xử lý bằng $POCl_3$ (15ml, 160mmol) và trietylamin hydroclorua (1,47g, 10,7mmol). Hỗn hợp này được đun nóng ở nhiệt độ hồi lưu trong khoảng 3 giờ, tiếp theo, làm mát đến khoảng 25 °C và cô. Cặn được khuấy với dung dịch nước $NaHCO_3$. Chất kết tủa thu được được lọc, rửa bằng n-hexan, và làm khô trong chân không. Chất rắn khô thu được được tạo huyền phù trong MeOH/DCM với tỷ lệ 9/1 và $NaHCO_3$ rắn được bổ sung vào. Hỗn hợp này được

khuấy trong khoảng 5 giờ, lọc và dịch lọc được cô. Cặn được nghiền với dietyl ete và làm khô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **P22**. Sản lượng: 1,5g (56%). ^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8,98 (s, 1 H), 8,71 (s, 1 H), 7,60 (s, 1 H), 4,11 (s, 3 H).

Quy trình điều chế 14: 4-bromo-1-clo-7-isopropoxyisoquinolin-6-cacbonitril (**P23**)



Bước 1. Tổng hợp 7-isopropoxy-1-oxo-1,2-dihydroisoquinolin-6-cacbonitril (**C169**).

Dung dịch chứa hợp chất **P2** (10,0g, 40mmol) và hydro clorua trong 1,4-dioxan (4M, 100ml) trong nước (100ml) được đun nóng trong ống bịt kín ở khoảng 120 °C trong khoảng 18 giờ. Hỗn hợp này được làm mát xuống khoảng 25 °C và pha loãng bằng nước. Chất kết tủa được lọc, rửa bằng nước, và làm khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **C169**. Sản lượng: 7,5g (81%). ^{1}H NMR (300 MHz, dmso-d_6) δ 11,5 (br. s, 1 H), 8,21 (s, 1 H), 7,77 (s, 1 H), 7,12 - 7,16 (t, 1 H), 6,53 - 6,56 (d, 1 H), 4,85 - 4,93 (m, 1 H), 1,35 - 1,37 (d, 6 H).

Bước 2. Tổng hợp 4-bromo-7-isopropoxy-1-oxo-1,2-dihydroisoquinolin-6-cacbonitril (**C170**).

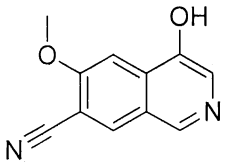
Bổ sung nhỏ giọt dung dịch chứa N-bromosucxinimit (14g, 78mmol) trong axetonitril (150ml) vào huyền phù chứa hợp chất **C169** (15g, 65mmol) trong axetonitril (1,38l) ở khoảng 25 °C và khuấy trong khoảng 24 giờ để tạo ra huyền phù màu vàng. Hỗn hợp phản ứng này được cô đến khi còn lại một nửa thể tích. Chất kết tủa được lọc, rửa bằng dietyl ete và làm khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **C170**.Sản lượng: 13,0g (65%). ^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 11,8 (**br**. s, 1 H), 8,08 (s, 1 H), 7,84 (s, 1 H), 7,52 - 7,53 (d, 1 H), 4,92 - 4,98 (m, 1 H), 1,36 - 1,38 (d, 6 H).

Bước 3. Tổng hợp 4-bromo-1-clo-7-isopropoxyisoquinolin-6-cacbonitril (**P23**).

Huyền phù chứa hợp chất **C170** (10,0g, 32mmol) trong $POCl_3$ (120ml) được đun nóng ở nhiệt độ hồi lưu trong khoảng 1,5 giờ. Hỗn hợp này được cô và cặn được hòa tan trong DCM. Dịch chiết DCM được rửa bằng K_2CO_3, nước muối, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng cách sắc ký để tạo ra hợp chất nêu ở đề

mục này **P23**. Sản lượng: 9g (85%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,49 (s, 1 H), 8,42 (s, 1 H), 7,65 (s, 1 H), 4,87 - 4,93 (m, 1 H), 1,52 - 1,53 (d, 6 H).

Quy trình điều chế 15: 4-hydroxy-6-metoxyisoquinolin-7-cacbonitril (**P24**)



Bước 1. Tổng hợp etyl 2-((3-bromo-4-metoxybenzyl)amino)axetat (**C173**).

Bổ sung natri triaxetoxybohydrua (53,1g, 252mmol) ở khoảng 0 °C vào dung dịch chứa glyxin etyl este hydroclorua (17g, 126mmol) và Et_3N (25,2g, 252mmol) trong DCM (100ml) và MeOH (100ml). Hỗn hợp này được khuấy trong khoảng 30 phút trước khi 3-bromo-4-metoxybenzaldehyt (26,8g, 126mmol) được bổ sung vào, tiếp theo, hỗn hợp này được để cho ấm đến khoảng 25 °C trong khoảng 18 giờ. Nước (200ml) và dung dịch nước NH_4Cl bão hòa (100ml) được bổ sung vào và hỗn hợp này được chiết bằng DCM. Gom dịch chiết DCM, rửa bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng cách sắc ký để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **C173**. Sản lượng: 15g (45%). ^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 7,52 (d, 1 H), 7,26 (dd, 1 H), 7,05 (d, 1 H), 4,08 (q, 2 H), 3,82 (s, 3 H), 3,64 (s, 2 H), 3,27 (s, 2 H), 2,67 (br. s., 1 H), 1,19 (t, 3 H).

Bước 2. Tổng hợp etyl 2-(N-(3-bromo-4-metoxybenzyl)-4-metylphenylsulfonamido)axetat (**C174**).

Bổ sung tosyl clorua (11,4g, 60mmol) ở 0 °C vào dung dịch chứa hợp chất **C173** (18g, 60mmol) và pyridin (24g, 298mmol) trong THF (400ml). Hỗn hợp này được khuấy trong khoảng 16 giờ ở khoảng 25 °C, tiếp theo, axit hóa đến khoảng pH 3 bằng dung dịch HCl đặc và chiết bằng DCM (3 x 300ml). Gom dịch chiết DCM, rửa bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng cách sắc ký để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **C174**. Sản lượng: 17g (63%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,68 (d, 2 H), 7,26 (d, 2 H), 7,19 (s, 1 H), 7,11 (dd, 1 H), 6,76 (d, 1 H), 4,33 (s, 2 H), 3,94 (q, 2 H), 3,83 (s, 2 H), 3,81(s, 3 H), 2,37 (s, 3 H), 1,08 (t, 3 H).

Bước 3. Tổng hợp axit 2-(N-(3-bromo-4-metoxybenzyl)-4-metylphenylsulfonamido)axetic (**C175**).

Bổ sung dung dịch chứa lithi hydroxit (1,7g, 74mmol) trong nước (100ml) ở khoảng 25 °C vào dung dịch chứa hợp chất **C174** (17g, 37mmol) trong THF (100ml) và MeOH (100ml). Hỗn hợp này được khuấy trong khoảng 4 giờ, tiếp theo, hỗn hợp này được cô một phần để loại bỏ THF và MeOH. Dung dịch còn lại được axit hóa đến khoảng pH 3 bằng dung dịch HCl đặc và chiết bằng DCM (3 x 100ml). Gom dịch chiết DCM, rửa bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **C175**. Sản lượng: 15g (94%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,75 (d, 2 H), 7,33 (d, 2 H), 7,27 (s, 1 H), 7,17 (d, 1 H), 6,83 (d, 1 H), 4,38 (s, 2 H), 3,93 (s, 2 H), 3,88 (s, 3 H), 2,43 (s, 3 H).

Bước 4. Tổng hợp 7-bromo-6-metoxy-2-tosyl-2,3-dihydroisoquinolin-4(1H)-on (**C176**).

Bổ sung 2 giọt DMF, tiếp theo là oxalyl clorua (6,3g, 50mmol) ở khoảng 25 °C vào dung dịch chứa hợp chất **C1175** (4,27g, 10mmol) trong DCM (120ml). Sau khoảng 2 giờ, hỗn hợp này được làm bay hơi. Cặn được hòa tan trong DCM (100ml) và làm mát đến khoảng -78 °C. Bổ sung từng phần nhôm clorua khan (3,32g, 25mmol) vào. Hỗn hợp này được khuấy trong khoảng 40 phút ở khoảng -78 °C, tiếp theo, khuấy trong khoảng 2 giờ ở khoảng 0 °C. Nước được bổ sung vào, và DCM được tách ra, rửa bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô. Cặn được nghiền với hỗn hợp gồm MeOH (7,5ml) và EtOAc (7,5ml). Chất kết tủa được gom bằng cách lọc và làm khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **C176**. Sản lượng: 1,9g (46%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,63 (d, 2 H), 7,47 (s, 1 H), 7,31 (s, 1 H), 7,27 (d, 2 H), 4,43 (s, 2 H), 3,99 (s, 2 H), 3,89 (s, 3 H), 2,39 (s, 3 H).

Bước 5. Tổng hợp 7-bromo-6-metoxyisoquinolin-4-ol (**C177**).

Hỗn hợp gồm hợp chất **C176** (1,9g, 4,6mmol) và $NaHCO_3$ (1,54g, 18,5mmol) trong EtOH (50ml) được đun nóng ở nhiệt độ hồi lưu trong khoảng 2 giờ, tiếp theo, làm mát đến khoảng 25 °C và cô. Cặn được xử lý bằng EtOAc và nước. EtOAc được tách ra và pha nước được chiết bằng bổ sung EtOAc. Gom dịch chiết EtOAc, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng cách sắc ký để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **C177**. Sản lượng: 300mg (26%). ^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 10,50 (br. s., 1 H), 8,67 (s, 1 H), 8,39 (s, 1 H), 8,03 (s, 1 H), 7,47 (s, 1 H), 4,01 (s, 3 H).

Bước 6. Tổng hợp 4-hydroxy-6-metoxyisoquinolin-7-cacbonitril (**P24**).

Hỗn hợp gồm hợp chất **C177** (100mg, 0,39mmol), kẽm xyanua (231mg, 2mmol) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi (0) (45mg, 0,04mmol) trong 5ml DMF được khuấy trong khoảng 10 phút ở khoảng 25 °C, tiếp theo, đun nóng ở khoảng 140 °C trong khoảng 6 giờ. Hỗn hợp này được làm mát, cô, cặn được xử lý bằng nước, và chiết bằng EtOAc. Dịch chiết EtOAc được rửa bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng cách sắc ký để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **P24**. Sản lượng: 65mg (82%).

^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 10,74 (s, 1 H), 8,78 (s, 1 H), 8,71 (s, 1 H), 8,13 (s, 1 H), 7,53 (s, 1 H), 4,06 (s, 3 H).

Quy trình điều chế 16: 8-flo-5-hydroxy-3-metoxy-2-naphtamit (**P25**)

Bước 1. Tổng hợp metyl 5-hydroxy-3-metoxy-2-naphtoat (**C178**)

Dung dịch chứa hợp chất **C26** (40g, 85mmol) trong THF (150ml) được xử lý bằng tetra-n-butylamoni florua (31g, 119mmol) và khuấy trong 30 phút ở 25 °C. Hỗn hợp phản ứng này được trung hòa bằng AcOH trước khi được pha loãng bằng nước và EtOAc. Dịch chiết EtOAc, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng cách sắc ký để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **C178**. Sản lượng: 16,50g (89%). ^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 10,19 (s, 1 H), 8,21 (s, 1 H), 7,53 (s, 1 H), 7,39 - 7,42 (d, 1 H), 7,19 - 7,22 (t, 1 H), 6,96 (d, 1 H), 3,92 (s, 3 H), 3,85 (s, 3 H).

Bước 2. Tổng hợp metyl 8-flo-5-hydroxy-3-metoxy-2-naphtoat (**C179**)

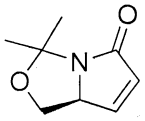
Bổ sung từ từ dung dịch chứa SelectFluor (3,18g, 8,6mmol) trong DMF (10ml) vào dung dịch chứa hợp chất **C178** (2,00g, 8,6mmol) trong DMF (20ml) ở khoảng 0 °C. Sau khi khuấy qua đêm, hỗn hợp này được pha loãng với nước muối và chiết bằng EtOAc. Gom dịch chiết EtOAc, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng cách sắc ký để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **C179**. Sản lượng: 90mg (4%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,49 (s, 1 H), 7,52 (d, 1 H), 6,86 (dd, 1 H), 6,77 (dd, 1 H), 3,98 (s, 3 H), 4,02 (s, 3 H). ^{19}F NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ -130,68.

Bước 3. Tổng hợp 8-flo-5-hydroxy-3-metoxy-2-naphtamit (**P25**)

Dung dịch chứa hợp chất **C179** (90mg, 0,36mmol) trong THF (4ml) và nước (2,5ml) được xử lý bằng lithi hydroxit (88mg, 3,6mmol) ở khoảng 20 °C. Sau khi khuấy qua đêm, hỗn hợp này được axit hóa bằng dung dịch HCl 1M và cô đến khô. Cặn được khuấy trong DCM (5ml) và xử lý bằng dung dịch oxalyl clorua (2M,

0,27mL) cùng với một lượng chất xúc tác DMF. Sau khoảng 1 giờ ở khoảng 20 °C, hỗn hợp này được lọc và cô đến khô. Cặn được hấp thụ trong THF (2mL) và xử lý bằng dung dịch amoniac trong dioxan (0,5M, 1ml) ở khoảng 20 °C. Sau khoảng 1 giờ, hỗn hợp này được lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng cách sắc ký để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **P25**. Sản lượng 27mg (32%). ^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 10,17 (br. s., 1 H), 8,32 (s, 1 H), 7,81 (br. s., 1 H), 7,66 (br. s., 1 H), 7,53 (s, 1 H), 7,00 (dd, 1 H), 6,82 (dd, 1 H), 3,98 (s, 3 H). ^{19}F NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ -134,39.

Quy trình điều chế 17: (S)-3,3-dimetyl-1,7a-dihydropyrolo[1,2-c]oxazol-5(3H)-on (**P20**)



Bước 1. Tổng hợp (S)-3,3-dimetyl-5-(trimetylsilyloxy)-1,3,7,7a-tetrahydropyrolo[1,2-c]oxazol (**C30**)

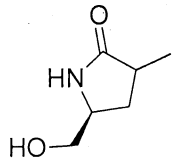
Dung dịch chứa diisopropylamin (147ml, 1,05mol) trong THF khô (875ml) được làm mát xuống khoảng -25 °C và xử lý bằng n-butyllithi (2,5M trong hexan, 387ml, 970mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở khoảng -20 °C trong khoảng 30 phút, tiếp theo, làm mát đến khoảng -70 °C. Dung dịch chứa (S)-3,3-dimetyltetrahydropyrolo[1,2-c]oxazol-5(1H)-on (CAS 99208-71-6, 125g, 806mmol) trong THF (163ml) được bổ sung vào, đồng thời giữ nhiệt độ dưới khoảng -60 °C. Sau khi bổ sung xong, hỗn hợp này được khuấy trong khoảng 5 phút nữa trước khi bổ sung TMSCl (132ml, 1,05mol) vào ở -60 °C. Tiếp theo, để hỗn hợp này ấm đến khoảng -10 °C trước khi được cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được khuấy với hexan khô (1l) và cô, tiếp theo, khuấy tiếp với hexan khô (1l) và cô. Cặn được khuấy với hexan khô (1l), lọc, và cô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **C30** mà được dùng cho Bước 2 mà không cần tinh chế thêm. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,16 (m, 1 H), 4,00 (dd, 1 H), 3,75 (dd, 1 H), 3,56 (dd, 1 H), 2,54 (m, 1 H), 2,31 (dd, 1 H), 1,49 (s, 3 H), 1,36 (s, 3 H), 0,24 (s, 9 H).

Bước 2. Tổng hợp (S)-3,3-dimetyl-1,7a-dihydropyrolo[1,2-c]oxazol-5(3H)-on (**P20**)

Hợp chất thô **C30** từ Bước 1 được hòa tan trong THF (915ml) và xử lý bằng alyl metyl cacbonat (104ml, 911mmol) và paladi(II) axetat (9,0g, 40mmol). Hỗn hợp

này được đun nóng đến khoảng 65 C cho đến khi không còn khí thoát ra, và tiếp theo, đun nóng trong khoảng 1 giờ nữa sau khi không còn khí thoát ra. Tiếp theo, làm mát hỗn hợp này đến khoảng 25 °C và cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **P20**. Sản lượng: 90g (73%) ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,07 (dd, 1 H) 6,09 (dd, 1 H) 4,60 - 4,71 (m, 1 H) 4,13 (dd, 1 H) 3,33 (dd, 1 H) 1,67 (s, 3 H) 1,56 (s, 3 H).

Quy trình điều chế 18: (5S)-5-(hydroxymetyl)-3-metylpyrolidin-2-on (**L1**)



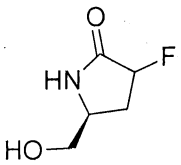
Bước 1. Tổng hợp (7aS)-3,3,6-trimetyltetrahydropyrolo[1,2-c]oxazol-5(3H)-on (**C31**).

Bổ sung LDA (2M, 12,1ml, 20mmol) ở khoảng -78 °C vào dung dịch chứa (S)-3,3-dimetyltetra-hydropyrolo[1,2-c]oxazol-5(1H)-on (CAS 99208-71-6, 3,0g, 19mmol) trong 50ml THF. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong khoảng 30 phút, tiếp theo, iodometan (3,03g, 21mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được giữ trong khoảng 10 phút ở khoảng -78 °C, tiếp theo, để cho ấm đến khoảng 25 °C trong khoảng 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng cách bổ sung vào EtOAc (10ml) và nước (10ml). EtOAc được tách ra và pha nước được chiết bằng một lượng EtOAc bổ sung (50ml x 2). Gom dịch chiết EtOAc, rửa bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **C31**. Sản lượng 3,1g (92%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,11 (m, 2 H), 3,42 (m, 1 H), 2,87 (dt, 1 H), 2,38 (m, 1 H), 1,65 (s, 3 H), 1,46 (s, 3 H), 1,36 (m, 2 H), 1,20 (s, 1,5 H), 1,19 (s, 1,5 H).

Bước 2 Tổng hợp (5S)-5-(hydroxymetyl)-3-metylpyrolidin-2-on (**L1**).

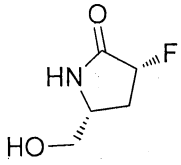
Dung dịch chứa hợp chất **C31** (58mg, 0,34mmol) trong MeOH (1,1ml) được xử lý bằng axit 4-toluensulfonic (1,4mg, 7μmol). Hỗn hợp thu được được khuấy ở 60 °C trong khoảng 4 giờ. Hỗn hợp này được cô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **L1**. Sản lượng 38mg (86%) ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,70 - 3,83 (m, 2 H), 3,39 - 3,49 (m, 1 H), 2,51 - 2,64 (m, 1 H), 2,30 - 2,42 (m, 1 H), 1,34 - 1,46 (m, 1 H), 1,23 (s, 1,5 H), 1,21 (s, 1,5 H).

Tổng hợp (5S)-3-flo-5-(hydroxymetyl)pyrolidin-2-on (**L2**).



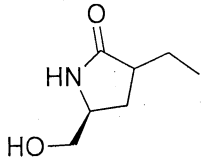
Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với hợp chất **L1**, bằng cách thay NFSI cho iodometan ở Bước 1. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 5,24 - 5,11 (m, 1 H), 3,83 - 3,32 (m, 3 H), 2,68 - 1,88 (m, 2 H).

Tổng hợp (3R,5R)-3-flo-5-(hydroxymetyl)pyrolidin-2-on(**L3**)



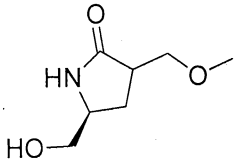
Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với hợp chất **L1**, bằng cách thay (R)-3,3-dimetyltetra-hydropyrolo[1,2-c]oxazol-5(1H)-on (CAS 103630-36-0, Chemical Communications, **2011**, 47, 10037 – 10039) cho (S)-3,3-dimetyltetra-hydropyrolo[1,2-c]oxazol-5(1H)-on (CAS 99208-71-6), và NFSI cho iodometan, ở Bước 1, tiếp theo là tách các sản phẩm đồng phân không đối quang. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,96 - 5,16 (m, 1 H), 3,64 - 3,72 (m, 2 H), 3,41 - 3,49 (m, 1 H), 2,53 - 2,63 (m, 1 H), 1,85 - 2,02 (m, 1 H).

Tổng hợp (5S)-3-etyl-5-(hydroxymetyl)pyrolidin-2-on (**L4**).



Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với hợp chất **L1**, bằng cách thay bromoetan cho iodometan ở Bước 1. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,03 - 4,17 (m, 2 H), 3,37 - 3,47 (m, 1 H), 2,69 - 2,83 (m, 1 H), 2,51 - 2,65 (m, 1 H), 2,37 (s, 1 H), 1,86 - 1,96 (m, 1 H), 1,33 - 1,44 (m, 1 H), 1,02 (t, 1 H), 0,95 (t, 3 H).

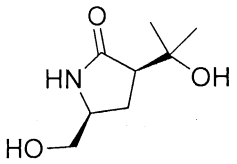
Tổng hợp (5S)-5-(hydroxymetyl)-3-(metoxymetyl)pyrolidin-2-on (**L5**).



Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với hợp chất **L1**, bằng cách thay clo(metoxy)metan cho iodometan ở Bước 1. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,63 -

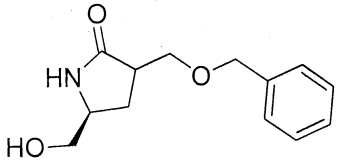
3,84 (m, 2 H), 3,46 - 3,63 (m, 2 H), 3,38 (s, 3 H), 2,64 - 2,75 (m, 1 H), 2,17 - 2,39 (m, 2 H), 1,75 - 2,05 (m, 1 H).

Tổng hợp (3R,5S)-5-(hydroxymetyl)-3-(2-hydroxypropan-2-yl)pyrolidin-2-on (**L11**).



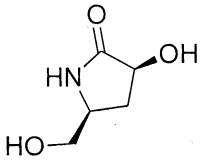
Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với hợp chất **L1**, bằng cách thay axeton cho iodometan ở Bước 1. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,27 - 6,42 (m, 1 H), 3,62 - 3,77 (m, 2 H), 3,50 - 3,59 (m, 1 H), 2,59 - 2,72 (m, 1 H), 1,92 - 2,04 (m, 2 H), 1,23 (s, 6 H).

Tổng hợp (5S)-3-((benzyloxy)metyl)-5-(hydroxymetyl)pyrolidin-2-on (**L12**).



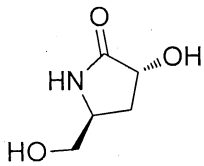
Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với hợp chất **L1**, bằng cách thay CAS 3587-60-8 ("benzyloxymetyl clorua") cho iodometan ở Bước 1. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,27 - 7,41 (m, 5 H), 6,58 (br. s., 1 H), 4,46 - 4,63 (m, 2 H), 3,61 - 3,85 (m, 4 H), 3,41 - 3,53 (m, 1 H), 2,66 - 2,80 (m, 1 H), 2,30 (m, 1 H), 1,98 (s, 1 H).

Tổng hợp (3S,5S)-3-hydroxy-5-(hydroxymetyl)pyrolidin-2-on (**L13**).



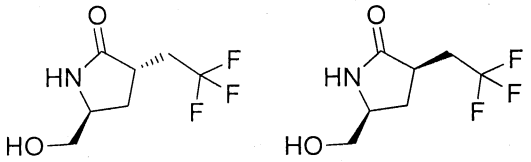
Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với hợp chất **L1**, bằng cách thay CAS 104372-31-8 cho iodometan ở Bước 1. ^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 4,41 (dd, 1 H), 4,07 (dd, 1 H), 3,82 - 3,93 (m, 1 H), 3,34 - 3,42 (m, 1 H), 2,41 - 2,49 (m, 1 H), 1,45 - 1,53 (m, 1 H).

Tổng hợp (3R,5S)-3-hydroxy-5-(hydroxymetyl)pyrolidin-2-on (**L14**).



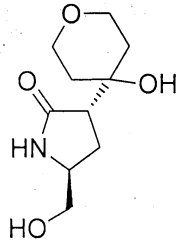
Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với hợp chất **L1**, bằng cách thay CAS 127184-05-8 cho iodometan ở Bước 1. ^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 5,79 (d, 1 H), 4,22 - 4,32 (m, 1 H), 4,16 (td, 1 H), 4,01 (dd, 1 H), 3,32 - 3,36 (m, 1 H), 3,17 (d, 1 H), 1,84 - 1,95 (m, 2 H).

Tổng hợp (3S,5S)-5-(hydroxymetyl)-3-(2,2,2-trifloetyl)pyrolidin-2-on (**L15**) và (3R,5S)-5-(hydroxymetyl)-3-(2,2,2-trifloetyl)pyrolidin-2-on (**L16**).



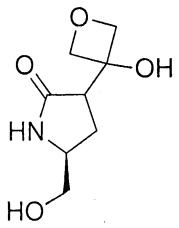
Các hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với hợp chất **L1**, bằng cách thay 1,1,1-triflo-2-iodoetan, được bổ sung từ từ, cho iodometan ở Bước 1, tiếp theo là tách các sản phẩm đồng phân không đối quang bằng sắc ký silicagel trước Bước 2. Áp dụng Bước 2 cho từng chất đồng phân không đối quang để tao ra các hợp chất nêu ở đề mục này **L15** và **L16**. **L15**: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,48 (br. s., 1 H), 3,67 - 3,79 (m, 2 H), 3,52 - 3,62 (m, 1 H), 2,74 - 2,91 (m, 2 H), 2,28 (dd, 1 H), 1,99 - 2,15 (m, 2 H). **L16**: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,12 (br. s., 1 H) 3,77 - 3,86 (m, 2 H) 3,43 - 3,52 (m, 1 H) 2,83 - 2,98 (m, 1 H) 2,71 - 2,82 (m, 1 H) 2,45 - 2,56 (m, 1 H) 1,99 - 2,15 (m, 1 H) 1,89 (dd, 1 H) 1,51 - 1,58 (m, 1 H).

Tổng hợp (5S)-5-(hydroxymetyl)-3-(4-hydroxytetrahydro-2H-pyran-4-yl)pyrolidin-2-on (**L20**).



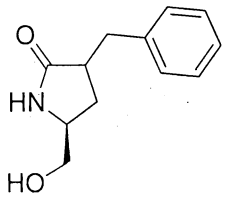
Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với hợp chất **L1**, bằng cách thay tetrahydro-4H-pyran-4-on (CAS 29943-42-8) cho iodometan ở Bước 1. 1H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 4,30 (d, 1 H), 3,60 - 3,77 (m, 4 H), 3,51 - 3,60 (m, 1 H), 3,43 - 3,51 (m, 1 H), 3,34 - 3,42 (m, 1 H), 2,93 (t, 1 H), 2,51 (t, 1 H), 1,98 - 2,08 (m, 1 H), 1,86 - 1,94 (m, 2 H), 1,80 (ddd, 1 H), 1,58 - 1,69 (m, 1 H), 1,41 - 1,52 (m, 1 H), 1,24 (dd, 1 H).

Tổng hợp (5S)-5-(hydroxymetyl)-3-(3-hydroxyoxetan-3-yl)pyrolidin-2-on (**L22**).



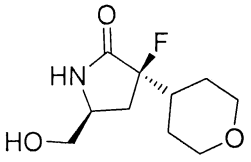
Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với hợp chất **L1**, bằng cách thay CAS 6704-31-0 (oxetan-3-on) cho iodometan ở Bước 1 để tạo ra (6S,7aS)-6-(3-hydroxyoxetan-3-yl)-3,3-dimetyltetrahydropyrolo[1,2-c]oxazol-5(3H)-on (**C81**), được sử dụng ở Bước 2. ^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 5,82 (d, 1 H), 4,70 - 4,80 (m, 2 H), 4,46 (d, 1 H), 4,36 - 4,44 (m, 2 H), 3,42 (dd, 1 H), 3,27 - 3,31 (m, 1 H), 2,80 - 2,91 (m, 1 H), 1,83 - 1,98 (m, 2 H).

Tổng hợp (5S)-3-benzyl-5-(hydroxymetyl)pyrolidin-2-on (**L28**).



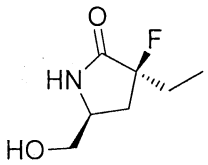
Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với hợp chất **L1**, bằng cách thay benzyl bromua cho iodometan ở Bước 1. ^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 7,64 (s, 1 H) , 7,31 (t, 2 H) , 7,24 (m, 3 H) , 4,74 (t, 1 H) ,3,16 (q, 2 H) , 3,02 (dd, 1 H) , 2,64 (m, 2 H) , 2,54 (s, 1 H) , 1,82 (m, 2 H).

Tổng hợp (3R,5S)-3-flo-5-(hydroxymetyl)-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)pyrolidin-2-on (**L31**).



Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với hợp chất **L1**, bằng cách thay hợp chất **C49** cho hợp chất **C30** và NFSI cho iodometan ở Bước 1. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,03 (dd, 1 H), 3,98 (d, 1 H), 3,73 (d, 1 H), 3,66 – 3,64 (m, 1 H), 3,58 – 3,55 (m, 1 H), 3,47 – 3,38 (m, 2 H), 2,51 – 2,40 (m, 1 H), 2,32 – 2,26 (m, 2 H), 1,91 (ddd, 1 H), 1,80 (d, 1 H), 1,56 – 1,36 (m, 2 H).

Quy trình điều chế 19: (3S,5S)-3-etyl-3-flo-5-(hydroxymetyl)pyrolidin-2-on (**L7**)



Bước 1. Tổng hợp (7aS)-6-etyl-3,3-dimetyltetrahydropyrolo[1,2-c]oxazol-5(3H)-on (**C32**).

Bổ sung LDA (2M, 4,0ml, 8,0mmol) ở khoảng -78 °C vào dung dịch chứa (S)-3,3-dimetyltetra-hydropyrolo[1,2-c]oxazol-5(1H)-on (CAS 99208-71-6, 1,0g, 6,4mmol) trong 30ml THF. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong khoảng 30 phút, tiếp theo, bromoetan (0,80g, 7,2mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được giữ trong khoảng 10 phút ở khoảng -78 °C, tiếp theo, để cho ấm đến khoảng 25 °C trong khoảng 25 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng cách bổ sung vào EtOAc (10ml) và nước (10ml). EtOAc được tách ra và pha nước được chiết bằng bổ sung EtOAc (50ml x 2). Gom dịch chiết EtOAc, rửa bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **C32**. Sản lượng 0,80g (68%) ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,04 - 4,18 (m, 2 H), 3,35 - 3,49 (m, 1 H), 2,71 - 2,84 (m, 1 H), 2,50 - 2,65 (m, 1 H), 2,13 - 2,38 (m, 1 H), 1,77 - 1,96 (m, 1 H), 1,68 (s, 1 H), 1,64 (s, 2 H), 1,47 (s, 3 H), 1,35 - 1,44 (m, 1 H), 1,02 (t, 1 H), 0,94 (t, 2 H).

Bước 2. Tổng hợp (6S,7aS)-6-etyl-6-flo-3,3-dimetyltetrahydropyrolo[1,2-c]oxazol-5(3H)-on (**C33**) và (6R,7aS)-6-etyl-6-flo-3,3-dimetyltetrahydropyrolo[1,2-c]oxazol-5(3H)-on (**C34**).

Bổ sung LDA (2M, 2,8ml, 5,6mmol) ở khoảng -78 °C vào dung dịch chứa hợp chất **C32** (0,80g, 4,4mmol) trong 5ml THF. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong khoảng 30 phút, tiếp theo, xử lý bằng dung dịch chứa N-floobis(benzensulfonyl)imit (NFSI) (1,65g, 5,3mmol) trong 10ml THF. Hỗn hợp phản ứng này được giữ trong khoảng 10 phút ở khoảng -78 °C, tiếp theo, để cho ấm đến khoảng 25 °C trong khoảng 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng cách bổ sung vào EtOAc (10ml) và nước (10ml). EtOAc được tách ra và pha nước được chiết bằng bổ sung EtOAc (50ml x 2). Gom dịch chiết EtOAc, rửa bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô. Cặn được hòa tan trong DCM (20ml) và lọc. Dịch lọc được cô và cặn được tách ra bằng sắc ký cột để tạo ra các hợp chất nêu ở đề mục này **C33** (Sản lượng: 180mg, 20%) và **C34** (Sản lượng: 403mg, 45%).

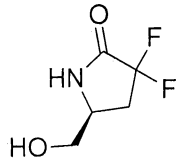
C33: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,17 (dd, 1 H), 3,84 - 3,95 (m, 1 H), 3,47 (dd, 1 H), 2,54 (ddd, 1 H), 1,95 - 2,11 (m, 2 H), 1,78 - 1,95 (m, 1 H), 1,72 (s, 3 H), 1,49 (s, 3 H), 1,07 (t, 3 H).

C34: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,29 - 4,40 (m, 1 H), 4,17 (dd, 1 H), 3,34 - 3,43 (m, 1 H), 2,42 (ddd, 1 H), 1,98 - 2,11 (m, 1 H), 1,76 - 1,83 (m, 1 H), 1,71 (ddd, 1 H), 1,65 (s, 3 H), 1,53 (s, 3 H), 1,01 (t, 3 H).

Bước 3; Tổng hợp (3S,5S)-3-etyl-3-flo-5-(hydroxymetyl)pyrolidin-2-on (**L7**).

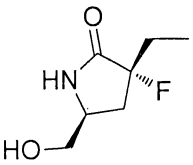
Dung dịch chứa hợp chất **C33** (180mg, 0,9mmol) trong MeOH (5ml) được xử lý bằng axit 4-toluensulfonic (23mg, 135µmol). Hỗn hợp thu được được khuấy ở khoảng 70 °C trong khoảng 4 giờ. Hỗn hợp này được cô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **L7**. Sản lượng 150mg (100%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,75 (dd, 1 H), 3,69 (dd, 1 H), 3,56 (dd, 1 H), 2,31 - 2,44 (m, 1 H), 1,96 - 2,12 (m, 2 H), 1,68 - 1,85 (m, 1 H), 1,03 (t, 3 H).

Tổng hợp (S)-3,3-diflo-5-(hydroxymetyl)pyrolidin-2-on (**L6**)



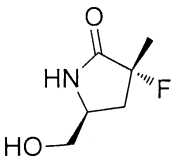
Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với hợp chất **L7**, bằng cách thay NFSI cho bromoetan ở Bước 1. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,07 - 4,18 (m, 1 H), 3,78 - 3,92 (m, 1 H), 2,72 - 2,83 (m, 1 H), 2,04 - 2,18 (m, 1 H).

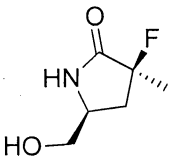
Tổng hợp (3R,5S)-3-etyl-3-flo-5-(hydroxymetyl)pyrolidin-2-on (**L8**).



Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với hợp chất **L7**, bằng cách thay hợp chất **C34** cho hợp chất **C33** ở Bước 3. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,90 - 4,01 (m, 1 H), 3,81 (dd, 1 H), 3,46 (dd, 1 H), 2,29 - 2,47 (m, 1 H), 2,00 - 2,11 (m, 1 H), 1,83 - 2,00 (m, 1 H), 1,64 - 1,83 (m, 1 H), 1,02 (t, 3 H).

Tổng hợp (3R,5S)-3-flo-5-(hydroxymetyl)-3-metylpyrolidin-2-on (**L9**) và (3S,5S)-3-flo-5-(hydroxymetyl)-3-metylpyrolidin-2-on (**L10**).

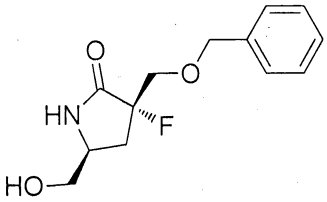


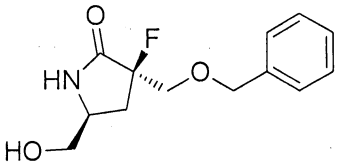


Các hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với các hợp chất **L7 và L8**, bằng cách thay iodometan cho bromoetan ở Bước 1, tiếp theo là tách các sản phẩm đồng phân không đối quang bằng cách sắc ký trước Bước 2. **L9**: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,77 - 3,83 (m, 1 H), 3,69 - 3,77 (m, 1 H), 3,53 - 3,62 (m, 1 H), 2,42 - 2,60 (m, 2 H), 1,53 - 1,64 (m, 3 H).

L10: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,73 - 3,80 (m, 1 H), 3,70 (td, 1 H), 3,55 - 3,63 (m, 1 H), 2,26 - 2,40 (m, 1 H), 2,07 - 2,22 (m, 1 H), 1,59 (d, 3 H).

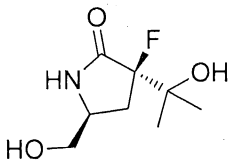
Tổng hợp (3S,5S)-3-((benzyloxy)metyl)-3-flo-5-(hydroxymetyl)pyrolidin-2-on (**L17**) và (3R,5S)-3-((benzyloxy)metyl)-3-flo-5-(hydroxymetyl)pyrolidin-2-on (**L18**).





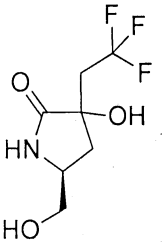
Các hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với các hợp chất **L7 và L8**, bằng cách thay NFSI cho bromoetan ở Bước 1 và benzyloxymetyl clorua (CAS 3587-60-8) cho NFSI ở Bước 2, tiếp theo là tách các sản phẩm đồng phân không đối quang bằng cách sắc ký. Tiếp theo, cho từng chất đồng phân không đối quang vào Bước 3. **L17**: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,27 - 7,42 (m, 5 H), 6,40 - 6,55 (m, 1 H), 4,60 (s, 2 H), 3,88 - 4,00 (m, 1 H), 3,69 - 3,85 (m, 3 H), 3,46 (dd, 1 H), 2,35 - 2,56 (m, 1 H), 2,16 - 2,33 (m, 1 H). **L18**: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,70 (br. s., 1 H), 7,24 - 7,39 (m, 5 H), 4,52 - 4,63 (m, 2 H), 3,63 - 3,86 (m, 4 H), 3,48 (br. s., 1 H), 2,61 (d, 1 H), 1,95 - 2,13 (m, 1 H).

Tổng hợp (3R,5S)-3-flo-5-(hydroxymetyl)-3-(2-hydroxypropan-2-yl)pyrolidin-2-on (**L19**).



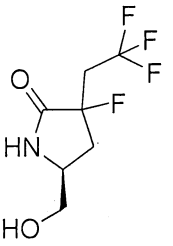
Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với hợp chất **L7**, bằng cách thay NFSI cho bromoetan ở Bước 1 và axeton cho NFSI ở Bước 2, ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,45 - 3,42 (m, 1 H), 3,27 (s, 1 H), 2,57 - 2,49 (m, 1 H), 1,98 - 1,90 (m, H), 1,86 - 1,83 (m, 3 H), 1,32 - 1,31 (m, 3 H).

Tổng hợp (5S)-3-hydroxy-5-(hydroxymetyl)-3-(2,2,2-trifloetyl)pyrolidin-2-on (**L21**).



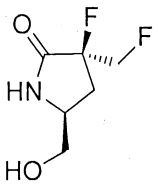
Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với hợp chất **L7**, bằng cách thay 1,1,1-triflo-2-iodoetan, được bổ sung từ từ, cho bromoetan ở Bước 1 và CAS 104372-31-8 cho NFSI ở Bước 2. LCMS: R_t = 1,128 phút (213,7, MH^+); 1,258 (213,7, MH^+).

Tổng hợp (5S)-3-flo-5-(hydroxymetyl)-3-(2,2,2-trifloetyl)pyrolidin-2-on (**L26**).



Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với hợp chất **L7**, bằng cách thay (3R,7aS)-3-(4-metoxyphenyl)tetrahydropyrolo[1,2-c]oxazol-5(3H)-on (CAS 170885-05-9) cho (S)-3,3-dimetyltetrahydropyrolo[1,2-c]oxazol-5(1H)-on (CAS 99208-71-6) và 1,1,1-triflo-2-iodoetan, được bổ sung từ từ, cho bromoetan ở Bước 1. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 3,57 – 3,53 (m, 1 H), 3,46 – 3,38 (m, 2 H), 2,93 – 2,80 (m, 1 H), 2,70 – 2,35 (m, 2 H), 2,27 – 2,10 (m, 1 H).

Quy trình điều chế 20: (3S,5S)-3-flo-3-(flometyl)-5-(hydroxymetyl)pyrolidin-2-on (**L23**).



Bước 1. Tổng hợp (7aS)-metyl 3,3-dimetyl-5-oxohexahydropyrolo[1,2-c]oxazol-6-carboxylat (**C35**).

Bổ sung LDA (2,0M, 56,4ml, 113mmol) nhỏ giọt ở khoảng -78 °C vào dung dịch chứa (S)-3,3-dimetyltetrahydropyrolo[1,2-c]oxazol-5(3H)-on (CAS 99208-71-6, 7,0g, 45mmol) trong THF (70ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong khoảng 30 phút trước khi được xử lý bằng dimetyl cacbonat (10,2g, 113mmol) trong một lần. Hỗn hợp này được khuấy trong khoảng 10 phút nữa ở khoảng -78 °C và tiếp theo, làm ấm đến khoảng 25 °C và khuấy trong khoảng 1 giờ. Bổ sung dung dịch nước kali dihydro phosphat bão hòa vào và hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc. Dịch chiết được làm khô trên Na_2SO_4lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng cách sắc ký để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **C35**. Sản lượng: 6,8g (71%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,43 - 4,53 (m, 1 H, chất đồng phân không đối quang phụ), 4,16 - 4,25 (m, 1 H, chất đồng phân không đối quang chính), 4,08 - 4,16 (m, 1 H, cả hai chất đồng phân không đối quang), 3,85 (dd, 1 H, chất đồng phân không đối quang chính), 3,81 (s, 3 H, chất đồng phân không đối quang chính), 3,79 (s, 3 H, chất đồng phân không đối quang phụ), 3,64 (d, 1 H, chất đồng phân không đối quang phụ), 3,53 - 3,60 (m, 1 H, chất đồng phân không đối quang chính), 3,43 - 3,51 (m, 1 H, chất đồng phân không đối quang phụ), 2,49 - 2,57 (m, 1 H, chất đồng phân không đối quang phụ), 2,34 - 2,44 (m, 1 H, chất đồng phân không đối quang chính), 2,22 - 2,33 (m, 1 H, chất đồng phân không đối quang chính), 1,98 (dt, 1 Hm chất đồng phân không đối quang phụ), 1,68 (s, 3 H, chất đồng phân không đối quang phụ), 1,67 (s, 3 H, chất đồng phân không đối quang chính), 1,48 (s, 3 H, cả hai chất đồng phân không đối quang).

Bước 2. Tổng hợp (7aS)-metyl 6-flo-3,3-dimetyl-5-oxohexahydropyrolo[1,2-c]oxazol-6-carboxylat (**C36**).

Dung dịch chứa hợp chất **C35** (6,8g, 32mmol) trong THF (128ml) được xử lý bằng DBU (5,8g, 38mmol). Hỗn hợp này được khuấy trong khoảng 15 phút ở khoảng 25 °C, tiếp theo, làm mát đến khoảng 0 °C và xử lý bằng NFSI (12,1g, 38mmol). Nó được giữ ở khoảng 0 °C trong khoảng 15 phút, tiếp theo, làm ấm đến khoảng 25 °C trong khoảng 3 giờ. Hỗn hợp này được cô, và cặn được pha loãng với EtOAc và rửa bằng dung dịch 10% nước K_2CO_3. Hỗn hợp này được tách ra và lớp nước được chiết bằng EtOAc. Gom dịch chiết, làm khô trên Na_2SO_4lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng cách sắc ký để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **C36**. Sản lượng: 5,0g (68%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,37 - 4,33 (m, 1 H), 4,13 - 4,10 (m, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 3,51 - 3,43 (m, 1 H), 2,49 - 2,42 (m, 2 H), 1,61 (s, 3 H), 1,46 (s, 3 H).

Bước 3. Tổng hợp (6R,7aS)-6-flo-6-(hydroxymetyl)-3,3-dimetyltetrahydropyrolo[1,2-c]oxazol-5(3H)-on (**C37**) và (6S,7aS)-6-flo-6-(hydroxymetyl)-3,3-dimetyltetrahydropyrolo[1,2-c]oxazol-5(3H)-on (**C38**).

Dung dịch chứa hợp chất **C36** (6,0g, 26mmol) trong EtOH (100ml) ở khoảng 0 °C được xử lý bằng $NaBH_4$ (1,7g, 44mmol) được bổ sung vào một lần. Hỗn hợp này được khuấy ở khoảng 0 °C trong khoảng 1,5 giờ trước khi được xử lý bằng dung dịch HCl 1M và tiếp theo, cô. Cặn được tinh chế bằng cách sắc ký để tạo ra các hợp chất nêu ở đề mục này **C37** (Sản lượng: 1,8g, 34%) và **C38** (Sản lượng: 400mg, 8%). **C37**: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,19 (dd, 1 H), 3,80 - 4,06 (m, 3 H), 3,46 - 3,54 (m, 1 H), 2,79 (ddd, 1 H), 2,10 (dd, 1 H), 1,97 - 2,08 (m, 1 H), 1,72 (s, 3 H), 1,50 (s, 3 H). **C38**:^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,36 - 4,45 (m, 1 H), 4,19 (dd, 1 H), 3,93 - 4,04 (m, 1 H), 3,78 - 3,88 (m, 1 H), 3,39 - 3,49 (m, 1 H), 2,49 (dd, 1 H), 2,40 (ddd, 1 H), 1,97 - 2,14 (m, 1 H), 1,67 (s, 3 H), 1,54 (s, 3 H).

Bước 4. Tổng hợp (6S,7aS)-6-flo-6-(flometyl)-3,3-dimetyltetrahydropyrolo[1,2-c]oxazol-5(3H)-on (**C39**).

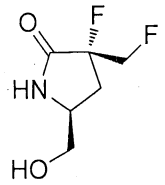
Dung dịch chứa hợp chất **C37** (1,5g, 7,4mmol) trong $CHCl_3$ (30ml) và pyridin (3,0ml, 37mmol) được làm mát xuống khoảng -78 °C và xử lý bằng DAST (2,1ml, 16mmol). Hỗn hợp này được để cho ấm đến khoảng 25 °C và khuấy trong khoảng 18 giờ, và tiếp theo, đun nóng ở khoảng 45 °C trong khoảng 2 giờ. Hỗn hợp này được làm mát xuống khoảng -78 °C và phản ứng được làm dừng bằng cách bổ sung MeOH. Hỗn hợp này được để cho ấm đến khoảng 25 °C, khuấy trong khoảng 30 phút và cô.

Cặn được tinh chế bằng cách sắc ký để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **C39**. Sản lượng: 450mg (30%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,68 - 4,62 (m, 1 H), 4,58 - 4,51 (m, 1 H); 4,19 (dd, 1 H), 4,03 - 3,95 (m, 1 H), 3,49 (t, 1 H), 2,84 - 2,79 (m, 1 H), 2,14 - 2,03 (m, 1 H), 1,70 (s, 3 H), 1,52 (s, 3 H).

Bước 5. Tổng hợp (3S,5S)-3-flo-3-(flometyl)-5-(hydroxymetyl)pyrolidin-2-on (**L23**).

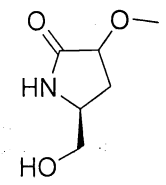
Bổ sung axit 4-toluensulfonic (19mg, 0,11mmol) vào dung dịch được khuấy chứa hợp chất **C39** (450mg, 2,2mmol) trong 50,4ml axetonitril và 5,6ml nước. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở khoảng 25 °C trong khoảng 16 giờ và tiếp theo, đun nóng ở khoảng 90 °C trong khoảng 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm mát xuống khoảng 25 °C, cô, và cặn được tinh chế bằng cách sắc ký để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **L23**. Sản lượng: 260mg (72%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,47 (br s, 1 H), 4,73 - 4,65 (m, 1 H), 4,62 - 4,51 (m, 1 H), 3,80 - 3,74 (m, 1 H), 3,58 (br s, 1 H), 2,72 - 2,62 (m, 1 H), 2,16 - 2,07 (m,1 H), 2,03 - 2,00 (m, 1 H).

Tổng hợp (3R,5S)-3-flo-3-(flometyl)-5-(hydroxymetyl)pyrolidin-2-on (**L24**).



Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với hợp chất **L23**, bằng cách thay **C38** cho **C37** ở bước 4. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 4,67 (dd, 1 H), 4,63 (d, 1 H), 3,82 - 3,90 (m, 1 H), 3,62 (dd, 1 H), 3,48 (dd, 1 H), 2,27 - 2,52 (m, 2 H).

Quy trình điều chế 21: (5S)-5-(hydroxymetyl)-3-metoxypyrolidin-2-on (**L25**)



Bước 1. Tổng hợp (3R,7aS)-6-hydroxy-3-(4-metoxyphenyl)tetrahydropyrolo[1,2-c]oxazol-5(3H)-on (**C40**).

Bổ sung LDA (2,0M, 3,0ml) ở khoảng -78 °C vào dung dịch chứa (3R,7aS)-3-(4-metoxyphenyl)tetrahydropyrolo[1,2-c]oxazol-5(3H)-on (CAS 170885-05-9, 1,0g,

4,3mmol) trong THF (20ml). Hỗn hợp này được khuấy ở khoảng -78 °C trong khoảng 0,5 giờ, tiếp theo, dung dịch chứa (1R)-(-)-10-camphorsulfonyl)oxaziridin (CAS 104372-31-8, 1,0g, 4,7mmol) trong THF (10ml) được bổ sung nhỏ giọt vào ở khoảng -78 °C. Hỗn hợp này được khuấy ở khoảng-78 °C trong khoảng 10 phút và tiếp theo, ở khoảng 25 °C trong khoảng 1,5 giờ. 10ml EtOAc và 10ml nước được bổ sung vào hỗn hợp này được cô. Cặn được pha loãng bằng nước và chiết bằng EtOAc. Dịch chiết EtOAc, rửa bằng nước muối, làm khô trên $MgSO_4$ lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng cách sắc ký để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **C40**. Sản lượng: 450mg (42%). LCMS: m/z, 250,1 (M+1), thời gian duy trì: 0,748 phút

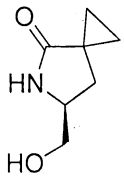
Bước 2. Tổng hợp (3R,7aS)-6-metoxy-3-(4-metoxyphenyl)tetrahydropyrolo[1,2-c]oxazol-5(3H)-on (**C41**).

Hỗn hợp gồm hợp chất **C40** (468mg, 1,8mmol), bạc (I) oxit (232mg, 1,0mmol) và iodometan (710mg, 5,0mmol) trong axetonitril (20ml) được khuấy ở khoảng 25 °C trong khoảng 6 giờ. Một lượng bạc (I) oxit (464mg, 2,0mmol) và iodometan (710mg, 5,0mmol) nữa được bổ sung vào và sau khoảng 18 giờ, hỗn hợp này được lọc và cô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **C41** được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. Sản lượng: 370mg (75%). LCMS: m/z, 263,9 (M+1), thời gian duy trì: 0,883 phút

Bước 3. Tổng hợp (5S)-5-(hydroxymetyl)-3-metoxypyrolidin-2-on (**L25**).

Dung dịch chứa hợp chất **C41** (430mg, 1,6mmol) trong AcOH (8ml) và nước (2ml) được khuấy ở khoảng 75 °C trong khoảng 30 phút. Hỗn hợp này được cô, MeOH được bổ sung vào, và hỗn hợp thu được được cô một lần nữa. Cặn được tinh chế bằng cách sắc ký để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **L25**. Sản lượng: 204mg (86%). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 6,19 (br. s, 1 H) 3,89 - 3,86 (m, 1 H), 3,68 - 3,65 (m, 2 H), 3,49 - 3,43 (m, 4 H), 2,45 - 2,42 (m, 1 H), 2,30 - 2,00 (m, 1 H), 1,68 - 1,64 (m, 1 H).

Quy trình điều chế 22: (S)-6-(hydroxymetyl)-5-azaspiro[2,4]heptan-4-on (**L27**)



Bước 1. Tổng hợp (S)-3',3'-dimetyldihydro-1'H-spiro[xyclopropan-1,6'-pyrolo[1,2-c]oxazol]-5'(3'H)-on (**C42**).

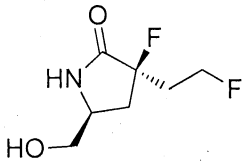
Dung dịch chứa (S)-3,3-dimetyltetra-hydropyrolo[1,2-c]oxazol-5(1H)-on (CAS 99208-71-6, 233mg, 1,5mmol) trong THF (10ml) được xử lý bằng LDA (2,0M, 1,6ml) ở khoảng -78 °C. Dung dịch chứa 1,3,2-dioxathiolan 2,2-dioxit (CAS 1072-53-3, 242mg,1,9mmol) trong THF (10ml) được bổ sung vào với tốc độ để duy trì nhiệt độ bên trong nhỏ hơn khoảng -65 °C. Hỗn hợp này được khuấy ở khoảng -78 °C trong khoảng 10 phút, tiếp theo, làm ấm đến khoảng -20 °C. Hỗn hợp này được khuấy trong khoảng 45 phút và được làm ấm dần dần đến khoảng -3 °C trước khi được làm mát lại đến khoảng -78 °C. Bổ sung LDA (2,0M, 1,95mmol) vào và hỗn hợp này được khuấy trong khoảng 10 phút ở khoảng -78 °C, tiếp theo, từ từ được làm ấm đến khoảng 25 °C và giữ trong khoảng 8 giờ. Hỗn hợp này được xử lý bằng dung dịch nước NH_4Cl nửa bão hòa và chiết bằng EtOAc. Dịch chiết EtOAc, rửa bằng dung dịch nước NH_4Cl bão hòa, làm khô trên $MgSO_4$lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng cách sắc ký để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **C42**. Sản lượng: 120mg (44%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,29 - 4,21(m, 1 H), 4,08 - 4,05 (m, 1 H), 3,43 - 3,38 (m, 1 H), 2,04 - 1,99 (m, 1 H), 1,94 - 1,90 (m, 1 H), 1,61 (s, 3 H), 1,45 (s, 3 H), 1,19 - 1,14 (m, 1 H), 1,25 - 1,17 (m,1 H),1,16 - 1,14 (m, 1 H), 0,95 - 0,94 (m,1 H), 0,93 - 0,90 (m,1 H).

Bước 2. Tổng hợp (S)-6-(hydroxymetyl)-5-azaspiro[2,4]heptan-4-on (**L27**).

Bổ sung axit 4-toluensulfonic (12mg, 0,06mmol) vào dung dịch được khuấy chứa hợp chất **C42** (120mg, 0,66mmol) trong 4,5ml axetonitril và 0,5ml nước. Hỗn hợp phản ứng này được đun nóng ở khoảng 90 °C trong khoảng 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm mát xuống khoảng 25 °C và cô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **L27** được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. Sản lượng: 105mg. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 3,82 - 3,82 (m,1 H), 3,80 - 3,50 (m,1 H), 2,33 -2,30 (m,1 H), 1,98 - 1,94 (m,1 H), 1,04 - 1,02 (m, 2 H), 0,81 - 0,80 (m, 2 H).

Quy trình điều chế 23

(3R,5S)-3-flo-3-(2-floetyl)-5-(hydroxymetyl)pyrolidin-2-on (**L29**)



Bước 1. Tổng hợp (7aS)-6-alyl-3,3-dimetyltetrahydropyrolo[1,2-c]oxazol-5(3H)-on (**C43**).

Bổ sung LDA (2M, 40,3ml) vào dung dịch được khuấy chứa (S)-3,3-dimetyltetra-hydropyrolo[1,2-c]oxazol-5(1H)-on (CAS 99208-71-6, 10g, 64,5mmol) trong THF (160ml) ở -78 °C và hỗn hợp này được khuấy trong khoảng 0,5 giờ. Bổ sung alyl bromua (6,2ml, 71mmol) và hỗn hợp được khuấy trong khoảng 10 phút ở khoảng -78 °C, tiếp theo, để cho ấm đến khoảng 25 °C và khuấy trong khoảng 1 giờ. Nó được làm dừng bằng EtOAc-nước (1:1, 60ml) và tách. Pha nước được chiết bằng EtOAc, và gom dịch chiết EtOAc làm khô trên Na_2SO_4 lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng cách sắc ký để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **L29**. Sản lượng: 8,85g (70%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5,78 - 5,71 (m, 1 H), 5,14 - 5,02 (m, 2 H), 4,13 - 4,03 (m, 2 H), 3,40 - 3,36 (m, 1 H), 2,90 - 2,72 (m, 1 H), 2,63 - 2,42 (m, 1 H), 2,35 - 2,15 (m, 2 H), 1,95 - 1,87 (m, 1 H), 1,64 (s, 3 H), 1,44 (s, 3 H).

Bước 2. Tổng hợp (6S,7aS)-6-alyl-6-flo-3,3-dimetyltetrahydropyrolo[1,2-c]oxazol-5(3H)-on (**C44a**).

Bổ sung LDA (2M, 16,0ml) vào dung dịch được khuấy chứa **L29**(5,0g, 25,6mmol) trong THF (80ml) ở -78 °C. Sau khoảng 0,5 giờ, dung dịch chứa NFSI (8,89g, 28,2mmol) trong THF (20ml). Bổ sung và hỗn hợp này được khuấy trong khoảng 10 phút ở khoảng -78 °C. Hỗn hợp phản ứng này được làm ấm đến khoảng 25 °C trong khoảng 1 giờ. Hỗn hợp này được làm dừng bằng EtOAc - nước (1:1). Pha nước được chiết bằng EtOAc, và gom dịch chiết EtOAc, làm khô trên Na_2SO_4lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng cách sắc ký để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này**C44a**. Sản lượng: 1,9g (35%). Ngoài ra, còn thu được chất đồng phân không đối quang **C44b**. Sản lượng: 1,1g (20%). **C44a**: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5,78 - 5,68 (m, 1 H), 5,19 - 5,15 (m, 2 H), 4,30 - 4,25 (m, 1 H), 4,11 (dd, 1 H), 3,33 (t, 1 H), 2,72 - 2,65 (m, 1 H), 2,55 - 2,47 (m, 1 H), 2,37 - 2,27 (m, 1 H), 1,85 - 1,70 (m, 1 H), 1,59 (s, 3 H), 1,48 (s, 3 H). **C44b**: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5,85 - 5,76 (m, 1 H), 5,29 - 5,23 (m, 2 H), 4,14 (dd, 1 H), 3,89 - 3,81 (m, 1 H), 3,44 (t, 1 H), 2,75 - 2,67 (m, 1 H), 2,62 - 2,51 (m, 2 H), 2,06 - 1,95 (m, 1 H), 1,54 (s, 3 H), 1,47 (s, 3 H).

Bước 3. Tổng hợp (6R,7aS)-6-flo-6-(2-hydroxyetyl)-3,3-dimetyltetrahydropyrolo[1,2-c]oxazol-5(3H)-on (**C45**).

Sục dòng khí oxy đã ozon hóa qua dung dịch chứa hợp chất **C44a** (500mg, 1,4mmol) trong DCM (20ml) ở khoảng -78 °C trong khoảng 15 phút. Dòng khí argon được cho qua hỗn hợp này trong khoảng 15 phút, tiếp theo, hỗn hợp này được xử lý

bằng dimetyl sulfua (5ml) ở khoảng -78 °C và khuấy trong khoảng 1 giờ ở khoảng -78 °C. Hỗn hợp phản ứng này được làm bay hơi đến khô và cặn được hòa tan trong THF (18ml) và nước (2ml). Bổ sung $NaBH_4$ (183mg, 4,6mmol) vào và hỗn hợp này được khuấy ở khoảng 25 °C trong khoảng 2 giờ. Hỗn hợp này được xử lý bằng dung dịch nước NH_4Cl bão hòa và chiết bằng EtOAc. Gom dịch chiết EtOAc, làm khô trên Na_2SO_4lọc và cô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **C45** dưới dạng chất lỏng không màu mà nó được sử dụng tiếp mà không cần tinh chế thêm. Sản lượng: 370mg (71%). ^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 4,61 (t, 1 H), 4,11 - 4,08 (m, 1 H), 4,00 - 3,94 (m, 1 H), 3,62 - 3,52 (m, 2 H), 3,47 (t, 1 H), 2,74 - 2,69 (m, 1 H), 2,05 - 1,91 (m, 3 H), 1,56 (s, 3 H), 1,36 (s, 3 H).

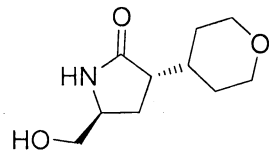
Bước 4. Tổng hợp (6R,7aS)-6-flo-6-(2-floetyl)-3,3-dimetyltetrahydropyrolo[1,2-c]oxazol-5(3H)-on (**C46**).

Bổ sung pyridin (0,69ml, 8,5mmol), tiếp theo là DAST (0,4ml, 3,07mmol) ở khoảng -78 °C vào dung dịch chứa hợp chất **C45** (370mg, 1,7mmol) trong $CHCl_3$ (15ml). Hỗn hợp này được làm ấm đến khoảng 25 °C và khuấy trong khoảng 18 giờ. Tiếp theo, làm mát hỗn hợp này đến khoảng -78 °C và phản ứng được làm dừng bằng cách bổ sung từ từ MeOH. Sau khoảng 30 phút ở khoảng -78 °C, hỗn hợp này được làm ấm đến khoảng 25 °C và khuấy trong khoảng 30 phút trước khi được làm bay hơi đến khô. Cặn được tinh chế bằng cách sắc ký để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **C46**. Sản lượng: 120mg (32%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,80 - 4,53 (m, 2 H), 4,17 - 4,14 (m, 1 H), 3,96 - 3,91 (m, 1 H), 3,46 (t, 1 H), 2,76 - 2,71 (m, 1 H), 2,34 - 2,19 (m, 2 H), 2,09 - 1,98 (m, 1 H), 1,68 (s, 3 H), 1,44 (s, 3 H).

Bước 5. Tổng hợp (3R,5S)-3-flo-3-(2-floetyl)-5-(hydroxymetyl)pyrolidin-2-on (**L29**).

Bổ sung axit 4-toluensulfonic (11mg, 0,06mmol) đồng thời khuấy vào dung dịch chứa hợp chất **C46** (130mg, 0,62mmol) trong 5ml axetonitril và 0,5ml nước. Hỗn hợp phản ứng này được đun nóng ở khoảng 90 °C trong khoảng 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm mát xuống khoảng 25 °C, cô, và cặn được tinh chế bằng cách sắc ký để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **L29**. Sản lượng: 170mg (83%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,86 (br. s., 1 H), 4,52 - 4,96 (m, 2 H), 3,72 - 3,90 (m, 2 H), 3,55 - 3,72 (m, 1 H), 2,53 - 2,73 (m, 1 H), 2,31 - 2,51 (m, 1 H), 2,05 - 2,31 (m, 2 H).

Quy trình điều chế 24: (3R,5S)-5-(hydroxymetyl)-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)pyrolidin-2-on (**L30**)



Bước 1. Tổng hợp (6S,7aS)-6-(4-hydroxytetrahydro-2H-pyran-4-yl)-3,3-dimetyltetrahydro-pyrolo-1,2-c]oxazol-5(3H)-on (**C47**).

Dung dịch chứa (S)-3,3-dimetyltetrahydropyrolo[1,2-c]oxazol-5(3H)-on (CAS 99208-71-6, 10,0g, 64mmol) trong THF (200ml) được làm mát xuống khoảng -78 °C và LDA (2M, 80ml, 160mmol) được bổ sung vào đồng thời khuấy. Hỗn hợp này được khuấy ở khoảng -78 °C trong khoảng 30 phút trước khi tetrahydro-4H-pyran-4-on (CAS 29943-42-8, 15ml, 160mmol) trong THF (50ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được để cho ấm đến khoảng 25 °C và khuấy trong khoảng 2 giờ trước khi phản ứng được làm dừng bằng EtOAc-nước (1:1). EtOAc được tách ra và lớp nước được chiết bằng EtOAc. Gom dịch chiết EtOAc, rửa bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng cách sắc ký để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **C47**. Sản lượng: 12g (74%). ^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 4,14 (m, 1 H), 3,97 – 4,07 (m, 3 H), 3,34 – 3,42 (m, 3 H), 2,59 - 2,63 (m, 1 H), 1,99 - 2,05 (m, 2 H), 1,44 – 1,67 (m, 10 H).

Bước 2. Tổng hợp (S)-6-(dihydro-2H-pyran-4(3H)-yliden)-3,3-dimetyltetrahydropyrolo[1,2-c]oxazol-5(3H)-on (**C48**).

Bổ sung trietylamin (38ml, 274mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **C47** (7,0g, 27mmol) trong DCM (150ml) đồng thời khuấy. Hỗn hợp thu được được làm mát xuống khoảng 0 °C và metansulfonyl clorua (10,6ml, 137mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được làm ấm đến khoảng 25 °C và khuấy trong khoảng 16 giờ trước khi được pha loãng bằng DCM và nước. DCM được tách ra và lớp nước được chiết bằng DCM. Gom dịch chiết DCM, rửa bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng cách sắc ký để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **C48**. Sản lượng 1,0g (16%). ^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 5,61 (dd, 1 H), 4,22 – 4,27 (m, 1 H), 4,14 – 4,15 (m, 2 H), 4,05 – 4,08 (dd, 1 H), 3,79 – 3,81 (m, 2 H), 3,40 – 3,45 (m, 1 H), 3,25 (d, 1 H), 2,15 – 2,20 (m , 2 H), 2,10 (ddd, 1 H), 1,92 – 2,04 (m, 1 H), 1,65 (s, 3 H), 1,45 (s, 3 H).

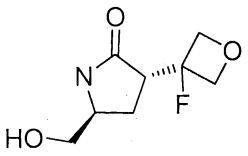
Bước 3. Tổng hợp (6R,7aS)-3,3-dimetyl-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)tetrahydropyrolo[1,2-c]oxazol-5(3H)-on (**C49**).

Bổ sung platin dioxit (105mg, 0,46mmol) đồng thời khuấy vào dung dịch chứa hợp chất **C48** (1,1g, 4,6mmol) trong EtOAc (50ml). Hỗn hợp phản ứng này được lắc dưới áp suất hydro khoảng 50 psi (344.5kPa) ở khoảng 25 °C trong khoảng 4 giờ. Hỗn hợp này được lọc và các chất rắn được rửa bằng EtOAc. Dịch lọc được cô và cặn được tinh chế bằng cách sắc ký để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **C49.** Sản lượng 0,75g (68%) ^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 4,14 (m, 1 H), 4,04 – 4,07 (dd, 1 H), 3,96 – 4,00 (m, 2 H), 3,34 – 3,42 (m, 3 H), 2,59 – 2,62 (m, 1 H), 1,98 – 2,05 (m, 2 H), 1,83 – 1,89 (m, 1 H), 1,65 – 1,66 (m, 3 H), 1,44 – 1,61 (m, 7 H).

Bước 4. Tổng hợp (3R,5S)-5-(hydroxymetyl)-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)pyrolidin-2-on (**L30**).

Dung dịch chứa hợp chất **C49** (300mg, 1,25mmol) trong axetonitril (5ml) và nước (0,5ml) được xử lý bằng axit 4-toluensulfonic (11,9mg, 0,06mmol). Hỗn hợp phản ứng này được đun nóng ở khoảng 90 °C trong khoảng 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm mát xuống khoảng 25 °C, cô, và cặn được tinh chế bằng cách sắc ký để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **L30**. Sản lượng 225mg (90%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,69 (s, 1 H), 3,97 (d, 2 H), 3,65 (m, 2 H), 3,47 – 3,36 (m, 3 H), 3,07 (m, 1 H), 2,48 – 2,43 (m, 1 H), 1,99 – 2,07 (m, 2 H), 1,82 – 1,88 (m, 1 H), 1,63 – 1,66 (m, 1 H), 1,41 – 1,49 (m, 3 H).

Quy trình điều chế 25: (3R,5S)-3-(3-flooxetan-3-yl)-5-(hydroxymetyl)pyrolidin-2-on (**L32**)



Bước 1. Tổng hợp (6R,7aS)-6-(3-flooxetan-3-yl)-3,3-dimetyltetrahydropyrolo[1,2-c]oxazol-5(3H)-on (**C50**).

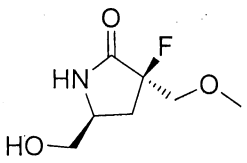
Bổ sung nhỏ giọt DAST (0,41ml, 2,9mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **C81** (0,51g, 2,2mmol) trong DCM (20ml) ở khoảng -78 °C. Sau khoảng 2 giờ, nhiệt độ của phản ứng này được tăng đến khoảng 0 °C và phản ứng được làm dừng bằng 50ml dung dịch đệm phosphat có pH=7 và để cho ấm đến khoảng 25 °C. DCM được tách ra

và lớp nước được chiết hai lần bằng DCM. Gom các lớp DCM, rửa bằng $NaHCO_3$, nước muối, làm khô trên Na_2SO_4lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng cách sắc ký để tạo ra mẫu của hợp chất **C50** (0,47g) bị nhiễm tạp chất là sản phẩm phụ olefin. Để loại bỏ olefin này, mẫu này được hòa tan trong EtOH (15ml), được xử lý bằng chất xúc tác Pearlman (170mg), và hydro hóa ở 40 psi (275,6 kPa) trong khoảng 2 giờ. Hỗn hợp này được lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng cách sắc ký để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **C50**. Sản lượng 0,14g (36%) ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,93 - 5,09 (m, 2 H) 4,74 - 4,87 (m, 1 H) 4,53 - 4,65 (m, 1 H) 4,16 - 4,25 (m, 1 H) 4,10 - 4,15 (m, 1 H) 3,52 - 3,67 (m, 1 H) 3,47 (t, 1 H) 2,32 (ddd, 1 H) 1,75 (td, 1 H) 1,65 (s, 3 H) 1,48 (s, 3 H). Ngoài ra, còn thu được ở Bước 1 là hợp chất (6S,7aS)-3,3-dimetyl-6-(oxetan-3-yl)tetrahydropyrolo[1,2-c]oxazol-5(3H)-on (**C51**). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,93 (dd, 1 H), 4,79 (dd, 1 H), 4,60 - 4,68 (m, 1 H), 4,40 (t, 1 H), 4,13 - 4,22 (m, 1 H), 4,06 - 4,13 (m, 3 H), 3,39 - 3,47 (m, 1 H), 3,16 - 3,35 (m, 2 H), 2,37 (ddd, 1 H), 1,60 (s, 3 H), 1,46 - 1,56 (m, 1 H), 1,44 (s, 3 H).

Bước 2. Tổng hợp (3R,5S)-3-(3-flooxetan-3-yl)-5-(hydroxymetyl)pyrolidin-2-on (**L32**).

Hợp chất **C50** (130mg, 0,56mmol) được hòa tan trong 18ml axetonitril và 2ml nước và xử lý bằng axit 4-toluensulfonic (5mg, 0,03mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy ở khoảng 25 °C trong khoảng 18 giờ, và khuấy bổ sung ở khoảng 95 °C trong khoảng 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm mát xuống khoảng 25 °C, cô, và cặn được tinh chế bằng cách sắc ký để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **L32**. Sản lượng 68mg (64%). Hợp chất này được sử dụng mà không cần xác định đặc tính.

Quy trình điều chế 26: (3R,5S)-3-flo-5-(hydroxymetyl)-3-(metoxymetyl)pyrolidin-2-on (**L33**)



Bước 1. Tổng hợp (6R,7aS)-6-flo-6-(metoxymetyl)-3,3-dimetyltetrahydropyrolo[1,2-c]oxazol-5(3H)-on (**C52**).

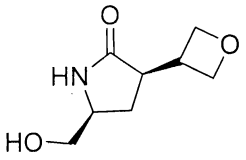
Bổ sung lithi hexametyldisilazit (1M, 1,3ml) vào dung dịch chứa hợp chất **C37** (180mg, 0,89mmol) trong THF (6ml) ở khoảng 0 °C. Sau khoảng 0 phút, iodometan

(0,55ml, 8,8mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được để cho ấm đến khoảng 25 °C và khuấy trong khoảng 12 giờ. Một lượng lithi hexametyldisilazit và iodometan nữa được bổ sung vào, và hỗn hợp này được khuấy trong khoảng nữa 12 giờ. Tiếp theo, xử lý hỗn hợp phản ứng bằng nước và EtOAc. EtOAc được tách ra, và pha nước được chiết bằng EtOAc. Gom dịch chiết EtOAc, làm khô trên Na_2SO_4lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng cách sắc ký để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **C52**. Sản lượng: 116mg (60%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,17 (dd, 1 H), 3,99 (dd, 1 H), 3,64 - 3,78 (m, 2 H), 3,40 - 3,52 (m, 4 H), 2,78 (ddd, 1 H), 1,94 - 2,11 (m, 1 H), 1,72 (s, 3 H), 1,49 (s, 3 H).

Bước 2. Tổng hợp (3R,5S)-3-flo-5-(hydroxymetyl)-3-(metoxymetyl)pyrolidin-2-on (**L33**).

Hợp chất **C52** (116mg, 0,53mmol) được hòa tan trong 18ml axetonitril và 2ml nước và xử lý bằng axit 4-toluensulfonic (5mg, 0,03mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy ở khoảng 25 °C trong khoảng 18 giờ, kèm khuấy ở khoảng 95 °C trong khoảng 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm mát xuống khoảng 25 °C, cô, và cặn được tinh chế bằng cách sắc ký để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **L33**. Sản lượng: 89mg (94%). Hợp chất này được sử dụng mà không cần xác định đặc tính.

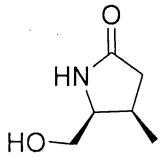
Quy trình điều chế 27: (3R,5S)-5-(hydroxymetyl)-3-(oxetan-3-yl)pyrolidin-2-on (**L34**)



Bước 1. Tổng hợp (3R,5S)-5-(hydroxymetyl)-3-(oxetan-3-yl)pyrolidin-2-on (**L34**).

Bổ sung axit 4-toluensulfonic (6mg, 0,03mmol) vào dung dịch được khuấy chứa hợp chất **C51** (130mg, 0,62mmol) trong 8ml axetonitril và 0,5ml nước. Hỗn hợp phản ứng này được đun nóng ở khoảng 90 °C trong khoảng 6 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm mát xuống khoảng 25 °C, cô, và cặn được tinh chế bằng cách sắc ký để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **L34**. Sản lượng: 35mg (33%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,04 (bs, 1 H), 4,91 (t, 1 H), 4,80 (t, 1 H), 4,69 (t, 1 H), 4,46 (t, 1 H), 3,75 – 3,80 (m, 2 H), 3,42 – 3,47 (m, 1 H), 3,20 – 3,26 (m, 1 H), 2,89 – 2,96 (m, 1 H), 2,33 – 2,40 (m, 2 H).

Quy trình điều chế 28: (4R,5S)-5-(hydroxymetyl)-4-metylpyrolidin-2-on (**L36**)



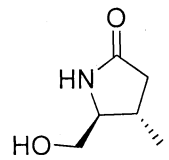
Bước 1. Tổng hợp (7R,7aS)-3,3,7-trimetyltetrahydropyrolo[1,2-c]oxazol-5(3H)-on (**C53**).

Huyền phù chứa phức đồng (I) bromua - dimetyl sulfua (11,9g, 57mmol) trong ete (100ml) được làm mát xuống khoảng -10 °C và dung dịch chứa metyllithi (1,6M, 71,4ml, 114mmol) được bổ sung từ từ vào. Tiếp theo, làm mát hỗn hợp này đến khoảng -73 °C và TMSCl (7,18ml, 57mmol) được bổ sung từ từ vào. Sau khi bổ sung xong, hỗn hợp này được giữ trong khoảng 15 phút trước khi hợp chất **P20** (3,50g, 23mmol) trong THF (10ml) được bổ sung từ từ vào. Hỗn hợp này được giữ trong khoảng 75 phút nữa ở khoảng -78 °C trước khi được để cho ấm đến khoảng 0 °C. Hỗn hợp này được giữ ở khoảng 0 °C trong khoảng 45 phút trước khi được xử lý bằng hỗn hợp gồm dung dịch nước bão hòa NH_4Cl và amoni hydroxit. Lớp ete được tách ra và pha nước được chiết hai lần bằng EtOAc. Gom dịch chiết, làm khô trên $MgSO_4$lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng cách sắc ký để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **C53**. Sản lượng: 2,27g (59%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,32 (dt, 1 H), 3,89 (dd, 1 H), 3,66 - 3,77 (m, 1 H), 2,99 (dd, 1 H), 2,42 - 2,56 (m, 1 H), 2,13 (dd, 1 H), 1,65 (s, 3 H), 1,47 (s, 3 H), 1,02 (d, 3 H).

Bước 2. Tổng hợp (4R,5S)-5-(hydroxymetyl)-4-metylpyrolidin-2-on (**L36**).

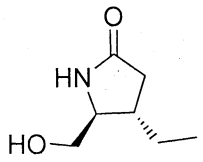
Bổ sung axit 4-toluensulfonic (8mg, 0,04mmol) vào dung dịch được khuấy chứa hợp chất **C53** (1,00g, 5,9mmol) trong 18ml axetonitril và 2ml nước. Hỗn hợp phản ứng này được đun nóng ở khoảng 95 °C trong khoảng 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm mát xuống khoảng 25 °C, cô, và cặn được tinh chế bằng cách sắc ký để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **L36**. Sản lượng: 0,67g (88%). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 3,53 - 3,71 (m, 3 H), 2,57 - 2,74 (m, 1 H), 2,36 (dd, 1 H), 2,10 (dd, 1 H), 1,11 (d, 3 H).

Tổng hợp (4S,5S)-5-(hydroxymetyl)-4-metylpyrolidin-2-on (**L35**).



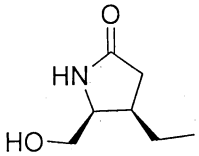
Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với hợp chất **L36**, bằng cách thay (S)-tert-butyl 2-(((tert-butyldimetylsilyl)oxy)metyl)-5-oxo-2,5-dihydro-1H-pyrol-1-carboxylat (CAS 81658-27-7) cho **P20** ở Bước 1 để tạo ra (2S,3S)-tert-butyl 2-(((tert-butyldimetylsilyl)oxy)metyl)-3-metyl-5-oxopyrolidin-1-carboxylat (**C78**), được sử dụng ở Bước 2. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 3,60 (dd, 1 H), 3,48 (dd, 1 H), 3,27 (d, 1 H), 2,55 (dd, 1 H), 2,32 - 2,22 (m, 1 H), 1,95 (dd, 1 H), 1,15 (d, 3 H).

Tổng hợp (4S,5S)-4-etyl-5-(hydroxymetyl)pyrolidin-2-on (**L46**).



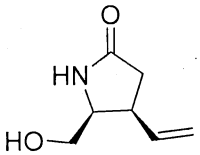
Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với hợp chất **L36**, bằng cách thay CAS 170885-07-1 cho **P20**, và etylmagie bromua cho metyllithi, ở Bước 1, để tạo ra (3R,7S,7aS)-7-etyl-3-(4-metoxyphenyl)tetrahydropyrolo[1,2-c]oxazol-5(3H)-on (**C63**), được sử dụng ở Bước 2. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,66 -3,64 (m, 1 H), 3,42 - 3,35 (m, 2 H), 2,49 - 2,42 (m, 1 H), 2,01 - 1,92 (m, 2 H), 1,54 - 1,47 (m, 1 H), 1,39 -1,32 (m, 1 H), 0,88 - 0,84 (m, 3 H).

Tổng hợp (4R,5S)-4-etyl-5-(hydroxymetyl)pyrolidin-2-on (**L47**).



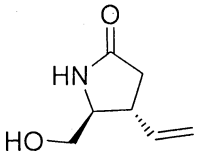
Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với hợp chất **L36**, bằng cách thay etylmagie bromua cho metyllithi ở Bước 1, để tạo ra (7R,7aS)-7-etyl-3,3-dimetyltetrahydropyrolo[1,2-c]oxazol-5(3H)-on (**C54**), được sử dụng ở Bước 2. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,34 (dt, 1 H), 3,90 (dd, 1 H), 3,72 (dd, 1 H), 2,91 (dd, 1 H), 2,31 (dd, 1 H), 2,25 (m, 1 H), 1,65 (s, 3 H), 1,52 (d, 1 H), 1,48 (s, 3 H), 1,27 - 1,38 (m, 1 H), 0,92 (t, 3 H).

Tổng hợp (4S,5S)-5-(hydroxymetyl)-4-vinylpyrolidin-2-on (**L50**)



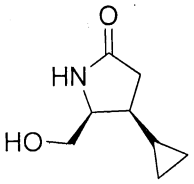
Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với hợp chất **L36**, bằng cách thay vinylmagie bromua cho metyllithi ở Bước 1, để tạo ra (7S,7aS)-3,3-dimetyl-7-vinyltetrahydropyrolo[1,2-c]oxazol-5(3H)-on (**C55**), được sử dụng ở Bước 2.
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,84 (br. s., 1 H), 5,88 (ddd, 1 H), 5,18 (d, 1 H), 5,15 (d, 1 H), 3,75 (td, 1 H), 3,63 - 3,71 (m, 1 H), 3,54 - 3,63 (m, 1 H), 3,16 - 3,29 (m, 2 H), 2,33 - 2,48 (m, 2 H).

Tổng hợp (4R,5S)-5-(hydroxymetyl)-4-vinylpyrolidin-2-on (**L51**)



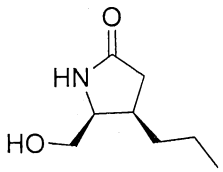
Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với hợp chất **L36**, bằng cách thay CAS 170885-07-1 cho **P20**, và vinylmagie bromua cho metyllithi, ở Bước 1. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,61 (br. s., 1 H), 5,74 - 5,91 (m, 1 H), 5,06 - 5,20 (m, 2 H), 3,80 (d, 1 H), 3,46 - 3,62 (m, 2 H), 2,70 - 2,87 (m, 1 H), 2,56 (dd, 1 H), 2,30 (dd, 2 H).

Tổng hợp (4S,5S)-4-xyclopropyl-5-(hydroxymetyl)pyrolidin-2-on (**L58**).



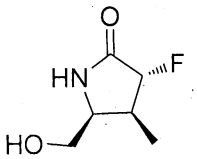
Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với hợp chất **L36**, bằng cách thay xyclopropylmagie bromua cho metyllithi ở Bước 1, để tạo ra (7S,7aS)-7-xyclopropyl-3,3-dimetyltetrahydropyrolo[1,2-c]oxazol-5(3H)-on (**C56**), được sử dụng ở Bước 2. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ3,80 (d, 2 H), 3,64 (dt, 1 H), 2,23 - 2,42 (m, 2 H), 1,69 - 1,87 (m, 1 H), 0,89 (dtd, 1 H), 0,52 (dd, 2 H), 0,04 - 0,23 (m, 2 H).

Tổng hợp (4R,5S)-5-(hydroxymetyl)-4-propylpyrolidin-2-on (**L59**)



Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với hợp chất **L36**, bằng cách thay propylmagie bromua cho metyllithi ở Bước 1, để tạo ra (7R,7aS)-3,3-dimetyl-7-propyltetrahydropyrolo[1,2-c]oxazol-5(3H)-on (**C57**), được sử dụng ở Bước 2. ^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 7,46 (br. s, 1 H), 4,63 (t, 1 H), 3,44 – 3,36 (m, 3 H), 2,37 – 2,31 (m, 1 H), 2,07 – 2,01 (dd, 1 H), 1,95 – 1,89 (dd, 1 H), 1,48 – 1,41 (m, 1 H), 1,39 – 1,20 (m, 3 H), 0,86 (t, H).

Quy trình điều chế 29: (3R,4S,5S)-3-flo-5-(hydroxymetyl)-4-metylpyrolidin-2-on (**L37**)



Bước 1. Tổng hợp (6R,7S,7aS)-6-flo-3,3,7-trimetyltetrahydropyrolo[1,2-c]oxazol-5(3H)-on (**C58**).

Dung dịch chứa hợp chất **C53** (0,93g, 5,5mmol) trong THF (22ml) được làm mát xuống khoảng -78 °C và xử lý bằng LDA (2,0M, 3,44ml, 6,88mmol). Hỗn hợp này được giữ ở khoảng -78 °C trong khoảng 25 phút trước khi được xử lý bằng NFSI (2,23g, 6,8mmol) trong THF (8ml). Sau khi khuấy ở khoảng -78 °C trong khoảng 5 phút nữa, hỗn hợp này được làm ấm đến khoảng 25 °C trong khoảng 1 giờ. Etyl axetat và nước được bổ sung vào, và hỗn hợp này được cô trong điều kiện áp suất giảm để loại bỏ THF có mặt. Hỗn hợp này được chiết hai lần bằng EtOAc, và gom dịch chiết, làm khô trên Na_2SO_4lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng cách sắc ký để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **C58**. Sản lượng: 0,56g (55%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ4,58 - 4,77 (m, 1 H), 4,54 (dtd, 1 H), 3,96 (dd, 1 H), 3,68 (dd, 1 H), 2,53 - 2,73 (m, 1 H), 1,66 (s, 3 H), 1,53 (s, 3 H), 1,05 (d, 3 H). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -184,92.
Cũng thu được (6S,7S,7aS)-6-flo-3,3,7-trimetyltetrahydropyrolo[1,2-c]oxazol-5(3H)-on (**C59**). Sản lượng: 0,11g (11%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5,25 (dd, 1 H), 3,95 - 4,10 (m, 2 H), 3,71 - 3,82 (m, 1 H), 2,86 - 3,03 (m, 1 H), 1,68 (s, 3 H), 1,49 (s, 3 H), 1,01 (dd, 3 H). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -202,08.

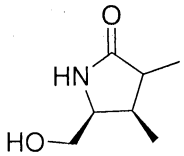
Bước 2. Tổng hợp (3R,4S,5S)-3-flo-5-(hydroxymetyl)-4-metylpyrolidin-2-on (**L37**).

Bổ sung axit 4-toluensulfonic (27mg, 0,16mmol) vào dung dịch được khuấy chứa hợp chất **C58** (590mg, 3,1mmol) trong 18ml axetonitril và 2ml nước. Hỗn hợp phản ứng này được đun nóng ở khoảng 90 °C trong khoảng 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm mát xuống khoảng 25 °C, cô, và cặn được tinh chế bằng cách sắc ký để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **L37**. Sản lượng: 451mg (97%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,94 (br. s., 1 H), 4,94 (dd, 1 H), 3,66 - 3,77 (m, 2 H), 3,60 - 3,66 (m, 1 H), 2,93 (t, 1 H), 2,61 - 2,81 (m, 1 H), 1,29 (d, 3 H). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ-194,85.

Tổng hợp (3S,4S,5S)-3-flo-5-(hydroxymetyl)-4-metylpyrolidin-2-on (**L38**).

Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với hợp chất **L37**, bằng cách thay hợp chất **C59** cho hợp chất **C58** ở Bước 2. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,63 (br. s., 1 H), 4,86 (dd, 1 H), 3,72 - 3,83 (m, 2 H), 3,60 - 3,68 (m, 1 H), 2,67 - 2,80 (m, 1 H), 1,96 (br. s., 1 H) ,1,10 (dd, 3 H). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ-201,74.

Tổng hợp (4R,5S)-5-(hydroxymetyl)-3,4-dimetylpyrolidin-2-on (**L48**).



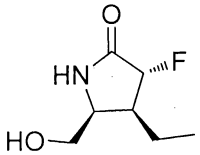
Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với hợp chất **L37**, bằng cách thay iodometan cho NFSI ở Bước 1, để tạo ra (7R,7aS)-3,3,6,7-tetrametyltetrahydropyrolo[1,2-c]oxazol-5(3H)-on (**C60**), được sử dụng ở Bước 2. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 3,75 – 3,50 (m, 3 H), 2,70 – 2,58 (m, 1 H), 2,29 – 2,15 (m, 1 H), 1,21 – 1,05 (d, 6 H chồng lấn).

Tổng hợp (3S,4S,5S)-4-etyl-3-flo-5-(hydroxymetyl)pyrolidin-2-on (**L54**).

Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với hợp chất **L37**, bằng cách thay hợp chất **C54** cho hợp chất **C53** ở Bước 1, để tạo ra (6S,7S,7aS)-7-etyl-6-flo-3,3-dimetyltetrahydropyrolo[1,2-c]oxazol-5(3H)-on (**C61**), được sử dụng ở Bước 2. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ7,59 (br. s., 1 H), 4,80 (dd, 1 H), 3,69 - 3,83 (m, 2 H), 3,52 - 3,64 (m, 1 H), 3,48 (br. s, 1 H), 2,27 - 2,52 (m, 1 H), 1,57 - 1,73 (m, 1 H), 1,49 (dt, 1 H), 1,04 (t, 3 H). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -198,72. Ngoài ra, còn thu được ở

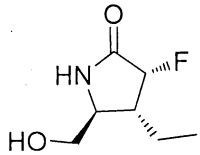
Bước 1 là hợp chất (6R,7S,7aS)-7-etyl-6-flo-3,3-dimetyltetrahydro-pyrolo[1,2-c]oxazol-5(3H)-on (**C62**). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 4,78 (dd, 1 H), 4,40 (dt, 1 H), 3,93 (dd, 1 H), 3,56 (dd, 1 H), 2,30 - 2,46 (m, 1 H), 1,56 (s, 3 H), 1,52 (ddd, 1 H), 1,42 (s, 3 H), 1,35 - 1,48 (m, 1 H), 0,97 (t, 3 H).

Tổng hợp (3R,4S,5S)-4-etyl-3-flo-5-(hydroxymetyl)pyrolidin-2-on (**L55**).



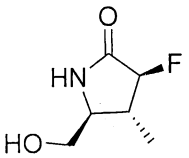
Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với hợp chất **L37**, bằng cách thay hợp chất **C62** cho hợp chất **C58** ở Bước 2. ^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8,05 (br. s, 1 H), 4,88 (dd, 1 H), 3,48 – 3,46 (m, 1 H), 3,41 – 3,38 (m, 2 H), 2,32 – 2,23 (m, 1 H), 1,62 – 1,55 (m, 2 H), 0,95 (t, 3 H). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -189,64.

Tổng hợp (3R,4R,5S)-4-etyl-3-flo-5-(hydroxymetyl)pyrolidin-2-on (**L57**).



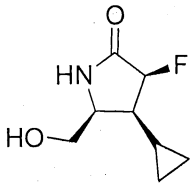
Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với hợp chất **L37**, bằng cách thay hợp chất **C63** cho hợp chất **C53** ở Bước 1, để tạo ra (3R,6R,7R,7aS)-7-etyl-6-flo-3-(4-metoxy-phenyl)tetrahydropyrolo[1,2-c]oxazol-5(3H)-on (**C64**), được sử dụng ở Bước 2. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,92 (dd, 1 H), 3,83 – 3,80 (m, 1 H), 3,56 – 3,48 m, 2 H), 2,17 – 2,10 (m, 1 H), 1,76 – 1,70 (m, 1 H), 1,52 – 1,46 (m, 1 H), 0,99 (t, 1 H).

Tổng hợp (3S,4R,5S)-3-flo-5-(hydroxymetyl)-4-metylpyrolidin-2-on (**L90**).



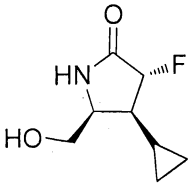
Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với hợp chất **L37**, bằng cách thay hợp chất **C78** cho hợp chất **C53** ở Bước 1. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,82 (br. s., 1 H), 4,73 (dd, 1 H), 3,87 (dd, 1 H), 3,56 (dd, 1 H), 3,28 - 3,37 (m, 1 H), 2,24 - 2,37 (m, 1 H), 1,21 (d, 3 H).

Tổng hợp (3S,4S,5S)-4-xyclopropyl-3-flo-5-(hydroxymetyl)pyrolidin-2-on (**L119**).



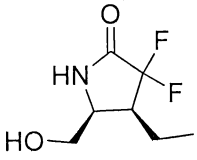
Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với hợp chất **L37**, bằng cách thay hợp chất **C56** cho hợp chất **C53** ở Bước 1, để tạo ra (6S,7S,7aS)-7-xyclopropyl-6-flo-3,3-dimetyltetrahydropyrolo[1,2-c]oxazol-5(3H)-on (**C162**), được sử dụng ở Bước 2. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ4,85 (dd, 1 H), 3,94 (dd, 1 H), 3,70 - 3,79 (m, 1 H), 3,60 - 3,70 (m, 1 H), 1,74 - 1,94 (m, 1 H), 0,78 - 0,94 (m, 1 H), 0,53 - 0,70 (m, 2 H), 0,23 - 0,37 (m, 2 H). Ngoài ra, còn thu được ở Bước 1 là hợp chất (6R,7S,7aS)-7-xyclopropyl-6-flo-3,3-dimetyltetrahydro-pyrolo[1,2-c]oxazol-5(3H)-on (**C163**). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,91 (d, 1 H), 4,44 - 4,57 (m, 1 H), 3,94 - 4,09 (m, 2 H), 1,70 - 1,76 (m, 1 H), 1,67 (s, 3 H), 1,54 (s, 3 H), 0,55 - 0,73 (m, 3 H), 0,29 - 0,38 (m, 1 H), 0,17 - 0,27 (m, 1 H)

Tổng hợp (3R,4S,5S)-4-xyclopropyl-3-flo-5-(hydroxymetyl)pyrolidin-2-on (**L120**).



Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với hợp chất **L37**, bằng cách thay hợp chất **C163** cho hợp chất **C58** ở Bước 2. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 5,13 (dd, 1 H), 3,86 (dd, 1 H), 3,58 - 3,72 (m, 2 H), 1,71 - 1,92 (m, 1 H), 1,08 (dtd, 1 H), 0,51 - 0,70 (m, 2 H), 0,37 (dq, 1 H), 0,14 - 0,26 (m, 1 H).

Quy trình điều chế 30: (4S,5S)-4-etyl-3,3-diflo-5-(hydroxymetyl)pyrolidin-2-on (**L40**)



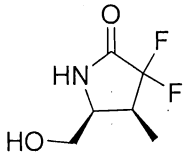
Bước 1. Tổng hợp (7S,7aS)-7-etyl-6,6-diflo-3,3-dimetyltetrahydropyrolo[1,2-c]oxazol-5(3H)-on (**C65**).

Dung dịch chứa hợp chất **C62** (0,80g, 4,0mmol) trong THF (30ml) được xử lý bằng LDA (2M, 4,97ml, 9,94mmol) từ từ ở khoảng -78 °C. Hỗn hợp này được giữ ở khoảng -78 °C trong khoảng 45 phút trước khi bổ sung dung dịch chứa NFSI (1,63g, 5,17mmol) trong THF (10ml) vào. Hỗn hợp này được giữ ở khoảng -78 °C trong khoảng 15 phút sau khi bổ sung xong, tiếp theo, làm ấm đến khoảng 25 °C trong khoảng 2 giờ. Nước và EtOAc được bổ sung vào và EtOAc được tách ra. Pha nước được chiết bằng EtOAc, và gom dịch chiết EtOAc, rửa bằng nước, nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng cách sắc ký để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **C65**. Sản lượng: 350mg (40%). ^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 4,24 (dd, 1 H), 4,09 (dd, 1 H), 3,57 (m, 1 H), 2,80 – 2,76 (m, 1 H), 1,56 (s, 3 H), 1,53 – 1,38 (m, 2 H), 1,42 (s, 3 H), 0,92 (t, 3 H).

Bước 2. Tổng hợp (4S,5S)-4-etyl-3,3-diflo-5-(hydroxymetyl)pyrolidin-2-on (**L40**).

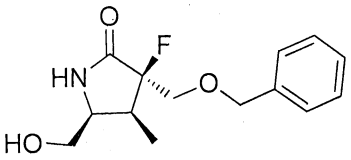
Bổ sung axit 4-toluensulfonic (18mg, 0,09mmol) đồng thời khuấy vào dung dịch chứa hợp chất **C65** (350mg, 1,91mmol) trong 14ml axetonitril và 1,6ml nước. Hỗn hợp phản ứng này được đun nóng ở khoảng 90 °C trong khoảng 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm mát xuống khoảng 25 °C, cô, và cặn được tinh chế bằng cách sắc ký để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **L40**. Sản lượng: 260mg (76%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,59 (br. s, 1 H), 3,78 – 3,75 (m, 2 H), 3,53 – 3,51 (m, 1 H), 2,65 – 2,52 (m 1 H), 1,89 (br. s, 1 H), 1,79 – 1,69 (m, 1 H), 1,52 – 1,45 (m, 1 H), 1,08 (t, 3 H).

Tổng hợp (4S,5S)-3,3-diflo-5-(hydroxymetyl)-4-metylpyrolidin-2-on (**L39**)



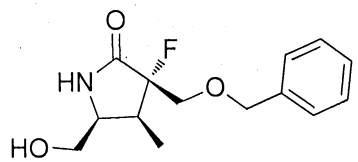
Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với hợp chất **L40**, bằng cách thay hợp chất **C58** cho hợp chất **C62** ở Bước 1. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,76 - 3,48 (m, 2 H), 3,29 - 2,71 (m, 1 H), 2,69 - 2,60 (m, 1 H), 1,18 - 1,06 (d, 3 H).

Tổng hợp (3R,4S,5S)-3-((benzyloxy)metyl)-3-flo-5-(hydroxymetyl)-4-metylpyrolidin-2-on (**L41**)



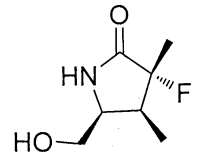
Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với hợp chất **L40**, bằng cách thay hợp chất **C58** cho hợp chất **C62, và** benzyloxymetyl clorua (CAS 3587-60-8) cho NFSI, ở Bước 1 để tạo ra (6R,7S,7aS)-6-((benzyloxy)metyl)-6-flo-3,3,7-trimetyltetrahydro-pyrolo[1,2-c]oxazol-5(3H)-on (**C66**), được sử dụng ở Bước 2. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ7,21 - 7,41 (m, 5 H), 4,57 (d, 2 H), 3,47 - 3,86 (m, 5 H), 2,71 - 2,93 (m, 1 H), 1,04 (d, 3 H). Ngoài ra, còn thu được ở Bước 1 là hợp chất (6S,7S,7aS)-6-((benzyloxy)metyl)-6-flo-3,3,7-trimetyltetrahydropyrolo[1,2-c]oxazol-5(3H)-on (**C67**). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,28 - 7,40 (m, 5 H), 4,68 (d, 1 H), 4,53 (d, 1 H), 4,45 - 4,51 (m, 1 H), 3,95 (dd, 1 H), 3,88 (dd, 1 H), 3,59 - 3,74 (m, 2 H), 2,72 - 2,85 (m, 1 H), 1,61 (s, 3 H), 1,51 (s, 3 H), 0,99 (d, 3 H)

Tổng hợp (3S,4S,5S)-3-((benzyloxy)metyl)-3-flo-5-(hydroxymetyl)-4-metylpyrolidin-2-on (**L42**).



Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với hợp chất **L40**, bằng cách thay hợp chất **C67** cho hợp chất **C65** ở Bước 2. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,28 - 7,45 (m, 5 H), 6,85 (br. s., 1 H), 4,60 (s, 2 H), 3,87 - 3,99 (m, 1 H), 3,65 - 3,86 (m, 3 H), 3,44 (dd, 1 H), 2,32 - 2,55 (m, 1 H), 2,20 - 2,33 (m, 1 H).

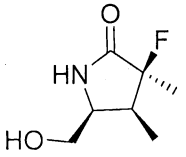
Tổng hợp (3R,4S,5S)-3-flo-5-(hydroxymetyl)-3,4-dimetylpyrolidin-2-on (**L44**)



Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với hợp chất **L40**, bằng cách thay hợp chất **C60** cho hợp chất **C62** ở Bước 1, để tạo ra (6R,7S,7aS)-6-flo-3,3,6,7-tetrametyltetrahydropyrolo[1,2-c]oxazol-5(3H)-on (**C68**), được sử dụng ở Bước 2. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 4,90 – 4,78 (m, 2 H), 3,74 – 3,59 (m, 1 H), 2,81 – 2,66

(m, 1 H), 1,42 (dd, 3 H), (1,04 (d, 3 H). Ngoài ra, còn thu được ở Bước 1 là hợp chất (6S,7S,7aS)-6-flo-3,3,6,7-tetrametyltetrahydro-pyrolo[1,2-c]oxazol-5(3H)-on (**C69**).

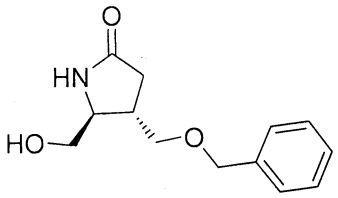
Tổng hợp (3S,4S,5S)-3-flo-5-(hydroxymetyl)-3,4-dimetylpyrolidin-2-on (**L45**)



Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với hợp chất **L40**, bằng cách thay hợp chất **C69** cho hợp chất **C65** ở Bước 2. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 3,59 - 3,56 (m, 2 H), 3,46 - 3,44 (m, 1 H), 2,41 - 2,22 (m, 1 H), 1,48 - 1,39 (m, 3 H), 1,10 - 1,01 (m, 3 H).

Quy trình điều chế 31

(4S,5S)-4-((benzyloxy)metyl)-5-(hydroxymetyl)pyrolidin-2-on (**L43**)



Bước 1. Tổng hợp (3R,7R,7aS)-3-(4-metoxyphenyl)-7-(2-metylprop-1-en-1-yl)tetrahydro-pyrolo[1,2-c]oxazol-5(3H)-on (**C70**).

Bổ sung từ từ 2-metyl-1-propenylmagie bromua (0,5M, 121 60,5mmol) ở khoảng -15 °C vào dung dịch chứa đồng(I) bromua dimetyl sulfua (6,24g, 30,2mmol) trong THF (120ml). Sau khoảng 15 phút, hỗn hợp này được làm mát xuống khoảng -78 °C. Dung dịch chứa CAS 170885-07-1 (1,4g, 6,0mmol) và TMSCl (1,3g, 12,1mmol) trong THF (25ml) được bổ sung vào trong thời gian khoảng 15 phút. Sau khoảng 1 giờ, bổ sung dung dịch nước NH_4Cl vào hỗn hợp này và nó được để cho ấm đến khoảng 25 °C. Bổ sung etyl axetat vào và EtOAc được tách ra, làm khô trên Na_2SO_4lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng cách sắc ký để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **C70**. Sản lượng: 1,1g (64,0%). ^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 7,30 (d, 2 H), 6,92 (d, 2 H), 6,05 (s, 1 H), 5,27 (dt, 1 H), 4,13 (dd, 1 H), 3,87 - 3,94 (m, 1 H), 3,74 (s, 3 H), 3,59 - 3,65 (m, 1 H), 3,15 - 3,25 (m, 1 H), 2,55 - 2,65 (m, 1 H), 2,46 – 2,52 (s, 1 H), 1,67 (d, 3 H), 1,61 (d, 3 H).

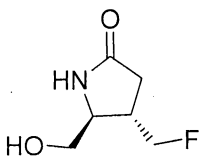
Bước 2. Tổng hợp (3R,7S,7aS)-7-(hydroxymetyl)-3-(4-metoxyphenyl)tetrahydropyrolo[1,2-c]oxazol-5(3H)-on (**C71**).

Dung dịch chứa hợp chất **C70** (1,1g, 3,8mmol) trong DCM (20ml) được xử lý bằng ozon ở khoảng -78 °C. Ngay khi xuất hiện lượng ozon dư, metyl sulfua (5ml) được bổ sung từ từ vào. Hỗn hợp này được khuấy ở khoảng -78 °C trong khoảng 1 giờ trước khi được làm bay hơi đến khô. Cặn được hòa tan trong 9ml THF và 1ml nước và xử lý bằng $NaBH_4$ (307mg, 7,6mmol). Hỗn hợp này được khuấy trong khoảng 2 giờ ở khoảng 25 °C trước khi được xử lý bằng nước NH_4Cl và EtOAc. Dịch chiết EtOAc, làm khô trên Na_2SO_4lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng cách sắc ký để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **C71**. Sản lượng: 460mg (46%). ^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 7,29 (d, 2 H), 6,93 (d, 2 H), 6,03 (s, 1 H), 4,87 (t, 1 H), 4,15 (dd, 1 H), 3,89 - 3,97 (m, 1 H), 3,75 (s, 3 H), 3,40 - 3,55 (m, 3 H), 2,39 - 2,55 (m, 3 H).

Bước 3. Tổng hợp (4S,5S)-4-((benzyloxy)metyl)-5-(hydroxymetyl)pyrolidin-2-on (**L43**).

Dung dịch chứa hợp chất **C71** (220mg, 0,84mmol) trong DMF (4,2ml) được làm mát xuống khoảng 0 °C và xử lý bằng natri hydrua (60%, 40mg, 1,0mmol), tiếp theo là (bromometyl)benzen (0,11ml, 0,92mmol). Hỗn hợp này được giữ trong khoảng 1 giờ ở khoảng 0 °C trước khi được pha loãng bằng nước. Hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc. Dịch chiết được làm khô trên Na_2SO_4 lọc và cô. Cặn được cho đi xử lý bằng axit 4-toluensulfonic trong axetonitril và nước để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **L43**. Sản lượng: 100mg (51%). ^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 7,52 (s, 1 H), 7,26 - 7,39 (m, 5 H), 4,77 (t, 1 H), 4,48 (s, 2 H), 3,35 - 3,46 (m, 3 H), 3,26 - 3,35 (m, 2 H), 2,33 - 2,42 (m, 1 H), 2,24 - 2,33 (m, 1 H), 1,85 - 1,95 (m, 1 H).

Quy trình điều chế 32: (4S,5S)-4-(flometyl)-5-(hydroxymetyl)pyrolidin-2-on (**L49**)



Bước 1. Tổng hợp (3R,7S,7aS)-7-(flometyl)-3-(4-metoxyphenyl)tetrahydropyrolo[1,2-c]oxazol-5(3H)-on (**C72**).

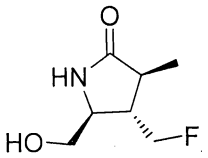
Dung dịch chứa hợp chất **C71** (460mg, 1,75mmol) và 2,6-lutidin (468mg, 4,37mmol) trong DCM ở khoảng 0 °C được xử lý bằng DAST (563mg, 3,5mmol).

Hỗn hợp này được khuấy ở khoảng 25 °C trong khoảng 5 giờ trước khi được làm dừng bằng nước bão hòa $NaHCO_3$ và chiết bằng DCM. Gom dịch chiết DCM làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng cách sắc ký để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này**C72**. Sản lượng: 410mg (88%). LCMS: m/z, 265,3 (M+1), thời gian duy trì: 1,602 phút.

Bước 2. Tổng hợp (4S,5S)-4-(flometyl)-5-(hydroxymetyl)pyrolidin-2-on (**L49**).

Bổ sung axit 4-toluensulfonic (3mg, 0,02mmol) đồng thời khuấy vào dung dịch chứa hợp chất **C71** (100mg, 0,38mmol) trong 9ml axetonitril và 1ml nước. Hỗn hợp phản ứng này được đun nóng ở khoảng 90 °C cho đến khi dung môi được làm bay hơi. Một lượng axetonitril và nước nữa được bổ sung vào và quy trình này được lặp lại thêm vài lần. Hỗn hợp phản ứng này được làm mát xuống khoảng 25 °C, cô, và cặn được tinh chế bằng cách sắc ký để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **L49**. Sản lượng: 50mg (90%). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 4,53 - 4,51 (m, 1 H), 4,41 - 4,40 (m, 1 H), 3,66 - 3,53 (m, 3 H), 2,65 - 2,54 (m, 2 H), 2,21 - 2,16 (m, 1 H).

Quy trình điều chế 33: (3S,4S,5S)-4-(flometyl)-5-(hydroxymetyl)-3-metylpyrolidin-2-on (**L52**)



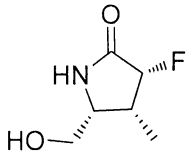
Bước 1. Tổng hợp (3R,7S,7aS)-7-(flometyl)-3-(4-metoxyphenyl)-6-metyltetrahydro-pyrolo[1,2-c]oxazol-5(3H)-on (**C73**).

Bổ sung LDA (2M, 0,38ml) vào dung dịch chứa hợp chất **C73** (160mg, 0,61mmol) trong THF (3ml) ở khoảng -78 °C. Hỗn hợp này được khuấy trong khoảng 0,5 giờ trước khi iodometan (107mg, 0,76mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được giữ trong khoảng 10 phút ở khoảng -78 °C trước khi nó được làm ấm đến khoảng 25 °C và khuấy trong khoảng 1 giờ. EtOAc và nước được bổ sung vào và hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc. Gom dịch chiết EtOAc, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng cách sắc ký để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **C73**. Sản lượng: 140mg (82%). LCMS: m/z, 279 (M+1), thời gian duy trì: 1,244 phút

Bước 2. Tổng hợp (3S,4S,5S)-4-(flometyl)-5-(hydroxymetyl)-3-metylpyrolidin-2-on (**L52**).

Dung dịch chứa hợp chất **C73** (140mg, 0,5mmol) trong 6,5ml AcOH và 3,5ml nước được đun nóng đến khoảng 90 °C trong khoảng 40 phút trước khi được làm bay hơi đến khô. Cặn được hòa tan trong 25ml MeOH và cô. Cặn được tinh chế bằng cách sắc ký để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **L52**. Sản lượng: 70mg (87%). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 4,62 - 4,51 (d, 2 H), 3,71 – 3,68 (m, 1 H), 3,54 (m, 2 H), 2,41 - 2,39 (m, 1 H), 2,23 - 2,10 (m, 1 H), 1,25 (s, 3 H).

Quy trình điều chế 34: (3R,4R,5R)-3-flo-5-(hydroxymetyl)-4-metylpyrolidin-2-on (**L53**)



Bước 1. Tổng hợp (7aR)-3,3-dimetyl-6-(phenylselanyl)tetrahydropyrolo[1,2-c]oxazol-5(3H)-on (**C74**).

Bổ sung LDA (2M, 41,9ml) vào dung dịch chứa (R)-3,3-dimetyltetra-hydropyrolo[1,2-c]oxazol-5(1H)-on (CAS 103630-36-0, 10g, 64,4mmol) trong THF (130ml) ở khoảng -78 °C. Sau khoảng 30 phút, diphenyl diselenua (24,13g, 77,3mmol) trong THF (125ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được giữ ở khoảng -78 °C trong khoảng 30 phút trước khi được làm ấm đến khoảng 25 °C trong khoảng 1 giờ. Etyl axetat và nước được bổ sung vào, và hỗn hợp này được cô một phần trước khi được chiết bằng EtOAc. Gom dịch chiết EtOAc, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng cách sắc ký để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **C74**. Sản lượng: 12,0g (60%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,72 - 7,64 (m, 2 H), 7,38 - 7,27 (m, 3 H), 4,27 (dd, 1 H), 4,12 - 4,07 (m, 1 H), 3,98 - 3,92 (m, 2 H), 3,72 - 3,64 (m, 1 H), 3,31 (t, 1 H), 3,13 (t, 1 H), 2,59 - 2,53 (m, 1 H), 2,33 (dd, 2 H), 1,84 - 1,75 (m, 1 H), 1,62 và 1,56 (s, 3 H), 1,59 (s, 3 H), 1,44 và 1,28 (s, 3 H).

Bước 2. Tổng hợp (R)-3,3-dimetyl-1,7a-dihydropyrolo[1,2-c]oxazol-5(3H)-on (**C75**).

Dung dịch chứa hợp chất **C74** (12,0g, 38,7mmol) trong DCM (150ml) và pyridin (6,8ml) ở khoảng 0 °C được xử lý bằng dung dịch hydro peroxit 30% (17,86ml, 128mmol). Hỗn hợp này được giữ ở khoảng 0 °C trong khoảng 30 phút trước khi được làm ấm từ từ đến khoảng 25 °C. Sau khoảng 3 giờ, hỗn hợp này được pha loãng với DCM (100ml) và rửa bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa. Dịch chiết

DCM, rửa bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng cách sắc ký để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **C75**. Sản lượng: 4,0g (68%). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ7,06 (dd, 1 H), 6,09 (dd, 1 H), 4,66 - 4,62 (m, 1 H), 4,12 (dd, 1 H), 3,33 (dd, 1 H), 1,67 (s, 3 H), 1,55 (s, 3 H).

Bước 3. Tổng hợp (7S,7aR)-3,3,7-trimetyltetrahydropyrolo[1,2-c]oxazol-5(3H)-on (**C76**).

Bổ sung metyllithi (1,6M, 34,7ml) vào huyền phù chứa đồng(I) bromua – dimetylsulfua phức (5,7g, 27,8mmol) trong dietyl ete (40ml) ở khoảng -10 °C. Sau khi bổ sung xong, dung dịch này được làm mát xuống khoảng -78 °C. Sau khoảng 10 phút, TMSCl (3,5ml, 27,7mmol) được bổ sung vào, tiếp theo là dung dịch chứa hợp chất **C75** (1,7g, 11,1mmol) trong THF (28ml). Hỗn hợp này được khuấy ở khoảng -78 °C trong khoảng 2 giờ. Tiếp theo, để cho ấm đến khoảng 20 °C trong khoảng 1 giờ. Bổ sung hỗn hợp gồm dung dịch nước NH_4Cl và amoni hydroxit vào đồng thời khuấy, sau đó hỗn hợp này được pha loãng với EtOAc. EtOAc được tách ra và pha nước được chiết bằng EtOAc. Gom dịch chiết EtOAc, rửa bằng nước, nước muối, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng cách sắc ký để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **C76**. Sản lượng: 1,75g (93%). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,33 - 4,28 (m, 1 H), 3,86 (dd, 1 H), 3,71 (t, 1 H), 2,97 (dd, 1 H), 2,50 - 2,43 (m, 1 H), 2,11 (d, 1 H), 1,63 (s, 3 H), 1,45 (s, 3 H), 1,01 (d, 3 H).

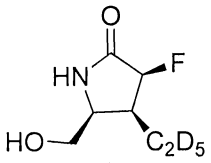
Bước 4. Tổng hợp (6R,7R,7aR)-6-flo-3,3,7-trimetyltetrahydropyrolo[1,2-c]oxazol-5(3H)-on (**C77**).

Bổ sung LDA (1,8M, 7,03ml) vào dung dịch chứa hợp chất **C76** (1,427g, 8,4mmol) trong THF (27ml) ở -78 °C. Sau khoảng 1 giờ, dung dịch chứa NFSI (3,43g, 10,5mmol) trong THF (8ml) được bổ sung vào. Sau khoảng 5 phút, hỗn hợp này được để cho ấm đến khoảng 25 °C. Sau khoảng 3 giờ, EtOAc và nước được bổ sung vào, và hỗn hợp này được cô một phần trước khi được chiết bằng EtOAc. Gom dịch chiết EtOAc, làm khô trên MgSO4, lọc, và cô. Cặn được hòa tan trong DCM và lọc. Dịch lọc được cô và cặn được tinh chế bằng cách sắc ký để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **C77**. Sản lượng: 282mg (18%). ^1H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 5,27 (dd, 1 H), 3,99 - 4,08 (m, 1 H), 3,95 (dd, 1 H), 3,72 (t, 1 H), 2,94 (quind, 1 H), 1,58 (s, 3 H), 1,39 (s, 3 H), 0,90 (dd, 3 H).

Bước 5. Tổng hợp (3R,4R,5R)-3-flo-5-(hydroxymetyl)-4-metylpyrolidin-2-on (**L53**).

Bổ sung axit 4-toluensulfonic (15mg 0,07mmol) đồng thời khuấy vào dung dịch chứa hợp chất **C77** (280mg, 1,5mmol) trong 9ml axetonitril và 1ml nước. Hỗn hợp phản ứng này được đun nóng ở khoảng 90 °C trong khoảng 1,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm mát xuống khoảng 25 °C, cô, và cặn được tinh chế bằng cách sắc ký để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **L53**. Sản lượng: 169mg (77%). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 6,56 (br. s, 1 H), 4,83 (dd, 1 H), 3,52 - 3,67 (m, 2 H), 3,37 - 3,50 (m, 1 H), 2,83 - 2,94 (m, 1 H), 2,63 - 2,80 (m, 1 H), 0,98 (dd, 3 H).

Quy trình điều chế 35: (3S,4S,5S)-4-etyl-d_5-3-flo-5-(hydroxymetyl)pyrolidin-2-on (**L56**).



Bước 1. Tổng hợp (7R,7aS)-7-etyl-d_5-3,3-dimetyltetrahydropyrolo[1,2-c]oxazol-5(3H)-on (**C79**).

Dung dịch chứa perdeuteroetylmagie bromua được điều chế từ 11,06g (97mmol) etyl-d5 bromua và magie metal (2,73g, 112mmol) trong 80ml THF. Bổ sung một phần dung dịch này (43,5ml) vào huyền phù chứa phức đồng (I) bromua – dimetyl sulfua (6,78g, 32,6mmol) trong THF (40ml) ở khoảng -10 °C. Hỗn hợp này được khuấy ở khoảng -10 °C trong khoảng 10 phút trước khi được làm mát đến khoảng -78 °C. Clotrimetylsilan (3,55g, 32,6mmol) được bổ sung vào. Sau khoảng 15 phút, hợp chất **P20** (2,0g, 13,1mmol) trong THF (20ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được giữ ở khoảng -78 °C trong khoảng 30 phút trước khi được làm ấm đến khoảng 25 °C trong khoảng 18 giờ. Bổ sung hỗn hợp gồm nước NH_4Cl và amoni hydroxit vào đồng thời khuấy, sau đó hỗn hợp này được pha loãng với EtOAc và lọc. EtOAc được tách ra và pha nước được chiết bằng EtOAc. Gom dịch chiết EtOAc, rửa bằng $NaHCO_3$, nước muối, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng cách sắc ký để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **C79**. Sản lượng: 850mg (35%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,34 (dt, 1 H), 3,90 (dd, 1 H), 3,68 - 3,75 (m, 1 H), 2,91 (dd, 1 H), 2,31 (dd, 1 H), 2,24 (t, 1 H), 1,65 (s, 3 H), 1,48 (s, 3 H).

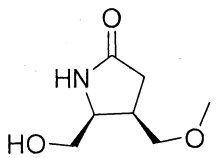
Bước 2. Tổng hợp (6S,7S,7aS)-7-etyl-6-flo-3,3-dimetyltetrahydropyrolo[1,2-c]oxazol-5(3H)-on (**C80**).

Dung dịch chứa hợp chất **C79** (512mg, 2,7mmol) trong 2-metylTHF (12,5ml) được xử lý ở khoảng -78 °C bằng lithi hexametyldisilazit (1M, 3,0ml) và hỗn hợp này được giữ trong khoảng 45 phút ở khoảng -78 °C trước khi được bổ sung vào dung dịch chứa NSFI (1,12g, 3,54mmol) trong 2-metylTHF (12,5ml) ở -78 °C. Hỗn hợp này được giữ ở khoảng -78 °C trong khoảng 30 phút, tiếp theo, nước (10ml) và EtOAc (10ml) được bổ sung vào. EtOAc được tách ra và pha nước được chiết bằng EtOAc (10ml). Gom dịch chiết EtOAc, rửa bằng dung dịch natri iodua, dung dịch natri thiosulfat, dung dịch NaOH, nước muối, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng cách sắc ký để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **C80**. Sản lượng: 94mg (17%). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 5,26 (dd, 1 H), 3,95 - 4,08 (m, 2 H), 3,61 - 3,71 (m, 1 H), 2,62 - 2,75 (m, 1 H), 1,58 (s, 3 H), 1,40 (s, 3 H).

Bước 3. Tổng hợp (3S,4S,5S)-4-etyl-d_5-3-flo-5-(hydroxymetyl)pyrolidin-2-on (**L56**).

Bổ sung axit 4-toluensulfonic (4mg, 0,02mmol) vào dung dịch được khuấy chứa hợp chất **C80** (94mg, 0,46mmol) trong 18ml axetonitril và 2ml nước. Hỗn hợp phản ứng này được đun nóng ở khoảng 90 °C trong khoảng 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm mát xuống khoảng 25 °C, cô, và cặn được tinh chế bằng cách sắc ký để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **L56**. Sản lượng: 51mg (67%). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 6,76 (br. s., 1 H), 4,73 (dd, 1 H), 3,57 - 3,67 (m, 2 H), 3,32 - 3,42 (m, 1 H), 2,85 (t, 1 H), 2,40 (dt, 1 H).

Quy trình điều chế 36: (4R,5S)-5-(hydroxymetyl)-4-(metoxymetyl)pyrolidin-2-on (**L60**)



Bước 1. Tổng hợp (7R,7aS)-7-(hydroxymetyl)-3,3-dimetyltetrahydropyrolo[1,2-c]oxazol-5(3H)-on (**C82**).

Sục dòng khí oxy đã ozon hóa qua dung dịch chứa hợp chất **C55** (1,95g, 10,8mmol) trong DCM (49ml) và MeOH (16ml) ở khoảng -78 °C trong khoảng 2 giờ. Bổ sung dimetyl sulfua (10ml) vào ở khoảng -78 °C, tiếp theo là $NaBH_4$ (2,44g,

64,6mmol) ở cùng nhiệt độ này. Sau khoảng 30 phút, hỗn hợp phản ứng này được làm ấm đến khoảng 0 °C và khuấy trong khoảng 2 giờ. Etyl axetat được bổ sung vào, và hỗn hợp này được rửa bằng nước, tiếp theo, nước muối. Gom dịch chiết EtOAc, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng cách sắc ký để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **C82**. Sản lượng: 1,2g (60%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,40 – 4,34 (m, 1 H), 3,97 (dd, 1 H), 3,86 (dd, 1 H), 3,72 – 3,62 (m, 2 H), 2,94 (dd, 1 H), 2,58 – 2,53 (m, 1 H), 2,25 (d, 1 H), 1,64 (s, 3 H), 1,45 (s, 3 H).

Bước 2. Tổng hợp (7R,7aS)-7-(metoxymetyl)-3,3-dimetyltetrahydropyrolo[1,2-c]oxazol-5(3H)-on (**C83**).

Bổ sung bạc (I) oxit vừa được điều chế (17,48g, 75,7mmol), tiếp theo là iodometan (5,37g, 37,8mmol) vào dung dịch được khuấy chứa hợp chất **C55** (1,4g, 7,5mmol) trong THF (40ml). Hỗn hợp này được đun nóng ở khoảng 70 °C trong khoảng 16 giờ. Tiếp theo, làm mát hỗn hợp này đến khoảng 25 °C, lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng cách sắc ký để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **C83**. Sản lượng: 1,1g (73%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,36 – 4,30 (m, 1 H), 3,92 (dd, 1 H), 3,68 (dd, 1 H), 3,39 – 3,25 (m, 2 H), 3,30 (s, 3 H), 2,93 (dd, 1 H), 2,61 – 2,53 (m, 1 H), 2,22 (dd, 1 H), 1,62 (s, 3 H), 1,46 (s, 3 H).

Bước 3. Tổng hợp (4R,5S)-5-(hydroxymetyl)-4-(metoxymetyl)pyrolidin-2-on (**L60**).

Bổ sung axit 4-toluensulfonic (9mg, 0,05mmol) vào dung dịch được khuấy chứa hợp chất **C83** (200mg, 1,0mmol) trong 18,8ml axetonitril và 2,1ml nước. Hỗn hợp phản ứng này được đun nóng đến nhiệt độ hồi lưu trong khoảng 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm mát xuống khoảng 25 °C, cô, và cặn được tinh chế bằng cách sắc ký để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **L60**. Sản lượng: 150mg (93%). ^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 3,49 – 3,34 (m, 5 H), 3,32 (s, 3 H), 3,23 (s, 3 H), 2,73 – 2,60 (m, 1 H), 2,09 – 1,95 (m, 2 H).

Quy trình điều chế 37: (4R,5S)-3-flo-5-(hydroxymetyl)-4-(metoxymetyl)pyrolidin-2-on (**L61**)

Bước 1. Tổng hợp (7R,7aS)-6-flo-7-(metoxymetyl)-3,3-dimetyltetrahydropyrolo[1,2-c]oxazol-5(3H)-on (**C84**).

Dung dịch chứa hợp chất **C83** (250mg, 1,3mmol) trong THF (10ml) được xử lý bằng lithi hexametyldisilazit (1M, 2,13ml) ở -78 °C và giữ trong khoảng 30 phút trước

khi bổ sung dung dịch chứa NFSI (436mg, 1,4mmol) trong THF (10ml) vào. Hỗn hợp này được giữ trong khoảng 30 phút ở khoảng -78 °C và tiếp theo, để cho ấm đến khoảng 25 °C trong khoảng 1 giờ. Nước và EtOAc được bổ sung vào và các pha được tách ra. Dịch chiết EtOAc được rửa bằng dung dịch natri iodua, dung dịch natri thiosulfat, dung dịch NaOH, nước muối, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng cách sắc ký để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **C84**. Sản lượng: 90mg (33%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,88 (d, 1 H), 4,51 – 4,46 (m, 1 H), 3,96 (dd, 1 H), 3,70 (dd, 1 H), 3,49 – 3,44 (m, 2 H), 3,31 (s, 3 H), 2,74 – 2,63 (m, 1 H), 1,63 (s, 3 H), 1,46 (s, 3 H). Ngoài ra, còn thu được hợp chất (7R,7aS)-6,6-diflo-7-(metoxymetyl)-3,3-dimetyltetrahydro-pyrolo[1,2-c]oxazol-5(3H)-on (**C85**). Sản lượng 45mg (15%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,24 – 4,19 (m, 1 H), 4,08 (dd, 1 H), 3,79 (dd, 1 H), 3,55 (dd, 1 H), 3,48 (dd, 1 H), 3,30 (s, 3 H), 2,94 – 2,85 (m, 1 H), 1,65 (s, 3 H), 1,53 (s, 3 H).

Bước 2. Tổng hợp (7R,7aS)-6-flo-7-(metoxymetyl)-3,3-dimetyltetrahydropyrolo[1,2-c]oxazol-5(3H)-on (**C86**).

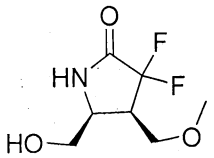
Dung dịch chứa hợp chất **C84** (125mg, 0,575mmol) trong THF (10ml) được xử lý bằng kali hexametyldisilazit (1M, 0,115ml) ở khoảng 0 °C. Sau khoảng 5 phút, hỗn hợp này được để cho ấm đến khoảng 25 °C trong khoảng 2 giờ. Bổ sung dung dịch nước natri dihydro phosphat vào và hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc. Gom dịch chiết EtOAc, rửa bằng nước, nước muối, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **C86**. Sản lượng: 115mg (92%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5,28 (dd, 1 H, chất đồng phân không đối quang 1), 4,89 (d, 1 H, chất đồng phân không đối quang 2), 4,51 – 4,47 (m, 1 H, chất đồng phân không đối quang 2), 4,07 – 4,01 (m, 2 H, chất đồng phân không đối quang 1), 3,96 (dd, 1 H, chất đồng phân không đối quang 2), 3,83 – 3,78 (m, 1 H, chất đồng phân không đối quang 1), 3,70 (dd, 1 H, chất đồng phân không đối quang 2), 3,57 – 3,53 (m, 1 H, chất đồng phân không đối quang 1), 3,49 – 3,44 (m, 2 H, chất đồng phân không đối quang 2), 3,47 – 3,43 (m, 1 H, chất đồng phân không đối quang 1), 3,31 (s, 3 H, chất đồng phân không đối quang 2), 3,30 (s, 3 H, chất đồng phân không đối quang 1), 3,04 – 3,00 (m, 1 H, chất đồng phân không đối quang 1), 2,74 – 2,63 (m, 1 H, chất đồng phân không đối quang 2), 1,67 (s, 3 H, chất đồng phân không đối quang 1), 1,63 (s, 3 H, chất đồng phân không đối

quang 2), 1,49 (s, 3 H, chất đồng phân không đối quang 1), 1,46 (s, 3 H, chất đồng phân không đối quang 2).

Bước 3. Tổng hợp (4R,5S)-3-flo-5-(hydroxymetyl)-4-(metoxymetyl)pyrolidin-2-on (**L61**).

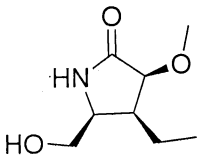
Bổ sung axit 4-toluensulfonic (6mg, 0,03mmol) vào dung dịch được khuấy chứa hợp chất **C86** (130mg, 0,6mmol) trong 10ml axetonitril và 0,6ml nước. Hỗn hợp phản ứng này được đun nóng ở khoảng 90 °C trong khoảng 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm mát xuống khoảng 25 °C, cô, và cặn được tinh chế bằng cách sắc ký để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **L61**. Sản lượng: 80mg (76%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5,12 (dd, 1 H, chất đồng phân không đối quang 1), 4,94 (dd, 1 H, chất đồng phân không đối quang 2), 3,85 – 3,54 (m, 10 H, chất đồng phân không đối quang 1 và 2), 3,42 (s, 3 H, chất đồng phân không đối quang 1), 3,37 (s, 3 H, chất đồng phân không đối quang 2), 2,95 – 2,84 (m, 2 H, chất đồng phân không đối quang 1 và 2).

Tổng hợp (4R,5S)-3,3-diflo-5-(hydroxymetyl)-4-(metoxymetyl)pyrolidin-2-on (**L63**)



Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với hợp chất **L61**, bằng cách thay hợp chất **C85** cho hợp chất **C86** ở Bước 3. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,88 – 3,81 (m, 2 H), 3,75 – 3,71 (m, 1 H), 3,66 – 3,61 (m, 2 H), 3,39 (s, 3 H), 3,05 – 2,95 (m, 1 H).

Quy trình điều chế 38: (3S,4S,5S)-4-etyl-5-(hydroxymetyl)-3-metoxypyrolidin-2-on (**L66**)



Bước 1. Tổng hợp (7S,7aS)-7-etyl-6-hydroxy-3,3-dimetyltetrahydropyrolo[1,2-c]oxazol-5(3H)-on (**C87**).

Dung dịch chứa hợp chất **C54** (1,0g, 5,5mmol) trong THF (25ml) được xử lý bằng LDA (3,4ml, 6,8mmol) ở khoảng -78 °C. Hỗn hợp này được giữ trong khoảng 20 phút và tiếp theo, xử lý bằng dung dịch chứa (1R)-(-)-(10-

camphorsulfonyl)oxaziridin (CAS 104372-31-8, 1,50g, 6,5mmol) trong THF (5ml). Sau khoảng 30 phút, hỗn hợp này được để cho ấm đến khoảng 25 °C trong khoảng 30 phút. Bổ sung metanol (2ml) vào và hỗn hợp này được cô. Cặn được tinh chế bằng cách sắc ký để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **C87**. Sản lượng: 800mg (73%). Hợp chất này được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần xác định đặc tính.

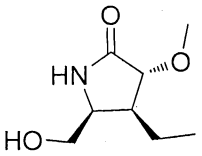
Bước 2. Tổng hợp (6S,7S,7aS)-7-etyl-6-metoxy-3,3-dimetyltetrahydropyrolo[1,2-c]oxazol-5(3H)-on (**C88**).

Bổ sung bạc (I) oxit vừa được điều chế (9,3g, 40,2mmol), tiếp theo là iodometan (1,25 ml, 20,1mmol) vào dung dịch được khuấy chứa hợp chất **C87** (800mg, 4,0mmol) trong THF (50ml). Hỗn hợp này được đun nóng ở khoảng 75 °C trong khoảng 16 giờ. Tiếp theo, làm mát hỗn hợp này đến khoảng 25 °C, lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng cách sắc ký để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **C88**. Sản lượng: 180mg (21%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,09 (d, 1 H), 4,04 – 3,96 (m, 2 H), 3,70 – 3,66 (m, 1 H), 3,55 (s, 3 H), 2,52 – 2,50 (m, 1 H), 1,69 – 1,64 (m, 1 H), 1,62 (s, 3 H), 1,48 – 1,41 (m, 1 H), 1,47 (s, 3 H), 0,90 (t, 3 H). Ngoài ra, còn thu được hợp chất (6R,7S,7aS)-7-etyl-6-metoxy-3,3-dimetyltetrahydropyrolo[1,2-c]oxazol-5(3H)-on (**C89**). Sản lượng: 375mg (44%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,44 – 4,40 (m, 1 H), 3,92 – 3,89 (m, 1 H), 3,66 (s, 1 H), 3,64 – 3,59 (m, 1 H), 3,53 (s, 3 H), 2,17 – 2,12 (m, 1 H), 1,62 (s, 3 H), 1,50 – 1,41 (m, 1 H), 1,48 (s, 3 H), 1,38 – 1,30 (m, 1 H), 0,97 (t, 3 H).

Bước 3. Tổng hợp (3S,4S,5S)-4-etyl-5-(hydroxymetyl)-3-metoxypyrolidin-2-on (**L66**).

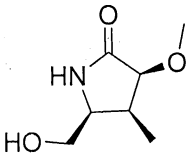
Bổ sung axit 4-toluensulfonic (7mg, 0,04mmol) đồng thời khuấy vào dung dịch chứa hợp chất **C88** (180mg, 0,8mmol) trong 9ml axetonitril và 1ml nước. Hỗn hợp phản ứng này được đun nóng ở khoảng 90 °C trong khoảng 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm mát xuống khoảng 25 °C, cô, và cặn được tinh chế bằng cách sắc ký để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **L66**. Sản lượng: 75mg (51%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,09 (br, 1 H), 3,68 – 3,64 (m, 2 H), 3,61 (s, 3 H), 3,57 (d, 1 H), 3,48 (br. s, 1 H), 2,84 (br. s, 1 H), 2,42 – 2,30 (m, 1 H), 1,64 – 1,58 (m, 1 H), 1,47 – 1,33 (m, 1 H), 0,97 (t, 3 H).

Tổng hợp (3R,4S,5S)-4-etyl-5-(hydroxymetyl)-3-metoxypyrolidin-2-on (**L67**).



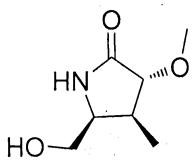
Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với hợp chất **L66**, bằng cách thay hợp chất **C89** cho hợp chất **C88** ở Bước 3. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,10 (br. s, 1 H), 3,75 – 3,70 (m, 2 H), 3,63 (s, 3 H), 3,62 – 3,60 (m, 2 H), 2,35 – 2,27 (m, 1 H), 2,12 (br. s, 1 H), 1,73 – 1,64 (m, 1 H), 1,61 – 1,52 (m, 1 H), 1,00 (t, 3 H).

Tổng hợp (3S,4S,5S)-5-(hydroxymetyl)-3-metoxy-4-metylpyrolidin-2-on (**L64**).



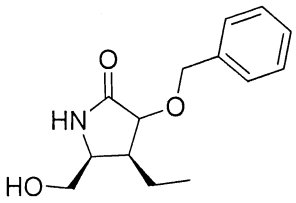
Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với hợp chất **L66**, bằng cách thay hợp chất **C53** cho hợp chất **C54** ở Bước 1 để tạo ra (7S,7aS)-6-hydroxy-3,3,7-trimetyltetrahydro-pyrolo[1,2-c]oxazol-5(3H)-on (**C90**). Áp dụng Bước 2 cho hợp chất **C90** thu được (6S,7S,7aS)-6-metoxy-3,3,7-trimetyltetrahydropyrolo[1,2-c]oxazol-5(3H)-on (**C91**) và (6R,7S,7aS)-6-metoxy-3,3,7-trimetyltetrahydropyrolo[1,2-c]oxazol-5(3H)-on (**C92**). Áp dụng Bước 3 cho hợp chất **C91** thu được hợp chất nêu ở đề mục này **L64**. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,65 – 3,62 (m, 4 H), 3,59 (s, 3 H), 3,48 (br. s, 1 H), 2,69 – 2,64 (m, 1 H), 1,01 (d, 3 H).

Tổng hợp (3R,4S,5S)-5-(hydroxymetyl)-3-metoxy-4-metylpyrolidin-2-on (**L65**).



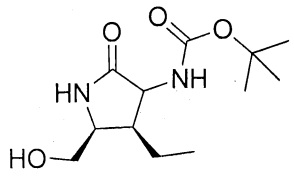
Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với hợp chất **L64**, bằng cách thay hợp chất **C92** cho hợp chất **C91** ở Bước 3. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,37 (br. s, 1 H), 3,74 – 3,64 (m, 3 H), 3,63 (s, 3 H), 3,58 – 3,55 (m, 1 H), 2,53 -2,47 (m, 1 H), 2,45 (br. s, 1 H), 1,20 (d, 3 H).

Tổng hợp (4S,5S)-3-(benzyloxy)-4-etyl-5-(hydroxymetyl)pyrolidin-2-on (**L68**).



Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với hợp chất **L66**, bằng cách thay (bromometyl)benzen cho iodometan ở Bước 2 và sử dụng hỗn hợp thu được gồm chất đồng phân không đối quang ở Bước 3. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,39 – 7,26 (m, 5 H, cả hai chất đồng phân không đối quang), 6,27 (br. s, 1 H, cả hai chất đồng phân không đối quang), 5,15 (d, 1 H, chất đồng phân không đối quang 1), 5,01 (d, 1 H, chất đồng phân không đối quang 2), 4,71 (d, 1 H, cả hai chất đồng phân không đối quang), 3,93 (d, 1 H, chất đồng phân không đối quang 1), 3,78 (d, 1 H, chất đồng phân không đối quang 2), 3,69 – 3,60 (m, 3 H, cả hai chất đồng phân không đối quang), 2,40 – 2,32 (m, 1 H, cả hai chất đồng phân không đối quang), 1,69 – 1,63 (m, 1 H, cả hai chất đồng phân không đối quang), 1,54 – 1,40 (m, 1 H, cả hai chất đồng phân không đối quang), 0,98 (t, 3 H, chất đồng phân không đối quang 1), 0,92 (t, 3 H, chất đồng phân không đối quang 2).

Quy trình điều chế 39: tert-butyl ((4S,5S)-4-etyl-5-(hydroxymetyl)-2-oxopyrolidin-3-yl)carbamat (**L70**)



Bước 1. Tổng hợp (7S,7aS)-6-azido-7-etyl-3,3-dimetyltetrahydropyrolo[1,2-c]oxazol-5(3H)-on (**C93**).

Bổ sung LDA (2,0M, 1,7ml) vào dung dịch chứa hợp chất **C54** (500mg, 2,7mmol) trong THF (20ml) ở khoảng -78 °C. Sau khoảng 30 phút ở khoảng -78 °C, dung dịch 2,4,6-triisopropylbenzensulfonyl azit 10% (CAS 36982-84-0, 2,0ml, 0,66mmol) được bổ sung vào. Sau khi khuấy ở khoảng -78 °C trong khoảng 10 phút, dung dịch này được để cho ấm đến khoảng 25 °C trong khoảng 1 giờ. Bổ sung dung dịch nước NH_4Cl vào và hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc. Dịch chiết EtOAc được làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng cách sắc ký để tạo ra hợp

chất nêu ở đề mục này **C93**. Sản lượng: 500mg (82%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,43 (d, 1 H), 4,13 – 4,08 (m, 1 H), 4,00- 3,97 (m, 1 H), 3,70 – 3,65 (m 1 H), 2,49 – 2,47 (m, 1 H), 1,65 (s, 3 H), 1,75 – 1,42 (m, 2 H), 1,47 (s, 3 H), 0,90 (t, 3 H).

Bước 2. Tổng hợp (7R,7aS)-6-amino-7-etyl-3,3-dimetyltetrahydropyrolo[1,2-c]oxazol-5(3H)-on (**C94**).

Bổ sung paladi trên cacbon (100mg) vào dung dịch chứa hợp chất **C93** (500mg, 2,2mmol) trong MeOH (30ml) và hỗn hợp này được khuấy trong môi trường hydro (1 at = 101kPa) trong khoảng 16 giờ. Hỗn hợp này được lọc và dịch lọc được cô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **C94**. Sản lượng: 380mg (86%). Hợp chất này được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần xác định đặc tính.

Bước 3. Tổng hợp (4R,5S)-3-amino-4-etyl-5-(hydroxymetyl)pyrolidin-2-on (**C95**).

Bổ sung axit 4-toluensulfonic (0,40g, 2,3mmol) đồng thời khuấy vào dung dịch chứa hợp chất **C94** (380mg, 1,9mmol) trong 27ml axetonitril và 3ml nước. Hỗn hợp phản ứng này được đun nóng ở khoảng 90 °C trong khoảng 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm mát xuống khoảng 25 °C và cô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **C95**. Sản lượng: 300mg (47%). ^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 7,47 (d, 2 H), 7,11 (d, 2 H), 4,13 – 4,10 (m, 1 H), 3,71 – 3,56 (m, 2 H), 3,46 – 3,43 (m, 1 H), 2,07 (s, 3 H), 2,06 – 1,91 (m, 1 H), 1,50 – 1,47 (m, 1 H), 1,39 – 1,35 (m, 1 H), 0,92 (t, 3 H).

Bước 4. Tổng hợp tert-butyl ((4S,5S)-4-etyl-5-(hydroxymetyl)-2-oxopyrolidin-3-yl)carbamat (**L70**).

Bổ sung di-t-butyl dicacbonat (0,83ml, 3,8mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **C95** (300mg, 1,9mmol) và Et_3N (0,78ml, 5,7mmol) trong THF (10ml) và nước (10ml). Hỗn hợp này được giữ ở khoảng 25 °C trong khoảng 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô và cặn được tinh chế bằng cách sắc ký để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **L70**. Sản lượng: 280mg (khoảng 100%). ^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 7,76 (br. s, 1 H), 6,37 (d, 1 H), 5,44 (t, 1 H), 4,07 – 3,93 (m, 1 H), 3,48 – 3,43 (m, 2 H), 3,37 (br. m, 1 H), 2,36 – 2,33 (m, 1 H), 1,55 – 1,45 (m, 1 H), 1,37 (s, 9 H), 1,33 – 1,28 (m, 1 H), 0,83 (t, 3 H).

Quy trình điều chế 40: (1R,4S,5S,6S)-4-(hydroxymetyl)-6-metyl-3-azabixyclo[3,1,0]hexan-2-on (**L74**)

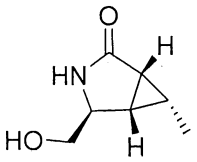
Bước 1. Tổng hợp (3R,5aR,6S,6aS,6bS)-3-(4-metoxyphenyl)-6-metyltetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]pyrolo[1,2-c]oxazol-5(3H)-on (**C96**).

Bổ sung LDA (2M, 65ml, 130mmol) từ từ ở khoảng -78 °C đồng thời khuấy vào huyền phù chứa etyldiphenylsulfoni tetrafloborat (CAS 893-69-6, 31,36g, 104mmol) trong THF (200ml). Hỗn hợp phản ứng này được giữ ở khoảng -78 °C trong khoảng 1,5 giờ, tại thời điểm đó dung dịch chứa (3R,7aS)-3-(4-metoxyphenyl)-1,7a-dihydropyrolo[1,2-c]oxazol-5(3H)-on (CAS 170885-07-1, 12,0g, 51,9mmol) trong THF (90ml) được bổ sung từ từ vào. Hỗn hợp phản ứng này được giữ ở khoảng -78 °C trong khoảng 1,5 giờ và tiếp theo, để cho ấm đến khoảng 25 °C. Hỗn hợp này được khuấy trong khoảng 1,5 giờ ở khoảng 25 °C trước khi phản ứng được làm dừng bằng EtOAc và dung dịch $NaHCO_3$. EtOAc được tách ra, và pha nước được chiết ngược bằng EtOAc. Gom dịch chiết EtOAc, làm khô trên Na_2SO_4 lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng cách sắc ký để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **C96**. Sản lượng 6,5g (48%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$):δ 7,27 (d, 2 H), 6,84 (d, 2 H), 6,23 (s, 1 H), 4,14 (dd, 1 H), 3,88 (dd, 1 H), 3,78 (s, 3 H), 3,38 (dd, 1 H), 1,88 - 1,86 (m, 1 H), 1,79 - 1,77 (m, 1 H), 1,51 - 1,47 (m, 1 H), 1,14 (d, 3 H). Ngoài ra, còn thu được hợp chất (3R,5aR,6R,6aS,6bS)-3-(4-metoxyphenyl)-6-metyltetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]pyrolo[1,2-c]oxazol-5(3H)-on (**C97**). Sản lượng: 1,5g (11%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,29 (d, 2 H), 6,85 (d, 2 H), 6,26 (s, 1 H), 4,20 (t, 1 H), 3,78 (s, 3 H), 3,70 (t, 1 H), 3,53 (dd, 1 H), 2,12 - 2,06 (m, 2 H), 1,61 - 1,55 (m, 1 H), 1,26 (d, 3 H).

Bước 2. Tổng hợp (1R,4S,5S,6S)-4-(hydroxymetyl)-6-metyl-3-azabixyclo[3,1,0]hexan-2-on (**L74**).

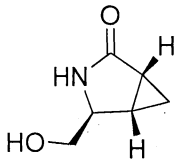
Bổ sung axit 4-toluensulfonic (64mg, 0,33mmol) vào dung dịch được khuấy chứa hợp chất **C96** (1,7g, 6,6mmol) trong 45ml axetonitril và 5ml nước. Hỗn hợp phản ứng này được đun nóng ở khoảng 90 °C trong khoảng 45 phút. Hỗn hợp phản ứng này được làm mát xuống khoảng 25 °C, cô, và cặn được tinh chế bằng cách sắc ký để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **L74**. Sản lượng: 0,83g (90%). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 3,40 - 3,59 (m, 3 H), 1,71 (dd, 1 H), 1,57 (dt, 1 H), 1,13 (d, 3 H), 1,02 (dd, 1 H).

Tổng hợp (1R,4S,5S,6R)-4-(hydroxymetyl)-6-metyl-3-azabixyclo[3,1,0]hexan-2-on (**L75**).



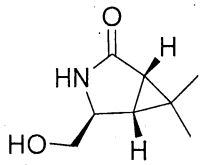
Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với hợp chất **L74**, bằng cách thay hợp chất **C97** cho hợp chất **C96** ở Bước 2. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 6,12 (br. s., 1 H), 3,45 - 3,54 (m, 2 H), 3,35 (br. s, 1 H), 3,26 - 3,33 (m, 1 H), 1,69 - 1,80 (m, 2 H), 1,23 - 1,39 (m, 1 H), 1,02 (d, 3 H).

Tổng hợp (1R,4S,5S)-4-(hydroxymetyl)-3-azabixyclo[3,1,0]hexan-2-on (**L72**).



Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với hợp chất **L74**, bằng cách thay (3R,5aR,6aS,6bS)-3-(4-metoxyphenyl)tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]pyrolo[1,2-c]oxazol-5(3H)-on (CAS 187742-05-8) cho hợp chất **C96** ở Bước 2. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 3,47 - 3,61 (m, 3 H), 1,97 (ddd, 1 H), 1,75 - 1,86 (m, 1 H), 1,19 (td, 1 H), 0,59 - 0,68 (m, 1 H).

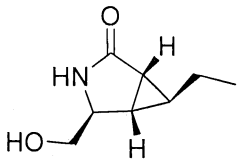
Tổng hợp (1S,4S,5R)-4-(hydroxymetyl)-6,6-dimetyl-3-azabixyclo[3,1,0]hexan-2-on (**L73**).



Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với hợp chất **L74**, bằng cách thay (1-metyl)etyldiphenylsulfoni tetrafloborat (CAS 40447-58-3) cho CAS 893-69-6 ở Bước 1.

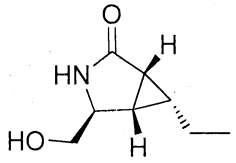
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,04 (br. s., 1 H), 3,88 (br. s., 1 H), 3,61 - 3,70 (m, 1 H), 3,48 - 3,61 (m, 1 H), 3,44 (d, 1 H), 1,70 (d, 1 H), 1,51 (d, 1 H), 1,10 (s, 3 H), 1,10 (s, 3 H).

Tổng hợp (1R,4S,5S,6S)-6-etyl-4-(hydroxymetyl)-3-azabixyclo[3,1,0]hexan-2-on (**L76**).



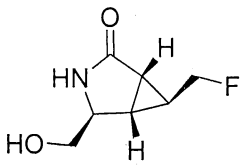
Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với hợp chất **L74**, bằng cách thay propyldiphenylsulfoni tetrafloborat (CAS 14264-05-2) cho CAS 893-69-6 ở Bước 1 để tạo ra (3R,5aR,6S,6aS,6bS)-6-etyl-3-(4-metoxyphenyl)tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]pyrolo-[1,2-c]oxazol-5(3H)-on (**C98**), được sử dụng ở Bước 2. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,56 (br. s., 1 H), 3,63 - 3,69 (m, 1 H), 3,62 (d, 1 H), 3,49 - 3,56 (m, 1 H), 3,48 (br. s, 1 H), 1,63 (ddd, 1 H), 1,55 (ddd, 1 H), 1,29 - 1,39 (m, 2 H), 0,99 (t, 3 H), 0,95 - 1,05 (m, 1 H). Ngoài ra, còn thu được ở Bước 1 là hợp chất (3R,5aR,6R,6aS,6bS)-6-etyl-3-(4-metoxyphenyl)-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]pyrolo[1,2-c]oxazol-5(3H)-on (**C99**). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,30 (d, 2 H), 6,88 (d, 2 H), 6,28 (s, 1 H), 4,22 (dd, 1 H), 3,81 (s, 3 H), 3,73 (dd, 1 H), 3,53 (dd, 1 H), 2,14 (d, 2 H), 1,57 - 1,67 (m, 2 H), 1,51 (dd, 1 H), 1,08 (t, 3 H).

Tổng hợp (1R,4S,5S,6R)-6-etyl-4-(hydroxymetyl)-3-azabixyclo[3,1,0]hexan-2-on (**L77**).



Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với hợp chất **L74**, bằng cách thay hợp chất **C99** cho hợp chất **C96** ở Bước 2. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,99 (br. s, 1 H), 4,41 (br. s., 1 H), 3,68 (dd, 1 H), 3,57 (dd, 1 H), 3,40 - 3,48 (m, 1 H), 1,95 (ddt, 1 H), 1,71 - 1,77 (m, 1 H), 1,34 - 1,43 (m, 2 H), 1,19 - 1,29 (m, 1 H), 1,02 (t, 3 H).

Quy trình điều chế 41: (1S,4S,5R,6S)-6-(flometyl)-4-(hydroxymetyl)-3-azabixyclo[3,1,0]hexan-2-on (**L79**)



Bước 1. Tổng hợp (3R,5aS,6S,6aR,6bS)-etyl 3-(4-metoxyphenyl)-5-oxohexahydro-1H-xyclopropa[3,4]pyrolo[1,2-c]oxazol-6-carboxylat (**C100**).

(Carbetoxymetyl)dimetyl-lsulfoni bromua (CAS 5187-82-6, 15g, 64,9mmol) được hòa tan trong $CHCl_3$ (130ml). Bổ sung từ từ dung dịch nước K_2CO_3 bão hòa (61ml) vào đồng thời khuấy mạnh, tiếp theo là dung dịch nước NaOH (50%, 5,7ml). Tiếp tục khuấy trong khoảng 30 phút. Lớp $CHCl_3$ được tách ra và pha nước được chiết bằng một lượng $CHCl_3$ bổ sung. Gom dịch chiết $CHCl_3$, làm khô trên K_2CO_3, lọc và cô để tạo ra chất lỏng màu vàng trong suốt (9,58g). Chất này được hòa tan trong DMSO (100ml). Dung dịch chứa CAS 170885-07-1 (6,17g, 26,7mmol) trong DMSO (33ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được giữ trong 3 ngày ở khoảng 25 °C. Bổ sung etyl axetat (500ml) và hỗn hợp này được rửa bằng nước muối (3 x 200ml). Gom nước muối rửa, chiết bằng EtOAc và gom dịch chiết EtOAc, làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng cách sắc ký để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **C100**. Sản lượng: 4,0g (47%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,27 (d, 2 H), 6,86 (d, 2 H), 6,24 (s, 1 H), 4,19 - 4,24 (m, 1 H), 4,13 - 4,19 (m, 2 H), 3,96 (dd, 1 H), 3,79 (s, 3 H), 3,46 (dd, 1 H), 2,61 (dd, 1 H), 2,50 (ddd, 1 H), 2,24 (t, 1 H), 1,27 (t, 3 H). Ngoài ra, còn thu được hợp chất (3R,5aS,6R,6aR,6bS)-etyl 3-(4-metoxyphenyl)-5-oxohexahydro-1H-xyclopropa[3,4]pyrolo[1,2-c]oxazol-6-carboxylat (**C101**). Sản lượng: 4,33g (51%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,25 (d, 2 H), 6,84 (d, 2 H), 6,26 (s, 1 H), 4,20 (dd, 1 H), 4,08 - 4,15 (m, 1 H), 4,08 (q, 2 H), 3,78 (s, 3 H), 3,46 (dd, 1 H), 2,37 - 2,45 (m, 3 H), 1,10 (t, 3 H).

Bước 2. Tổng hợp (3R,5aS,6S,6aS,6bS)-6-(hydroxymetyl)-3-(4-metoxyphenyl)tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]pyrolo[1,2-c]oxazol-5(3H)-on (**C102**).

Bổ sung từ từ lithi trietylbohydrua (1M, 22,1ml) vào dung dịch chứa hợp chất **C100** (1,80g, 5,7mmol) trong THF (5,3ml) ở -78 °C. Hỗn hợp này được giữ ở khoảng -78 °C trong khoảng 1 giờ nữa trước khi bổ sung từ từ dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa (4,0ml) vào. Hỗn hợp này được để cho ấm đến khoảng 0 °C, sau đó dung dịch nước hydro peroxit (30%, 3,0ml) được bổ sung nhỏ giọt để kiểm soát sự tỏa nhiệt của

phản ứng. Tiếp theo, giữ hỗn hợp này trong khoảng 20 phút ở khoảng 0 °C. THF được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm và nước (10ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được chiết bằng DCM và gom dịch chiết DCM, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng cách sắc ký để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **C102**. Sản lượng: 900mg (58%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,28 (d, 1 H), 6,86 (d, 2 H), 6,24 (s, 1 H), 4,17 (dd, 1 H), 3,92 (dd, 1 H), 3,79 (s, 3 H), 3,61 (d, 2 H), 3,42 (dd, 1 H), 2,36 (br. s., 1 H), 2,14 (dd, 1 H), 2,00 - 2,06 (m, 1 H), 1,73 - 1,81 (m, 1 H). Ngoài ra, còn thu được 400mg (25%) aldehyt **C108**. Theo cách tương tự, xử lý hợp chất C101 bằng lithi trietylbohydrua thu được **C104**. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,29 (d, 2 H), 6,87 (d, 2 H), 6,27 (s, 1 H), 4,24 (dd, 1 H), 3,97 (dd, 1 H), 3,81 - 3,88 (m, 2 H), 3,80 (s, 3 H), 3,53 (dd, 1 H), 2,21 - 2,32 (m, 2 H), 1,81 - 1,94 (m, 2 H).

Bước 3. Tổng hợp (3R,5aS,6S,6aR,6bS)-6-(flometyl)-3-(4-metoxyphenyl)tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]pyrolo[1,2-c]oxazol-5(3H)-on (**C103**).

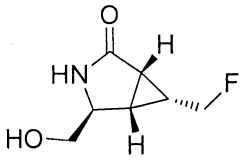
Dung dịch chứa hợp chất **C102** (200mg 0,73mmol) trong DCM (3,6ml) được xử lý bằng Et_3N (1,1ml 7,3mmol), tiếp theo là XtalFluor-E (249mg 1,1mmol) và trietylamin trihydroflorua (0,24ml 1,4mmol) trong lọ nhỏ làm bằng polyetylen ở khoảng 25 °C. Hỗn hợp này được giữ trong 3 ngày ở khoảng 25 °C. Ba hỗn hợp thử nghiệm khác được điều chế theo cách tương tự. Bổ sung dung dịch nước $NaHCO_3$ (4ml) vào mỗi lọ kèm khuấy. Sau khoảng 20 phút, rót các hỗn hợp thử nghiệm vào dung dịch nước $NaHCO_3$ và chiết bằng DCM. Gom dịch chiết DCM, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng cách sắc ký để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **C103**. Sản lượng: 421mg (52%). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 7,27 (d, 2 H), 6,90 (d, 2 H), 6,06 (s, 1 H), 4,39 (ddd, 1 H), 4,20 - 4,34 (m, 1 H), 4,17 (dd, 1 H), 3,97 (dd, 1 H), 3,77 (s, 3 H), 3,38 (dd, 1 H), 2,25 - 2,32 (m, 1 H), 1,99 - 2,04 (m, 1 H), 1,90 (dt, 1 H).

Bước 4. Tổng hợp (1S,4S,5R,6S)-6-(flometyl)-4-(hydroxymetyl)-3-azabixyclo[3,1,0]hexan-2-on (**L79**).

Bổ sung axit 4-toluensulfonic (15mg, 0,08mmol) vào dung dịch được khuấy chứa hợp chất **C103** (421mg, 1,5mmol) trong 18ml axetonitril và 2ml nước. Hỗn hợp phản ứng này được đun nóng ở khoảng 85 °C trong khoảng 1,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm mát xuống khoảng 25 °C, cô, và cặn được tinh chế bằng cách sắc ký để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **L79**. Sản lượng: 209mg (87%). ^{1}H NMR (400

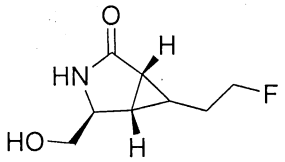
MHz, CD_3OD) δ 4,43 (ddd, 1 H), 4,31 (ddd, 1 H), 3,51 - 3,66 (m, 3 H), 2,04 (ddd, 1 H), 1,93 (m, 1 H), 1,49 (qt, 1 H).

Tổng hợp (1S,4S,5R,6R)-6-(flometyl)-4-(hydroxymetyl)-3-azabixyclo[3,1,0]hexan-2-on (**L78**).



Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với hợp chất **L79**, bằng cách thay hợp chất **C101** cho hợp chất **C100** ở Bước 2. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,40 (ddd, 1 H), 4,28 (ddd, 1 H), 3,69 (s, 2 H), 3,53 - 3,61 (m, 1 H), 1,89 (m, 2 H), 1,45 - 1,55 (m, 1 H).

Quy trình điều chế 42: (1R,4S,5S)-6-(2-floetyl)-4-(hydroxymetyl)-3-azabixyclo[3,1,0]hexan-2-on (**L80**)



Bước 1. Tổng hợp (3-flopropyl)diphenylsulfoni tetrafloborat (**C105**).

Hỗn hợp gồm 1-iodo-3-flopropan (CAS 462-40-8, 8,80g, 46,8mmol), diphenyl sulfua (23,5ml, 140mmol) và bạc (I) tetrafloborat (9,11g, 46,8mmol) trong DCM (100ml) được đun nóng ở khoảng 38 °C trong khoảng 19 giờ. Hỗn hợp này được pha loãng với DCM (100ml), lọc, và dịch lọc được cô đến khoảng 50ml thể tích. Sau khi lọc, dịch lọc được pha loãng với etyl ete (100ml). Chất kết tủa màu trắng được tách ra khỏi dung dịch bằng cách gạn, và chất kết tủa được rửa bằng hai phần DCM – etyl ete bổ sung, tiếp theo, làm khô trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **C105**. Sản lượng: 10,0g (53%). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,92 - 8,00 (m, 4 H), 7,64 - 7,78 (m, 6 H), 4,66 (dt, 2 H), 4,31 (t, 2 H), 2,21 (dtt, 2 H).

Bước 2. Tổng hợp (3R,5aR,6aS,6bS)-6-(2-floetyl)-3-(4-metoxyphenyl)tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]pyrolo[1,2-c]oxazol-5(3H)-on (**C106**).

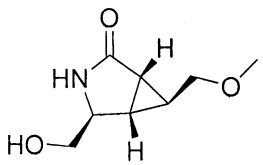
Dung dịch chứa hợp chất **C105** (578mg, 1,7mmol) trong THF (15ml) được xử lý bằng dung dịch tert-butyllithi (1,7M, 1,32ml) ở khoảng -78 °C. Hỗn hợp này được

giữ trong khoảng 30 phút ở khoảng -78 °C, tiếp theo, dung dịch chứa CAS 170885-07-1 (200mg, 0,87mmol) trong THF (5ml) được bổ sung vào. Sau khoảng 3 giờ ở khoảng -78 °C, bổ sung dung dịch nước NH_4Cl và hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc. Gom dịch chiết EtOAc, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng cách sắc ký để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **C106**. Sản lượng: 170mg (67%). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 7,27 (d, 2 H, chất đồng phân không đối quang 1), 7,26 (d, 2 H, chất đồng phân không đối quang 2), 6,90 (d, 2 H, chất đồng phân không đối quang 1), 6,89 (d, 2 H, chất đồng phân không đối quang 2), 6,07 (s, 1 H, chất đồng phân không đối quang 1), 6,06 (s, 1 H, chất đồng phân không đối quang 2), 4,60 (q, 2 H, chất đồng phân không đối quang 1), 4,48 (q, 2 H, chất đồng phân không đối quang 2), 4,24 (dd, 1 H, chất đồng phân không đối quang 2), 4,20 (dd, 1 H, chất đồng phân không đối quang 1), 4,13 (dd, 1 H, chất đồng phân không đối quang 2), 3,92 (dd, 1 H, chất đồng phân không đối quang 1), 3,78 (s, 3 H, chất đồng phân không đối quang 1), 3,77 (s, 3 H, chất đồng phân không đối quang 2), 3,48 (dd, 1 H, chất đồng phân không đối quang 1), 3,34 (dd, 1 H, chất đồng phân không đối quang 2).

Bước 3. Tổng hợp (1R,4S,5S)-6-(2-floetyl)-4-(hydroxymetyl)-3-azabixyclo[3,1,0]hexan-2-on (**L80**).

Bổ sung axit 4-toluensulfonic (8mg, 0,04mmol) vào dung dịch được khuấy chứa hợp chất **C106** (250mg, 0,86mmol) trong 6ml axetonitril và 1ml nước. Hỗn hợp phản ứng này được đun nóng ở khoảng 90 °C trong khoảng 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm mát xuống khoảng 25 °C, cô, và cặn được tinh chế bằng cách sắc ký để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **L80**. Sản lượng: 140mg (94%). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ4,39 - 4,64 (m, 2 H), 3,31 - 3,56 (m, 2 H), 3,07 - 3,30 (m, 1 H), 2,21 - 2,35 (m, 2 H), 0,96 - 1,89 (m, 3 H).

Quy trình điều chế 43: (1S,4S,5S,6S)-4-(hydroxymetyl)-6-(metoxymetyl)-3-azabixyclo[3,1,0]hexan-2-on (**L81**)



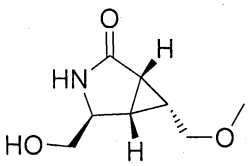
Bước 1. Tổng hợp (3R,5aS,6S,6aS,6bS)-6-(metoxymetyl)-3-(4-metoxyphenyl)tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]pyrolo[1,2-c]oxazol-5(3H)-on (**C107**).

Bổ sung bạc (I) oxit vừa được điều chế (1,68g, 7,27mmol), tiếp theo là iodometan (0,46 ml, 7,27mmol) vào dung dịch được khuấy chứa hợp chất **C102** (400mg, 1,46mmol) trong THF (10ml). Hỗn hợp này được đun nóng ở khoảng 60 °C trong khoảng 16 giờ. Tiếp theo, làm mát hỗn hợp này đến khoảng 25 °C, lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng cách sắc ký để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **C107**. Sản lượng: 180mg (43%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,26 (d, 2 H), 6,84 (d, 2 H), 4,15 (dd, 1 H), 3,92 (dd, 1 H), 3,78 (s, 3 H), 3,48 (dd, 1 H), 3,40 (dd, 1 H), 3,33 (s, 3 H), 3,21 (dd, 1 H), 2,13 – 2,11 (m, 1 H), 1,99 – 1,97 (m, 1 H), 1,78 – 1,75 (m, 1 H).

Bước 2. Tổng hợp (1S,4S,5S,6S)-4-(hydroxymetyl)-6-(metoxymetyl)-3-azabixyclo[3,1,0]-hexan-2-on (**L81**).

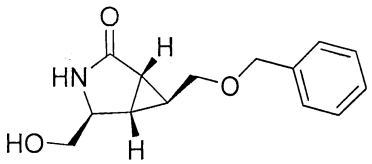
Bổ sung axit 4-toluensulfonic (3mg, 0,02mmol) vào dung dịch được khuấy chứa hợp chất **C107** (100mg, 0,35mmol) trong 3,6ml axetonitril và 0,4ml nước. Hỗn hợp phản ứng này được đun nóng ở khoảng 90 °C trong khoảng 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm mát xuống khoảng 25 °C, cô, và cặn được tinh chế bằng cách sắc ký để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **L81**. Sản lượng: 45mg (76%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,16 (br. s, 1 H), 3,68 (m, 2 H), 3,56 (m, 1 H), 3,48 (m, 1 H), 3,33 (s, 3 H), 3,17 (m, 1 H), 1,82 (m, 2 H), 1,37 (m, 1 H).

Tổng hợp (1S,4S,5S,6R)-4-(hydroxymetyl)-6-(metoxymetyl)-3-azabixyclo[3,1,0]hexan-2-on (**L82**).



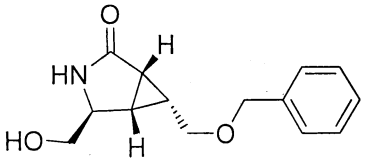
Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với hợp chất **L81**, bằng cách thay hợp chất **C104** cho hợp chất **C102** ở Bước 1. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,42 (br. s, 1 H), 3,73 – 3,68 (m, 1 H), 3,61 – 3,57 (m, 3 H), 3,42 – 3,38 (m, 1 H), 3,35 (s, 3 H), 3,18 (br. m, 1 H), 2,08 – 2,04 (m, 1 H), 1,92 – 1,88 (m, 1 H), 1,68 – 1,62 (m, 1 H).

Tổng hợp (1S,4S,5S,6S)-6-((benzyloxy)metyl)-4-(hydroxymetyl)-3-azabixyclo[3,1,0]hexan-2-on (**L85**).



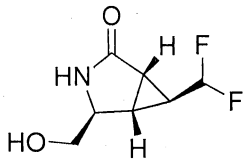
Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với hợp chất **L81**, bằng cách thay (bromometyl)benzen cho iodometan ở Bước 1. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,36 – 7,27 (m, 5 H), 5,67 (br. s, 1 H), 4,49 (dd, 2 H), 3,67 – 3,54 (m 4 H), 3,30 – 3,24 (m, 1 H), 1,85 – 1,76 (br. m, 2 H), 1,37 – 1,32 (br. m, 1 H).

Tổng hợp (1S,4S,5S,6R)-6-((benzyloxy)metyl)-4-(hydroxymetyl)-3-azabixyclo[3,1,0]hexan-2-on (**L86**).



Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với hợp chất **L81**, bằng cách thay hợp chất **C104** cho hợp chất **C102**, và (bromometyl)benzen cho iodometan, ở Bước 1. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,35 – 7,27 (m, 5 H), 5,96 (br. s, 1 H), 4,56 (d, 1 H), 4,48 (d, 1 H), 3,73 – 3,64 (m, 2 H), 3,60 – 3,55 (m, 2 H), 3,47 – 3,43 (m, 1 H), 2,06 – 2,00 (m, 1 H), 1,96 – 1,88 (m, 1 H), 1,72 – 1,64 (m, 1 H).

Quy trình điều chế 44: (1S,4S,5R,6S)-6-(diflometyl)-4-(hydroxymetyl)-3-azabixyclo[3,1,0]hexan-2-on (**L84**)



Bước 1. Tổng hợp (3R,5aS,6S,6aS,6bS)-3-(4-metoxyphenyl)-5-oxohexahydro-1H-xyclopropa-[3,4]pyrolo[1,2-c]oxazol-6-carbaldehyt (**C108**).

Dung dịch chứa hợp chất **C102** (9,20g, 33mmol) trong DCM (167ml) và nước (1ml) được xử lý bằng Dess Martin periodinan (28,3g, 67mmol) và khuấy ở khoảng 25 °C trong khoảng 2 giờ. Vào thời điểm đó, bổ sung dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa (200ml) và tiếp tục khuấy trong khoảng 30 phút. DCM được tách ra và pha nước được chiết bằng bổ sung DCM. Gom dịch chiết DCM, làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng cách sắc ký để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **C108**. Sản

lượng: 5,50g (60%). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,40 (d, 1 H), 7,32 (d, 2 H), 6,93 (d, 2 H), 6,17 (s, 1 H), 4,29 (dd, 1 H), 4,12 (dd, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 3,53 (dd, 1 H), 2,89 (dd, 1 H), 2,64 (ddd, 1 H), 2,59 (q, 1 H).

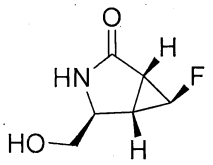
Bước 2. Tổng hợp (3R,5aS,6S,6aR,6bS)-6-(diflometyl)-3-(4-metoxyphenyl)tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]pyrolo[1,2-c]oxazol-5(3H)-on (**C109**).

Điều chế dung dịch chứa hợp chất **C108** (4,0g, 14,6mmol) trong 1,2-dicloetan (16,3ml) và pyridin (24,1ml), và dung dịch chứa DAST (7,7ml, 58mmol) trong 1,2-dicloetan (33ml). Bình phản ứng dòng VaporTec được lắp các vòng dung tích 10ml được sử dụng cho thử nghiệm này. Bổ sung một lượng 10ml dung dịch chứa hợp chất **C108** vào vòng thứ nhất. Bổ sung một lượng 10ml dung dịch chứa DAST vào vòng thứ hai. Cả hai vòng này cùng được phun vào trong ống xoắn gia nhiệt với tốc độ 0,2ml/phút ở khoảng 90 °C. Khi ra khỏi ống xoắn phản ứng, chất rửa giải được cho qua nút canxi cacbonat. Sau khi đi qua, chất rửa giải được pha loãng với 50ml DCM và rửa bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa. DCM được tách ra và pha nước được chiết bằng một lượng DCM bổ sung. Gom dịch chiết DCM, làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô. Thử nghiệm này được lặp lại ba lần nữa và gom cặn, tinh chế bằng cách sắc ký để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **C109**. Sản lượng: 2,39g (55%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,29 (d, 2 H), 6,87 (d, 2 H), 6,27 (s, 1 H), 5,87 (td, 1 H), 4,25 (dd, 1 H), 3,98 (dd, 1 H), 3,81 (s, 3 H), 3,47 (dd, 1 H), 2,42 (dd, 1 H), 2,30 (dd, 1 H), 1,92 - 2,02 (m, 1 H). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ-117,50, -120,09.

Bước 3. Tổng hợp (1S,4S,5R,6S)-6-(diflometyl)-4-(hydroxymetyl)-3-azabixyclo[3,1,0]hexan-2-on (**L84**).

Bổ sung axit 4-toluensulfonic (80mg, 0,4mmol) vào dung dịch được khuấy chứa hợp chất **C109** (2,39g, 8,0mmol) trong 87ml axetonitril và 14ml nước. Hỗn hợp phản ứng này được đun nóng ở khoảng 85 °C trong khoảng 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm mát xuống khoảng 25 °C, cô, và cặn được tinh chế bằng cách sắc ký để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **L84**. Sản lượng: 1,41g (99%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,74 (br. s., 1 H), 5,83 (td, 1 H), 3,67 - 3,76 (m, 2 H), 3,55 - 3,63 (m, 1 H), 2,03 - 2,14 (m, 2 H), 1,50 - 1,61 (m, 1 H). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -116,67, -118,70.

Quy trình điều chế 45: (1R,4S,5S,6S)-6-flo-4-(hydroxymetyl)-3-azabixyclo[3,1,0]hexan-2-on (**L83**)



Bước 1. Tổng hợp (3R,5aR,6S,6aS,6bS)-6-flo-3-(4-metoxyphenyl)tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]pyrolo[1,2-c]oxazol-5(3H)-on (**C110**).

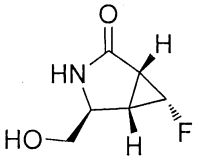
Dung dịch chứa CAS 170885-07-1 (242mg, 1,0mmol) và N-[(flometyl)oxidophenyl-λ^4-sulfanyliden]-4-metylbenzensulfonamit (CAS 1097193-08-2, 513mg, 1,6mmol) trong THF (10ml) được xử lý bằng lithi hexametyldisilazit (1M, 1,3ml) ở khoảng -78 °C. Hỗn hợp này được khuấy ở khoảng -78 °C trong khoảng 10 phút, tiếp theo, để cho ấm đến khoảng 25 °C trong khoảng 3 giờ. Bổ sung dung dịch nước NH_4Cl vào và hỗn hợp này được chiết hai lần bằng EtOAc. Gom dịch chiết EtOAc, rửa bằng nước muối, làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng cách sắc ký để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **C110**. Sản lượng: 192mg (70%). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 7,22 - 7,32 (m, 2 H), 6,85 - 6,95 (m, 2 H), 6,05 (s, 1 H), 4,88 (dd, 1 H), 4,17 (dd, 1 H), 3,94 (dd, 1 H), 3,77 (s, 3 H), 3,40 (dd, 1 H), 2,61 (ddd, 1 H), 2,38 (dd, 1 H).

^{19}F NMR (376 MHz, CD_3CN) δ-201,68.

Bước 2. Tổng hợp (1R,4S,5S,6S)-6-flo-4-(hydroxymetyl)-3-azabixyclo[3,1,0]hexan-2-on (**L83**).

Bổ sung axit 4-toluensulfonic (40mg, 0,21mmol) vào dung dịch được khuấy chứa hợp chất **C110** (1,10g, 4,2mmol) trong 54ml axetonitril và 6ml nước. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong khoảng 6 giờ, tiếp theo, cô. Cặn được tinh chế bằng cách sắc ký để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **L83**. Sản lượng: 534g (88%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5,72 (br. s., 1 H), 4,41 - 4,63 (m, 1 H), 3,67 - 3,76 (m, 2 H), 3,55 - 3,65 (m, 1 H), 2,33 (dd, 1 H), 2,18 (dd, 1 H). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -205,65.

Quy trình điều chế 46: (1R,4S,5S,6R)-6-flo-4-(hydroxymetyl)-3-azabixyclo[3,1,0]hexan-2-on (**L87**)



Bước 1. Tổng hợp 4-metyl-N-[(S)-(flometyl)oxidophenyl-λ^4-sulfanyliden]benzen-sulfonamit (**C111**).

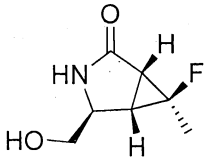
Dung dịch chứa CAS 170885-07-1 (330mg, 1,4mmol) và 4-metyl-N-[(R)-metyloxidophenyl-λ^4-sulfanyliden]benzensulfonamit (CAS 49620-56-6, 701mg, 2,1mmol) trong THF (15ml) được xử lý bằng lithi hexametyldisilazit (1M, 1,9ml) ở khoảng -78 °C. Hỗn hợp này được khuấy ở khoảng -78 °C trong khoảng 10 phút, tiếp theo, để cho ấm đến khoảng 25 °C trong khoảng 3 giờ. Bổ sung dung dịch nước NH_4Cl vào và hỗn hợp này được chiết hai lần bằng EtOAc. Gom dịch chiết EtOAc, rửa bằng nước muối, làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng cách sắc ký để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **C111**. Sản lượng: 60mg (16%). Hợp chất này được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần xác định đặc tính.

Bước 2. Tổng hợp (1R,4S,5S,6R)-6-flo-4-(hydroxymetyl)-3-azabixyclo[3,1,0]hexan-2-on (**L87**).

Bổ sung axit 4-toluensulfonic (6mg, 0,03mmol) vào dung dịch được khuấy chứa hợp chất **C111** (60mg, 0,23mmol) trong 9ml axetonitril và 1ml nước. Hỗn hợp phản ứng này được đun nóng ở khoảng 90 °C trong khoảng 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm mát xuống khoảng 25 °C, cô, và cặn được tinh chế bằng cách sắc ký để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **L87**. Sản lượng: 25mg (75%). Hợp chất này được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần xác định đặc tính.

Quy trình điều chế 47

(1R,4S,5S,6S)-6-flo-4-(hydroxymetyl)-6-metyl-3-azabixyclo[3,1,0]hexan-2-on (**L88**)



Bước 1. Tổng hợp (3R,5aR,6S,6aS,6bS)-6-flo-3-(4-metoxyphenyl)-6-metyltetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]pyrolo[1,2-c]oxazol-5(3H)-on (**C112**).

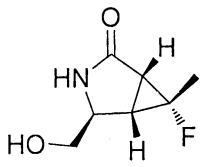
Dung dịch chứa CAS 170885-07-1 (430mg, 1,9mmol) và 4-metyl-N-[(R)-[(1S)-1-floetyl]-oxidophenyl-λ^4-sulfanyliden]benzen-sulfonamit (CAS 1422176-84-8,

952mg, 2,8mmol) trong THF (19ml) được xử lý bằng lithi hexametyldisilazit (1M, 2,4ml) ở -78 °C. Hỗn hợp này được khuấy ở khoảng -78 °C trong khoảng 10 phút, tiếp theo, để cho ấm đến khoảng 25 °C trong khoảng 3 giờ. Bổ sung dung dịch nước NH_4Cl vào và hỗn hợp này được chiết hai lần bằng EtOAc. Gom dịch chiết EtOAc, rửa bằng nước muối, làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng cách sắc ký để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **C112**. Sản lượng: 200mg (39%). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,26 (d, 2 H), 6,88 (d, 2 H), 6,24 (s, 1 H), 4,25 (dd, 1 H), 3,81 (s, 3 H), 3,76 - 3,84 (m, 1 H), 3,50 - 3,57 (m, 1 H), 2,39 - 2,54 (m, 2 H), 1,56 (s, 3 H). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -157,20. Ngoài ra, còn thu được hợp chất (3R,5aR,6R,6aS,6bS)-6-flo-3-(4-metoxyphenyl)-6-metyltetra-hydro-1H-xyclopropa[3,4]pyrolo[1,2-c]oxazol-5(3H)-on (**C113**). Hợp chất này được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần xác định đặc tính.

Bước 2. Tổng hợp (1R,4S,5S,6S)-6-flo-4-(hydroxymetyl)-6-metyl-3-azabixyclo[3,1,0]hexan-2-on (**L88**).

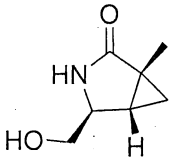
Bổ sung axit 4-toluensulfonic (7mg, 0,04mmol) vào dung dịch được khuấy chứa hợp chất **C112** (211mg, 0,76mmol) trong 9ml axetonitril và 1ml nước. Hỗn hợp phản ứng này được đun nóng ở khoảng 90 °C trong khoảng 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm mát xuống khoảng 25 °C, cô, và cặn được tinh chế bằng cách sắc ký để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **L88**. Sản lượng: 110mg (91%). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,20 (br. s., 1 H), 3,69 - 3,78 (m, 1 H), 3,54 - 3,68 (m, 2 H), 2,68 (s, 1 H), 2,32 (dd, 1 H), 2,11 (dd, 1 H), 1,67 (s, 3 H). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -161,43.

Tổng hợp (1R,4S,5S,6R)-6-flo-4-(hydroxymetyl)-6-metyl-3-azabixyclo[3,1,0]hexan-2-on (**L89**).



Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với hợp chất **L88**, bằng cách thay hợp chất **C113** cho hợp chất **C112** ở Bước 2. Hợp chất này được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần xác định đặc tính.

Quy trình điều chế 48: (1R,4S,5S)-4-(hydroxymetyl)-1-metyl-3-azabixyclo[3,1,0]hexan-2-on (**L91**)



Bước 1. Tổng hợp (3R,5aR,6aS,6bS)-3-(4-metoxyphenyl)-5a-metyltetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]-pyrolo[1,2-c]oxazol-5(3H)-on (**C114**).

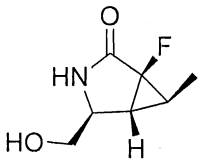
Bổ sung LDA (2M, 0,31ml) rất từ từ vào dung dịch chứa (3R,5aR,6aS,6bS)-3-(4-metoxyphenyl)tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]pyrolo[1,2-c]oxazol-5(3H)-on (CAS 187742-05-8, 150mg, 0,61mmol) và iodometan (0,20ml, 3mmol) trong THF (3ml) ở khoảng -78 °C. Sau khoảng 1 giờ, một lượng bổ sung 0,31ml LDA và 0,2ml iodometan được bổ sung vào. Hỗn hợp này được làm ấm đến khoảng -20 °C trong thời gian khoảng 45 phút, và để cho ấm đến khoảng 25 °C trong khoảng 1,5 giờ. Hỗn hợp này được rót vào dung dịch $NaHCO_3$ và chiết hai lần bằng EtOAc. Gom dịch chiết EtOAc, làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng cách sắc ký để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **C114**. Sản lượng: 31mg (20%). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 7,27 (d, 2 H), 6,89 (d, 2 H), 6,07 (s, 1 H), 4,13 (dd, 1 H), 3,81 (dd, 1 H), 3,77 (s, 3 H), 3,31 (dd, 1 H), 2,06 (dd, 1 H), 1,30 (s, 3 H), 1,08 - 1,18 (m, 2 H).

Bước 2. Tổng hợp (1R,4S,5S)-4-(hydroxymetyl)-1-metyl-3-azabixyclo[3,1,0]hexan-2-on (**L91**).

Bổ sung axit 4-toluensulfonic (2mg, 0,008mmol) vào dung dịch được khuấy chứa hợp chất **C114** (41mg, 0,16mmol) trong 2ml axetonitril và 0,2ml nước. Hỗn hợp phản ứng này được đun nóng ở khoảng 90 °C trong khoảng 45 phút. Hỗn hợp phản ứng này được làm mát xuống khoảng 25 °C, cô, và cặn được tinh chế bằng cách sắc ký để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **L91**. Sản lượng: 21mg (93%). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 3,46 - 3,55 (m, 2 H), 3,43 (q, 1 H), 1,75 (dd, 1 H), 1,28 (s, 3 H), 0,98 (dd, 1 H), 0,68 (t, 1 H).

Quy trình điều chế 49

(1S,4S,5R,6S)-1-flo-4-(hydroxymetyl)-6-metyl-3-azabixyclo[3,1,0]hexan-2-on (**L92**)



Bước 1. Tổng hợp (3R,7aS)-6-flo-3-(4-metoxyphenyl)tetrahydropyrolo[1,2-c]oxazol-5(3H)-on (**C115**).

Bổ sung LDA (2M, 48ml) ở khoảng -78 °C, và khuấy trong khoảng 30 phút vào dung dịch chứa (3R,7aS)-3-(4-metoxyphenyl)tetrahydropyrolo[1,2-c]oxazol-5(3H)-on (CAS 170885-05-9, 16,0g, 68,59mmol) trong THF (160ml). Bổ sung dung dịch chứa NFSI (22,68g, 72mmol) trong THF (80ml) vào ở khoảng -78 °C. Sau khoảng 30 phút ở khoảng -78 °C, hỗn hợp này được để cho ấm đến khoảng 25 °C trong khoảng 30 phút. EtOAc và nước được bổ sung vào và các pha được tách ra. Pha nước được chiết bằng EtOAc. Gom dịch chiết EtOAc, rửa bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng cách sắc ký để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **C115**. Sản lượng:12,4g (72%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,36 (d, 2 H), 6,88 (d, 2 H), 6,22 (s, 1 H), 5,14 (dd, 1 H), 4,40 – 4,29 (m, 2 H), 3,79 (s, 1 H), 3,46 (dd, 1 H), 2,62 – 2,51 (m 1 H), 2,23 – 2,07 (m 1 H).

Bước 2. Tổng hợp (3R,7aS)-6-flo-3-(4-metoxyphenyl)-6-(phenylselanyl)tetrahydropyrolo-[1,2-c]oxazol-5(3H)-on (**C116**).

Bổ sung LDA (2M, 35ml) ở khoảng -78 °C vào dung dịch được khuấy chứa hợp chất **C115** (12,4g, 49mmol) trong THF (130ml) và khuấy trong khoảng 30 phút trước khi dung dịch chứa diphenyl diselenua (16,96g, 54mmol) trong THF (70ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được giữ ở khoảng -78 °C trong khoảng 30 phút, tiếp theo, để cho ấm đến khoảng 25 °C trong khoảng 30 phút. EtOAc và nước được bổ sung vào và các pha được tách ra. Pha nước được chiết bằng EtOAc. Gom dịch chiết EtOAc, rửa bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng cách sắc ký để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **C116**. Sản lượng:13g (65%). Hợp chất này được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần xác định đặc tính.

Bước 3. Tổng hợp (3R,7aS)-6-flo-3-(4-metoxyphenyl)-1,7a-dihydropyrolo[1,2-c]oxazol-5(3H)-on (**C117**).

Dung dịch chứa hợp chất **C116** (13,0g, 32mmol) trong DCM (260ml) và pyridin (5,7ml, 70mmol) được xử lý bằng hydro peroxit (30%, 11,9ml, 106mmol) ở

khoảng 0 °C. Hỗn hợp này được giữ ở khoảng 0 °C trong khoảng 30 phút, và để cho ấm đến khoảng 25 °C trong khoảng 2 giờ trước khi được pha loãng bằng DCM và nước. DCM được tách ra và pha nước được chiết bằng DCM. Gom dịch chiết DCM, rửa bằng nước, nước muối, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng cách sắc ký để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **C117**. Sản lượng: 4,6g (58%). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 7,43 (d, 2 H), 6,96 (d, 2 H), 6,72 (dd, 1 H), 5,91 (s, 1 H), 4,59 (m, 1 H), 4,36 (dd, 1 H), 3,80 (s, 3 H), 3,29 - 3,36 (m, 1 H). ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3CN) δ -137,11.

Bước 4. Tổng hợp (3R,5aS,6S,6aR,6bS)-5a-flo-3-(4-metoxyphenyl)-6-metyltetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]pyrolo[1,2-c]oxazol-5(3H)-on (**C118**).

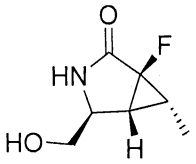
Bổ sung LDA (2M, 8,0ml, 16mmol) từ từ ở khoảng -55 °C vào huyền phù được khuấy chứa etyldiphenylsulfoni tetrafloborat (CAS 893-69-6, 5,31g, 17mmol) trong DME (62ml). Hỗn hợp phản ứng này được giữ ở khoảng -55 °C trong khoảng 45 phút, tại thời điểm đó nó được làm ấm đến khoảng -35 °C và dung dịch chứa hợp chất **C117** (1,99g, 8,0mmol) trong DME (20ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được giữ ở khoảng -30 °C trong khoảng 1,5 giờ, tiếp theo, nước $NaHCO_3$ và EtOAc được bổ sung vào. EtOAc được tách ra và pha nước được chiết bằng EtOAc. Gom dịch chiết EtOAc, làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng cách sắc ký để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **C118**. Sản lượng: 362mg (16%). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 7,28 (d, 2 H), 6,90 (d, 2 H), 6,12 (s, 1 H), 4,17 (dd, 1 H), 3,78 (s, 3 H), 3,66 - 3,75 (m, 1 H), 3,45 (dd, 1 H), 2,33 (dd, 1 H), 1,64 (d, 1 H), 1,25 (dd, 3 H). Ngoài ra, còn thu được hợp chất (3R,5aS,6R,6aR,6bS)-5a-flo-3-(4-metoxyphenyl)-6-metyltetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]pyrolo[1,2-c]oxazol-5(3H)-on (**C119**). Sản lượng: 816mg (37%). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 7,30 (d, 2 H), 6,92 (d, 2 H), 6,15 (s, 1 H), 4,20 - 4,24 (m, 1 H), 3,78 (s, 3 H), 3,57 - 3,62 (m, 2 H), 2,72 (dd, 1 H), 2,13 - 2,23 (m, 1 H), 1,15 (dd, 3 H).

Bước 5. Tổng hợp (1S,4S,5R,6S)-1-flo-4-(hydroxymetyl)-6-metyl-3-azabixyclo[3,1,0]-hexan-2-on (**L92**)

Bổ sung axit 4-toluensulfonic (14mg, 0,07mmol) vào dung dịch được khuấy chứa hợp chất **C118** (400mg, 1,4mmol) trong 18ml axetonitril và 2ml nước. Hỗn hợp phản ứng này được giữ ở khoảng 25 °C trong khoảng 12 giờ, tiếp theo, cô và cặn được

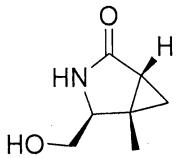
tinh chế bằng cách sắc ký để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **L92**. Sản lượng: 181mg (79%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,07 (br. s., 1 H), 3,66 - 3,81 (m, 1 H), 3,54 - 3,67 (m, 1 H), 3,36 - 3,50 (m, 1 H), 1,77 - 1,87 (m, 2 H), 1,29 (d, 3 H).

Tổng hợp (1S,4S,5R,6R)-1-flo-4-(hydroxymetyl)-6-metyl-3-azabixyclo[3,1,0]hexan-2-on (**L93**).



Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với hợp chất **L92**, bằng cách thay hợp chất **C119** cho hợp chất **C118** ở Bước 5. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 3,63 (dd, 2 H), 3,28 (dt, 1 H), 2,38 (dd, 1 H), 1,95 - 2,07 (m, 1 H), 1,07 (dd, 3 H).

Quy trình điều chế 50: (1R,4S,5S)-4-(hydroxymetyl)-5-metyl-3-azabixyclo[3,1,0]hexan-2-on (**L94**)



Bước 1. Tổng hợp (3R,7S,7aS)-3-(4-metoxyphenyl)-7-metyltetrahydropyrolo[1,2-c]oxazol-5(3H)-on (**C120**).

Huyền phù chứa phức đồng (I) bromua - dimetyl sulfua (2,24g, 10,8mmol) trong ete (30ml) được làm mát xuống khoảng -10 °C và bổ sung dung dịch chứa metyllithi (1,6M, 13,5ml) vào từ từ. Tiếp theo, làm mát hỗn hợp này đến khoảng -78 °C và TMSCl (1,36ml, 10,8mmol) được bổ sung vào từ từ. Sau khi bổ sung xong, hỗn hợp này được giữ trong khoảng 15 phút trước khi (3R,7aS)-3-(4-metoxyphenyl)-1,7a-dihydropyrolo[1,2-c]oxazol-5(3H)-on (CAS 170885-07-1, 1,00g, 4,3mmol) trong THF (20ml) được bổ sung từ từ. Hỗn hợp này được giữ trong khoảng 2 giờ nữa ở khoảng -78 °C trước khi được để cho ấm đến khoảng 25 °C. Hỗn hợp này được giữ ở khoảng 25 °C trong khoảng 1 giờ trước khi được xử lý bằng hỗn hợp gồm dung dịch nước NH_4Cl bão hòa và amoni hydroxit. Lớp ete được tách ra và pha nước được chiết hai lần bằng EtOAc. Gom dịch chiết, làm khô trên $MgSO_4$lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng cách sắc ký để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **C120**. Sản lượng: 457mg

(43%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,36 (d, 2 H), 6,89 (d, 2 H), 6,31 (s, 1 H), 4,20 (dd, 1 H), 3,81 (s, 3 H), 3,77 (q, 1 H), 3,59 (dd, 1 H), 2,61 - 2,72 (m, 1 H), 2,44 - 2,55 (m, 1 H), 2,29 - 2,42 (m, 1 H), 1,23 (d, 3 H).

Bước 2. Tổng hợp (3R,7R,7aS)-3-(4-metoxyphenyl)-7-metyl-6-(phenylselanyl)tetrahydro-pyrolo[1,2-c]oxazol-5(3H)-on (**C121**).

Bổ sung LDA (2M, 1,18ml) ở khoảng -78 °C vào dung dịch được khuấy chứa hợp chất **C120** (450mg, 1 ,8mmol) trong THF (10ml) và khuấy trong khoảng 30 phút trước khi dung dịch chứa phenylselenenyl clorua (462mg, 2,4mmol) trong THF (5ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được giữ ở khoảng -78 °C trong khoảng 30 phút, tiếp theo, để cho ấm đến khoảng 25 °C trong khoảng 2 giờ. EtOAc và nước được bổ sung vào và các pha được tách ra. Pha nước được chiết bằng EtOAc. Gom dịch chiết EtOAc, rửa bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng cách sắc ký để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **C121**. Sản lượng: 343mg (47%). Hợp chất này được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần xác định đặc tính.

Bước 3. Tổng hợp (3R,7aS)-3-(4-metoxyphenyl)-7-metyl-1,7a-dihydropyrolo[1,2-c]oxazol-5(3H)-on (**C122**).

Dung dịch chứa hợp chất **C121** (343mg, 0,85mmol) trong DCM (15ml) và pyridin (0,15ml) ở khoảng 0 °C được xử lý bằng dung dịch hydro peroxit 30% (0,17ml, 2,8mmol). Hỗn hợp này được giữ ở khoảng 0 °C trong khoảng 30 phút trước khi được làm ấm từ từ đến khoảng 25 °C. Sau khoảng 3 giờ, hỗn hợp này được pha loãng với DCM (10ml) và rửa bằng dung dịch nước bão hòa $NaHCO_3$. Dịch chiết DCM, rửa bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng cách sắc ký để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **C122**. Sản lượng: 143mg (68%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,44 (d, 2 H), 6,91 (d, 2 H), 6,18 (s, 1 H), 5,82 (s, 1 H), 4,39 - 4,49 (m, 1 H), 4,21 (s, 1 H), 3,82 (s, 3 H), 3,47 (s, 1 H), 2,09 (d, 3 H).

Bước 4. Tổng hợp (3R,5aR,6aS,6bS)-3-(4-metoxyphenyl)-6a-metyltetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]pyrolo[1,2-c]oxazol-5(3H)-on (**C123**).

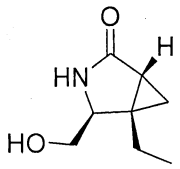
Bổ sung natri hexametyldisilazit (1M, 0,57ml) vào huyền phù chứa trimetylsulfoxoni iodua (128mg, 0,57mmol) trong DMSO (2ml) ở khoảng 25 °C. Hỗn hợp này được giữ ở khoảng 25 °C trong khoảng 30 phút tiếp theo, đun nóng đến khoảng 55 °C trong khoảng 30 phút. Hỗn hợp này được làm mát xuống khoảng 25 °C,

tiếp theo, dung dịch chứa hợp chất **C122** (100mg, 0,41mmol) trong THF (1ml) được bổ sung vào. Sau khoảng 18 giờ, bổ sung dung dịch nước NH_4Cl và hỗn hợp này được chiết kỹ bằng etyl ete. Gom ete dịch chiết được rửa bằng nước, nước muối, làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng cách sắc ký để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **C123**. Sản lượng: 55mg (52%). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 7,24 - 7,29 (m, 2 H) 6,86 - 6,92 (m, 2 H) 6,06 (s, 1 H) 4,11 - 4,16 (m, 1 H) 3,92 (ddd, 1 H) 3,77 (s, 3 H) 3,50 (dd, 1 H) 1,72 - 1,77 (m, 1 H) 1,30 (s, 3 H) 1,19 (s, 1 H) 1,17 (d, 1 H).

Bước 5. Tổng hợp (1R,4S,5S)-4-(hydroxymetyl)-5-metyl-3-azabixyclo[3,1,0]hexan-2-on (**L94**).

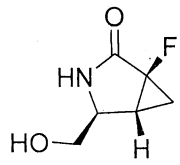
Bổ sung axit 4-toluensulfonic (7mg, 0,04mmol) vào dung dịch được khuấy chứa hợp chất **C123** (200mg, 0,77mmol) trong 18ml axetonitril và 2ml nước. Hỗn hợp phản ứng này được đun nóng ở khoảng 95 °C trong khoảng 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm mát xuống khoảng 25 °C, cô, và cặn được tinh chế bằng cách sắc ký để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **L94**. Sản lượng: 95mg (87%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,04 (br. s., 1 H) 3,81 (dd, 1 H) 3,62 - 3,68 (m, 1 H) 3,57 - 3,61 (m, 1 H) 2,12 (br. s., 1 H) 1,62 - 1,68 (m, 1 H) 1,30 (s, 3 H) 0,99 (dd, 1 H) 0,85 - 0,89 (m, 1 H).

Tổng hợp (1R,4S,5S)-5-etyl-4-(hydroxymetyl)-3-azabixyclo[3,1,0]hexan-2-on (**L95**)



Hợp chất này được điều chế theo cách tương tự với hợp chất **L94**, bằng cách thay etylmagie clorua cho metyllithi ở Bước 1. Hợp chất này được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần xác định đặc tính.

Quy trình điều chế 51; (1S,4S,5R)-1-flo-4-(hydroxymetyl)-3-azabixyclo[3,1,0]hexan-2-on (**L96**)



Bước 1. Tổng hợp (3R,7R,7aS)-3-phenyl-7-vinyltetrahydropyrolo[1,2-c]oxazol-5(3H)-on (**C124**).

Huyền phù chứa phức đồng (I) bromua - dimetyl sulfua (10,4g, 50mmol) trong ete (70ml) được làm mát xuống khoảng -10 °C và dung dịch chứa vinylmagie bromua (1M, 100ml) được bổ sung vào từ từ. Hỗn hợp này được khuấy ở khoảng -10 °C trong khoảng 30 phút. Tiếp theo, làm mát hỗn hợp này đến khoảng -78 °C và TMSCl (9,2ml, 73mmol) được bổ sung vào từ từ. Sau khi bổ sung xong, hỗn hợp này được giữ trong khoảng 15 phút trước khi (3R,7aS)-3-phenyl-1,7a-dihydropyrolo[1,2-c]oxazol-5(3H)-on (CAS 134107-65-6,6,70g, 33mmol) trong THF (70ml) được bổ sung vào từ từ. Hỗn hợp này được giữ trong khoảng 4 giờ nữa ở khoảng -78 °C trước khi được xử lý bằng hỗn hợp gồm dung dịch nước NH_4Cl bão hòa và amoni hydroxit. Lớp ete được tách ra và pha nước được chiết hai lần bằng EtOAc. Gom dịch chiết, làm khô trên $MgSO_4$ lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng cách sắc ký để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **C124**. Sản lượng: 5,53g (72%). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,42 - 7,47 (m, 2 H), 7,31 - 7,40 (m, 3 H), 6,39 (s, 1 H), 5,88 (ddd, 1 H), 5,12 - 5,20 (m, 2 H), 4,19 (dd, 1 H), 3,96 (q, 1 H), 3,71 (dd, 1 H), 2,95 (dq, 1 H), 2,63 - 2,81 (m, 2 H).

Bước 2. Tổng hợp (3R,7R,7aS)-6-flo-3-phenyl-7-vinyltetrahydropyrolo[1,2-c]oxazol-5(3H)-on (**C125**).

Dung dịch chứa LDA được tạo ra từ n-butyllithi (2,5M, 1,1ml) và diisopropylamin (0,73ml, 5,2mmol) trong THF ở khoảng 0 °C trong khoảng 1 giờ. Dung dịch chứa hợp chất **C124** (1,00g, 4,4mmol) trong THF (40ml) được xử lý bằng dung dịch LDA ở khoảng -78 °C. Sau khoảng 30 phút, dung dịch chứa NFSI (1,70g, 5,2mmol) trong THF (5ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được để cho ấm đến khoảng 25 °C trong khoảng 16 giờ. Bổ sung dung dịch nước NH_4Cl bão hòa và hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc (50ml). Dịch chiết EtOAc được rửa bằng nước muối, làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng cách sắc ký để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **C125**. Sản lượng: 441mg (41%). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,33 - 7,50 (m, 5 H), 6,48 (s, 1 H), 5,95 (ddd, 1 H), 5,31 - 5,38 (m, 2 H), 5,22 (dd, 1 H), 4,22 - 4,33 (m, 1 H), 3,75 - 3,86 (m, 2 H), 2,93 - 3,08 (m, 1 H). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -194,19, -198,01.

Bước 3. Tổng hợp (3R,7S,7aS)-6-flo-7-(hydroxymetyl)-3-phenyltetrahydropyrolo[1,2-c]oxazol-5(3H)-on (**C126**).

Sục dòng khí oxy đã ozon hóa qua dung dịch chứa hợp chất **C125** (440mg, 1,8mmol) trong DCM (6ml) và MeOH (2ml) ở khoảng -78 °C. Sau khi hỗn hợp có màu xanh da trời ổn định, hỗn hợp này được xử lý bằng dimetyl sulfua (3ml). Bổ sung $NaBH_4$ (202mg, 5,3mmol) vào và hỗn hợp này được khuấy ở khoảng -78 °C trong khoảng 30 phút trước khi được để cho ấm đến khoảng 0 °C trong khoảng 30 phút. Hỗn hợp này được xử lý bằng dung dịch nước NH_4Cl bão hòa và chiết bằng EtOAc. Dịch chiết EtOAc được rửa bằng nước muối, làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng cách sắc ký để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **C126**. Sản lượng: 207mg (46%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,31 - 7,50 (m, 5 H), 6,44 (s, 1 H), 5,31 (dd, 1 H), 4,36 (dd, 1 H), 4,04 (dt, 1 H), 3,87 - 3,97 (m, 2 H), 3,76 (dd, 1 H), 2,49 - 2,69 (m, 1 H), 1,69 (t, 1 H). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -193,64.

Bước 4. Tổng hợp (3R,7R,7aS)-7-(bromometyl)-6-flo-3-phenyltetrahydropyrolo[1,2-c]oxazol-5(3H)-on (**C127**).

Dung dịch chứa hợp chất **C126** (202mg, 0,8ml) trong DCM được xử lý bằng pyridin (0,13ml, 1,6mmol) và cacbon tetrabromua (323mg, 1,0mmol). Bổ sung triphenylphosphin (258mg, 1,0mmol) từ từ vào hỗn hợp này. Hỗn hợp này được giữ khoảng 2 giờ ở khoảng 25 °C, tiếp theo, bổ sung dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa và hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc. Gom dịch chiết EtOAc, rửa bằng nước, nước muối, làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng cách sắc ký để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **C127**. Sản lượng: 185mg (73%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,34 - 7,47 (m, 5 H), 6,45 (s, 1 H), 5,21 (dd, 1 H), 4,41 - 4,49 (m, 1 H), 3,82 - 3,89 (m, 2 H), 3,76 - 3,81 (m, 1 H), 3,56 (dd, 1 H), 2,74 - 2,88 (m, 1 H). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -193,19.

Bước 5. Tổng hợp (3R,5aS,6aR,6bS)-5a-flo-3-phenyltetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]pyrolo-[1,2-c]oxazol-5(3H)-on (**C128**).

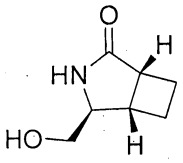
Dung dịch chứa hợp chất **C127** (185mg, 0,59mmol) trong THF (10ml) được xử lý bằng lithi hexametyldisilazit (1M, 0,62ml) ở khoảng -78 °C. Sau khoảng 15 phút ở khoảng -78 °C, hỗn hợp này được để cho ấm đến khoảng 0 °C trong khoảng 30 phút, tiếp theo, một phần bổ sung lithi hexametyldisilazit (1M, 0,31ml) được bổ sung vào.

Sau khoảng 30 phút nữa ở khoảng 0 °C, hỗn hợp này được xử lý bằng dung dịch nước NH_4Cl bão hòa và chiết bằng EtOAc. Gom dịch chiết EtOAc, rửa bằng nước, nước muối, làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng cách sắc ký để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **C128**. Sản lượng: 110mg (80%). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,29 - 7,44 (m, 5 H), 6,40 (s, 1 H), 4,26 (dd, 1 H), 3,61 - 3,69 (m, 1 H), 3,53 - 3,60 (m, 1 H), 2,60 (td, 1 H), 1,90 (ddd, 1 H), 1,44 (dt, 1 H). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -208,58.

Bước 6. Tổng hợp (1S,4S,5R)-1-flo-4-(hydroxymetyl)-3-azabixyclo[3,1,0]hexan-2-on (**L96**).

Bổ sung axit 4-toluensulfonic (5mg, 0,02mmol) đồng thời khuấy vào dung dịch chứa hợp chất **C128** (110mg, 0,47mmol) trong 18ml axetonitril và 2ml nước. Hỗn hợp phản ứng này được giữ ở khoảng 25 °C trong khoảng 6 giờ, tiếp theo, đun nóng ở khoảng 60 °C trong khoảng 6 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm mát xuống khoảng 25 °C, cô, và cặn được tinh chế bằng cách sắc ký để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **L96**. Sản lượng 53mg (77%). Hợp chất này được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần xác định đặc tính.

Quy trình điều chế 52: (1R,4S,5S)-4-(hydroxymetyl)-3-azabixyclo[3,2,0]heptan-2-on (**L97**)



Bước 1. Tổng hợp (1S,2S,5R)-tert-butyl 2-(((tert-butyldimetylsilyl)oxy)metyl)-4-oxo-3-azabixyclo[3,2,0]heptan-3-carboxylat (**C129**).

Dung dịch chứa (S)-tert-butyl 2-(((tert-butyldimetylsilyl)oxy)metyl)-5-oxo-2,5-dihydro-1H-pyrol-1-carboxylat (CAS 81658-27-7, 1,00g, 3,1mmol) trong axeton (330ml) được làm bão hòa bằng khí etylen và bức xạ bằng ánh sáng cực tím ở khoảng -20 °C trong khoảng 6 giờ. Dòng khí etylen ổn định được giữ trong suốt quá trình bức xạ. Tiếp theo, cô hỗn hợp này và cặn được tinh chế bằng cách sắc ký để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **C129**. Sản lượng: 250mg (23%). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,89 (s, 1 H), 3,81 (dd, 1 H), 3,59 (d, 1 H), 3,03 (t, 1 H), 2,88 (q, 1 H), 2,49 - 2,44

(m, 1 H), 2,29 - 2,25 (m, 1 H), 2,11 - 1,99 (m, 2 H), 1,54 (s, 9 H), 0,84 (s, 9 H), 0,06 (m, 6 H).

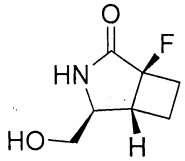
Bước 2. Tổng hợp (1S,2S,5R)-tert-butyl 2-(hydroxymetyl)-4-oxo-3-azabixyclo[3,2,0]heptan-3-carboxylat (**C130**).

Dung dịch chứa hợp chất **C129** (568mg, 1,6mmol) trong THF (8ml) được xử lý bằng dung dịch chứa tetrabutylamoni florua (1M, 3,2ml) ở khoảng 25 °C. Sau khoảng khoảng 4 giờ, hỗn hợp này được rót vào nước và chiết bằng EtOAc. Gom dịch chiết EtOAc, làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng cách sắc ký để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **C130**. Sản lượng: 357mg (93%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,66 (br. s., 1 H), 3,90 - 4,01 (m, 1 H), 3,79 - 3,86 (m, 1 H), 3,61 (t, 1 H), 2,91 - 2,99 (m, 1 H), 2,78 - 2,88 (m, 1 H), 2,41 - 2,52 (m, 1 H), 2,30 - 2,41 (m, 1 H), 2,01 - 2,16 (m, 2 H), 1,46 (s, 9 H).

Bước 3. Tổng hợp (1R,4S,5S)-4-(hydroxymetyl)-3-azabixyclo[3,2,0]heptan-2-on (**L97**).

Hợp chất **C130** (357mg, 1,5mmol) được hòa tan trong DCM (1ml) ở khoảng 25 °C. Bổ sung hỗn hợp gồm DCM (1ml) và TFA (1ml) vào và hỗn hợp này được giữ ở khoảng 25 °C trong khoảng 2 giờ. Tiếp theo, cô hỗn hợp này đến khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **L97**. Sản lượng: 211mg (100%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5,55 (br. s., 2 H), 4,34 (dd, 1 H), 4,17 (dd, 1 H), 3,82 (t, 1 H), 3,02 - 3,18 (m, 1 H), 2,82 - 2,99 (m, 1 H), 2,48 - 2,64 (m, 1 H), 2,36 - 2,48 (m, 1 H), 2,02 - 2,26 (m, 2 H).

Quy trình điều chế 53: (1S,4S,5R)-1-flo-4-(hydroxymetyl)-3-azabixyclo[3,2,0]heptan-2-on (**L98**)



Bước 1. Tổng hợp (3R,5aS,7aR,7bS)-5a-flo-3-(4-metoxyphenyl)hexahydroxyclobuta[3,4]pyrolo[1,2-c]oxazol-5(3H)-on (**C131**).

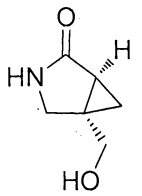
Dung dịch chứa hợp chất **C117** (300mg, 1,2mmol) trong axeton (450ml) được làm bão hòa bằng khí etylen và bức xạ bằng ánh sáng cực tím ở khoảng -20 °C trong khoảng 6 giờ. Dòng khí etylen ổn định được giữ trong suốt quá trình bức xạ. Tiếp theo, cô hỗn hợp này và cặn được tinh chế bằng cách sắc ký để tạo ra hợp chất nêu ở

đề mục này**C131**. Sản lượng: 170mg (51%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,38 (d, 2 H), 6,90 (d, 2 H), 6,37 (s, 1 H), 4,21 (dd, 1 H), 3,81 (s, 3 H), 3,78 – 3,74 (m, 1 H), 3,32 (dd, 1 H), 3,06 – 3,01 (m, 1 H), 2,65 – 2,56 (m, 2 H), 2,49 – 2,42 (m, 1 H), 1,67 – 1,62 (m, 1 H).

Bước 2. Tổng hợp (1S,4S,5R)-1-flo-4-(hydroxymetyl)-3-azabixyclo[3,2,0]heptan-2-on (**L98**).

Bổ sung axit 4-toluensulfonic (7mg, 0,04mmol) vào dung dịch được khuấy chứa hợp chất **C131** (200mg, 0,72mmol) trong 9ml axetonitril và 1ml nước. Hỗn hợp phản ứng này được đun nóng ở khoảng 70 °C trong khoảng 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm mát xuống khoảng 25 °C, cô, và cặn được tinh chế bằng cách sắc ký để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **L98**. Sản lượng: 115 (100%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,84 (br. s., 1 H), 3,55 - 3,71 (m, 2 H), 3,39 - 3,55 (m, 2 H), 2,81 - 3,00 (m, 1 H), 2,41 - 2,60 (m, 2 H), 2,18 - 2,34 (m, 1 H), 1,36 - 1,53 (m, 1 H).

Quy trình điều chế 54: (±)-(1S,5S)-5-(hydroxymetyl)-3-azabixyclo[3,1,0]hexan-2-on (**L100**)



Bước 1. Tổng hợp tert-butyl 1-((benzoyloxy)metyl)-3-azabixyclo[3,1,0]hexan-3-carboxylat (**C132**)

Dung dịch chứa tert-butyl 1-(hydroxymetyl)-3-azabixyclo[3,1,0]hexan-3-carboxylat (CAS 161152-76-7, 427mg, 2mmol) trong DCM (6,4ml) được xử lý bằng axit benzoic (368mg, 3mmol), EDCI hydroclorua (581mg, 3mmol), và DMAP (49mg, 0,4mmol), và đun nóng đến khoảng 40 °C trong khoảng 12 giờ. Hỗn hợp này được làm mát xuống khoảng 25 °C, pha loãng bằng DCM, rửa bằng dung dịch HCl 1M và dung dịch nước Na_2CO_3 10%. Dung dịch DCM được cô, và cặn được tinh chế bằng cách sắc ký để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **C132**, được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần xác định đặc tính. Sản lượng: 0,57g (90%).

Bước 2. Tổng hợp tert-butyl 1-((benzoyloxy)metyl)-4-oxo-3-azabixyclo[3,1,0]hexan-3-carboxylat (**C133**)

Dung dịch chứa hợp chất **C132** (0,57g, 1,8mmol) trong EtOAc (20ml) được xử lý bằng dung dịch chứa natri periodat (1,5g, 7,2mmol) trong nước (20ml) và ruteni triclorua (21mg (50%), 0,054mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở khoảng 20 °C trong khoảng 6 giờ, tiếp theo, xử lý bằng 2-propanol (20ml) và khuấy trong khoảng 0,5 giờ. Tiếp theo, pha loãng hỗn hợp này bằng nước và chiết hai lần bằng EtOAc. Gom dịch chiết EtOAc dịch chiết, làm khô trên Na_2SO_4lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng cách sắc ký để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **C133**, được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần xác định đặc tính. Sản lượng: 0,40g (60%).

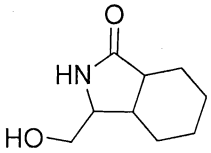
Bước 3. Tổng hợp (4-oxo-3-azabixyclo[3,1,0]hexan-1-yl)metyl benzoat (**C134**)

Dung dịch chứa hợp chất **C133** (0,40g, 0,5mmol) trong DCM (2ml) được xử lý bằng TFA (0,5ml) và khuấy ở khoảng 25 °C trong khoảng 15 phút. Hỗn hợp này được cô và cặn được hòa tan lại trong toluen và cô một lần nữa để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **C134**, được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần xác định đặc tính.

Bước 4. Tổng hợp (5-(hydroxymetyl)-3-azabixyclo[3,1,0]hexan-2-on (**L100**)

Hợp chất **C134** (ước chừng 0,4mmol) trong THF (2ml) được xử lý bằng NaOH (0,3ml dung dịch nước 2M, 0,6mmol) và khuấy ở khoảng 25 °C trong khoảng 1 giờ. Dung dịch này chứa hợp chất **L100** được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần xác định đặc tính.

Quy trình điều chế 55: (±)-3-(hydroxymetyl)octahydro-1H-isoindol-1-on (**L101**)

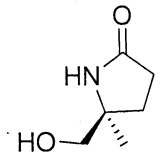


Bước 1. Tổng hợp (±)-3-(hydroxymetyl)octahydro-1H-isoindol-1-on (**L101**).

Etyl 3-oxooctahydro-1H-isoindol-1-carboxylat (CAS 84385-29-5, 400mg, 1,9mmol) được hòa tan trong THF (9,5ml) và lithi bohydrua (59mg, 2,65mmol) được bổ sung vào đó. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở khoảng 25 °C qua đêm. Hỗn hợp này được làm mát xuống khoảng 0 °C và bổ sung dung dịch HCl 2M nhỏ giọt cho đến khi không còn khí thoát ra. Dung dịch này được trung hòa bằng K_2CO_3 và lọc. Dịch lọc được cô. Cặn được tinh chế bằng cách sắc ký để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **L101**. Sản lượng:0,26g (81%). ^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 4,63 (t, 1 H), 3,42 –

3,50 (m, 1 H), 3,38 – 3,42 (m, 2 H), 2,35 – 2,40 (m, 1 H), 2,23 – 2,30 (m, 1 H), 1,90 – 1,98 (m, 1 H), 1,40 – 1,63 (m, 3 H), 1,27 – 1,40 (m, 1 H), 0,84 – 1,11 (m, 3 H).

Quy trình điều chế 56: (S)-5-(hydroxymetyl)-5-metylpyrolidin-2-on (**L102**)



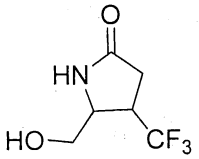
Bước 1. Tổng hợp (S)-metyl 2-metyl-5-oxopyrolidin-2-carboxylat (**C135**).

Dung dịch chứa (S)-1-tert-butyl 2-metyl 2-metyl-5-oxopyrolidin-1,2-dicarboxylat (CAS 1109790-91-1, 1,2g, 4,7mmol) trong DCM được xử lý bằng TFA (0,36ml, 4,7mmol) trong khoảng 2 giờ ở khoảng 25 °C. Hỗn hợp này được cô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **C135**. Sản lượng: 1,2g (100%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,78 (br. s., 1 H), 3,80 (s, 3 H), 2,48 - 2,66 (m, 3 H), 2,02 - 2,15 (m, 1 H), 1,58 (s, 3 H).

Bước 2. Tổng hợp (S)-5-(hydroxymetyl)-5-metylpyrolidin-2-on (**L102**).

Dung dịch chứa hợp chất **C135** (1,2g, 4,7mmol) trong THF (76ml) được xử lý bằng lithi bohydrua (218mg, 9,9mmol). Phản ứng được để cho xảy ra qua đêm, sau đó dung dịch này được làm mát xuống khoảng 0 °C và bổ sung dung dịch HCl 2M nhỏ giọt vào cho đến khi không còn khí thoát ra. Dung dịch này được trung hòa bằng K_2CO_3 và lọc. Dịch lọc được cô. Cặn được tinh chế bằng cách sắc ký để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **C136** ở dạng dầu bị kết tinh. Chất kết tinh này được nghiền với ete và lọc để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **L102**. Sản lượng: 0,30g (49%). ^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 7,43 (br. s., 1 H), 4,83 - 4,87 (m, 1 H), 3,16 - 3,24 (m, 2 H), 2,06 - 2,21 (m, 2 H), 1,96 (ddd, 1 H), 1,59 (ddd, 1 H), 1,09 (s, 3 H).

Quy trình điều chế 57: 5-(hydroxymetyl)-4-(triflometyl)pyrolidin-2-on (**L104**)



Bước 1. Tổng hợp Dietyl 2-((diphenylmetylen)amino)-3-(triflometyl)pentanedioat (**C136**).

Hỗn hợp gồm etyl 2-((diphenylmetylen)amino)axetat (CAS 69555-14-2, 1,9g, 7mmol), benzyltrietyl NH_4Cl (0,3g, 1,3mmol), dung dịch 10% nước NaOH (10ml) và DCM (10ml) được khuấy ở khoảng 0 °C trong khoảng 15 phút. Sau khi bổ sung (E)-etyl 4,4,4-triflobut-2-enoat (CAS 25597-16-4, 1ml, 7mmol) hỗn hợp này được khuấy mạnh trong khoảng 90 phút ở khoảng 0 °C. DCM được tách ra và pha nước được chiết bằng DCM. Gom dịch chiết DCM, rửa bằng nước muối, làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **C136**. Sản lượng: 2,6g (85%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,62 - 7,67 (m, 2 H), 7,43 - 7,50 (m, 4 H), 7,31 - 7,38 (m, 2 H), 7,14 - 7,20 (m, 2 H), 4,43 (d, 1 H), 4,13 - 4,25 (q, 4 H chồng lấn), 3,62 - 3,74 (m, 1 H), 3,12 (dd, 1 H), 2,81 (dd, 1 H), 1,27 (t, 6 H chồng lấn).

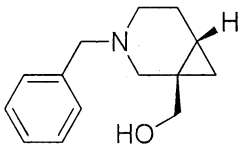
Bước 2. Tổng hợp Etyl 5-oxo-3-(triflometyl)pyrolidin-2-carboxylat (**C137**).

Hỗn hợp gồm hợp chất **C136** (2,6g, 6,0mmol), dung dịch nước axit xitric 10% (24ml, 212mmol) và THF (17ml) được khuấy ở khoảng 25 °C trong 2 ngày. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng EtOAc và gom dịch chiết EtOAc, rửa bằng nước muối, làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng cách sắc ký để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **C137**. Sản lượng: 1,1g (85%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,72 (br. s., 1 H), 4,28 (q, 2 H), 3,40 (m, 1 H), 2,70 (dd, 1 H), 2,52 (dd, 1 H), 1,33 (t, 3 H).

Bước 3. Tổng hợp 5-(Hydroxymetyl)-4-(triflometyl)pyrolidin-2-on (**L104**).

Bổ sung lithi bohydrua (0,16g, 7,1mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **C137** (1,1g, 5,1mmol) trong THF (25ml). Hỗn hợp này được khuấy ở khoảng 25 °C qua đêm. Hỗn hợp này được làm mát xuống khoảng 0 °C và bổ sung dung dịch HCl 2M cho đến khi không còn khí thoát ra. Hỗn hợp này được trung hòa bằng K_2CO_3 và lọc. Dịch lọc được cô và cặn được tinh chế bằng cách sắc ký để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **L104**. Sản lượng: 0,44g (47%). ^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ7,92 (br. s., 1 H, chất đồng phân không đối quang 1), 6,89 (d, 1 H, chất đồng phân không đối quang 2), 5,35 (m, 1 H, chất đồng phân không đối quang 2), 5,07 (t, 1 H, chất đồng phân không đối quang 1), 3,84 (m, 1 H, chất đồng phân không đối quang 2), 3,58 (m, 1 H, chất đồng phân không đối quang 1), 3,30 – 3,46 (m, 3 H, hỗn hợp gồm 1 H chất đồng phân không đối quang 1 và 2 H chất đồng phân không đối quang 2), 3,12 (m, 1 H, chất đồng phân không đối quang 1), 2,74 (dd, 1 H, chất đồng phân không đối quang 2), 2,59 (dd, 1 H, chất đồng phân không đối quang 1), 2,42 (dd, 1 H, chất đồng phân không đối quang 2), 2,17 (dd, 1 H, chất đồng phân không đối quang 1).

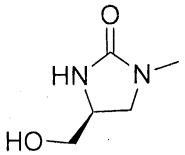
Quy trình điều chế 58: (±)-((1R,6S)-3-benzyl-3-azabixyclo[4,1,0]heptan-1-yl)metanol (**L105**)



Bước 1. Tổng hợp (±)-((1R,6S)-3-benzyl-3-azabixyclo[4,1,0]heptan-1-yl)metanol (**L105**).

Để thu được hợp chất đích mong muốn, (1-benzyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-yl)metanol (CAS 244267-39-8, 545mg, 2,7mmol)) được xyclopropan hóa như được mô tả trong Tetrahedron **2003**, 59, 6363 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **L105**. Sản lượng: 252mg (43%). ^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 7,13 - 7,41 (m, 5 H), 4,42 (t, 1 H), 3,32 - 3,49 (m, 2 H), 3,28 (dd, 1 H), 3,08 (dd, 1 H), 2,74 (d, 1 H), 2,21 - 2,39 (m, 2 H), 1,77 - 1,98 (m, 2 H), 1,49 - 1,70 (m, 1 H), 0,69 - 0,85 (m, 1 H), 0,39 - 0,53 (m, 2 H).

Quy trình điều chế 59: (S)-4-(hydroxymetyl)-1-metylimidazolidin-2-on (**L106**)



Bước 1. Tổng hợp (S)-1-Benzyl 5-metyl 2-oxoimidazolidin-1,5-dicarboxylat (**C138**).

Bổ sung từ từ thionyl clorua (0,4ml, 5,7mmol) ở khoảng 25 °C vào huyền phù chứa axit (S)-3-((benzyloxy)cacbonyl)-2-oxoimidazolidin-4-carboxylic (CAS 59760-01-9, 3,0g, 11,4mmol) trong MeOH (40ml). Hỗn hợp này được khuấy ở khoảng 25 °C qua đêm trước khi các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được hòa tan trong DCM và DCM được rửa bằng nước bão hòa $NaHCO_3$. DCM được làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **C138**. Sản lượng: 2,9g (93%). ^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 7,26 - 7,45 (m, 5 H), 5,19 (q, 2 H), 4,78 (dd, Hz, 1 H), 3,66 (s, 3 H), 3,63 - 3,71 (m, 1 H), 3,37 (dd, 1 H), 2,71 (s, 3 H).

Bước 2. Tổng hợp (S)-1-Benzyl 5-metyl 3-metyl-2-oxoimidazolidin-1,5-dicarboxylat (**C139**).

Bổ sung K_2CO_3 (0,96g, 6,9mmol), tiếp theo là iodometan (0,87ml, 13,9mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **C138** (0,96g, 3,5mmol) trong DME (17ml). Hỗn hợp

này được đun nóng ở khoảng 50 °C trong khoảng 19 giờ. Tiếp theo, để cho hỗn hợp này nguội đến khoảng 25 °C và pha loãng bằng nước. Các lớp được tách và pha nước được chiết ba lần bằng EtOAc. Gom DME và dịch chiết EtOAc, rửa bằng dung dịch nước nửa bão hòa NH_4Cl, nước muối, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng cách sắc ký để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **C139**. Sản lượng: 0,75g (74%). ^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ7,31 - 7,44 (m, 5 H), 5,19 (dd, 2 H), 4,78 (dd, 1 H), 3,67 - 3,74 (m, 1 H), 3,37 (dd, 1 H), 3,31 (s, 2 H), 2,71 (s, 3 H).

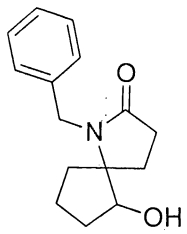
Bước 3. Tổng hợp (S)-Benzyl 5-(hydroxymetyl)-3-metyl-2-oxoimidazolidin-1-carboxylat (**C140**).

Bổ sung từ từ $NaBH_4$ (119mg, 3,1mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **C139** (0,75g, 2,6mmol) trong EtOH (7ml) ở khoảng 0 °C. Hỗn hợp này được khuấy ở khoảng 0 °C trong khoảng 2,5 giờ, vào thời điểm đó một lượng bổ sung gồm 119mg $NaBH_4$ được bổ sung vào. Tiếp tục khuấy ở khoảng 0 °C trong khoảng nữa 1,5 giờ. Bổ sung nhỏ giọt axit clohydric (10%) vào hỗn hợp đã làm mát cho đến khi dừng việc thoát khí. Hỗn hợp này được cô trong điều kiện áp suất giảm và cặn được cho hấp thụ trong EtOAc. Dịch chiết EtOAc được rửa bằng nước bão hòa $NaHCO_3$, nước, nước muối, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **C140**. Sản lượng: 200mg (30%). ^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 7,24 - 7,49 (m, 5 H), 5,10 - 5,28 (m, 2 H), 5,02 (t, 1 H), 4,04 - 4,19 (m, 1 H), 3,42 - 3,60 (m, 2 H), 3,25 (dd, 1 H), 2,71 (s, 3 H).

Bước 4. Tổng hợp (S)-4-(Hydroxymetyl)-1-metylimidazolidin-2-on

Bổ sung paladi trên cacbon (25mg) vào dung dịch chứa hợp chất **C140** (200mg, 0,74mmol) trong MeOH (19ml) và hỗn hợp này được khuấy trong môi trường hydro (1 at = 101kPa) trong khoảng 6 giờ. Hỗn hợp này được lọc và dịch lọc được cô. Cặn được tinh chế bằng cách sắc ký để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **L106**. Sản lượng: 61mg (64%). ^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 3,46 - 3,55 (m, 1 H), 3,31 - 3,38 (m, 2 H), 3,24 - 3,31 (m, 1 H), 3,05 (dd, 1 H), 2,59 (s, 3 H).

Quy trình điều chế 60: 1-benzyl-6-hydroxy-1-azaspiro[4,4]nonan-2-on (**L107**)



Bước 1. Tổng hợp 1-benzyl-1H-pyrol-2(5H)-on (**C141**).

Hỗn hợp gồm 2,5-dimetoxy-2,5-dihydrofuran (12,2ml, 100mmol), N-benzylamin (10,9ml, 100mmol), HCl đặc (12,5ml, 150mmol) và H_2O (400ml) được khuấy trong khoảng 5 giờ ở khoảng 25 °C. Hỗn hợp này được trung hòa bằng $NaHCO_3$ rắn và chiết bằng EtOAc. Dịch chiết EtOAc, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng cách sắc ký để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **C141**. Sản lượng: 5,0g (29%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,26 – 7,38 (m, 5 H), 6,33 – 6,36 (m, 1 H), 5,29 – 5,32 (m, 1 H), 4,65 (s, 2 H), 3,14 -3,15 (m, 2 H).

Bước 2. Tổng hợp 1-benzyl-2-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-1H-pyrol (**C142**).

Bổ sung t-butyldimetylsilyl triflat (2,4ml, 12mmol) ở khoảng 25 °C vào dung dịch chứa hợp chất **C141** (2,0g, 12mmol) và Et_3N (3,3ml, 23mmol) trong DCM khan (20ml). Sau khoảng 5 giờ hỗn hợp phản ứng này được pha loãng với EtOAc và H_2O. Pha nước được tách ra và chiết bằng EtOAc. Gom dịch chiết EtOAc, rửa bằng nước bão hòa $NaHCO_3$ và cô. Cặn được tinh chế bằng cách sắc ký để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **C142**. Sản lượng: 2,0g (61%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,10 – 7,15 (m, 4 H), 6,90 – 6,93 (m, 1 H), 6,03 – 6,04 (m, 1 H), 5,78 – 5,80 (m, 1 H), 5,07 – 5,09 (m, 1 H), 4,76 (s, 2 H), 0,073 (s, 9 H), 0,00 (s, 6 H).

Bước 3. Tổng hợp 1-benzyl-5-(1-hydroxyxyclobutyl)-1H-pyrol-2(5H)-on (**C143**).

Bổ sung rây phân tử 3 A và xyclobutanon (0,21ml, 2,8mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **C142** (500mg, 1,7mmol) trong DCM (12ml) ở 25 °C. Hỗn hợp thu được được khuấy trong khoảng 15 phút ở khoảng 25 °C và tiếp theo, làm mát đến khoảng -78 °C. Bổ sung nhỏ giọt BF_3-Et_2O (0,32ml, 370mg, 2,6mmol) vào. Hỗn hợp này được khuấy ở khoảng -78 °C trong khoảng 2 giờ tiếp theo, làm ấm đến khoảng 0 °C và phản ứng được làm dừng bằng H_2O. DCM được tách ra, rửa bằng nước bão hòa $NaHCO_3$, và pha nước được chiết bằng DCM. Dịch chiết DCM, rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng cách sắc ký để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **C143**. Sản lượng: 300mg (71%). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,09 – 7,24 (m, 5 H), 6,90 – 6,92 (m, 1 H), 6,23 – 6,25 (m, 1 H),

5,00 (d, 1 H), 4,27 (d, 1 H), 4,05 – 4,06 (m, 1 H), 2,21 – 2,23 (m, 1 H), 1,95 – 2,04 (m, 2 H), 1,82 – 1,86 (m, 2 H), 1,81 (s, 1 H), 1,42 – 1,49 (m, 1 H).

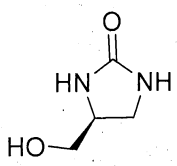
Bước 4. Tổng hợp 1-benzyl-1-azaspiro[4,4]nonan-2,6-dion (**C144**).

Bổ sung dung dịch HCl đặc (0,2ml, 2,2mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **C143** (300mg, 1,2mmol) trong DCM (20ml) ở 0 °C. Hỗn hợp này được khuấy ở khoảng 0 °C trong khoảng 5 giờ và cô để tạo ra hợp chất **C144** được sử dụng mà không cần tinh chế. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,06 - 7,30 (m, 5 H), 4,75 (d, 1 H), 3,90 (d, 1 H), 2,37 - 2,59 (m, 2 H), 2,21 - 2,37 (m, 1 H), 1,99 - 2,10 (m, 1 H), 1,83 - 1,99 (m, 3 H), 1,58 - 1,83 (m, 3 H).

Bước 5. Tổng hợp 1-benzyl-6-hydroxy-1-azaspiro[4,4]nonan-2-on (**L107**).

Bổ sung $NaBH_4$ (38mg, 0,93mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **C144** (150mg, 0,62mmol) trong MeOH (4ml). Hỗn hợp này được khuấy ở khoảng 25 °C trong khoảng 20 phút trước khi được pha loãng bằng H_2O và chiết bằng EtOAc. Gom dịch chiết EtOAc, rửa bằng nước, nước muối, làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng cách sắc ký để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **L107** dưới dạng hỗn hợp gồm chất đồng phân không đối quang. Sản lượng: 105mg (70%). Hợp chất này được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần xác định đặc tính.

Quy trình điều chế 61: (S)-4-(hydroxymetyl)imidazolidin-2-on (**L108**)



Bước 1. Tổng hợp metyl (4S)-2-oxoimidazolidin-4-carboxylat (**C145**).

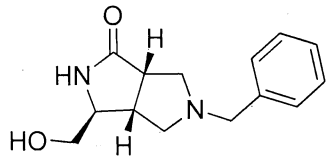
Huyền phù chứa 1-benzyl 5-metyl (5S)-2-oxoimidazolidin-1,5-dicarboxylat (CAS 168399-08-4, 325mg, 1,2mmol) và 10% Pd/C (33mg) trong MeOH (4,7ml) được lắc trong môi trường hydro ở khoảng 25 °C trong khoảng 5,5 giờ. Hỗn hợp này được lọc và cô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **C145**. Sản lượng: 163mg (97%). ^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 6,73 (s, 1 H), 6,34 (s, 1 H), 4,25 (ddd, 1 H), 3,52 - 3,65 (m, 2 H), 3,32 (2, 3 H).

Bước 2. Tổng hợp (4S)-4-(hydroxymetyl)imidazolidin-2-on (**L108**).

Bổ sung natri bohydrua (56mg, 1,4mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **C145** (160mg, 1,1mmol) ở khoảng 0 °C. Hỗn hợp này được khuấy ở khoảng 0 °C trong

khoảng 3h, và tiếp theo, bổ sung nhỏ giọt dung dịch HCl 10% cho đến khi không còn khí thoát ra. Hỗn hợp này được cô và cặn được pha loãng với EtOAc. EtOAc được rửa bằng nước bão hòa $NaHCO_3$, nước muối, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **L108**. Sản lượng: 360mg (hỗn hợp gồm sản phẩm mong muốn và muối). Hợp chất này được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế. ^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 3,53 - 3,61 (m, 1 H), 3,30 - 3,36 (m, 2 H), 3,23 - 3,30 (m, 1 H), 3,04 (dd, 1 H).

Quy trình điều chế 62: (3S,3aR,6aS)-5-benzyl-3-(hydroxymetyl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-1(2H)-on (**L109**)



Bước 1. Tổng hợp (5aS,8aR,8bS)-7-benzyl-3,3-dimetylhexahydro-1H-pyrolo[3',4':3,4]-pyrolo[1,2-c]oxazol-5(3H)-on (**C146**).

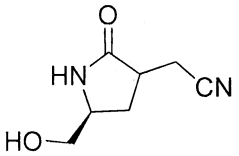
Dung dịch chứa hợp chất **P20** (100mg, 0,65mmol) trong DCM (5ml) và N-(metoxymetyl)-N-[(trimetylsilyl)metyl]-benzenmetanamin (CAS 93102-05-7, 232mg, 0,98mmol) được xử lý bằng TFA (0,01ml, 0,13mmol) ở 0 °C. Hỗn hợp này được giữ ở khoảng 25 °C trong khoảng 16 giờ, tiếp theo, đun nóng ở khoảng 40 °C trong khoảng 4 giờ, trước khi một lượng bổ sung 232mg CAS 93102-05-7 được bổ sung vào. Việc đun nóng được tiếp tục trong khoảng 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm mát xuống khoảng 25 °C, trung hòa bằng Et_3N (18µl, 0,13mmol), và cô. Cặn được tinh chế bằng cách sắc ký để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **C146**. Sản lượng: 110mg (59%). ^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 7,16 - 7,41 (m, 5 H), 3,98 (dd, 1 H), 3,78 - 3,87 (m, 1 H), 3,59 - 3,68 (m, 1 H), 3,48 - 3,58 (m, 1 H), 3,35 (dd, 1 H), 3,10 (t, 1 H), 2,95 (d, 1 H), 2,79 (d, 1 H), 2,56 - 2,66 (m, 1 H), 2,24 (t, 1 H), 2,18 (dd, 1 H), 1,53 (s, 3 H), 1,33 (s, 3 H).

Bước 2. Tổng hợp (3S,3aR,6aS)-5-benzyl-3-(hydroxymetyl)hexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-1(2H)-on (**L109**).

Bổ sung TFA (36µl, 0,46mmol) đồng thời khuấy vào dung dịch chứa hợp chất **C5146** (110mg, 0,38mmol) trong 6ml axetonitril và 0,6ml nước. Hỗn hợp phản ứng này được đun nóng ở khoảng 60 °C trong khoảng 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được

làm mát xuống khoảng 25 °C, cô, và cặn được tinh chế bằng cách sắc ký để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **L109**. Sản lượng: 60mg (64%). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,20 - 7,37 (m, 5 H), 3,61 (s, 2 H), 3,46 - 3,55 (m, 2 H), 3,39 - 3,45 (m, 1 H), 2,92 - 3,02 (m, 2 H), 2,66 - 2,78 (m, 2 H), 2,57 (dd, 1 H), 2,45 - 2,53 (m, 1 H).

Quy trình điều chế 63: 2-((5S)-5-(hydroxymetyl)-2-oxopyrolidin-3-yl)axetonitril (**L110**)



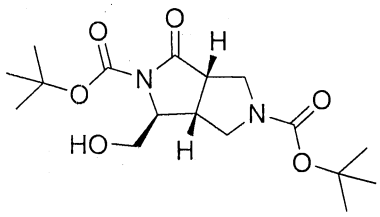
Bước 1: Tổng hợp (5S)-tert-butyl 5-(((tert-butoxycacbonyl)oxy)metyl)-3-(cyanometyl)-2-oxopyrolidin-1-carboxylat (**C147**).

Bổ sung dung dịch LDA (2M, 2,4ml) vào dung dịch chứa (S)-tert-butyl 2-(((tert-butoxycacbonyl)-oxy)metyl)-5-oxopyrolidin-1-carboxylat (CAS 360782-62-3, 1,0g, 3,2mmol) trong THF (20ml) ở khoảng -78 °C. Sau khoảng 30 phút, bromoaxetonitril (0,22ml, 3,2mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được khuấy ở khoảng -78 °C trong khoảng 20 phút, và tiếp theo, nước bão hòa $NaHCO_3$ (2ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được pha loãng với H_2O và chiết bằng EtOAc. Gom dịch chiết EtOAc, rửa bằng H_2O, nước muối, làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng cách sắc ký để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **C147**. Sản lượng: 0,86g (77%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,50 (dd, 1 H), 4,36 - 4,44 (m, 1 H), 4,10 - 4,19 (m, 1 H), 3,08 - 3,22 (m, 1 H), 2,88 (dd, 1 H), 2,60 (dd, 1 H), 2,41 (dd, 1 H), 2,06 - 2,20 (m, 1 H), 1,53 - 1,62 (m, 18 H).

Bước 2. Tổng hợp 2-((5S)-5-(hydroxymetyl)-2-oxopyrolidin-3-yl)axetonitril (**L110**).

Bổ sung HCl đặc (2ml) vào dung dịch chứa hợp chất **C147** (500mg, 1,4mmol) trong MeOH (5ml) và DCM (5ml). Hỗn hợp này được khuấy ở khoảng 25 °C qua đêm, tiếp theo, cô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **L110**. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 3,76 – 3,67 (m, 1 H), 3,56 – 3,48 (m, 2 H), 2,90 – 2,87 (m, 1 H), 2,73 – 2,65 (m, 2 H), 2,27 – 2,24 (m, 1 H), 2,12 – 2,05 (m, 1 H).

Quy trình điều chế 64: (1S,3aS,6aR)-di-tert-butyl 1-(hydroxymetyl)-3-oxotetrahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2,5(1H,3H)-dicarboxylat (**L111**)



Bước 1. Tổng hợp (1S,3aS,6aR)-tert-butyl 5-benzyl-1-(((tert-butyldimetylsilyl)oxy)metyl)-3-oxohexahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2(1H)-carboxylat (**C148**).

Dung dịch chứa (S)-tert-butyl 2-(((tert-butyldimetylsilyl)oxy)metyl)-5-oxo-2,5-dihydro-1H-pyrol-1-carboxylat (CAS 81658-27-7, 3,0g, 9,2mmol) và N-(metoxymetyl)-N-[(trimetylsilyl)metyl]-benzenmetanamin (CAS 93102-05-7, 3,27g, 13,8) trong DCM (80ml) được xử lý bằng TFA (208mg, 1,84mmol) ở khoảng 25 °C và giữ trong khoảng 18 giờ. Bổ sung trietylamin (0,26ml, 1,84mmol) vào và hỗn hợp được cô. Cặn được tinh chế bằng cách sắc ký để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **C148**. Sản lượng: 2,6g (61%). ^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 7,27 - 7,34 (m, 2 H), 7,19 - 7,27 (m, 3 H), 3,87 - 3,91 (m, 1 H), 3,84 (dd, 1 H), 3,65 (d, 1 H), 3,53 (s, 2 H), 2,90 - 2,97 (m, 1 H), 2,82 - 2,89 (m, 1 H), 2,65 - 2,73 (m, 2 H), 2,54 - 2,63 (m, 2 H), 1,45 (s, 9 H), 0,82 (s, 9 H), 0,01 (s, 3 H), -0,02 (s, 3 H)

Bước 2: Tổng hợp (1S,3aS,6aR)-di-tert-butyl 1-(((tert-butyldimetylsilyl)oxy)metyl)-3-oxotetrahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2,5(1H,3H)-dicarboxylat (**C149**).

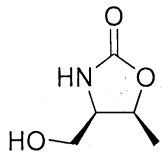
Bổ sung paladi trên cacbon (200mg) vào dung dịch chứa hợp chất **C148** (2,2g, 4,8mmol) và di-t-butyl dicacbonat (3,1g, 14,4mmol) trong MeOH (150ml) và hỗn hợp này được khuấy trong môi trường hydro (1 at = 101kPa) trong khoảng 18 giờ. Hỗn hợp này được lọc và dịch lọc được cô. Cặn được tinh chế bằng cách sắc ký để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **C149**. Sản lượng: 1,12g (49%). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 3,99 - 4,10 (m, 2 H), 3,68 - 3,88 (m, 4 H), 3,45 - 3,55 (m, 1 H), 3,11 (dd, 1 H), 2,87 - 2,99 (m, 1 H), 1,54 (s, 9 H), 1,45 (s, 9 H), 0,89 (s, 9 H), 0,08 (s, 3 H), 0,06 (s, 3 H).

Bước 3. Tổng hợp (1S,3aS,6aR)-di-tert-butyl 1-(hydroxymetyl)-3-oxotetrahydropyrolo[3,4-c]pyrol-2,5(1H,3H)-dicarboxylat (**L111**).

Dung dịch chứa hợp chất **C149** (1,22g, 2,6mmol) trong THF (100ml) được xử lý bằng tetrabutylamoni florua (1M, 3,9ml) ở khoảng 25 °C. Sau khoảng 2 giờ, hỗn hợp này được cô. Cặn được tinh chế bằng cách sắc ký để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục

này **L111**. Sản lượng: 600mg (65%). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 4,18 (dd, 1 H), 4,05 (dd, 1 H), 3,69 - 3,82 (m, 2 H), 3,56 - 3,69 (m, 1 H), 3,47 (dd, 1 H), 3,21 (dd, 1 H), 3,08 - 3,17 (m, 1 H), 2,87 - 2,99 (m, 1 H), 1,46 (s, 9 H), 1,46 (s, 9 H).

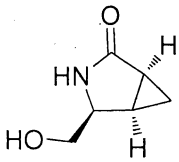
Quy trình điều chế 65: (4R,5S)-4-(hydroxymetyl)-5-metyloxazolidin-2-on (**L112**)



Bước 1. Tổng hợp (4R,5S)-4-(hydroxymetyl)-5-metyloxazolidin-2-on (**L112**).

Bổ sung $NaBH_4$ (43mg, 1,1mmol) vào hỗn hợp gồm (4S,5S)-metyl 5-metyl-2-oxooxazolidin-4-carboxylat (CAS 182267-22-7, 165mg, 1,0mmol) trong EtOH (6ml) ở khoảng 0 °C. Sau khi không còn khí thoát ra, hỗn hợp này được khuấy ở khoảng 25 °C trong khoảng 4 giờ. Hỗn hợp này được làm mát lại đến khoảng 0 °C và một lượng bổ sung $NaBH_4$ (35mg, 0,9mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được làm ấm đến khoảng 25 °C và sau khoảng 2 giờ, bổ sung dung dịch nước bão hòa NH_4Cl và hỗn hợp này được khuấy qua đêm. Hỗn hợp này được lọc và các chất rắn được rửa bằng EtOH. Dịch lọc được cô và cặn được tinh chế bằng cách sắc ký để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **L112**. Sản lượng: 97mg (72%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,72 (s, 1 H), 4,72 - 4,88 (m, 1 H), 3,99 (br. s., 1 H), 3,74 - 3,86 (m, 1 H), 3,54 - 3,73 (m, 2 H), 1,38 (d, 3 H).

Quy trình điều chế 66: (1S,4S,5R)-4-(hydroxymetyl)-3-azabixyclo[3,1,0]hexan-2-on (**L113**)



Bước 1. Tổng hợp (5aS,6aR,6bS)-3,3-dimetyltetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]pyrolo[1,2-c]oxazol-5(3H)-on (**C150**).

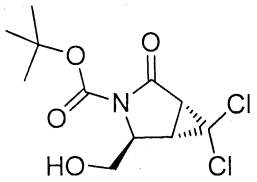
Dung dịch chứa hợp chất **P20** (1,0g, 6,5mmol) trong DCM (40ml) được làm mát xuống 0 °C và dung dịch chứa diazometan (được điều chế từ 6,7g N-metyl-N-

nitrosure trong 65ml dietyl ete) được bổ sung vào. Bổ sung từng phần paladi axetat (72mg, 0,32mmol) vào ở khoảng 0 °C. Hỗn hợp này được để cho ấm đến khoảng 25 °C trong khoảng 16 giờ. Hỗn hợp này được lọc và phần thứ hai của diazometan và paladi axetat được bổ sung vào và khuấy qua đêm. Việc bổ sung diazometan và paladi axetat được lặp lại hai lần nữa. Hỗn hợp này được lọc và dịch lọc được cô. Cặn được tinh chế bằng HPLC để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **C150**. Sản lượng: 100mg (9%). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 3,47 – 3,57 (m, 3 H), 1,90 – 1,98 (m, 1 H), 1,75 – 1,81 (m, 1 H), 1,12 – 1,19 (m, 1 H), 0,58 – 0,63 (m, 1 H).

Bước 2. Tổng hợp (1S,4S,5R)-4-(hydroxymetyl)-3-azabixyclo[3,1,0]hexan-2-on (**L113**).

Bổ sung axit 4-toluensulfonic (5mg, 0,03mmol) đồng thời khuấy vào dung dịch chứa hợp chất **C150** (95mg, 0,57mmol) trong 5ml axetonitril và 1ml nước. Hỗn hợp phản ứng này được đun nóng ở khoảng 90 °C trong khoảng 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm mát xuống khoảng 25 °C, cô, và cặn được tinh chế bằng cách sắc ký để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **L113**. Sản lượng: 35mg (33%). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 4,61 (br. s, 1 H), 3,95 (d, 1 H), 3,65 (dd, 1 H), 3,51 (dd, 1 H), 3,34 (dt, 1 H), 2,01 - 2,10 (m, 1 H), 0,98 - 1,05 (m, 1 H), 0,78 - 0,83 (m, 1 H).

Quy trình điều chế 67: (1S,2S,5R)-tert-butyl 6,6-diclo-2-(hydroxymetyl)-4-oxo-3-azabixyclo[3,1,0]hexan-3-carboxylat (**L114**)



Bước 1. Tổng hợp (1S,2S,5R)-tert-butyl 2-(((tert-butyldimetylsilyl)oxy)metyl)-6,6-diclo-3-azabixyclo[3,1,0]hexan-3-carboxylat (**C151**).

Bổ sung dung dịch NaOH 50% (100ml) đồng thời khuấy vào dung dịch chứa (S)-tert-butyl 2-(((tert-butyldimetylsilyl)oxy)metyl)-2,5-dihydro-1H-pyrol-1-carboxylat (CAS 247200-49-3, 5,0g, 16mmol) và benzyltrietyl NH_4Cl (0,73g, 3,2mmol) trong $CHCl_3$ (100ml). Hỗn hợp này được khuấy ở khoảng 25 °C trong khoảng 16 giờ, tiếp theo, pha loãng bằng DCM và tách. Pha nước được chiết hai lần bằng bổ sung DCM. Gom dịch chiết DCM, rửa bằng nước, nước muối, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng cách sắc ký để tạo ra hợp chất nêu ở đề

mục này **C151**. Sản lượng: 3,6g (57%) dưới dạng chất lỏng không màu. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,90 - 4,09 (m, 1 H), 3,81 - 3,89 (m, 1 H), 3,73 - 3,81 (m, 1 H), 3,61 - 3,73 (m, 1 H), 3,57 (dd, 1 H), 2,28 - 2,39 (m, 1 H), 2,22 - 2,29 (m, 1 H), 1,43 (d, 9 H), 0,90 (d, 9 H), 0,03 - 0,10 (m, 6 H)

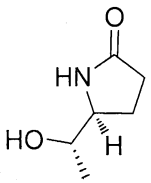
Bước 2. Tổng hợp (1S,2S,5R)-tert-butyl 2-(((tert-butyldimetylsilyl)oxy)metyl)-6,6-diclo-4-oxo-3-azabixyclo[3,1,0]hexan-3-carboxylat (**C152**).

Natri periodat (654mg, 3,0mmol) được hòa tan trong nước (6,5ml) và một lượng chất xúc tác hydratd ruteni dioxit được bổ sung vào. Sau khi khuấy trong 5 phút, dung dịch chứa hợp chất **C151** (400mg, 1,0mmol) trong EtOAc (6,5ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp thu được được khuấy mạnh qua đêm. Các pha được tách ra và pha EtOAc được rửa bằng dung dịch natri bisulfat, nước muối, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng cách sắc ký để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **C152**. Sản lượng: 290mg (70%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,16 - 4,21 (m, 1 H), 3,92 - 3,98 (m, 1 H), 3,85 - 3,91 (m, 1 H), 2,82 (dd, 1 H), 2,56 (d, 1 H), 1,51 (s, 9 H), 0,89 (s, 9 H), 0,08 (s, 3 H), 0,06 (s, 3 H).

Bước 3. Tổng hợp (1S,2S,5R)-tert-butyl 6,6-diclo-2-(hydroxymetyl)-4-oxo-3-azabixyclo[3,1,0]hexan-3-carboxylat (**L114**).

Hợp chất **C152** (290mg, 0,7mmol) trong THF (8ml) được xử lý bằng tetrabutylamoni florua (1M, 1,4ml) ở khoảng 25 °C. Hỗn hợp này được khuấy ở khoảng 25 °C trong khoảng 4 giờ, tiếp theo, bổ sung nước vào và hỗn hợp này được chiết hai lần bằng EtOAc (15ml mỗi lần). Gom dịch chiết EtOAc, rửa bằng nước muối, làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng cách sắc ký để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **L114**. Sản lượng: 124mg (59%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5,57 (br. s., 1 H), 4,19 - 4,27 (m, 1 H), 4,08 - 4,15 (m, 1 H), 3,90 (t, 1 H), 2,81 (d, 1 H), 2,55 (d, 1 H), 1,51 (s, 9 H).

Quy trình điều chế 68: (S)-5-((S)-1-hydroxyetyl)pyrolidin-2-on (**L115**)



Bước 1. Tổng hợp (S)-5-((S)-1-hydroxyetyl)pyrolidin-2-on (**L115**).

Hỗn hợp gồm (S)-5-((S)-1-hydroxyetyl)-1-(9-phenyl-9H-fluoren-9-yl)pyrolidin-2-on (CAS 191406-21-0, 750mg, 2,0mmol) và paladi trên cacbon (350mg) trong MeOH (36ml) và EtOAc (36ml) được hydro hóa ở khoảng 40 psi (275,6kPa) trong khoảng 30 giờ ở khoảng 25 °C. Hỗn hợp này được lọc và dịch lọc được cô. Cặn được tinh chế bằng cách sắc ký để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **L115**. Sản lượng: 220mg (84%). ^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 7,51 (br. s, 1 H), 4,66 (d, 1 H), 3,41 – 3,45 (m, 1 H), 3,31 – 3,36 (m, 1 H), 2,08 – 2,13 (m, 2 H), 1,93 – 2,05 (m, 1 H), 1,62 – 1,70 (m, 1 H), 0,98 (d, 3 H).

Quy trình điều chế 69: (4S,5S)-4-(2-floetyl)-5-(hydroxymetyl)pyrolidin-2-on (**L116**)

Bước 1. Tổng hợp (7R,7aS)-7-(2-hydroxyetyl)-3,3-dimetyltetrahydropyrolo[1,2-c]oxazol-5(3H)-on (**C153**).

Bổ sung xyclohexen (4,3ml, 42mmol) vào dung dịch chứa boran trong THF (1M, 21,1ml) ở khoảng 0 °C. Sau khi 30 phút, hỗn hợp này được làm ấm đến khoảng 25 °C và khuấy khoảng 30 phút nữa. Sau khi làm mát đến khoảng 0 °C, bổ sung nhỏ giọt dung dịch chứa hợp chất **C55** (2,55g, 14,1mmol) trong DCM (70ml) vào trong thời gian khoảng 15 phút. Sau khoảng 90 phút ở 0 °C, bổ sung nước (40ml) vào và hỗn hợp này được khuấy trong khoảng 30 phút ở khoảng 0 °C. Hỗn hợp này được cô một phần để loại bỏ khoảng 50ml DCM và THF (20ml) được bổ sung vào. Bổ sung natri perborat tetrahydrat (8,93g, 56mmol) vào và hỗn hợp này được khuấy qua đêm đồng thời để cho ấm đến khoảng 20 °C. Các pha được tách ra và pha nước được chiết 5 lần bằng DCM và 3 lần bằng MTBE. Gom dịch chiết DCM và MTBE, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng cách sắc ký để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **C153**. Sản lượng: 2,04g (73%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,38 (dt, 1 H), 3,91 (dd, 1 H), 3,68 - 3,77 (m, 2 H), 3,60 - 3,68 (m, 1 H), 2,94 (dd, 1 H), 2,53 - 2,65 (m, 1 H), 2,34 (dd, 1 H), 1,71 - 1,82 (m, 1 H), 1,65 (s, 3 H), 1,51 - 1,62 (m, 2 H), 1,48 (s, 3 H).

Bước 2. Tổng hợp (7S,7aS)-7-(2-floetyl)-3,3-dimetyltetrahydropyrolo[1,2-c]oxazol-5(3H)-on (**C154**).

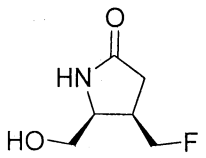
Dung dịch chứa hợp chất **C153** (1,43g, 7,2mmol) trong DCM (36ml) ở khoảng 0 °C được bổ sung vào 2,6-lutidin (2,09ml, 17,9mmol), DAST (1,75ml, 14,4mmol),

và trietylamin trihydroflorua (1,16ml, 7,2mmol). Hỗn hợp này được khuấy qua đêm đồng thời làm ấm đến khoảng 20 °C, tiếp theo, bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa. Hỗn hợp này được chiết 4 lần bằng DCM. Gom dịch chiết DCM, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng cách sắc ký để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **C154**. Sản lượng: 1,06g (73%). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 4,55 - 4,52 (m, 1 H), 4,47 - 4,40 (m, 2 H), 3,92 (dd, 1 H), 3,78 - 3,73 (m, 1 H), 2,99 (dd, 1 H), 2,66 - 2,58 (m, 1 H), 2,36 (dd, 1 H), 2,01 - 1,86 (m, 1 H), 1,74 - 1,61 (m, 1 H), 1,60 (s, 3 H), 1,44 (s, 3 H). ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ-221,50.

Bước 3. Tổng hợp 4S,5S)-4-(2-floetyl)-5-(hydroxymetyl)pyrolidin-2-on (**L116**).

Bổ sung TFA (5µL, 0,07mmol) đồng thời khuấy vào dung dịch chứa hợp chất **C154** (130mg, 0,65mmol) trong 6,5ml axetonitril và 1,3ml nước. Hỗn hợp phản ứng này được đun nóng ở khoảng 90 °C trong khoảng 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm mát xuống khoảng 25 °C, cô, tiếp theo, được hòa tan hai lần trong axetonitril và nước và cô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **L116**. Sản lượng: 90mg (86%). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 4,63 - 4,51 (m, 1 H), 4,51 - 4,37 (m, 1 H), 3,70 - 3,57 (m, 3 H), 2,72 (m, 1 H), 2,38 - 2,18 (m, 2 H), 2,14 - 1,95 (m, 1 H), 1,95 - 1,73 (m, 1 H). ^{19}F NMR (376MHz, CD_3OD) δ-220,91.

Quy trình điều chế 70: (4R,5S)-4-(flometyl)-5-(hydroxymetyl)pyrolidin-2-on (**L117**)



Bước 1. Tổng hợp (7R,7aS)-7-(1,2-dihydroxyetyl)-3,3-dimetyltetrahydropyrolo[1,2-c]oxazol-5(3H)-on (**C155**).

Bổ sung N-metylmorpholin-N-oxit (1,38g, 11,8mmol), tiếp theo là osmi tetroxit (31mg, 0,12mmol) ở khoảng 25 °C vào dung dịch chứa hợp chất **C55** (1,50g, 8,3mmol) trong axeton (30ml) và H_2O (3ml). Hỗn hợp này được khuấy ở khoảng 25 °C trong khoảng 3 giờ, tiếp theo, cô. Cặn được tinh chế bằng cách sắc ký để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **C155** dưới dạng hỗn hợp gồm hai chất đồng phân không đối quang. Sản lượng: 1,47g (82%).

Bước 2. Tổng hợp (7R,7aS)-7-(hydroxymetyl)-3,3-dimetyltetrahydropyrolo[1,2-c]oxazol-5(3H)-on (**C156**).

Bổ sung nước (5ml), tiếp theo là natri periodat (2,19g, 10,2mmol) ở khoảng 25 °C vào dung dịch chứa hợp chất **C155** (2,00g, 9,3mmol) trong MeCN (50ml). Hỗn hợp này được khuấy ở khoảng 25 °C trong 1 giờ, tiếp theo, làm mát đến khoảng 0 °C và xử lý bằng $NaBH_4$ (538mg, 13,9mmol) và khuấy trong khoảng 1 giờ. Hỗn hợp này được lọc, cô, và cặn được cho hấp thụ trong DCM và lọc. Dịch lọc được cô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **C156**. Sản lượng: 1,69g (98%). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 4,43 (td, 1 H), 3,98 - 3,84 (m, 2 H), 3,63 - 3,48 (m, 2 H), 2,98 (dd, 1 H), 2,59 - 2,49 (m, 1 H), 2,27 (dd, 1 H), 1,59 (s, 3 H), 1,43 (s, 3 H).

Bước 3. Tổng hợp (7R,7aS)-7-(flometyl)-3,3-dimetyltetrahydropyrolo[1,2-c]oxazol-5(3H)-on (**C157**).

Dung dịch chứa hợp chất **C156** (1,70g, 9,3mmol) trong DCM (20ml) ở khoảng 0 °C được bổ sung vào 2,6-lutidin (2,7ml, 23mmol), DAST (2,3ml, 18,6mmol), và trietylamin trihydroflorua (1,5ml, 9,3mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở khoảng 25 °C trong khoảng 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng nước bão hòa $NaHCO_3$ và chiết bằng DCM. Gom dịch chiết DCM, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng cách sắc ký để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **C157**. Sản lượng: 800mg (46%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,34 - 4,63 (m, 3 H), 4,01 (dd, 1 H), 3,79 - 3,87 (m, 1 H), 3,03 (ddd, 1 H), 2,72 - 2,85 (m, 1 H), 2,26 (dd, 1 H), 1,67 (s, 3 H), 1,51 (s, 3 H). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ-218,27.

Bước 4. Tổng hợp (4R,5S)-4-(flometyl)-5-(hydroxymetyl)pyrolidin-2-on (**L117**).

Bổ sung TFA (0,1ml, 1,4mmol) đồng thời khuấy vào dung dịch chứa hợp chất **C157** (87mg, 0,46mmol) trong 4ml axetonitril và 1ml nước. Hỗn hợp phản ứng này được đun nóng ở khoảng 90 °C trong khoảng 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm mát xuống khoảng 25 °C, lọc, cô, tiếp theo, được hòa tan lại trong MeOH và toluen và cô. Cặn được hòa tan trong MeOH và toluen và cô thêm vài lần để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **L117**. Sản lượng: 57mg (83%). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ4,47 - 4,75 (m, 2 H), 3,73 - 3,82 (m, 1 H), 3,58 - 3,73 (m, 2 H), 2,96 (td, 1 H), 2,31 (qd, 2 H). ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ-222,48.

Quy trình điều chế 71: (3S,4R,5S)-3-flo-4-(flometyl)-5-(hydroxymetyl)pyrolidin-2-on (**L118**)

Bước 1. Tổng hợp (6S,7R,7aS)-6-flo-7-(flometyl)-3,3-dimetyltetrahydropyrolo[1,2-c]oxazol-5(3H)-on (**C158**).

Dung dịch chứa hợp chất **C157** (730mg, 3,9mmol) trong THF (20ml) được xử lý từ từ bằng LDA (2M, 2,9ml) ở -78 °C. Sau 30 phút ở -78 °C, bổ sung dung dịch chứa NFSI (1,97g, 6,2mmol) đã được làm mát sơ bộ (-78 °C) trong THF (20ml) qua ống thông. Ngay sau khi bổ sung xong NFSI, hỗn hợp phản ứng này được làm dừng bằng nước ở -78 °C và để cho ấm đến 25 °C. Dung dịch này được pha loãng với một lượng nước bổ sung (15ml) và chiết bằng MTBE (50ml). Pha nước được chiết lại bằng MTBE (50ml) và gom dịch chiết MTBE, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng cách sắc ký để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **C158**. Sản lượng: 120mg (15%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5,36 (dd, 1 H), 4,78 - 4,65 (m, 1 H), 4,65 - 4,53 (m, 1 H), 4,17 - 4,04 (m, 2 H), 3,96 - 3,86 (m, 1 H), 3,28 - 3,08 (m, 1 H), 1,69 (s, 3 H), 1,50 (s, 3 H). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -202,40, -228,51. Ngoài ra, còn thu được hợp chất (6R,7R,7aS)-6-flo-7-(flometyl)-3,3-dimetyltetrahydropyrolo-[1,2-c]oxazol-5(3H)-on (**C159**). Sản lượng: 540mg (68%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,95 (dd, 1 H), 4,65 (d, 1 H), 4,50 - 4,58 (m, 2 H), 4,04 (ddd, 1 H), 3,75 (ddd, 1 H), 2,76 - 2,96 (m, 1 H), 1,65 (s, 3 H), 1,54 (s, 3 H). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ-187,58, -223,88.

Bước 2. Epime hóa (6R,7R,7aS)-6-flo-7-(flometyl)-3,3-dimetyltetrahydropyrolo-[1,2-c]oxazol-5(3H)-on (**C159**).

Bổ sung LDA (2M, 0,89ml) vào dung dịch chứa hợp chất **C159** (240mg, 1,2mmol) trong toluen (3ml) ở -78 °C. Hỗn hợp này được khuấy trong 30 phút, sau đó dung dịch chứa BHT (517mg, 2,3mmol) ở -78 °C trong toluen (6ml) được bổ sung vào. Ngay sau khi bổ sung BHT, bổ sung nước (2ml) vào và hỗn hợp này được để cho ấm đến 20 °C. Bổ sung EtOAc vào và pha nước được chiết lại bằng EtOAc. Gom dịch chiết EtOAc, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng cách sắc ký để tạo ra hợp chất **C158**. Sản lượng: 113mg (47%).

Bước 3. Tổng hợp (3S,4R,5S)-3-flo-4-(flometyl)-5-(hydroxymetyl)pyrolidin-2-on (**L118**).

Bổ sung axit 4-toluensulfonic được bao silic oxit (132mg, 0,09mmol) đồng thời khuấy vào dung dịch chứa hợp chất **C158** (370mg, 1,8mmol) trong 12ml axetonitril và

3ml nước. Hỗn hợp phản ứng này được đun nóng ở nhiệt độ 80 °C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm mát xuống 25 °C và cô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **L118**. Sản lượng: 250mg (84%).. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 5,03 (dd, 1 H), 4,81 - 4,74 (m, 1 H), 4,74 - 4,61 (m, 1 H), 3,86 - 3,77 (m, 1 H), 3,69 (dd, 1 H), 3,61 (dd, 1 H), 3,15 - 2,94 (m, 1 H). ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ-203,74, -227,31.

Quy trình điều chế 72: (3S,4S,5S)-3-flo-4-(2-floetyl)-5-(hydroxymetyl)pyrolidin-2-on (**L121**)

Bước 1. Tổng hợp (6S,7S,7aS)-6-flo-7-(2-floetyl)-3,3-dimetyltetrahydropyrolo[1,2-c]oxazol-5(3H)-on (**C160**).

Dung dịch chứa hợp chất **C154** (1,01g, 5,0mmol) trong THF (25ml) được xử lý từ từ bằng LDA (2M, 3,8ml) ở -78 °C. Sau 30 phút ở -78 °C, dung dịch chứa NFSI (2,58g, 8,0mmol) đã được làm mát sơ bộ (-78 °C) trong THF (25ml) được bổ sung vào qua ống thông. Sau 20 phút, hỗn hợp phản ứng này được làm dừng bằng nước (4ml) ở -78 °C và để cho ấm đến 25 °C. Dung dịch này được pha loãng với bổ sung nước (25ml) và chiết bằng MTBE (25ml). Pha nước được chiết 3 lần bằng MTBE (mỗi lần 20ml) và gom dịch chiết MTBE, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng cách sắc ký để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **C160**. Sản lượng: 350mg (32%), ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5,29 (dd, 1 H), 4,48 - 4,66 (m, 1 H), 4,51 (ddd, 1 H), 4,11 (dt, 1 H), 3,99 - 4,06 (m, 1 H), 3,71 - 3,79 (m, 1 H), 2,98 - 3,08 (m, 1 H), 1,75 - 2,07 (m, 2 H), 1,68 (s, 3 H), 1,49 (s, 3 H). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ-198,87, -219,80. Ngoài ra, còn thu được hợp chất (6R,7S,7aS)-6-flo-7-(2-floetyl)-3,3-dimetyltetrahydropyrolo-[1,2-c]oxazol-5(3H)-on (**C161**). Sản lượng: 516mg (47%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,83 (dd, 1 H), 4,58 - 4,64 (m, 1 H), 4,44 - 4,53 (m, 2 H), 3,99 (dd, 1 H), 3,57 (dd, 1 H), 2,64 - 2,79 (m, 1 H), 1,72 - 2,01 (m, 2 H), 1,65 (s, 3 H), 1,51 (s, 3 H). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ-185,95, -219,45.

Bước 2. Epime hóa (6R,7S,7aS)-6-flo-7-(2-floetyl)-3,3-dimetyltetrahydropyrolo-[1,2-c]oxazol-5(3H)-on (**C161**).

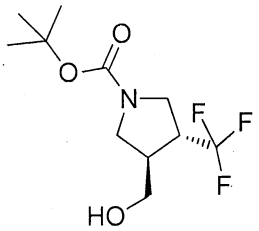
Bổ sung LDA (2M, 0,34ml) vào dung dịch chứa hợp chất **C161** (100mg, 0,46mmol) trong toluen (2ml) ở khoảng -78 °C. Hỗn hợp này được khuấy trong 30 phút, sau đó dung dịch chứa BHT (201mg, 0,91mmol) trong toluen (4ml) ở khoảng -78 °C được bổ sung vào. Ngay sau khi bổ sung BHT, bổ sung nước (4ml) vào và hỗn

hợp này được để cho ấm đến khoảng 20 °C. Bổ sung MTBE vào và các pha được tách ra. Dịch chiết MTBE được làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng cách sắc ký để tạo ra hợp chất **C160**. Sản lượng: 36mg (36%).

Bước 3. Tổng hợp (3S,4S,5S)-3-flo-4-(2-floetyl)-5-(hydroxymetyl)pyrolidin-2-on (**L121**).

Bổ sung TFA (8µl, 0,1mmol) vào dung dịch được khuấy chứa hợp chất **C160** (460mg, 0,39mmol) trong 21ml axetonitril và 5ml nước. Hỗn hợp phản ứng này được đun nóng ở nhiệt độ 90 °C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm mát xuống 25 °C, cô, tiếp theo, được hòa tan hai lần trong axetonitril và nước và cô. Cặn được nghiền với $CHCl_3$ để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **L121**. Sản lượng: 270mg (72%). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 4,86 (dd, 1 H), 4,62 - 4,70 (m, 1 H), 4,50 - 4,58 (m, 1 H), 3,71 - 3,82 (m, 2 H), 3,50 - 3,57 (m, 1 H), 2,78 (m, 1 H), 1,95 - 2,10 (m, 2 H). ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ-194,88, -217,30.

Quy trình điều chế 73: (±)-(3R,4R)-tert-butyl 3-(hydroxymetyl)-4-(triflometyl)pyrolidin-1-carboxylat (**L122**)



Bước 1. Tổng hợp (±)-(3R,4R)-etyl 1-benzyl-4-(triflometyl)pyrolidin-3-carboxylat (**C164**).

Bổ sung N-(metoxymetyl)-N-[(trimetylsilyl)metyl]-benzenmetanamin (CAS 93102-05-7, 16,85g, 71mmol) trong thời gian khoảng 20 phút vào dung dịch chứa etyl (E)-4,4,4-triflocrotonat (CAS 25597-16-4, 6,0g, 36mmol) và TFA (0,55ml, 7mmol) trong DCM (60ml) ở khoảng 0 °C. Tiếp theo, đun nóng hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ hồi lưu trong 16 giờ. Nó được pha loãng với DCM (100ml), rửa bằng dung dịch nước bão hòa $NaHCO_3$ (2 x 100ml), nước (100ml), và nước muối (50ml). Dịch chiết DCM được làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng cách sắc ký để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **C164**. Sản lượng: 10,5g (99%). ^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 7,23 - 7,34 (m, 5 H), 4,07 - 4,15 (m, 2 H), 3,64 (d, 1 H), 3,54 (d, 1 H), 3,35

- 3,41 (m, 1 H), 3,12 (q, 1 H), 2,81 (t, 2 H), 2,69 - 2,73 (m, 1 H), 2,55 - 2,59 (m, 1 H), 1,17 (t, 3 H).

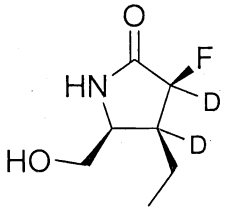
Bước 2. Tổng hợp (±)-(3R,4R)-1-tert-butyl 3-etyl 4-(triflometyl)pyrolidin-1,3-dicarboxylat (**C165**).

Bổ sung paladi hydroxit trên cacbon (600mg) vào dung dịch chứa hợp chất **C164** (2,0g, 6,6mmol) và dit-t-butyl dicacbonat (2,3ml, 9,97mmol) trong EtOH (30ml) và hỗn hợp này được khuấy trong môi trường hydro (1 at = 101kPa) trong khoảng 16 giờ. Hỗn hợp này được lọc và dịch lọc được cô. Cặn được tinh chế bằng cách sắc ký để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **C165**. Sản lượng: 1,8g (87%). ^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 4,13 (q, 2 H), 3,60 - 3,68 (m, 2 H), 3,43 - 3,59 (m, 2 H), 3,25 - 3,39 (m, 2 H), 1,39 (s, 9 H), 1,19 (t, 1 H).

Bước 3. Tổng hợp (±)-(3R,4R)-tert-butyl 3-(hydroxymetyl)-4-(triflometyl)pyrolidin-1-carboxylat (**L122**).

Dung dịch chứa hợp chất **C165** (1,8g, 5,8mmol) trong THF (20ml) được làm mát xuống khoảng 0 °C và bổ sung từng phần lithi bohydrua (630mg, 29mmol) vào. Hỗn hợp này được đun nóng trong điều kiện hồi lưu trong khoảng 16 giờ. Tiếp theo, làm mát hỗn hợp này đến khoảng 25 °C và pha loãng bằng EtOAc (50ml). Dịch chiết EtOAc được rửa bằng nước, nước muối, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng cách sắc ký để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **L122**. Sản lượng: 1,3g (83%). ^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 4,95 (t, 1 H), 3,55 (br. s, 1 H), 3,33 - 3,46 (m, 4 H), 3,14 - 3,19 (m, 1 H), 3,02 (br. s, 1 H), 2,44 (br. s, 1 H), 1,39 (s, 9 H).

Quy trình điều chế 74: (3S,4S,5S)-3,4-d_2-4-etyl-3-flo-5-(hydroxymetyl)pyrolidin-2-on (**L123**)



Bước 1. Tổng hợp (S)-7-etyl-6-flo-3,3-dimetyl-1,7a-dihydropyrolo[1,2-c]oxazol-5(3H)-on (**C172**).

Dung dịch chứa hợp chất **C62** (2,00g, 9,9mmol) và diphenyl diselenua (3,32g, 10,4mmol) trong THF (40ml) được xử lý bằng lithi hexametyldisilazit (1M, 10,4ml) ở

khoảng 0 °C. Hỗn hợp này được giữ ở khoảng 0 °C trong khoảng 30 phút, tiếp theo, làm ấm đến khoảng 25 °C trong khoảng 3 giờ. Nước và EtOAc được bổ sung vào và các pha được tách ra. Pha nước được chiết bằng EtOAc, và gom dịch chiết EtOAc, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô. Cặn được hòa tan trong DCM (100ml) và pyridin (5,1ml, 63mmol) và xử lý bằng hydro peroxit (30%, 4,8ml, 47mmol) ở khoảng 0 °C. Hỗn hợp này được khuấy ở khoảng 0 °C trong khoảng 30 phút, tiếp theo, để cho ấm đến khoảng 25 °C trong khoảng 2 giờ. Hỗn hợp này được rửa bằng nước bão hòa $NaHCO_3$, dung dịch NaOH 1M (hai lần), nước, và nước muối. Dịch chiết DCM được làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng cách sắc ký để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **C172**. Sản lượng: 1,56g (55%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,36 (dt, 1 H), 4,21 (dd, 1 H), 3,27 - 3,37 (m, 1 H), 2,31 - 2,50 (m, 2 H), 1,67 (s, 3 H), 1,57 (s, 3 H), 1,16 (t, 3 H).

Bước 2. Tổng hợp (3S,4S,5S)-3,4-d_2-4-etyl-3-flo-5-(hydroxymetyl)pyrolidin-2-on (**L123**).

Dung dịch chứa hợp chất **C172** (1,20g, 6,0mmol) trong etanol-d_1 (50ml) được xử lý bằng chất xúc tác rodi trên cacbon (5mg) và khuấy trong môi trường đoteri ở áp suất 1 at (101,2kPa) và nhiệt độ khoảng 20 °C trong khoảng 2 giờ. Hỗn hợp này được lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng cách sắc ký để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **L123**. Sản lượng: 250mg (25%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,02 (br. s., 1 H), 3,72 - 3,82 (m, 2 H), 3,55 - 3,66 (m, 1 H), 2,61 (t, 1 H), 1,59 - 1,71 (m, 1 H), 1,44 - 1,57 (m, 1 H), 1,06 (t, 3 H).

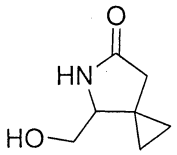
Quy trình điều chế 75: (3R,4R,5S)-3-flo-4-(flometyl)-5-(hydroxymetyl)pyrolidin-2-on (**L124**)

Bước 1. Tổng hợp (3R,4R,5S)-3-flo-4-(flometyl)-5-(hydroxymetyl)pyrolidin-2-on (**L124**).

Bổ sung TFA (3µl, 0,03mmol) vào dung dịch được khuấy chứa hợp chất **C159** (70mg, 0,34mmol) trong 4ml axetonitril và 1ml nước. Hỗn hợp phản ứng này được đun nóng ở nhiệt độ 90 °C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm mát xuống 25 °C và cô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **L124**. Sản lượng: 69mg (100%). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 5,07 (dd, 1 H) 4,89 - 4,80 (m, 3 H), 4,79 - 4,67 (m, 1 H),

3,76 (td, 1 H), 3,67 - 3,58 (m, 2 H), 3,13 - 2,92 (m, 1 H). ^{19}F NMR (400 MHz, CD_3OD) δ-193,07, -226,18.

Quy trình điều chế 76: 4-(hydroxymetyl)-5-azaspiro[2,4]heptan-6-on (**L125**)



Bước 1. Tổng hợp etyl 2-xyclopropylidenaxetat (**C180**).

Bổ sung (carbetoxymetylen)triphenylphosphoran (CAS 1099-45-2, 26g, 74mmol), tiếp theo là axit benzoic (0,91g, 7,5mmol) ở khoảng 25 °C đồng thời khuấy vào dung dịch chứa 1-etoxy-1-[(trimetylsilyl)oxy]- xyclopropan (CAS 27374-25-0, 10g, 57mmol) trong toluen (50ml). Hỗn hợp này được đun nóng qua đêm ở khoảng 90 °C, tiếp theo, làm mát và cô. Cặn được tinh chế bằng cách sắc ký để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **C180**. Sản lượng: 3,2g (44%). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,22 (s, 1 H), 4,14 (q, 2 H), 1,40 – 1,46 (m, 2 H), 1,27 (t, 3 H), 1,20 – 1,24 (m, 2 H).

Bước 2. Tổng hợp etyl 2-(1-(nitrometyl)xyclopropyl)axetat (**C181**).

Dung dịch chứa hợp chất **C180** (2,3g, 18mmol), nitrometan (4,90ml, 91mmol) và DBU (2,73ml, 18mmol) trong MeCN (50mL) được đun nóng qua đêm ở khoảng 60 °C. Hỗn hợp này được làm mát, pha loãng bằng EtOAc, và rửa bằng nước bão hòa NH_4Cl dung dịch. EtOAc được tách ra và pha nước được chiết bằng EtOAc. Gom dịch chiết EtOAc, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng cách sắc ký để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **C181**. Sản lượng: 1,7g (50%). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,41 (s, 2 H), 4,15 (q, 2 H), 2,48 (s, 2 H), 1,26 (t, 3 H), 0,80 – 0,83 (m, 2 H), 0,70 – 0,74 (m, 2 H).

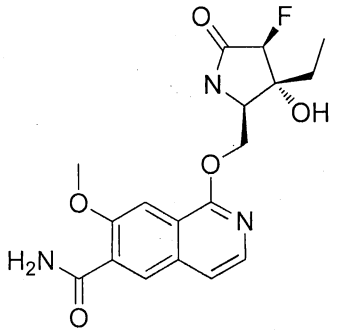
Bước 3. Tổng hợp etyl 2-(1-(2-hydroxy-1-nitroetyl)xyclopropyl)axetat (**C182**).

Dung dịch chứa hợp chất **C181** (2,5g, 13mmol), paraformaldehyt (0,802g, 26mmol) và kali florua (78mg, 1,3mmol) trong 2-propanol (30ml) được khuấy trong khoảng 36 giờ ở khoảng 25 °C và tiếp theo, cô. Cặn được tinh chế bằng cách sắc ký để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **C182**. Sản lượng 1,1g (38%). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,14 (q, 2 H), 4,03 – 4,10 (m, 2 H), 3,92 – 3,96 (m, 1 H), 3,16 – 3,20 (m, 1 H), 2,86 (d, 1 H), 2,23 (d, 1 H), 1,27 (t, 3 H), 0,90 – 0,99 (m, 2 H), 0,79 – 0,83 (m, 1 H), 0,64 – 0,68 (m, 1 H).

Bước 4. Tổng hợp 4-(hydroxymetyl)-5-azaspiro[2,4]heptan-6-on (**L125**)

Bổ sung platin dioxit (60mg) vào dung dịch chứa hợp chất **C182** (600mg, 2,7mmol) trong EtOH (10ml) và hỗn hợp này được khuấy trong môi trường hydro (1 at = 101kPa) trong khoảng 20 giờ ở khoảng 25 °C. Hỗn hợp này được lọc và dịch lọc được đun nóng ở khoảng 80 °C trong khoảng 24 giờ, tiếp theo, cô. Cặn được tinh chế bằng cách sắc ký để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **L125**. Sản lượng: 220mg (56%). ^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 7,70 (br. s., 1 H), 4,66 (t, 1 H), 3,25 - 3,39 (m, 2 H), 3,08 (t, 1 H), 2,39 (d, 1 H), 1,89 (d, 1 H), 0,73 - 0,86 (m, 1 H), 0,40 - 0,61 (m, 3 H).

Quy trình điều chế 76: 1-{[(2R,3R,4S)-3-etyl-4-flo-3-hydroxy-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-7-metoxyisoquinolin-6-carboxamit



Bước 1. Môi trường vô trùng được điều chế bằng cách sử dụng nước khử ion chứa dextroza (10g/l), glyxerol (20g/l), dịch chiết nấm men Difco (5g/l), bột Nutrisoy (5g/l), NaCl (5g/l), K_2HPO_4 (5g/l), P2000 (1 ml/L), độ pH được điều chỉnh đến 7,0 trước khi khử trùng bằng nồi hấp.

Bước 2. Streptomyces spectabilis ATCC 27465 được nuôi trong 25ml môi trường này đã được cho vào ba bình phản ứng Nalgene vô trùng (250ml, có lắp van đổi hướng, kín khí) trên máy lắc kiểu quay ở 30°C, 210 vòng/phút, trong hai ngày. Các chất bên trong mỗi bình phản ứng được chuyển trong điều kiện vô trùng vào ba bình phản ứng Nalgene 2L vô trùng tương ứng (có lắp van đổi hướng, kín khí) chứa 400ml môi trường vô trùng tương tự, tiếp theo, ủ như trên. Sau hai ngày, bổ sung 16ml dung dịch chứa 1-{[(2S,3S,4S)-3-etyl-4-flo-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-7-metoxyisoquinolin-6-carboxamit trong DMSO (5mg/mL) vào mỗi bình phản ứng. Tiếp tục ủ như trên; bình phản ứng được lấy mẫu trong điều kiện vô trùng 24 giờ một lần. Sau ba ngày, gom các chất trong bình phản ứng và chiết hai lần bằng thể tích etyl axetat tương

đương. Gom các pha hữu cơ, làm khô bằng natri sulfat khan, tiếp theo, cô trong chân không để tạo ra 3,7g dầu màu nâu.

Bước 3. Sử dụng sắc ký lỏng hiệu năng cao sử dụng dung dịch axit trifloaxetic 0,1% trong nước với Gradien axetonitril trên cột phenyl-hexyl Phenomenex Luna để tách các hợp chất từ quy trình trên. Việc gom các phân đoạn theo thời gian được sử dụng để gom tất cả các đỉnh quan tâm. Mỗi mẫu được làm khô và kiểm tra bằng LCMS để xác định thời gian duy trì và ion gốc có m/z =378 dalton. 1-{[(2R,3R,4S)-3-etyl-4-flo-3-hydroxy-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-7-metoxyisoquinolin-6-carboxamit (Ví dụ 196): ^{1}H NMR (600 MHz, dmso-d_6) δ8,85 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,85 (br. s, 1H), 7,71 (s, 2H), 7,45 (d, 1H),4,58 (dd, 1H), 4,48 (d, 1H), 4,30 (dd, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,87 (dd, 1H), 1,72 (q, 2H), 1,01 (t, 3H).

Hai hợp chất ví dụ sau cũng được điều chế

1-{[(3S,4S)-3-etyl-4-flo-2-hydroxy-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-7-metoxyisoquinolin-6-carboxamit (Ví dụ 197), dưới dạng hỗn hợp gồm chất đồng phân không đối quang: chất đồng phân không đối quang chính: ^{1}H NMR (600 MHz, dmso-d_6) δ9,25 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,6 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,6 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 4,96 (dd, 1H), 4,5 (dd, 2H), 3,98 (s, 3H), 2,47 (m, 1H), 1,67 (m, 1H), 0,99 (t, 3H). Chất đồng phân không đối quang phụ ^{1}H NMR (600 MHz, dmso-d_6) δ9,18 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 5,14 (dd, 1H), 4,5 (dd, 2H), 3,92 (s, 3H), 2,39 (m, 1H), 1,58 (m, 1H), 0,99 (t, 3H).

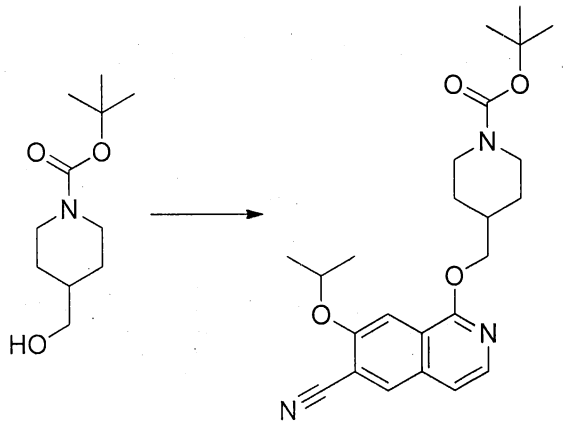
1-{[(2S,3R,4S)-4-flo-3-(1-hydroxyetyl)-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-7-metoxyisoquinolin-6-carboxamit (Ví dụ 198): ^{1}H NMR (600 MHz, dmso-d_6) δ9,0 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,91 (d, J 1H), 7,86 (br s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,71 (bs, 1H), 7,44 (d, 1H), 4,94 (d, 1H), 4,83 (dd, 1H), 4,60 (dd, 1H), 4,26 (dd, 1H), 4,07 (m, 1H), 3,99 (m, 1H), 3,916 (m, 1H), 2,56 (m, 1H), 1,23 (d, 3H).

PHƯƠNG PHÁP

Các phương pháp được mô tả dưới đây chỉ nhằm minh họa một vài khía cạnh và phương án của sáng chế, và không nhằm mục đích giới hạn phạm vi của sáng chế theo cách bất kỳ. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ hiểu được rằng các phương pháp được mô tả dưới đây có thể được cải biến theo một số cách, ví dụ, bằng cách thay đổi dung môi phản ứng hoặc thể tích, bằng cách thay chất phản ứng

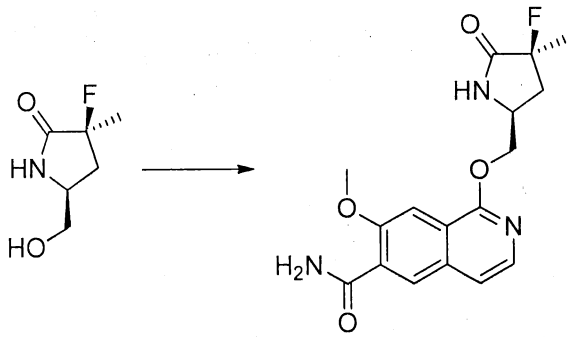
tương tự với chất phản ứng đã được mô tả, hoặc bằng cách thay các chất xúc tác với chất xúc tác đã được mô tả.

Phương pháp 1



Chất phản ứng **B** như tert-butyl 4-(hydroxymetyl)piperidin-1-carboxylat (CAS 123855-51-6, sẵn có trên thị trường, 28mg, 0,13mmol)được hòa tan trong 0,5ml DMSO và chất phản ứng **A** như 1-clo-7-isopropoxyisoquinolin-6-cacbonitril (**P2**) (0,2M trong DMSO, 0,5ml, 0,10mmol) được bổ sung vào. Tiếp theo, xử lý hỗn hợp này bằng kali tert-butoxit (1M trong THF, 0,13ml, 0,13mmol). Hỗn hợp phản ứng này được đun nóng ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 50 °C đến khoảng 100 °C trong khoảng từ 2 đến 16 giờ cho đến khi phản ứng này được cho là kết thúc. Tiếp theo, làm mát hỗn hợp này đến khoảng 25 °C và lọc và dịch lọc được cô. Cặn có thể được sử dụng trực tiếp cho bước tiếp theo, hoặc nó có thể được tinh chế bằng cách sắc ký hoặc HPLC.

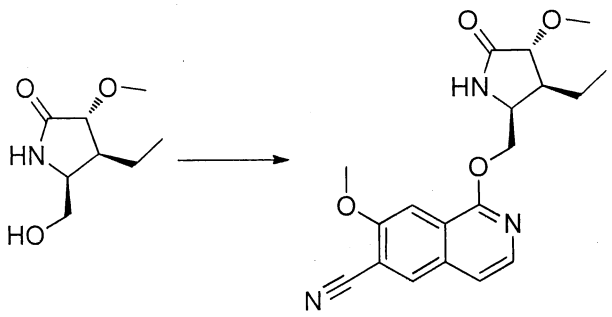
Phương pháp 2



Bổ sung natri hydrua (60% trong dầu khoáng, 342mg, 8,6mmol) ở khoảng 25 °C vào dung dịch chứa chất phản ứng **B** như (3S,5S)-3-flo-5-(hydroxymetyl)-3-metyl-pyrolidin-2-on (**L10**) (314mg, 2,1mmol) trong 15ml DMF và hỗn hợp này được khuấy

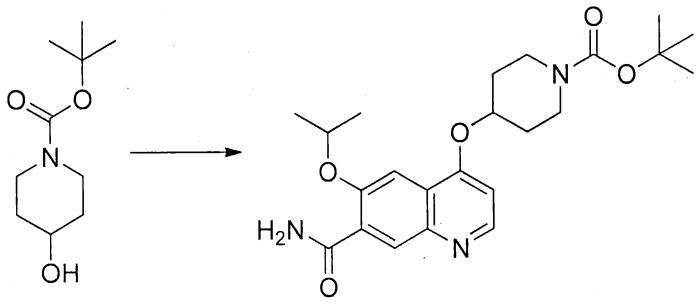
trong khoảng 15 phút. Bổ sung chất phản ứng **A** như 1-clo-7-metoxyisoquinolin-6-cacbonitril (**P1**) (513mg, 2,3mmol) vào và tiếp tục khuấy trong khoảng 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng EtOAc và nước ở khoảng 0 °C. Hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc và EtOAc được tách ra, rửa bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô. Cặn có thể được sử dụng trực tiếp cho bước tiếp theo, hoặc nó có thể được tinh chế bằng cách sắc ký hoặc HPLC.

Phương pháp 3



Chất phản ứng **B** như (3R,4S,5S)-5-(hydroxymetyl)-3-metoxy-4-metylpyrolidin-2-on (**L65**) (105mg, 0,66mmol) và chất phản ứng **A** như 1-clo-7-metoxyisoquinolin-6-cacbonitril (**P1**) (120mg, 0,55mmol) được khuấy trong DMF (15ml) ở khoảng 25 °C. Bổ sung nhỏ giọt dung dịch chứa kali hexametyldisilazit (1M trong THF, 1,37ml) vào hỗn hợp phản ứng này. Sau khi bổ sung kali hexametyldisilazit xong, hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong khoảng 50 phút nữa. Tiếp theo, rót hỗn hợp phản ứng này vào hỗn hợp gồm dung dịch nước NH_4Cl bão hòa và EtOAc đồng thời khuấy mạnh. EtOAc được tách ra, rửa bằng nước, nước muối, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô. Cặn có thể được sử dụng trực tiếp cho bước tiếp theo, hoặc nó có thể được tinh chế bằng cách sắc ký hoặc HPLC.

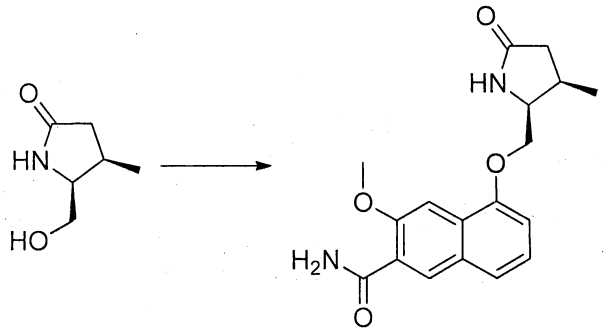
Phương pháp 4



Chất phản ứng **B** như tert-butyl 4-hydroxypiperidin-1-carboxylat (CAS 109384-19-2, sẵn có trên thị trường, 50mg, 0,2mmol), chất phản ứng **A** như 4-clo-6-

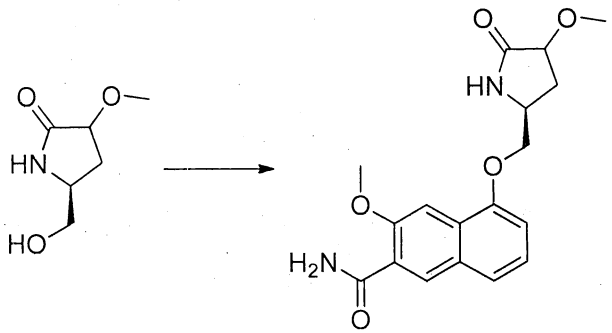
isopropoxy-quinolin-7-carboxamit (**P4**) (30mg, 0,1mmol), và xeri cacbonat (300mg, 0,9mmol) được gom vào bình dùng trong lò vi sóng loại nhỏ và pha loãng bằng 1ml DMSO. Bình này được đậy nắp và đun nóng trong bình phản ứng vi sóng ở khoảng 150 °C trong khoảng 15 phút. Tiếp theo, pha loãng hỗn hợp phản ứng này bằng EtOAc và nước và các pha được tách ra. Pha nước được chiết ba lần bằng EtOAc và gom dịch chiết EtOAc, làm khô và cô. Cặn có thể được sử dụng trực tiếp cho bước tiếp theo, hoặc nó có thể được tinh chế bằng cách sắc ký hoặc HPLC. Kali cacbonat có thể được sử dụng thay cho xeri cacbonat trong một số trường hợp.

Phương pháp 5



Bổ sung triphenylphosphin (1,59g, 5,9mmol) vào huyền phù chứa chất phản ứng **B** như (4R,5S)-5-(hydroxymetyl)-4-metylpyrolidin-2-on (**L36**)(393mg, 2mmol) và chất phản ứng **A** như 5-hydroxy-3-metoxy-2-naphtamit (**P5**) (430mg, 2mmol) trong 10ml THF. Bổ sung nhỏ giọt diisopropyl azodicarboxylat (0,84g, 3,9mmol) vào. Hỗn hợp này được khuấy ở khoảng 20 °C trong 6 ngày và tiếp theo, cô. Cặn có thể được sử dụng trực tiếp cho bước tiếp theo, hoặc nó có thể được tinh chế bằng cách sắc ký hoặc HPLC.

Phương pháp 6

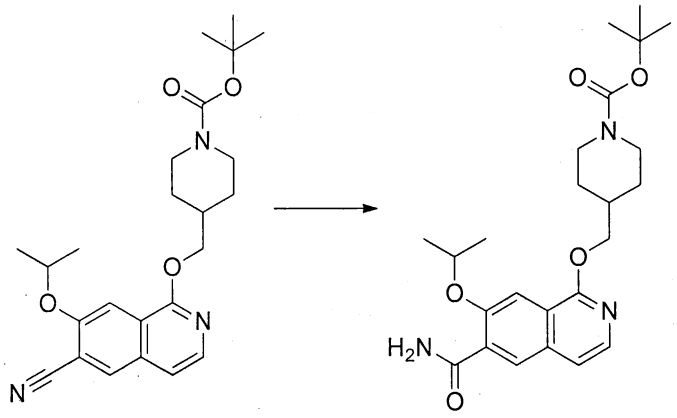


Dung dịch chứa chất phản ứng **B** như (5S)-5-(hydroxymetyl)-3-metoxypyrolidin-2-on (**L25**) (264mg, 2mmol) trong 15ml DCM được xử lý bằng p-

toluensulfonyl clorua (760mg, 4mmol) và DMAP (512mg, 4mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong khoảng 12 giờ ở khoảng 25 °C. Hỗn hợp này được rửa bằng nước (15mL). DCM được làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký silicagel để tạo ra 312mg (52%) hợp chất trung gian p-toluensulfonat este của **L25**.

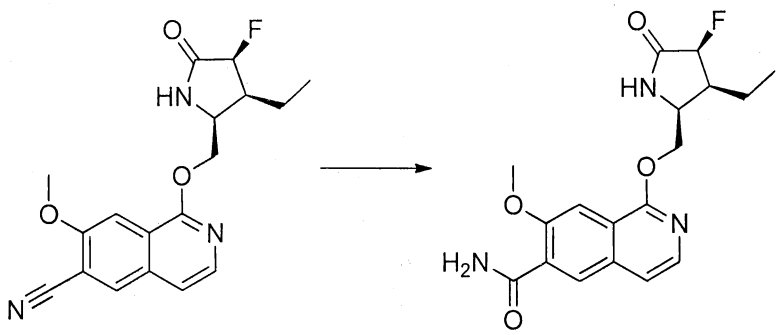
Bổ sung xeri cacbonat (357mg, 1,1mmol) và chất phản ứng **A** như 5-hydroxy-3-metoxy-2-naphtamit (**P5**) (132mg, 0,6mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian p-toluensulfonat este của **L25** được điều chế trên đây (166mg, 0,55mmol) trong DMF khô (5ml). Hỗn hợp này được khuấy trong khoảng 2 giờ ở khoảng 65 °C. DMF được làm bay hơi, và cặn được khuấy với EtOAc và hỗn hợp này được lọc. Bã lọc được rửa bằng nước (5ml x 2). Bã lọc được làm khô trong chân không, được xử lý bằng EtOAc và lọc. Cặn có thể được sử dụng trực tiếp cho bước tiếp theo, hoặc nó có thể được tinh chế bằng cách sắc ký hoặc HPLC.

Phương pháp 7



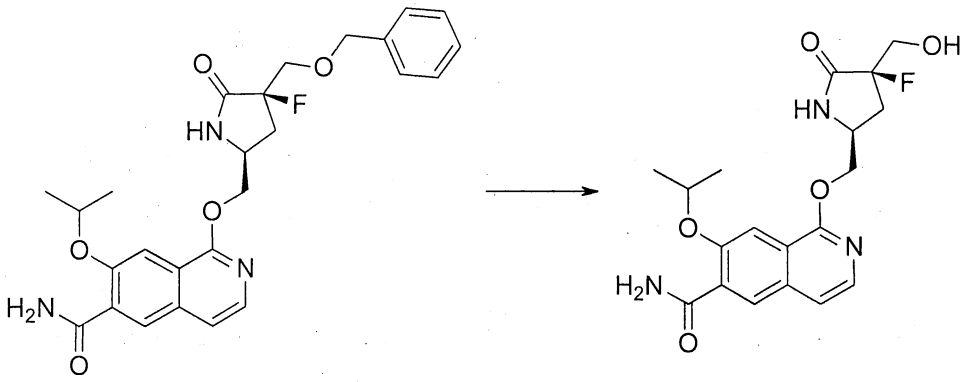
Dung dịch chứa chất phản ứng như tert-butyl 4-(((6-cyano-7-isopropoxyisoquinolin-1-yl)oxy)metyl)-piperidin-1-carboxylat (42mg, 0,10mmol) trong DMSO (1ml) được xử lý bằng bột K_2CO_3 (41mg, 0,30mmol), tiếp theo là dung dịch hydro peroxit 30% (0,2ml, 1,8mmol). Hỗn hợp này được đun nóng ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 40 °C đến 60 °C trong khoảng từ 15 phút đến 16 giờ cho đến khi phản ứng này được cho là kết thúc. Tiếp theo, làm mát hỗn hợp này đến khoảng 25 °C và lọc và dịch lọc được cô. Cặn có thể được sử dụng trực tiếp cho bước tiếp theo, hoặc nó có thể được tinh chế bằng cách sắc ký hoặc HPLC. Natri hydroxit hoặc kali hydroxit có thể thay cho K_2CO_3 trong một số trường hợp.

Phương pháp 8



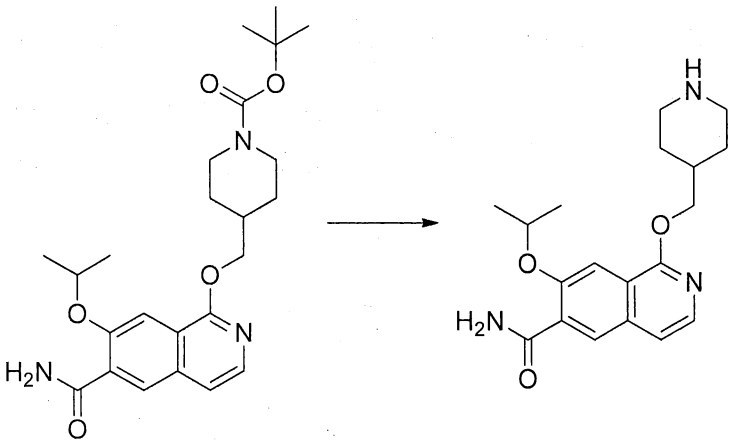
Dung dịch chứa chất phản ứng như 1-(((2S,3S,4S)-3-etyl-4-flo-5-oxopyrolidin-2-yl)metoxy)-7-metoxyisoquinolin-6-cacbonitril (200mg, 0,5mmol) trong H_2SO_4 đặc (1,5ml) được làm ấm đến khoảng 55 °C trong khoảng hai giờ, tiếp theo, làm mát đến khoảng 20 °C. Bổ sung nhỏ giọt hỗn hợp phản ứng này kèm khuấy mạnh vào 7,3ml dung dịch amoni hydroxit đặc đã được làm mát bằng đá đồng thời làm mát trong đá. Chất rắn kết tủa được lọc và rửa bằng nước, heptan, ete, và làm khô trong chân không. Cặn có thể được sử dụng trực tiếp cho bước tiếp theo, hoặc nó có thể được tinh chế bằng cách sắc ký hoặc HPLC.

Phương pháp 9



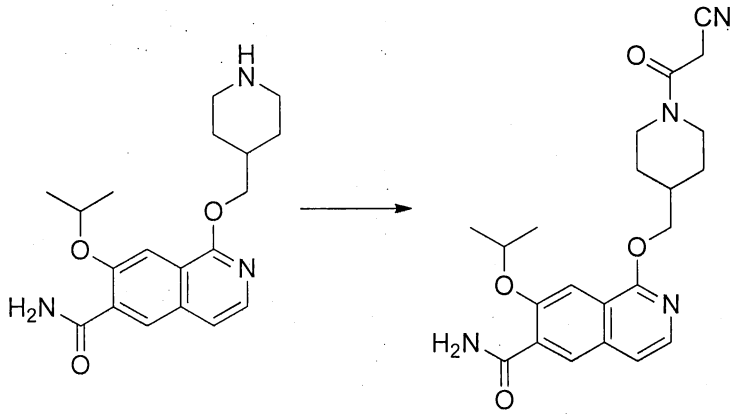
Dung dịch chứa chất phản ứng như 1-(((2S,4R)-4-((benzyloxy)metyl)-4-flo-5-oxopyrolidin-2-yl)metoxy)-7-isopropoxyisoquinolin-6-carboxamit (20mg, 0,44mmol) trong MeOH (0,46ml) được xử lý bằng chất xúc tác paladi trên cacbon (5mg) và khuấy trong môi trường hydro ở áp suất nằm trong khoảng từ 1 đến 5 at (101-505kPa) và nhiệt độ khoảng từ 20 °C đến 65 °C. Tiếp theo, làm mát hỗn hợp này đến khoảng 20 °C và lọc và dịch lọc được cô. Cặn có thể được sử dụng trực tiếp cho bước tiếp theo, hoặc nó có thể được tinh chế bằng cách sắc ký hoặc HPLC.

Phương pháp 10



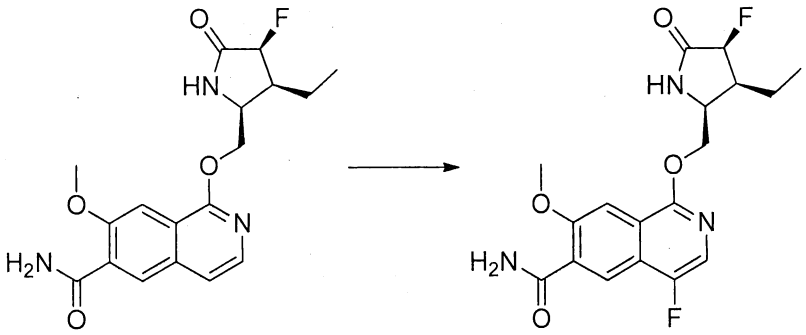
Dung dịch chứa chất phản ứng như tert-butyl 4-(((6-carbamoyl-7-isopropoxyisoquinolin-1-yl)oxy)metyl)piperidin-1-carboxylat (44mg, 0,1mmol) trong từ 1,0 đến 2,0ml dung môi thích hợp như DCM được xử lý bằng TFA (0,10ml) hoặc hydro clorua (4M trong dioxan, 0,4ml). Hỗn hợp phản ứng này được đun nóng ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 30 °C đến 40 °C trong khoảng từ 1 đến 4 giờ cho đến khi phản ứng này được cho là kết thúc. Tiếp theo, làm mát hỗn hợp này đến khoảng 25 °C và cô trong chân không và tinh chế sử dụng bằng cách sắc ký hoặc HPLC.

Phương pháp 11



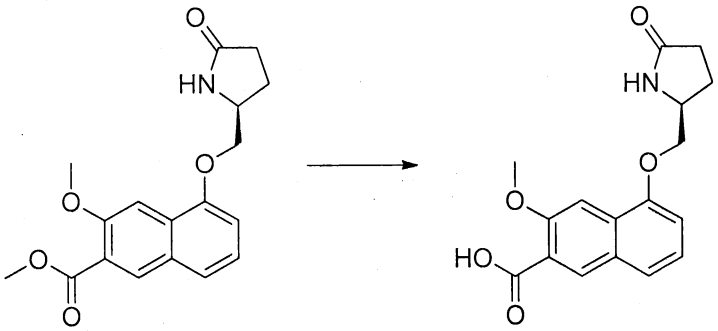
Dung dịch chứa chất phản ứng như 7-isopropoxy-1-(piperidin-4-ylmetoxy)isoquinolin-6-carboxamit (41mg, 0,12mmol) trong DMF (1,0ml) được xử lý bằng axit xyanoaxetic (11mg, 0,12mmol), tiếp theo là HATU (47mg, 0,12mmol) và Et_3N (35µl, 0,25mmol). Hỗn hợp phản ứng này được đun nóng ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 30 °C đến 50 °C trong khoảng từ 4 đến 16 giờ cho đến khi phản ứng này được cho là kết thúc. Tiếp theo, làm mát hỗn hợp này đến khoảng 25 °C và cô trong chân không và tinh chế bằng cách sắc ký hoặc HPLC.

Phương pháp 12



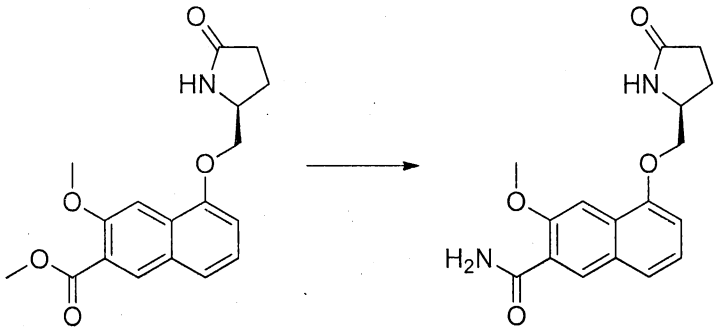
Dung dịch chứa chất phản ứng như 1-(((2S,3S,4S)-3-etyl-4-flo-5-oxopyrolidin-2-yl)metoxy)-7-metoxyisoquinolin-6-carboxamit (500mg, 1,4mmol) trong DMF (15ml) được xử lý bằng SelectFluor® (511mg, 1,4mmol) và đun nóng ở khoảng 55 °C trong khoảng 24 giờ. Hỗn hợp này được cô, xylen được bổ sung vào, và hỗn hợp này được cô một lần nữa. Việc cô bằng xylen được lặp lại hai lần nữa, và cặn được khuấy với EtOAc. Chất rắn kết tủa được lọc và rửa bằng EtOAc, và gom dịch lọc EtOAc, cô, và xử lý bằng EtOAc và nước. EtOAc được tách ra, cô trong chân không và tinh chế bằng cách sắc ký hoặc HPLC.

Phương pháp 13



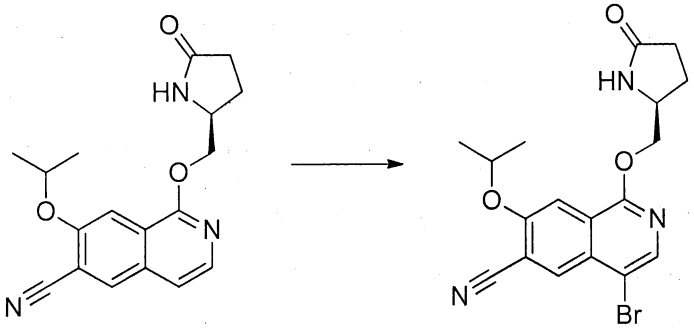
Dung dịch chứa chất phản ứng như (S)-metyl 3-metoxy-5-((5-oxopyrolidin-2-yl)metoxy)-2-naphtoat (366mg, 1,1mmol) trong THF (25ml) và nước (25ml) được xử lý bằng lithi hydroxit (272mg, 11,1mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy ở khoảng 25 °C trong khoảng 1 giờ, tiếp theo, hỗn hợp này được cô một phần trong chân không để loại bỏ THF, dung dịch còn lại được axit hóa bằng dung dịch nước axit xitric 10%. Chất kết tủa thu được được gom bằng cách lọc, rửa bằng nước và làm khô. Cặn có thể được sử dụng trực tiếp cho bước tiếp theo, hoặc nó có thể được tinh chế bằng cách sắc ký hoặc HPLC.

Phương pháp 14



Dung dịch chứa chất phản ứng như (S)-metyl 3-metoxy-5-((5-oxopyrolidin-2-yl)metoxy)-2-naphtoat (385mg, 1,2mmol) trong THF (25ml) được xử lý bằng Et_3N (0,26ml, 1,8mmol) và đun nóng trong điều kiện hồi lưu. Hỗn hợp này được làm mát xuống khoảng 25 °C, tiếp theo, chất phản ứng BOP (CAS 56602-33-6, 709mg, 1,6mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được khuấy trong khoảng 25 phút cho đến khi hầu hết chất phản ứng BOP được hòa tan, tiếp theo, amoni hydroxit (15M, 1,5ml) được bổ sung vào. Sau khoảng 45 phút, hỗn hợp này được lọc và dịch lọc được cô. Cặn được xử lý bằng nước, và chất kết tủa thu được được gom bằng cách lọc, rửa bằng nước và làm khô. Cặn có thể được sử dụng trực tiếp cho bước tiếp theo, hoặc nó có thể được tinh chế bằng cách sắc ký hoặc HPLC.

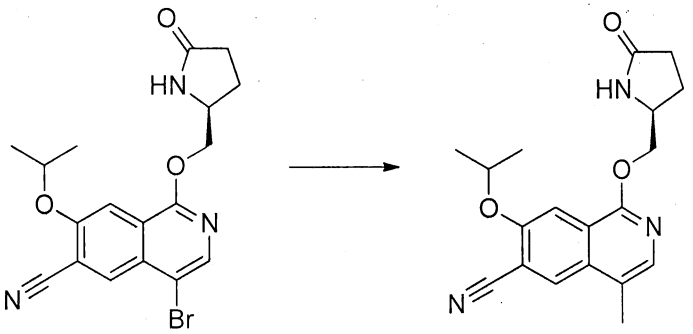
Phương pháp 15



Dung dịch chứa chất phản ứng như (S)-7-isopropoxy-1-((5-oxopyrolidin-2-yl)metoxy)-isoquinolin-6-cacbonitril (100mg, 0,3mmol) trong axetonitril (6,1ml) được xử lý bằng N-bromosucxinimit (55mg, 0,3mmol) được đun nóng ở khoảng 60 °C trong khoảng 1,5 giờ. Một phần N-bromosucxinimit (30mg 0,14mmol) nữa được bổ sung vào. Sau khoảng 30 phút, hỗn hợp này được làm mát xuống khoảng 25 °C và pha loãng bằng 10ml EtOAc. Dịch chiết EtOAc được rửa bằng nước bão hòa natri thiosulfat (10ml). Pha nước được chiết ngược bằng EtOAc (10ml), và gom dịch chiết

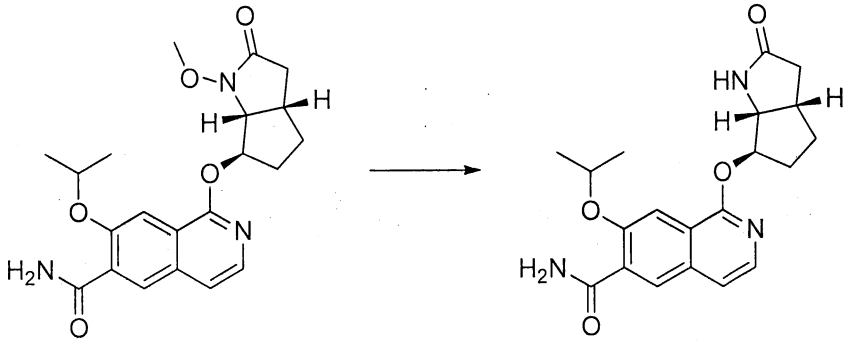
EtOAc, rửa bằng nước bão hòa natri thiosulfat (15ml), nước muối (15ml), làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô. Cặn có thể được sử dụng trực tiếp cho bước tiếp theo, hoặc nó có thể được tinh chế bằng cách sắc ký hoặc HPLC.

Phương pháp 16



Dung dịch chứa chất phản ứng như (S)-4-bromo-7-isopropoxy-1-((5-oxopyrolidin-2-yl)metoxy)isoquinolin-6-cacbonitril (54mg, 0,1mmol), paladi bis(triphenylphosphin)-diclorua (19mg, 0,03mmol), kali metyltrifloborat (25mg, 0,2mmol), và K_2CO_3 (55mg, 0,4mmol) trong axetonitril (0,75ml) và nước (0,5ml) được đun nóng trong bình phản ứng vi sóng ở khoảng 125 °C trong khoảng 30 phút. Hỗn hợp này được pha loãng với EtOAc (10ml) và rửa bằng nước muối. Pha nước được chiết ngược bằng EtOAc (10ml) và gom dịch chiết EtOAc, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô. Cặn có thể được sử dụng trực tiếp cho bước tiếp theo, hoặc nó có thể được tinh chế bằng cách sắc ký hoặc HPLC.

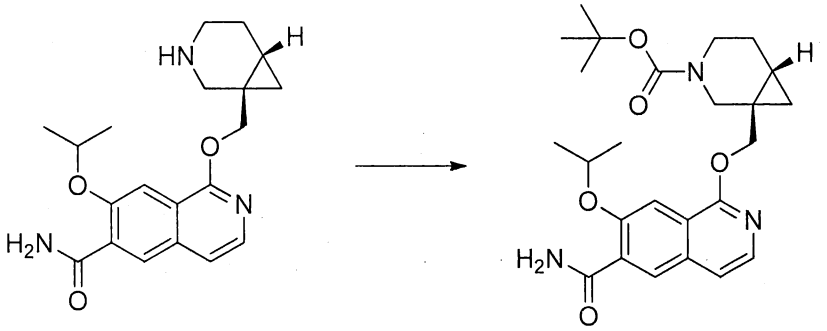
Phương pháp 17



Dung dịch chứa chất phản ứng như 7-isopropoxy-1-(((3aS,6R,6aR)-1-metoxy-2-oxooctahydroxyclopenta[b]pyrol-6-yl)oxy)isoquinolin-6-carboxamit (42mg, 0,1mmol) trong 3,25ml axetonitril và 0,25ml nước được xử lý bằng molypden hexacacbonyl (34mg, 0,13mmol). Hỗn hợp phản ứng được đun nóng ở nhiệt độ hồi lưu trong khoảng 18 giờ. Hỗn hợp này làm mát đến khoảng 25 °C, pha loãng bằng

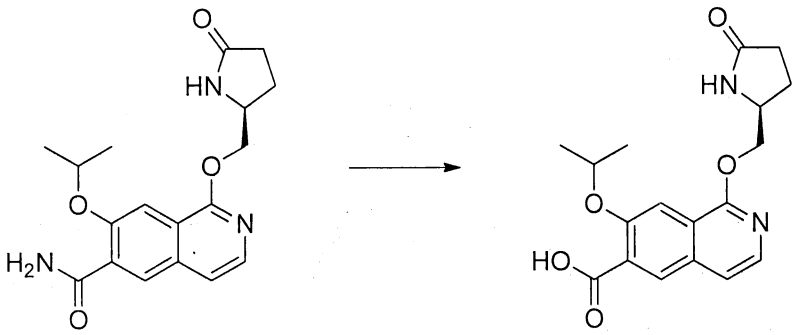
MeOH, lọc và cô. Cặn có thể được sử dụng trực tiếp cho bước tiếp theo, hoặc nó có thể được tinh chế bằng cách sắc ký hoặc HPLC.

Phương pháp 18



Dung dịch chứa chất phản ứng như (±)-1-((1R,6S)-3-azabixyclo[4,1,0]heptan-1-ylmetoxy)-7-isopropoxyisoquinolin-6-carboxamit (54mg, 0,15mmol) và di-t-butyl dicacbonat (37mg, 0,17mmol) trong THF (2ml) và nước (2ml) được khuấy trong khoảng 45 phút ở khoảng 25 °C, tiếp theo, pha loãng bằng EtOAc và nước. EtOAc được tách ra, rửa bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô. Cặn có thể được sử dụng trực tiếp cho bước tiếp theo, hoặc nó có thể được tinh chế bằng cách sắc ký hoặc HPLC.

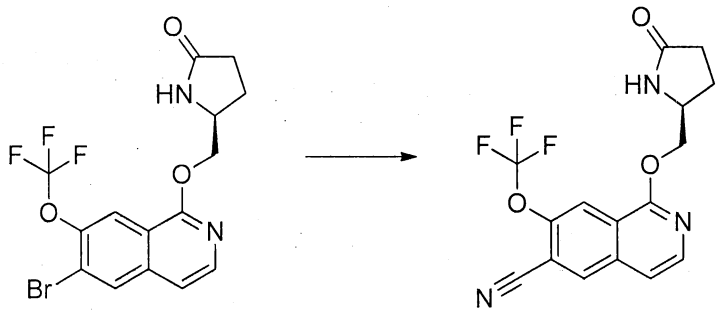
Phương pháp 19



Dung dịch chứa chất phản ứng như (S)-7-isopropoxy-1-((5-oxopyrolidin-2-yl)metoxy)-isoquinolin-6-carboxamit (272mg, 0,80mmol) trong 1,4-dioxan (20ml) được xử lý bằng 5ml lạnh 50% H_2SO_4. Hỗn hợp này được đun nóng ở khoảng 55 °C trong khoảng 24 giờ, tiếp theo, làm mát đến khoảng 25 °C và để yên trong khoảng 18 giờ. Dioxan được tách ra và pha nước được trung hòa đến khoảng pH 5 bằng K_2CO_3, tiếp theo, chiết nhiều lần bằng EtOAc. Gom dioxan và dịch chiết EtOAc, làm khô trên

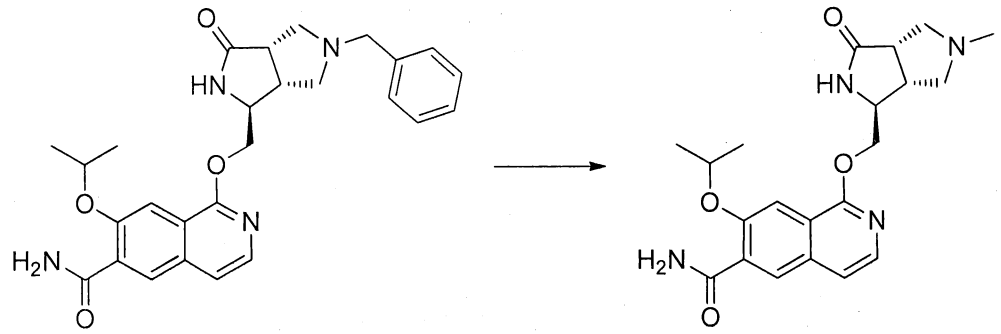
Na_2SO_4, lọc và cô. Cặn có thể được sử dụng trực tiếp cho bước tiếp theo, hoặc nó có thể được tinh chế bằng cách sắc ký hoặc HPLC.

Phương pháp 20



Dung dịch chứa chất phản ứng như (S)-5-(((6-bromo-7-(triflometoxy)isoquinolin-1-yl)oxy)metyl)pyrolidin-2-on (78mg, 0,19mmol) và kẽm xyanua (46mg, 0,38mmol) trong DMF (2,5ml) được xử lý bằng tetrakis(triphenylphosphin)paladi (0) (45mg, 0,04mmol). Hỗn hợp này được đun nóng trong khoảng 20 phút ở khoảng 150 °C, tiếp theo, pha loãng bằng hỗn hợp nước đá (35ml) và lọc. Chất kết tủa được hòa tan trong DCM, rửa bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô. Cặn có thể được sử dụng trực tiếp cho bước tiếp theo, hoặc nó có thể được tinh chế bằng cách sắc ký hoặc HPLC.

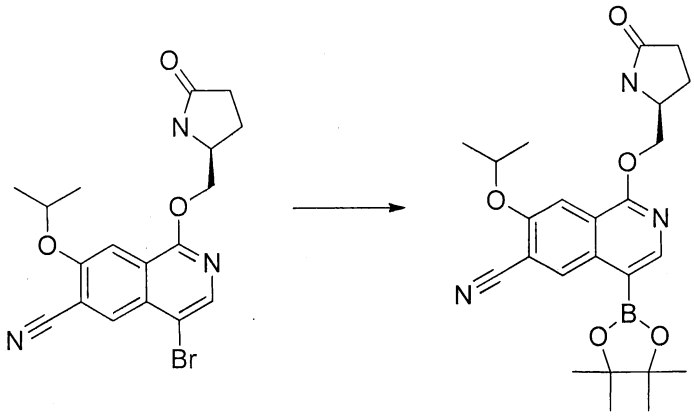
Phương pháp 21



Dung dịch chứa chất phản ứng như 1-(((1S,3aS,6aR)-5-benzyl-3-oxooctahydropyrolo[3,4-c]pyrol-1-yl)metoxy)-7-isopropoxyisoquinolin-6-carboxamit (50mg, 0,10mmol), dung dịch nước formaldehyt (37%, 6ml) trong MeOH (50mL) được xử lý bằng chất xúc tác paladi trên cacbon (5mg) và khuấy trong môi trường hydro ở áp suất 1 at và nhiệt độ khoảng 20 °C trong khoảng 2 giờ. Hỗn hợp này được

lọc và cô. Cặn có thể được sử dụng trực tiếp cho bước tiếp theo, hoặc nó có thể được tinh chế bằng cách sắc ký hoặc HPLC.

Phương pháp 22



Dung dịch chứa chất phản ứng như (S)-4-bromo-7-isopropoxy-1-((5-oxopyrolidin-2-yl)metoxy)isoquinolin-6-cacbonitril (1,0g, 2,4mmol) trong 1,4-dioxan (20ml) được xử lý bằng kali axetat vừa được làm khô (729mg, 7,4mmol), bis(pinacolato diboron) (880mg, 3,5mmol), và tetrakis(triphenylphosphin)paladi (0) (143mg, 0,12mmol). Hỗn hợp này được đun nóng ở khoảng 100 °C trong khoảng 16 giờ. Hỗn hợp này được làm mát xuống khoảng 25 °C, lọc, và cô. Cặn có thể được sử dụng trực tiếp cho bước tiếp theo, hoặc nó có thể được tinh chế bằng cách sắc ký hoặc HPLC.

Ví dụ về các hợp chất

Hợp chất 1-{[(2S,3S,4S)-3-etyl-4-flo-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-7-metoxyisoquinolin -6-carboxamit

Bước 1. Tổng hợp (7R,7aS)-7-etyl-3,3-dimetyltetrahydropyrolo[1,2-c]oxazol-5(3H)-on (**C54**).

Huyền phù chứa phức đồng bromua dimetyl sulfua (833g, 4,05mol) trong dietyl ete (6l) được làm mát xuống nhiệt độ nằm trong khoảng từ -20 đến -30 °C, và bổ sung dung dịch etylmagie bromua (2M trong THF, 4,05 L, 8mol) vào trong thời gian khoảng 1 giờ để cho nhiệt độ tăng đến khoảng -3 °C. Sau khi khuấy trong khoảng 10 phút, huyền phù đặc thu được được làm mát xuống khoảng -70 °C, và bổ sung nhỏ giọt TMSCl (382ml, 3,04mol) vào trong thời gian khoảng 1 giờ. Sau khoảng 50 phút,

bổ sung hợp chất **P20** (310g, 2,02mol) trong 500ml MTBE vào hỗn hợp này nhỏ giọt trong thời gian khoảng 2 giờ. Nhiệt độ được giữ nằm trong khoảng từ -72 đến -68 °C trong thời gian bổ sung. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở khoảng -72 °C trong khoảng 4 giờ, sau thời gian đó nó được làm ấm đến khoảng -40 °C trong thời gian khoảng 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm dừng bằng dung dịch nước NH_4Cl bán bão hòa (4l). Sau khi tách pha, pha dung môi được rửa bằng nước, làm khô trên Na_2SO_4, lọc, và cô. Phản ứng này được thực hiện tổng cộng sáu lần và gom sản phẩm thô, tinh chế bằng sắc ký silica để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **C54**. Sản lượng 1,4kg (63%, tính theo 12,1mol **P20**). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,34 (dt, 1 H), 3,90 (dd, 1 H), 3,72 (dd, 1 H), 2,91 (dd, 1 H), 2,31 (dd, 1 H), 2,25 (m, 1 H), 1,65 (s, 3 H), 1,52 (d, 1 H), 1,48 (s, 3 H), 1,27 - 1,38 (m, 1 H), 0,92 (t, 3 H).

Bước 2. Tổng hợp (6S,7S,7aS)-7-etyl-6-flo-3,3-dimetyltetrahydropyrolo[1,2-c]oxazol-5(3H)-on (**C61**)

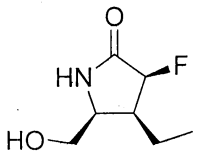
Dung dịch chứa diisopropylamin (184ml, 1,31mol) trong THF (1,65l) được làm mát xuống nhiệt độ nằm trong khoảng từ -20 đến -30 °C và xử lý bằng dung dịch n-butyllithi (2,5M trong hexan, 491ml,1,23mol) trong thời gian khoảng 10 phút, để cho nhiệt độ tăng đến khoảng -20 °C. Sau khi khuấy trong khoảng 10 phút, dung dịch này được làm mát xuống khoảng -70 °C, và bổ sung nhỏ giọt dung dịch chứa hợp chất **C54** (235g, 1,17mol) trong THF (588ml) vào trong thời gian khoảng 30 phút. Nhiệt độ được giữ ở nằm trong khoảng từ -70 đến -60 °C trong thời gian bổ sung, và sau khi khuấy trong khoảng 30 phút ở nhiệt độ này, bổ sung dung dịch chứa NFSI (387g, 1,23mol) trong 1,2l THF vào trong thời gian khoảng 80 phút ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -70 đến -72 °C. Sau khi khuấy trong khoảng 1 giờ ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ - 70 đến -60 °C, hỗn hợp phản ứng này được để cho ấm đến khoảng 20 °C qua đêm. Chất rắn kết tủa được lọc và rửa bằng THF (1l). Dịch lọc được cô để thu được cặn dạng dầu. Toàn bộ phản ứng này được thực hiện ba lần ở quy mô này và chỉ một lần sử dụng 500g hợp chất **C61**. Gom sản phẩm thô, tinh chế bằng sắc ký silica để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **C61**. Sản lượng: 350g (27% tính theo 6,6mol **C54**). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5,23 (dd, 1 H), 3,97 - 4,11 (m, 2 H), 3,68 - 3,77 (m, 1 H), 2,62 - 2,76 (m, 1 H), 1,69 - 1,79 (m, 1 H), 1,68 (s, 3 H), 1,45 - 1,52 (m, 3 H), 1,28 - 1,42 (m, 1 H), 0,97 (t, 3 H). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -199,61. Ngoài ra, còn

thu được hợp chất (6R,7S,7aS)-7-etyl-6-flo-3,3-dimetyltetrahydropyrolo[1,2-c]oxazol-5(3H)-on **C62**. Sản lượng: 700g (54% from 6,6mol **C54**). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 4,78 (dd, 1 H), 4,40 (dt, 1 H), 3,93 (dd, 1 H), 3,56 (dd, 1 H), 2,30 - 2,46 (m, 1 H), 1,56 (s, 3 H), 1,52 (ddd, 1 H), 1,42 (s, 3 H), 1,35 - 1,48 (m, 1 H), 0,97 (t, 3 H). ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3CN) δ -185,41.

Bước 3. Epime hóa (6R,7S,7aS)-7-etyl-6-flo-3,3-dimetyltetrahydropyrolo[1,2-c]oxazol-5(3H)-on (**C62**).

Bổ sung n-butyllithi (2,5M, 1,22 L, 3,05mol) nhỏ giọt ở -30 °C vào dung dịch chứa diisopropylamin (310g, 3,07mol) trong toluen (4l). Hỗn hợp này được giữ ở -30 °C trong 30 phút nữa, tiếp theo, bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch chứa hợp chất **C62** (556g, 2,77mol) trong toluen (2l) ở -78 °C trong 2 giờ. Sau khi bổ sung xong, hỗn hợp này được giữ ở nhiệt độ -78 °C trong 30 phút nữa trước khi bổ sung nhỏ giọt dung dịch chứa BHT (1,26kg, 5,73mol) trong toluen (5l) vào trong 3 giờ, đồng thời giữ nhiệt độ bên trong thấp hơn -65 °C. Sau khi bổ sung xong, hỗn hợp này được giữ ở -78 °C trong 30 phút. Hỗn hợp này được làm ấm đến 25 °C, nước được bổ sung vào, và toluen được tách ra. Lớp nước được chiết bằng DCM hai lần, gom toluen và dịch chiết DCM, làm khô trên Na_2SO_4, lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng cách sắc ký để tạo ra hợp chất **C61**. Sản lượng: 250g (45%). Ngoài ra, còn thu được hợp chất **C62**. Sản lượng: 150g (27%).

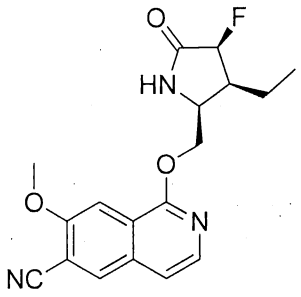
Bước 4. Tổng hợp (3S,4S,5S)-4-etyl-3-flo-5-(hydroxymetyl)pyrolidin-2-on (**L54**).



Dung dịch chứa hợp chất **C61** (90g, 0,45mol) trong axetonitril (450ml) và nước (45ml) được xử lý bằng TFA (6,8ml, 90mmol). Hỗn hợp này được làm ấm đến khoảng 65 °C trong thời gian khoảng 1 giờ, và giữ ở nhiệt độ này trong khoảng 3 giờ. Tiếp theo, làm mát hỗn hợp này và khoảng 350ml dung môi được chưng cất bằng thiết bị làm bay hơi kiểu quay. Cặn được pha loãng bằng axetonitril (400ml) và làm bay hơi đến khô. Bổ sung isopropyl axetat (250ml) vào cặn và hỗn hợp này được cô một lần nữa. Cặn được pha loãng bằng heptan (200ml) và việc kết tinh được tạo ra bằng cách

tạo mầm. Chất kết tủa được lọc trong hai mẻ để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **L54**. Sản lượng: 46g (64%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,59 (br. s., 1 H), 4,80 (dd, 1 H), 3,69 - 3,83 (m, 2 H), 3,52 - 3,64 (m, 1 H), 3,48 (br. s, 1 H), 2,27 - 2,52 (m, 1 H), 1,57 - 1,73 (m, 1 H), 1,49 (dt, 1 H), 1,04 (t, 3 H). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -198,72.

Bước 5. Tổng hợp 1-(((2S,3S,4S)-3-etyl-4-flo-5-oxopyrolidin-2-yl)metoxy)-7-metoxyisoquinolin-6-cacbonitril (**C171**).



Hỗn hợp gồm hợp chất **L54** (8,00g, 49,6mmol) và hợp chất **P1** (9,87g, 45,1mmol) được khuấy trong DMF (83ml) và làm mát đến khoảng -10 °C. Bổ sung dung dịch chứa kali hexametyldisilazit (1M trong THF, 99ml, 99mmol) vào hỗn hợp phản ứng này trong thời gian khoảng 45 phút, đồng thời giữ nhiệt độ phản ứng bên trong ở khoảng -10 °C. Sau khi bổ sung kali hexametyldisilazit xong, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở khoảng -10 °C trong khoảng nữa 30 phút. Dung dịch chứa 24,9g natri dihydro phosphat trong 250ml nước được điều chế. Tiếp theo, rót hỗn hợp phản ứng này vào 220ml dung dịch nước natri dihydro phosphat này và 250ml EtOAc đồng thời khuấy mạnh. Bình phản ứng này được rửa bằng 30ml dung dịch nước natri dihydro phosphat còn lại và bổ sung nước rửa vào hỗn hợp EtOAc. EtOAc được tách ra. Hỗn hợp nước này được chiết ba lần bằng EtOAc. Gom dịch chiết EtOAc, làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô. Bổ sung xylen vào cặn và hỗn hợp này được cô. Bổ sung xylen và tiếp theo làm bay hơi hai lần nữa để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này **C171**. Sản lượng:15,37g (90%). ^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8,89 (s, 1 H), 8,50 (s, 1 H), 7,98 (d, 1 H), 7,80 (s, 1 H), 7,41 (d, 1 H), 4,90 (dd, 1 H), 4,56 (dd, 1 H), 4,24 (dd, 1 H), 4,09 (dt, 1 H), 4,03 (s, 3 H), 2,62 (m, 1 H), 1,58 (m, 2 H), 1,02 (t, 3 H). ^{19}F NMR (376 MHz, dmso-d_6) δ -199,18.

Bước 6. Tổng hợp 1-{[(2S,3S,4S)-3-etyl-4-flo-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-7-metoxyisoquinolin-6-carboxamit (Ví dụ 296).

Hỗn hợp gồm hợp chất **C171** (15,37g, 44,7mmol) và axit metansulfonic (218ml, 3,36mol) được đun nóng ở khoảng 60 °C đồng thời khuấy trong khoảng 26 giờ. Tiếp theo, làm mát hỗn hợp này đến khoảng 25 °C và từ từ bổ sung 1kg đá nghiền vào đồng thời khuấy. Trong thời gian bổ sung, 150g bổ sung thêm đá để đảm bảo, vào lúc kết thúc việc bổ sung, vẫn còn đá trong hỗn hợp này. Etyl axetat (1l) được bổ sung vào. Tiếp theo, bổ sung amoni hydroxit (274ml) từ từ vào hỗn hợp hai pha đồng thời khuấy, cùng với 750g đá nữa, cho đến khi độ pH của hỗn hợp này tăng đến khoảng 8. Tiếp theo, làm ấm hỗn hợp này đến khoảng 30 °C để hòa tan tất cả các chất rắn có mặt. EtOAc được tách ra và pha nước được chiết bằng EtOAc (4 x 100ml). Gom dịch chiết EtOAc, rửa bằng nước muối, làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này. Sản lượng 14,72g (91%). Tái kết tinh từ EtOH thu được mẫu tinh khiết về mặt phân tích, điểm chảy 286 °C. ^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8,86 (s, 1 H), 8,16 (s, 1 H), 7,90 (d, 1 H), 7,84 (br. s., 1 H), 7,74 (s, 1 H), 7,69 (br. s., 1 H), 7,43 (d, 1 H), 4,91 (dd, 1 H), 4,54 (dd, 1 H), 4,26 (dd, 1 H), 4,09 (br. s., 1 H), 3,97 (s, 3 H), 2,63 (m, 1 H), 1,60 (m, 2 H), 1,02 (t, 3 H). ^{19}F NMR (H tách rời, 376 MHz, dmso-d_6) δ -199,26.

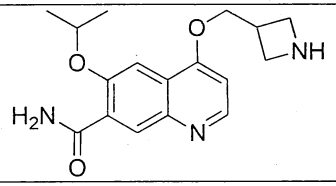
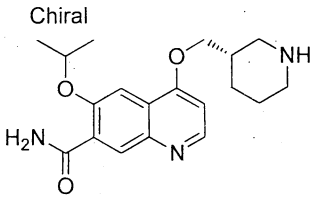
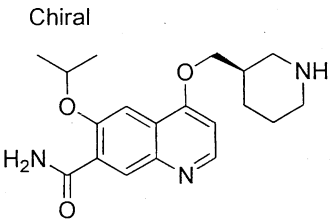
Các hợp chất sau theo sáng chế được điều chế theo cách tương tự bằng cách sử dụng các phương pháp được mô tả trên đây. Chất phản ứng A được điều chế như được mô tả trong bản mô tả này. Chất phản ứng B là các hợp chất đã biết sẵn có trên thị trường, hoặc các hợp chất đã biết được điều chế như được mô tả trong các tài liệu viện dẫn, hoặc các hợp chất được điều chế như được mô tả trong bản mô tả này. Đối với các ví dụ được đặc trưng bởi thời gian duy trì HPLC, các điều kiện HPLC sau được sử dụng:

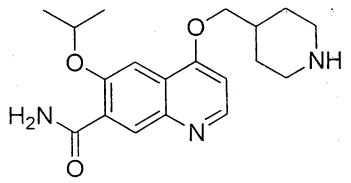
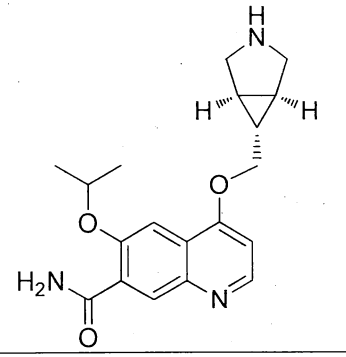
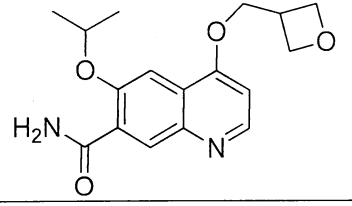
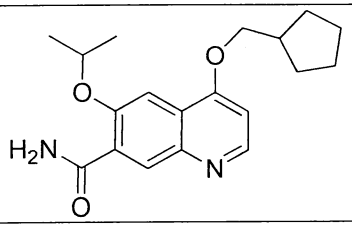
Phương pháp PF-AB01	Phương pháp PF-AB10	Phương pháp PF-CD05
Cột Xbridge C18 2,1×50mm 5µm	Cột Xbridge C18 2,1×50mm 5µm	Cột Xbridge C18 2,1×50mm 5µm
Nhiệt độ 50 °C	Nhiệt độ 50 °C	Nhiệt độ 50 °C
Pha động A 0,0375% TFA trong nước	Pha động A 0,0375% TFA trong nước	Pha động A 0,05% NH_4OH trong nước

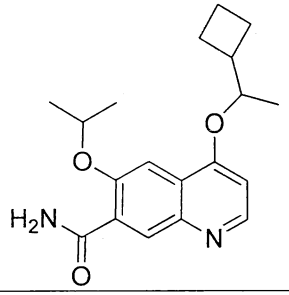
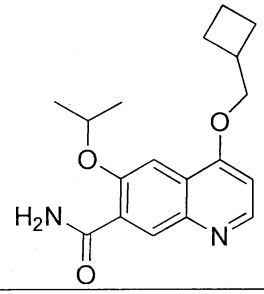
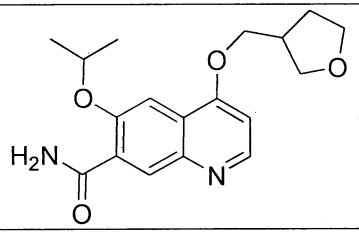
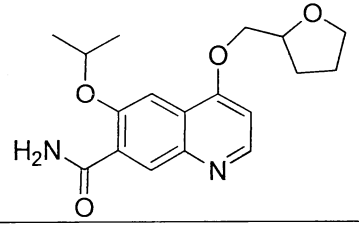
Pha động B 0,01875% TFA trong axetonitril	Pha động B 0,01875% TFA trong axetonitril	Pha động B 100% axetonitril
Gradien - Ban đầu 1% B	Gradien - Ban đầu 10% B	Gradien - Ban đầu 5% B
Thời gian 0,00 phút 1% B	Thời gian 0,00 phút 10% B	Thời gian 0,00 phút 5% B
Thời gian 0,60 phút 5% B	Thời gian 0,50 phút 10% B	Thời gian 0,50 phút 5% B
Thời gian 4,00 phút 100% B	Thời gian 4,00 phút 100% B	Thời gian 3,40 phút 100% B
Thời gian 4,30 phút 1% B	Thời gian 4,30 phút 10% B	Thời gian 4,20 phút 100% B
Thời gian 4,70 phút 1% B	Thời gian 4,70 phút 10% B	Thời gian 4,21 phút 5% B
Lưu lượng 0,8 ml / phút	Lưu lượng 0,8 ml / phút	Thời gian 4,70 phút 5% B
Thể tích bơm 2 µl	Thể tích bơm 2 µl	Lưu lượng 0,8 ml / phút
		Thể tích bơm 2 µl
Agilent 1200 HPLC/1956 MSD/SEDEX 75 ELSD	Agilent 1200 HPLC/1956 MSD/SEDEX 75 ELSD	Agilent 1200 HPLC/1956 MSD/SEDEX 75 ELSD
Chế độ ion hóa API-ES	Chế độ ion hóa API-ES	Chế độ ion hóa API-ES
Tính phân cực - Dương tính	Tính phân cực - Dương tính	Tính phân cực - Dương tính

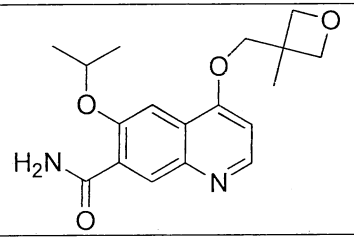
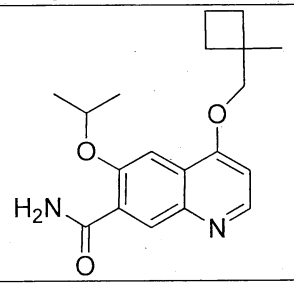
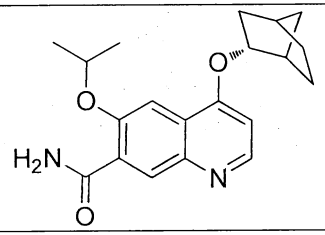
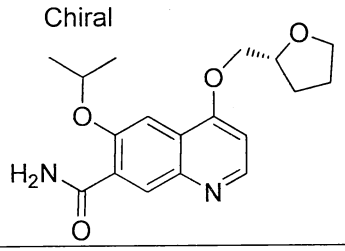
Bảng 1

"Chiral": bất đối xứng

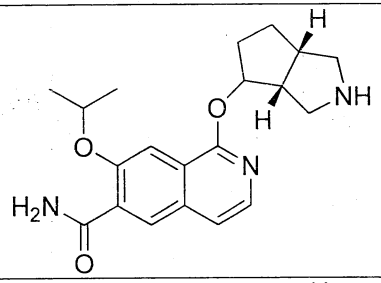
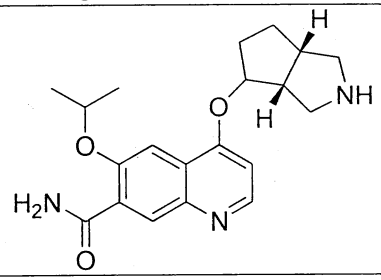
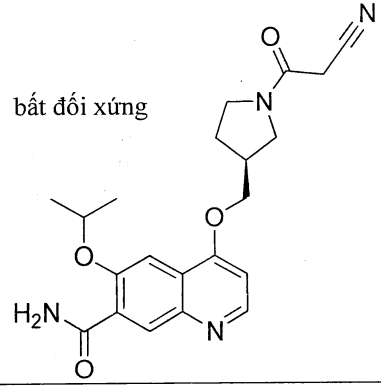
Ví dụ	Công thức cấu tạo	Chất phản ứng A	Chất phản ứng B	Nguồn	Phương pháp	MH^+	Đặc điểm
1		P4	95849-02-8	có bán trên thị trường	1	316	Rt = 1,752 phút; phương pháp PF-AB01
2		P4	140695-84-7	có bán trên thị trường	4, 10	344	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ8,95 (d, 1 H), 8,53 (s, 1 H), 7,81 (s, 1 H), 7,52 (d, 1 H), 5,08 (dt, 1 H), 4,55 - 4,64 (m, 1 H), 4,43 - 4,55 (m, 1 H), 3,65 - 3,77 (m, 1 H), 3,46 (d, 1 H), 2,95 - 3,10 (m, 2 H), 2,64 (td, 1 H), 2,00 - 2,20 (m, 2 H), 1,82 - 2,00 (m, 1 H), 1,54 - 1,69 (m, 1 H), 1,51 (d, 6 H)
3		P4	140695-85-8	có bán trên thị trường	4, 10	344	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,59 (d, 1 H), 8,49 (s, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 7,65 (s, 1 H), 7,01 (d, 1 H), 4,91 (dt, 1 H), 4,18 - 4,26 (m, 1 H), 4,09 - 4,18 (m, 1 H), 3,32 - 3,39 (m, 1 H), 3,03 - 3,13 (m, 1 H), 2,56 - 2,72 (m, 2 H), 2,18 - 2,33 (m, 1 H), 1,97 - 2,08 (m, 1 H), 1,77 - 1,87 (m, 1 H), 1,59 - 1,72 (m, 1 H), 1,50 (d, 6 H), 1,36 - 1,47 (m, 1 H)

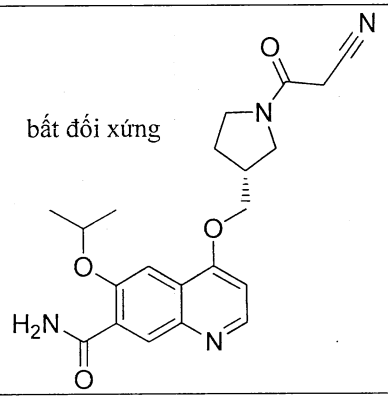
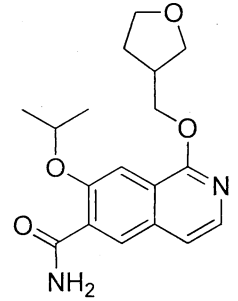
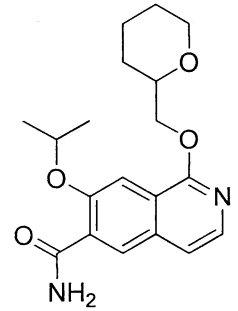
4		P4	123855-51-6	có bán trên thị trường	4, 10	344	^{1}H NMR (600 MHz, dmso-d_6) δ 8,59 - 8,60 (d, 1 H), 8,26 - 8,32 (m, 1 H), 7,72 (br. s., 1 H), 7,68 (br. s., 1 H), 6,98 - 6,99 (d, 1 H), 4,81 - 4,85 (dt, 1 H), 4,55 (br. s., 1 H), 3,53 - 3,55 (d, 2 H), 3,41 (br. t., 2 H), 2,78 - 2,82 (t, 2 H), 1,88 - 1,90 (d, 2 H), 1,65 (br. s., 1 H), 1,48 - 1,55 (m, 2 H), 1,45 - 1,46 (d, 6 H)
5		P4	419572-18-2	Tài liệu tham khảo 1	1, 10	342	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8,60 (d, 1 H), 8,21 (s, 1 H), 7,71 (d, 2 H), 7,52 (s, 1 H), 6,99 (d, 1 H), 4,80 (quin, 1 H), 4,20 (d, 2 H), 2,87 (d, 2 H), 2,67 (d, 2 H), 1,50 (m, 2 H), 1,40 (d, 6 H), 1,30 (m, 1 H)
6		P4	6246-06-6	có bán trên thị trường	1	317	Rt = 2,039 phút; phương pháp PF-AB01
7		P4	3637-61-4	có bán trên thị trường	1	329	Rt = 2,528 phút; phương pháp PF-AB10

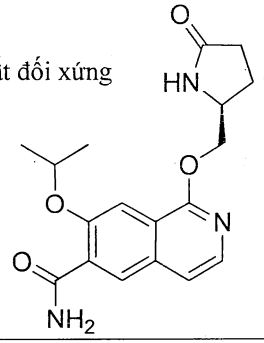
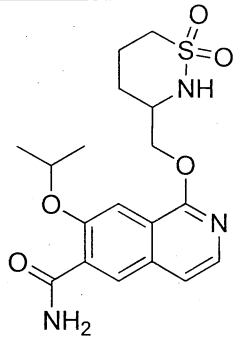
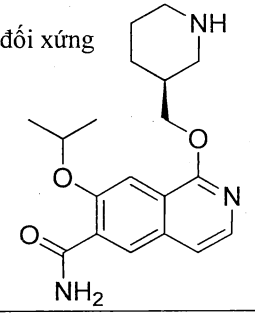
8		P4	7515-29-9	có bán trên thị trường	1	329	Rt = 2,488 phút; phương pháp PF-AB10
9		P4	4415-82-1	có bán trên thị trường	1	315	Rt = 2,384 phút; phương pháp PF-AB10
10		P4	15833-61-1	có bán trên thị trường	1	331	Rt = 2,179 phút, phương pháp PF-AB01
11		P4	97-99-4	có bán trên thị trường	1	331	Rt = 2,210 phút, phương pháp PF-AB01

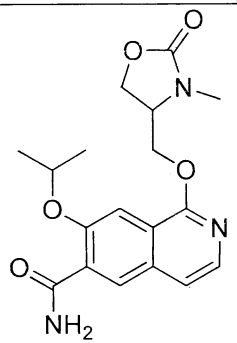
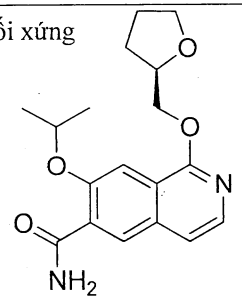
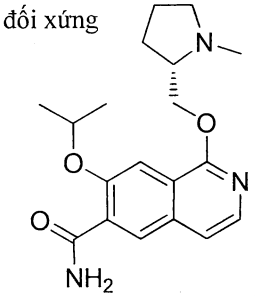
12		P4	3143-02-0	có bán trên thị trường	1	331	Rt = 2,175 phút, phương pháp PF-AB01
13		P4	38401-41-1	có bán trên thị trường	1	329	Rt = 2,533 phút; phương pháp PF-AB10
14		P4	497-36-9	có bán trên thị trường	1	341	Rt = 2,501 phút; phương pháp PF-AB10
15	Chiral 	P4	22415-59-4	có bán trên thị trường	1	331	Rt = 2,213 phút; phương pháp PF-AB01

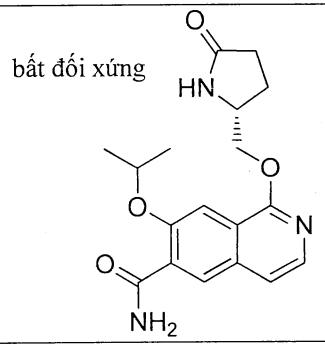
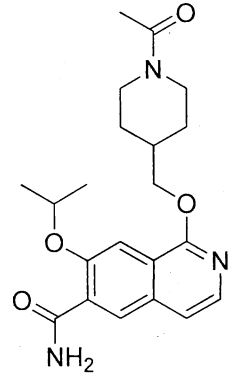
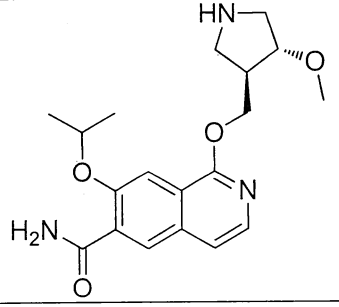
16		P4	1632-68-4	có bán trên thị trường	1	341	Rt = 2,496 phút; phương pháp PF-AB10
17		P4	695-04-5	Tài liệu tham khảo 2	1	339	Rt = 2,404 phút; phương pháp PF-AB10
18		P4	5464-28-8	có bán trên thị trường	1	333	Rt = 2,097 phút; phương pháp PF-AB01
19		P4	61277-90-5	có bán trên thị trường	1	341	Rt = 2,507 phút; phương pháp PF-AB10

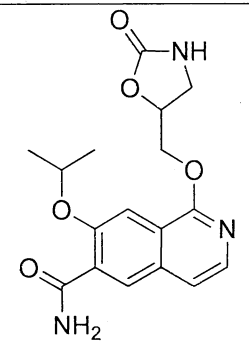
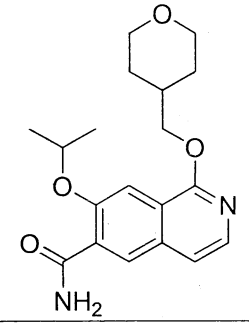
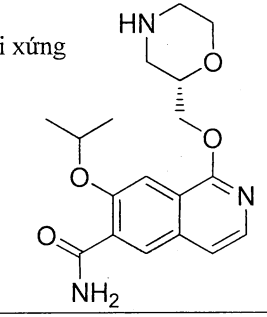
20		P2	130658-13-8	Tài liệu tham khảo 3	1, 7, 10	356	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 9,07 (br. s., 2 H), 8,21 (s, 1 H), 7,90 (d, 1 H), 7,73 (br. s., 2 H), 7,57 (s, 1 H), 7,43 (d, 1 H), 5,55 (m, 1 H), 4,92 (dt, 2 H), 3,50 (d, 1 H), 3,22 (m, 3 H), 2,90 (m, 2 H), 2,15 (m, 1 H), 2,07 (d, 1 H), 1,87 (m, 1 H), 1,67 (br. s., 1 H), 1,39 (m, 4 H)
21		P4	130658-13-8	Tài liệu tham khảo 3	1, 10	356	Rt = 2,363 phút; phương pháp PF-CD05
22	bất đối xứng 	P4	199174-24-8	có bán trên thị trường	1, 10, 11	397	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8,67 (d, 1 H), 8,23 (s, 1 H), 7,72 (br. s, 2 H), 7,51 (d, 1 H), 7,02 (s, 1 H), 4,88 (quin, 1 H), 4,23 – 4,32 (m, 2 H), 3,95 (d, 2 H), 3,38 – 3,78 (m, 4 H), 2,79 – 2,93 (m, 1 H), 2,12 – 2,23 (m, 1 H), 1,80 – 2,11 (m 1 H), 1,41 (d, 6 H)

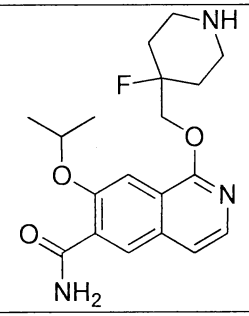
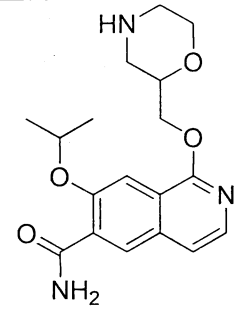
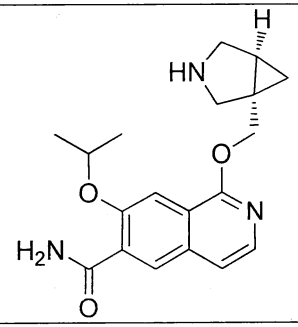
23	bất đối xứng 	P4	138108-72-2	có bán trên thị trường	1, 10, 11	397	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8,67 (d, 1 H), 8,23 (s, 1 H), 7,72 (br. s, 2 H), 7,51 (d, 1 H), 7,02 (s, 1 H), 4,88 (quin, 1 H), 4,23 – 4,32 (m, 2 H), 3,95 (d, 2 H), 3,38 – 3,78 (m, 4 H), 2,79 – 2,93 (m, 1 H), 2,12 – 2,23 (m, 1 H), 1,80 – 2,11 (m 1 H), 1,41 (d, 6 H)
24		P2	15833-61-1	có bán trên thị trường	1, 7	331	Rt = 2,767 phút; phương pháp PF-AB01
25		P2	100-72-1	có bán trên thị trường	1, 7	345	Rt = 3,053 phút; phương pháp PF-AB01

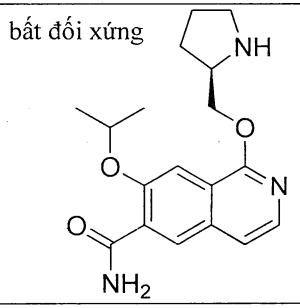
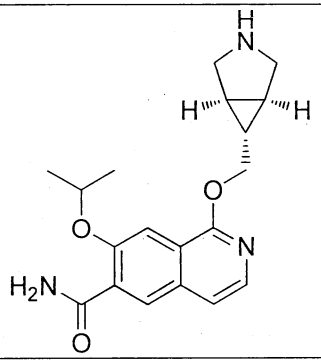
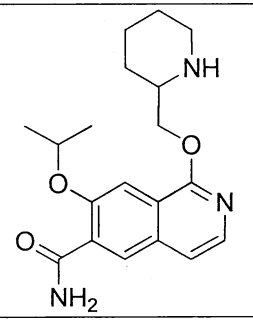
26	bất đối xứng 	P2	17342-08-4	có bán trên thị trường	1, 7	344	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8,19 (s, 1 H), 8,11 (s, 1 H), 7,88 (d, 1 H), 7,72 (br. d, 2 H), 7,64 (s, 1 H), 7,42 (d, 1 H), 4,91 (m, 1 H), 4,47 (dd, 1 H), 4,31 (dd, 1 H), 4,02 (br. s., 1 H), 2,30 (m, 3 H), 1,91 (m, 1 H), 1,39 (d, 6 H)
27		P2	849599-08-2	Tài liệu tham khảo 4	1, 7	394	Rt = 2,598 phút; phương pháp PF-AB01
28	bất đối xứng 	P2	140695-84-7	có bán trên thị trường	1, 7, 10	344	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8,18 (s, 1 H), 7,88 (d, 1 H), 7,72 (br. s, 2 H), 7,55 (s, 1 H), 7,38 (d, 1 H), 4,82 (m, 1 H), 4,31 (m, 2 H), 3,32 (br. s., 1 H), 3,07 (m, 1 H), 2,85 (d, 1 H), 2,41 (m, 2 H), 2,19 (m, 1 H), 2,01 (m, 1 H), 1,85 (m, 1 H), 1,58 (br. s., 1 H), 1,40 (d, 6 H), 1,25 (m, 1 H)

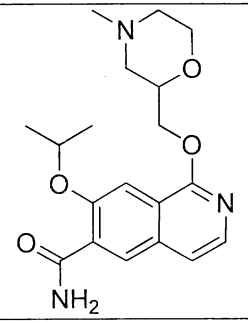
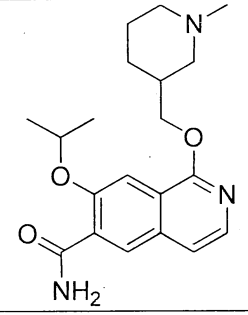
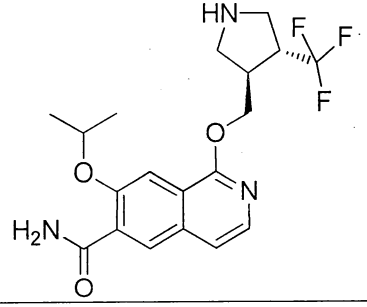
29		P2	121727 2-20-2	Tài liệu tham khảo 5	1, 7	360	Rt = 2,458 phút; phương pháp PF-AB01
30	bất đối xứng 	P2	22415-59-4	có bán trên thị trường	1, 7	331	Rt = 2,809 phút; phương pháp PF-AB01
31	bất đối xứng 	P2	34381-71-0	có bán trên thị trường	1, 7	344	Rt = 2,184 phút; phương pháp PF-AB01

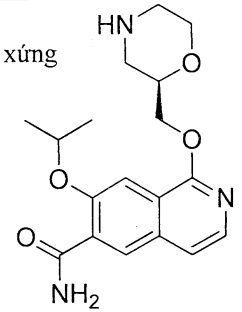
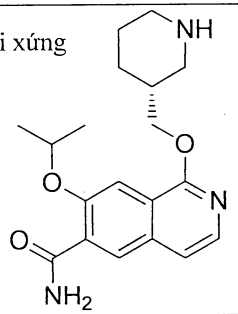
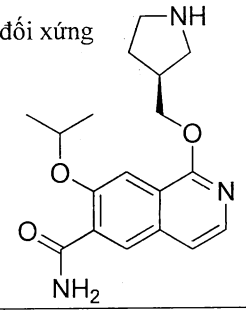
32	bất đối xứng 	P2	66673-40-3	có bán trên thị trường	1, 7	344	^{1}H NMR (500 MHz, dmso-d_6) δ 8,18 (s, 1 H), 8,10 (br. s, 1 H), 7,87 (d, 1 H), 7,76 (br. s., 1 H), 7,70 (br. s., 1 H), 7,63 (s, 1 H), 7,41 (d, 1 H), 4,90 (dt, 1 H), 4,46 (dd, 1 H), 4,31 (dd, 1 H), 3,98 - 4,08 (m, 1 H), 2,15 - 2,36 (m, 3 H), 1,86 - 1,95 (m, 1 H), 1,40 (d, 3 H), 1,38 (d, 3 H)
33		P2	846057-27-0	có bán trên thị trường	1, 7	386	Rt = 2,626 phút; phương pháp PF-AB01
34		P2	1428775-91-0	Tài liệu tham khảo 6	1, 7, 10	360	Rt = 2,208 phút; phương pháp PF-AB01

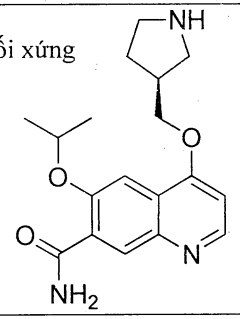
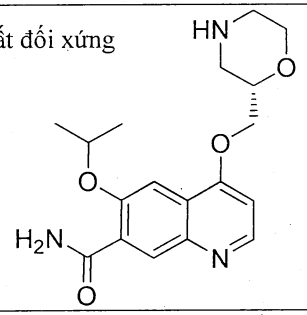
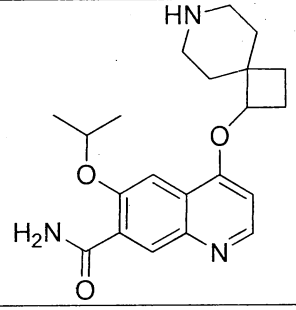
35		P2	7517-99-9	có bán trên thị trường	1, 7	346	Rt = 2,319 phút; phương pháp PF-AB01
36		P2	14774-37-9	có bán trên thị trường	1, 7	345	Rt = 2,874 phút; phương pháp PF-AB01
37	bất đối xứng 	P2	135065-76-8	có bán trên thị trường	1, 7, 10	346	Rt = 2,149 phút; phương pháp PF-AB01

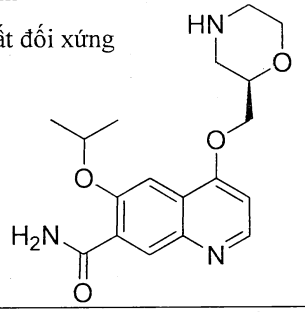
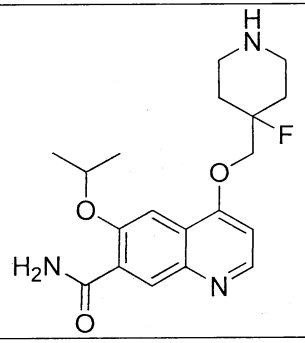
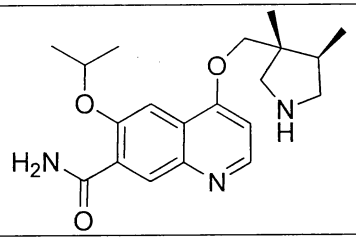
38		P2	614730-97-1	có bán trên thị trường	1, 7, 10	362	Rt = 2,258 phút; phương pháp PF-AB01
39		P2	135065-69-9	có bán trên thị trường	1, 7, 10	346	Rt = 2,145 phút; phương pháp PF-AB01
40		P2	161152-76-7	Tài liệu tham khảo 7	1, 7, 10	342	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8,18 (s, 1 H), 7,87 (d, 1 H), 7,72 (br. s., 2 H), 7,55 (s, 1 H), 7,38 (d, 1 H), 4,81 (dt, 1 H), 4,62 (d, 2 H), 2,95 (d, 1 H), 2,70 - 2,85 (m, 3 H), 1,40 (d, 6 H), 0,68 (d, 2 H), 0,02 (d, 1 H);

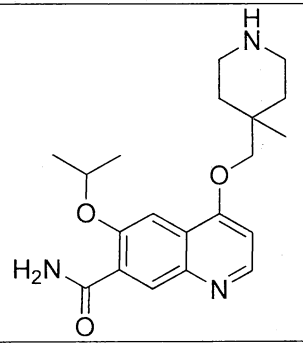
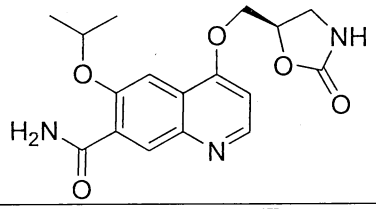
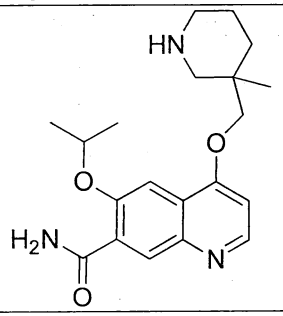
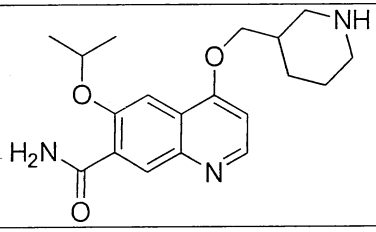
41	bất đối xứng 	P2	83435-58-9	có bán trên thị trường	1, 7, 10	330	Rt = 2,132 phút; phương pháp PF-AB01
42		P2	419572-18-2	Tài liệu tham khảo 8	1, 7, 10	342	Rt = 2,211 phút; phương pháp PF-AB01
43		P2	157634-00-9	có bán trên thị trường	1, 7, 10	344	Rt = 2,227 phút; phương pháp PF-AB01

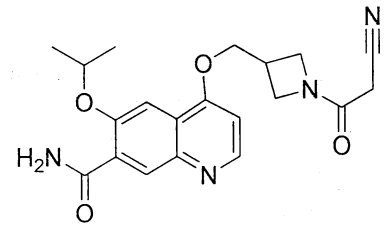
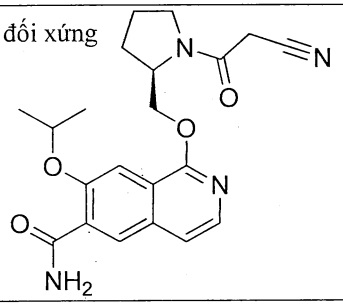
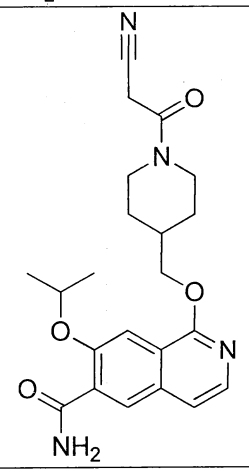
44		P2	40987-46-0	Tài liệu tham khảo 9	1, 7	360	Rt = 2,156 phút; phương pháp PF-AB01
45		P2	7583-53-1	có bán trên thị trường	1, 7	358	Rt = 2,259 phút; phương pháp PF-AB01
46		P2	L122		1, 7, 10	398	Rt = 2,349 phút; phương pháp PF-AB01

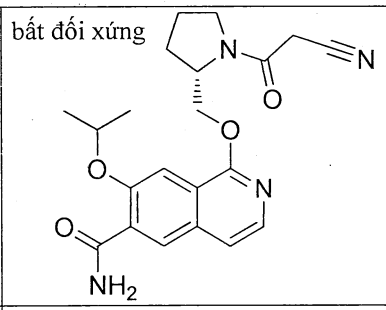
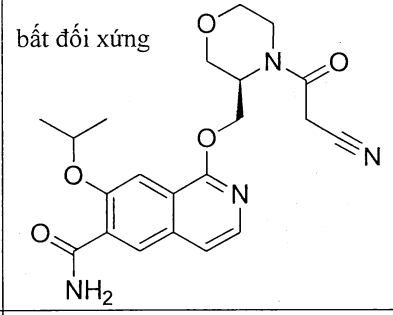
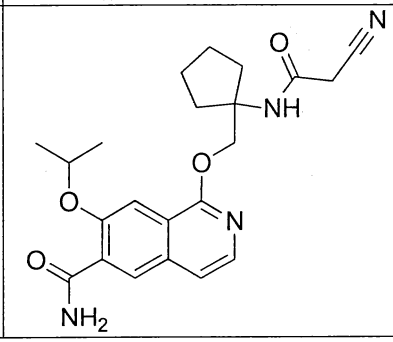
47	bất đối xứng 	P2	135065-71-3	có bán trên thị trường	1, 7, 10	346	Rt = 2,088 phút; phương pháp PF-AB01
48	bất đối xứng 	P2	140695-85-8	có bán trên thị trường	1, 7, 10	344	Rt = 2,216 phút; phương pháp PF-AB01
49	bất đối xứng 	P2	199174-24-8	có bán trên thị trường	1, 7, 10	330	Rt = 2,127 phút; phương pháp PF-AB01

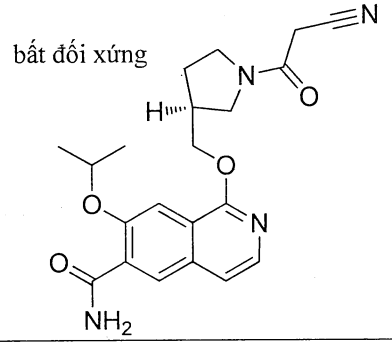
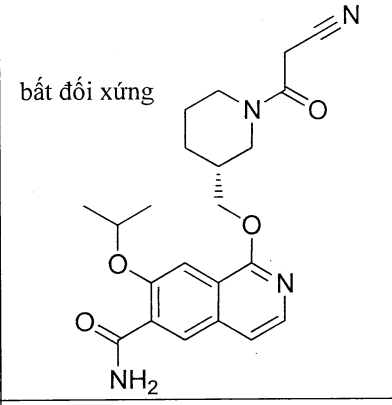
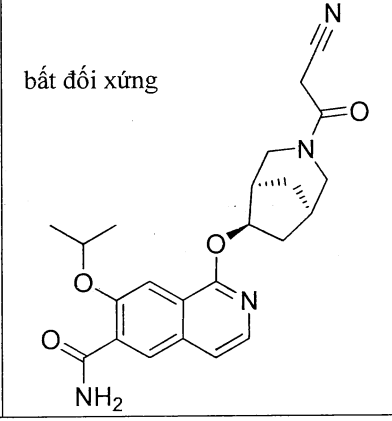
50	bất đối xứng 	P4	199174-24-8	có bán trên thị trường	1, 10	330	Rt = 1,824 phút; phương pháp PF-AB01
51	bất đối xứng 	P4	135065-76-8	có bán trên thị trường	1, 10	346	Rt = 1,805 phút; phương pháp PF-AB01
52		P4	1338247-76-9	có bán trên thị trường	1, 10	370	Rt = 1,963 phút; phương pháp PF-AB01

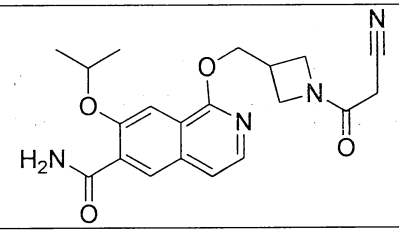
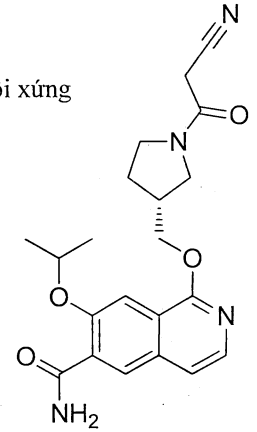
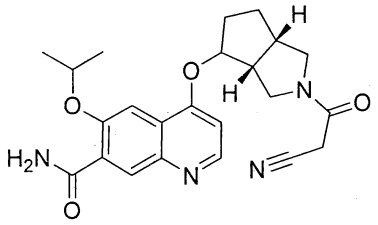
53	bất đối xứng 	P4	135065-71-3	có bán trên thị trường	1, 10	346	Rt = 1,812 phút; phương pháp PF-AB01
54		P4	614730-97-1	có bán trên thị trường	1, 10	362	Rt = 1,887 phút; phương pháp PF-AB01
55		P4	1239999-37-1	Tài liệu tham khảo 10	1, 10	358	Rt = 1,963 phút; phương pháp PF-AB01

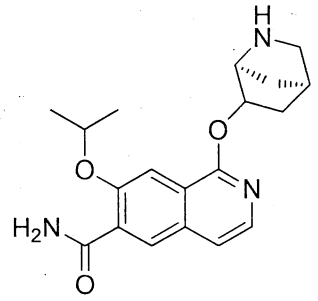
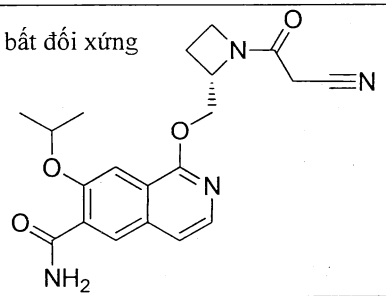
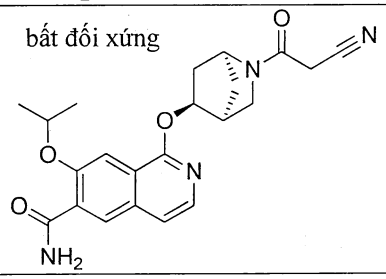
56		P4	236406-21-6	có bán trên thị trường	1, 10	358	Rt = 2,454 phút; phương pháp PF-CD05
57	bất đối xứng 	P4	97859-49-9	Tài liệu tham khảo 11	1, 10	346	Rt = 1,887 phút; phương pháp PF-AB01
58		P4	221298-00-6	có bán trên thị trường	1, 10	358	Rt = 1,964 phút; phương pháp PF-AB01
59		P4	4606-65-9	có bán trên thị trường	1	344	Rt = 2,349 phút; phương pháp PF-CD05

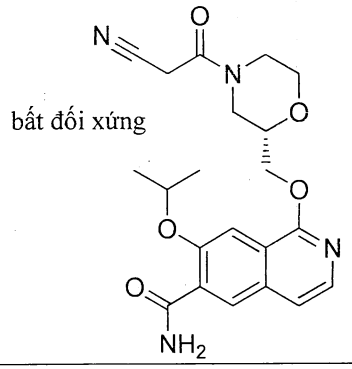
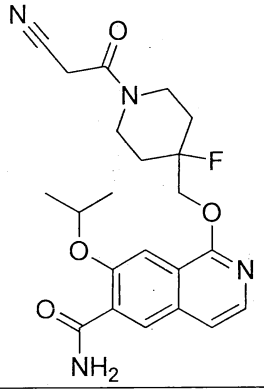
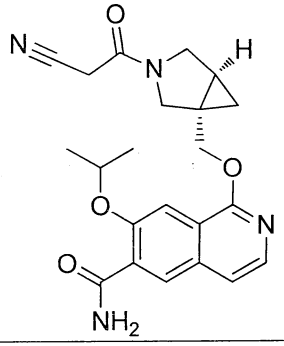
60		P4	142253-56-3	có bán trên thị trường	1, 10, 11	383	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8,66 (d, 1 H), 8,25 (s, 1 H), 7,73 (br. s., 2 H), 7,49 (s, 1 H), 7,07 (d, 1 H), 4,81 (dt, 1 H), 4,37 - 4,47 (m, 2 H), 4,29 - 4,37 (m, 1 H), 4,16 (dd, 1 H), 4,09 (t, 1 H), 3,93 (dd, 1 H), 3,80 (d, 2 H), 3,19 (td, 1 H), 1,40 (d, 2 H), 1,37 (d, 3 H)
61	bất đối xứng 	P2	83435-58-9	có bán trên thị trường	1, 7, 10, 11	397	Rt = 2,637 phút; phương pháp PF-AB01
62		P2	123855-51-6	có bán trên thị trường	1, 7, 10, 11	411	Rt = 2,666 phút; phương pháp PF-AB01

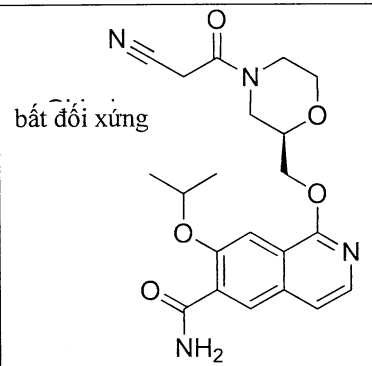
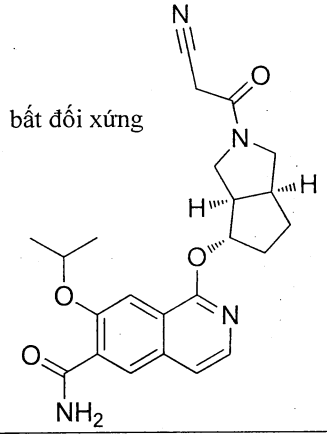
63	bất đối xứng 	P2	69610-40-8	có bán trên thị trường	1, 7, 10, 11	397	Rt = 2,638 phút; phương pháp PF-AB01
64	bất đối xứng 	P2	714971-28-5	có bán trên thị trường	1, 7, 10, 11	413	Rt = 2,522 phút; phương pháp PF-AB01
65		P2	168540-07-6	có bán trên thị trường	1, 7, 10, 11	411	Rt = 2,876 phút; phương pháp PF-AB01

66	bất đối xứng 	P2	199174-24-8	có bán trên thị trường	1, 7, 10, 11	397	Rt = 2,576 phút; phương pháp PF-AB01
67	bất đối xứng 	P2	140695-85-8	có bán trên thị trường	1, 7, 10, 11	411	Rt = 2,755 phút; phương pháp PF-AB01
68	bất đối xứng 	P2	1244772-37-9	Tài liệu tham khảo 12	1, 7, 10, 11, HPLC bất đối xứng	423	Rt = 2,83 phút; phương pháp PF-AB01

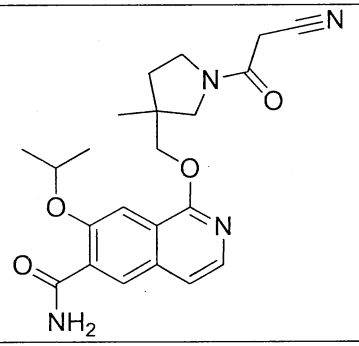
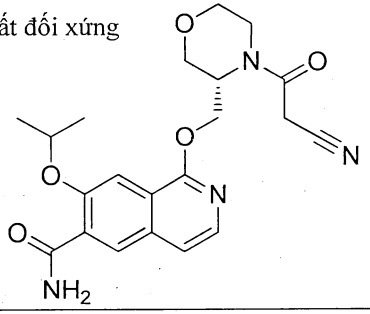
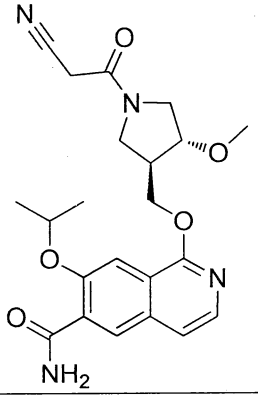
69		P2	142253-56-3	có bán trên thị trường	1, 7, 10, 11	383	Rt = 2,458 phút; phương pháp PF-AB01
70	bất đối xứng 	P2	138108-72-2	có bán trên thị trường	1, 7, 10, 11	397	Rt = 2,577 phút; phương pháp PF-AB01
71		P4	130658-13-8	Tài liệu tham khảo 13	1, 10, 11	423	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8,71 (d, 2 H), 8,27 (s, 0,5 H, chất đồng phân không đối quang 1), 8,25 (s, 0,5 H, chất đồng phân không đối quang 2), 7,75 (br. s., 2 H), 7,44 (s, 0,5 H, chất đồng phân không đối quang 1), 7,32 (s, 0,5 H, chất đồng phân không đối quang 1), 7,18 (m, 1 H), 5,10 - 5,25 (m, 1 H), 4,87 (quin, 0,5 H, chất đồng phân không đối quang 1), 4,77 (quin, 0,5 H, chất đồng phân không đối quang 2), 4,00 (d, 2 H), 3,82 (m, 1 H), 3,65 (m, 1 H), 3,35 (m, 1 H), 3,07 - 3,26 (m, 1 H), 2,80 - 2,97 (m, 1 H), 1,83 - 2,31 (m, 3 H), 1,53 - 1,70 (m, 1 H), 1,33 - 1,44 (m, 6 H)

72		P2	1279569-31-1	Tài liệu tham khảo 14	1, 7, 10	342	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d6) δ 8,21 (s, 1 H), 7,91 (d, 1 H), 7,73 (br. s, 2 H), 7,57 (s, 1 H), 7,47 (d, 1 H), 5,49 (d, 1 H), 4,90 (dt, 1 H), 3,01 - 3,12 (m, 1 H), 2,92 (dd, 1 H), 2,73 - 2,80 (m, 1 H), 2,64 - 2,70 (m, 1 H), 2,53 - 2,59 (m, 1 H), 2,14 - 2,23 (m, 1 H), 2,00 - 2,10 (m, 1 H), 1,77 - 1,86 (m, 1 H), 1,70 - 1,77 (m, 1 H), 1,38 (d, 6 H)
73	bất đối xứng 	P2	161511-85-9	có bán trên thị trường	1, 7, 10, 11	383	Rt = 2,518 phút; phương pháp PF-AB01
74	bất đối xứng 	P2	198835-07-3	Tài liệu tham khảo 15	1, 7, 10, 11	409	Rt = 2,615 phút; phương pháp PF-AB01

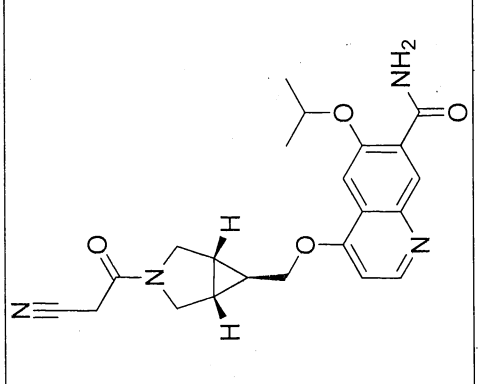
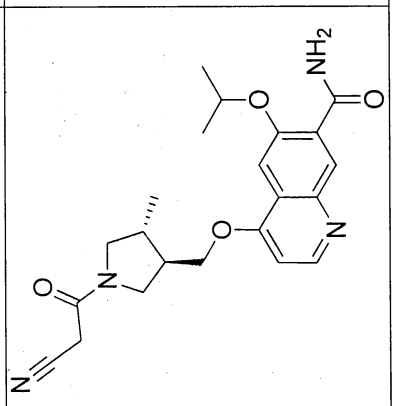
75	 bất đối xứng	P2	135065-76-8	có bán trên thị trường	1, 7, 10, 11	413	Rt = 2,541 phút; phương pháp PF-AB01
76		P2	614730-97-1	có bán trên thị trường	1, 7, 10, 11	429	Rt = 2,726 phút; phương pháp PF-AB01
77		P2	161152-76-7	Tài liệu tham khảo 7	1, 7, 10, 11	409	Rt = 2,68 phút; phương pháp PF-AB01

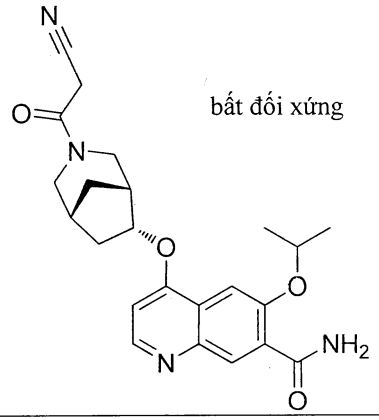
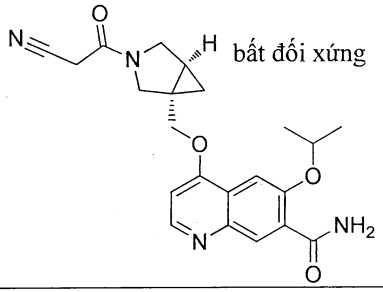
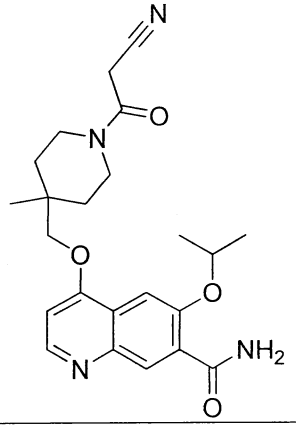
78		P2	135065-71-3	có bán trên thị trường	1, 7, 10, 11	413	Rt = 2,542 phút; phương pháp PF-AB01
79		P2	130658-13-8	Tài liệu tham khảo 13	1, 7, 10, 11	423	Rt = 2,754 phút; phương pháp PF-AB01

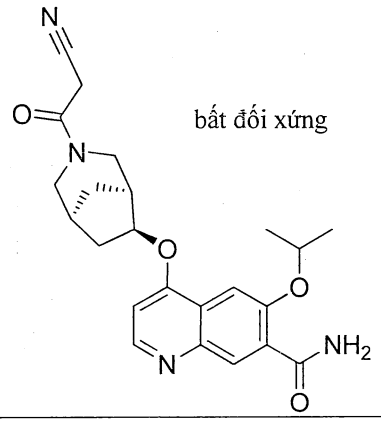
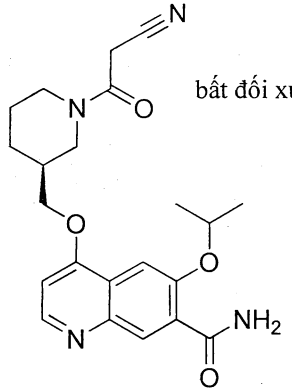
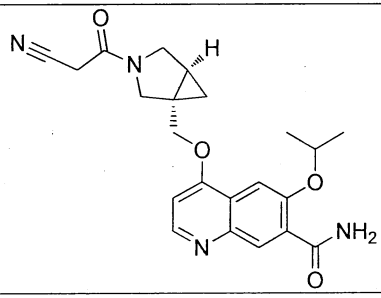
80		P2	144139 2-37-5	Tài liệu tham khảo 16	1, 7, 10, 11	425	Rt = 2,874 phút; phương pháp PF-AB01
81	bất đối xứng	P2	124477 2-37-9	Tài liệu tham khảo 12	1, 7, 10, 11, HPLC bất đối xứng	423	Rt = 2,827 phút; phương pháp PF-AB01

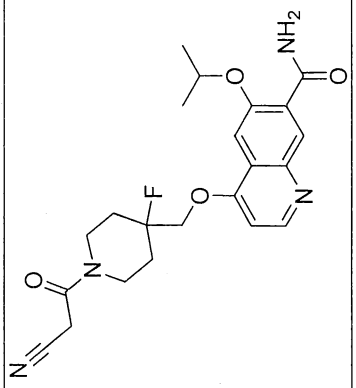
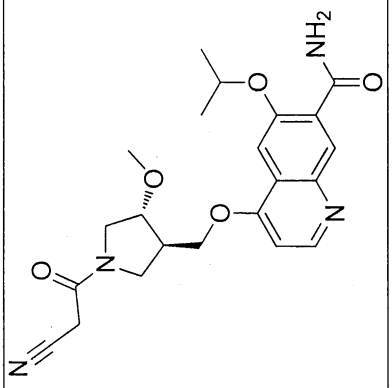
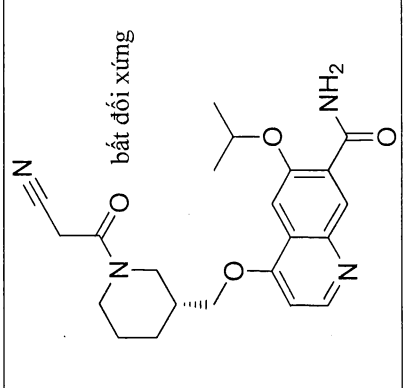
82		P2	1263506-20-2	có bán trên thị trường	1, 7, 10, 11	411	Rt = 2,709 phút; phương pháp PF-AB01
83	bất đối xứng 	P2	215917-99-0	có bán trên thị trường	1, 7, 10, 11	413	Rt = 2,521 phút; phương pháp PF-AB01
84		P2	1428775-91-0	Tài liệu tham khảo 6	1, 7, 10, 11	427	Rt = 2,58 phút; phương pháp PF-AB01

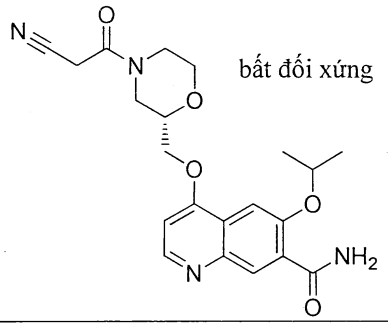
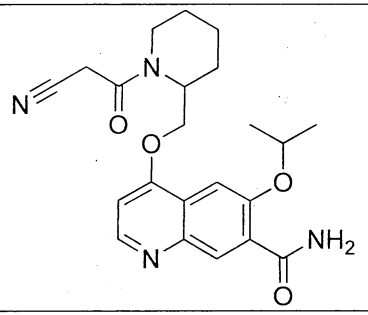
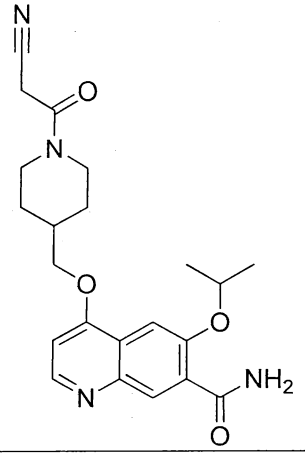
85		P2	1349715-96-3	có bán trên thị trường	1, 7, 10, 11	411	Rt = 2,728 phút; phương pháp PF-AB01
86		P2	2364062-1-6	có bán trên thị trường	1, 7, 10, 11	425	Rt = 2,861 phút; phương pháp PF-AB01

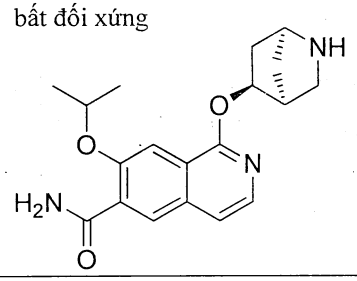
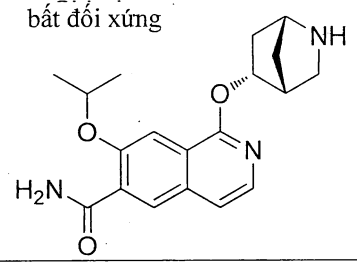
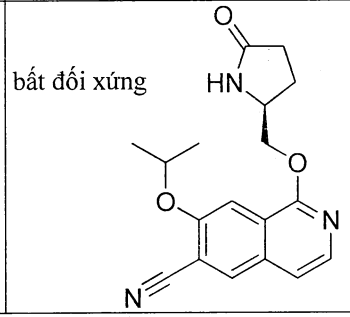
87		P4	419572-18-2	Tài liệu tham khảo 1	1, 10, 11	409	Rt = 2,114 phút; phương pháp PF-AB01
88		P4	1349715-96-3	có bán trên thị trường	1, 10, 11	411	Rt = 2,197 phút; phương pháp PF-AB01

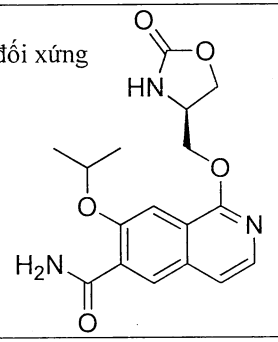
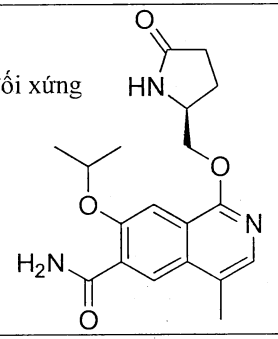
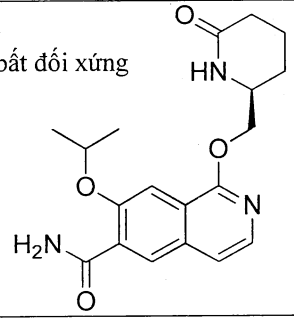
89	 bất đối xứng	P4	1244772-37-9	Tài liệu tham khảo 12	1, 10, 11, HPLC bất đối xứng	423	Rt = 2,235 phút; phương pháp PF-CD05
90	 bất đối xứng	P4	161152-76-7	Tài liệu tham khảo 7	1, 10, 11, HPLC bất đối xứng	409	Rt = 2,149 phút; phương pháp PF-AB01
91		P4	236406-21-6	có bán trên thị trường	1, 10, 11	425	Rt = 2,254 phút; phương pháp PF-AB01

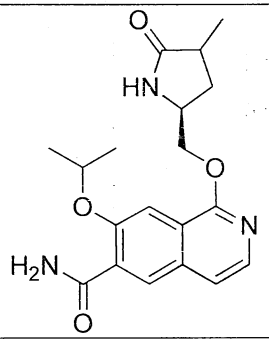
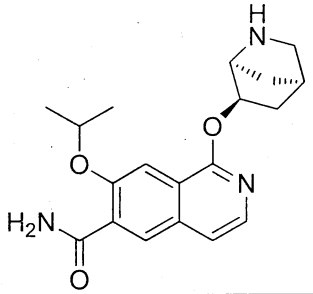
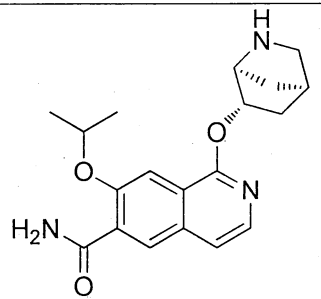
92	 bất đối xứng	P4	1244772-37-9	Tài liệu tham khảo 12	1, 10, 11	423	Rt = 2,21 phút; phương pháp PF-AB01
93	 bất đối xứng	P4	140695-84-7	có bán trên thị trường	1, 10, 11	411	Rt = 2,221 phút; phương pháp PF-AB01
94		P4	161152-76-7	Tài liệu tham khảo 7	1, 10, 11	409	Rt = 2,136 phút; phương pháp PF-AB01

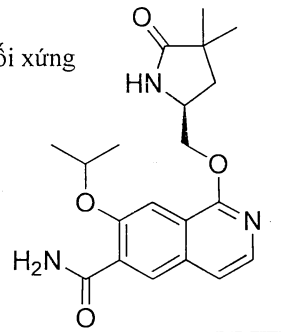
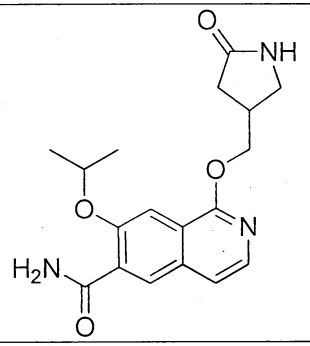
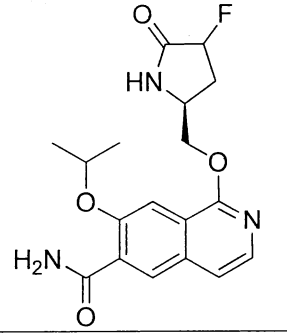
95		P4	614730-97-1	có bán trên thị trường	1, 10, 11	429	Rt = 2,211 phút; phương pháp PF-AB01
96		P4	1428775-91-0	Tài liệu tham khảo 6	1, 10, 11	427	Rt = 2,119 phút; phương pháp PF-AB01
97		P4	1406958-85-8	có bán trên thị trường	1, 10, 11	411	Rt = 2,212 phút; phương pháp PF-AB01

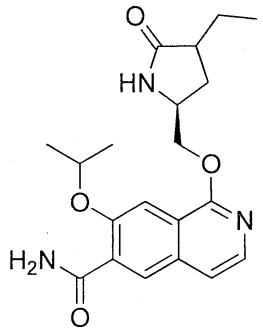
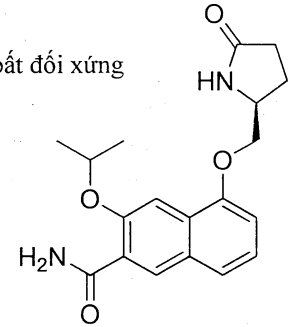
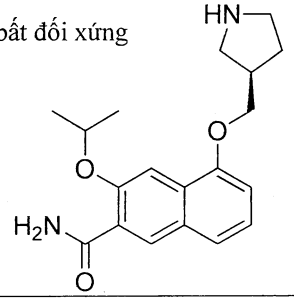
98	 bất đối xứng	P4	135065-76-8	có bán trên thị trường	1, 10, 11	413	Rt = 2,059 phút; phương pháp PF-AB01
99		P4	157634-00-9	có bán trên thị trường	1, 10, 11	411	Rt = 2,163 phút; phương pháp PF-AB01
100		P4	123855-51-6	có bán trên thị trường	1, 10, 11	411	Rt = 2,159 phút; phương pháp PF-AB01

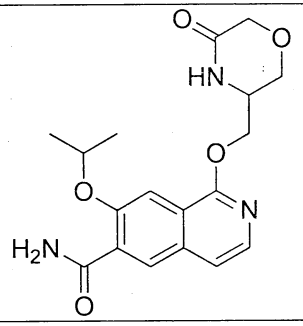
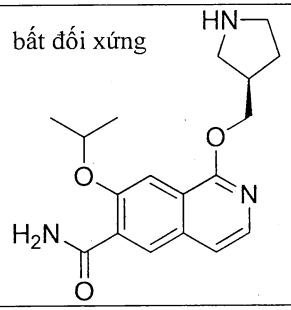
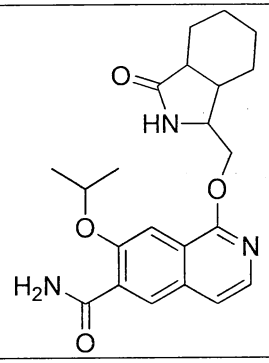
101	bất đối xứng 	P2	198835-07-3	Tài liệu tham khảo 15	1, 7, 10	342	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8,18 (s, 1 H), 7,83 - 7,93 (m, 1 H), 7,72 (br. s., 2 H), 7,60 (s, 1 H), 7,38 (d, 1 H), 5,35 - 5,48 (m, 1 H), 4,86 (dt, 1 H), 3,39 (br. s., 1 H), 3,25 (d, 1 H), 2,82 (br. s., 1 H), 2,68 - 2,80 (m, 1 H), 2,12 - 2,24 (m, 1 H), 1,58 - 1,67 (m, 1 H), 1,50 - 1,58 (m, 1 H), 1,40 (d, 6 H), 1,26 - 1,37 (m, 1 H)
102	bất đối xứng 	P2	198835-07-3	Tài liệu tham khảo 14	1, 7, 10	342	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8,19 (s, 1 H), 7,88 (d, 1 H), 7,73 (br. s., 2 H), 7,62 (s, 1 H), 7,38 (d, 1 H), 5,42 (s, 1 H), 4,77 - 4,93 (m, 1 H), 3,24 (d, 1 H), 2,81 (br. s., 1 H), 2,69 (dd, 1 H), 2,18 (ddd, 1 H), 1,49 - 1,68 (m, 2 H), 1,41 (d, 6 H), 1,29 - 1,39 (m, 1 H)
103	bất đối xứng 	P2	17342-08-4	có bán trên thị trường	1	326	^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,07 (s, 1 H), 7,93 (d, 1 H), 7,54 (s, 1 H), 7,22 (d, 1 H), 6,12 (br. s., 1 H), 4,83 (dt, 1 H), 4,68 (dd, 1 H), 4,43 (dd, 1 H), 4,22 (dd, 1 H), 2,34 - 2,55 (m, 3 H), 1,95 - 2,09 (m, 1 H), 1,49 (dd, 6 H)

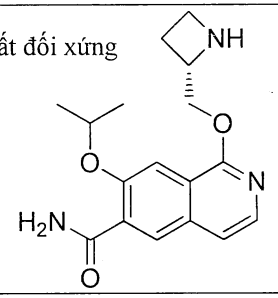
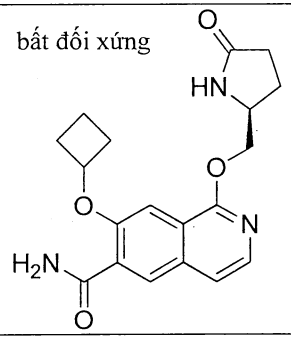
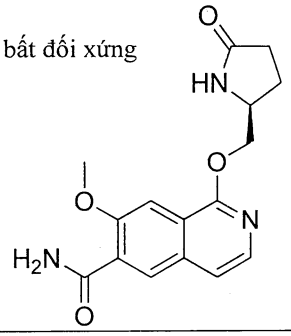
104	bất đối xứng 	P2	132682-23-6	Tài liệu tham khảo 17	1, 7	346	^{1}H NMR (500 MHz, dmso-d_6) δ 8,15 (s, 1 H), 7,95 (br. s, 1 H), 7,84 (d, 1 H), 7,69 (br. s., 1 H), 7,67 (br. s., 1 H), 7,59 (s, 1 H), 7,39 (d, 1 H), 4,84 (quin, 1 H), 4,44 - 4,47 (m, 1 H), 4,43 (d, 1 H), 4,35 (dd, 1 H), 4,28 (dd, 1 H), 4,21 (dq, 1 H), 1,36 (d, 3 H), 1,34 (d, 3 H)
105	bất đối xứng 	P2	17342-08-4	có bán trên thị trường	1, 15, 16, 7	358	^{1}H NMR (500 MHz, dmso-d_6) δ 8,21 (s, 1 H), 8,09 (br. s, 1 H), 7,76 (br. s., 2 H), 7,71 (s, 1 H), 7,67 (s, 1 H), 4,92 (dt, 1 H), 4,42 (dd, 1 H), 4,28 (dd, 1 H), 3,98 - 4,05 (m, 1 H), 2,44 (s, 3 H), 2,15 - 2,35 (m, 3 H), 1,87 - 1,94 (m, 1 H), 1,40 (d, 3 H), 1,38 (d, 3 H)
106	bất đối xứng 	P2	128726-47-6	có bán trên thị trường	1, 7	358	^{1}H NMR (500 MHz, dmso-d_6) δ 8,19 (s, 1 H), 7,88 (dd, 1 H), 7,74 (br. s., 1 H), 7,70 (br. s., 2 H), 7,66 (s, 1 H), 7,41 (d, 1 H), 4,89 (dt, 1 H), 4,40 (d, 2 H), 3,78 - 3,86 (m, 1 H), 2,12 - 2,23 (m, 3 H), 1,91 - 2,00 (m, 1 H), 1,81 - 1,90 (m, 2 H), 1,61 - 1,73 (m, 3 H), 1,40 (d, 3 H), 1,38 (d, 3 H)

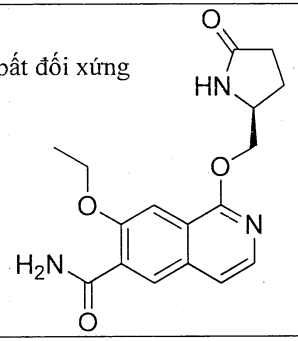
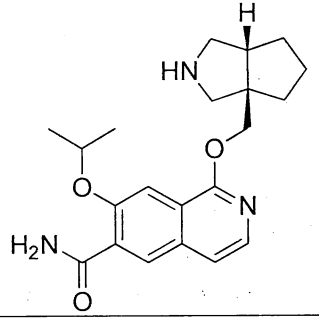
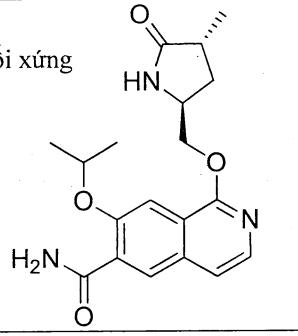
107		P2	L1		1, 7	358	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8,21 (s, 1 H), 7,88 (d, 1 H), 7,74 (br. s, 1 H), 7,71 (br. s, 1 H), 7,69 (s, 1 H), 7,42 (d, 1 H), 4,85 - 5,00 (m, 1 H), 4,50 - 4,61 (m, 1 H), 4,16 - 4,28 (m, 1 H), 3,89 - 4,04 (m, 1 H), 2,30 - 2,48 (m, 3 H), 1,36 - 1,44 (m, 6 H), 1,09 - 1,13 (m, 3 H)
108		P2	207405-59-2	có bán trên thị trường	1, 7, 10, HPLC bất đối xứng	342	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8,18 (s, 1 H), 7,88 (d, 1 H), 7,71 (br. s, 2 H), 7,53 (s, 1 H), 7,39 (d, 1 H), 5,13 - 5,19 (m, 1 H), 4,85 (dt, 1 H), 3,60 (br. s, 1 H), 2,73 - 2,79 (m, 1 H), 2,51 - 2,55 (m, 2 H), 1,99 (ddd, 1 H), 1,73 - 1,79 (m, 1 H), 1,60 - 1,68 (m, 1 H), 1,45 - 1,51 (m, 1 H), 1,38 (dd, 6 H)
109		P2	207405-59-2	có bán trên thị trường	1, 7, 10, HPLC bất đối xứng	342	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8,18 (s, 1 H), 7,88 (d, 1 H), 7,71 (br. s., 2 H), 7,52 (s, 1 H), 7,37 (d, 1 H), 5,07 - 5,11 (m, 1 H), 4,85 (dt, 1 H), 3,45 (br. s, 1 H), 2,66 - 2,73 (m, 1 H), 2,42 - 2,46 (m, 2 H), 1,95 (ddd, 1 H), 1,67 - 1,73 (m, 1 H), 1,57 - 1,64 (m, 1 H), 1,40 - 1,45 (m, 1 H), 1,38 (dd, 6 H)

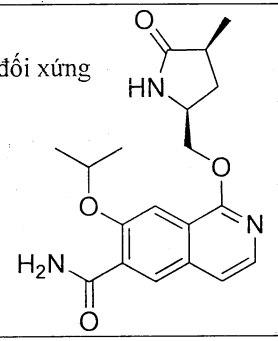
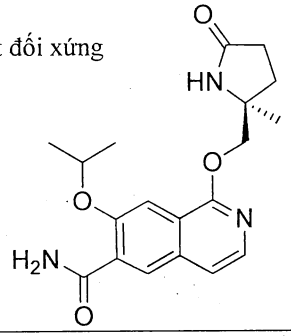
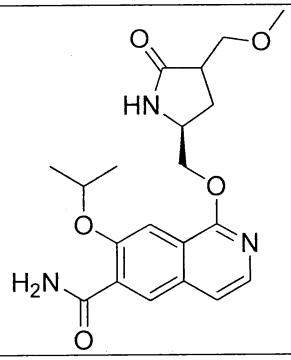
110	bất đối xứng 	P2	156088-46-9	Tài liệu tham khảo 18	1, 7	372	^{1}H NMR (500 MHz, dmso-d_6) δ 8,18 (s, 1 H), 8,13 (s, 1 H), 7,88 (d, 1 H), 7,74 (br. s., 1 H), 7,71 (br. s., 1 H), 7,69 (s, 1 H), 7,41 (d, 1 H), 4,92 (dt, 1 H), 4,57 (dd, 1 H), 4,21 (dd, 1 H), 3,91 - 4,06 (m, 1 H), 2,10 (dd, 1 H), 1,74 (dd, 1 H), 1,39 (t, 6 H), 1,11 (s, 3 H), 1,09 (s, 3 H)
111		P2	64320-89-4	có bán trên thị trường	1, 7	344	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8,19 (s, 1 H), 7,88 (d, 1 H), 7,72 (br. s., 2 H), 7,59 (s, 1 H), 7,55 (s, 1 H), 7,40 (d, 1 H), 4,87 (dt, 1 H), 4,49 (dd, 1 H), 4,41 (dd, 1 H), 3,50 (dd, 1 H), 3,19 (dd, 1 H), 2,88 - 3,01 (m, 1 H), 2,42 (dd, 1 H), 2,13 (dd, 1 H), 1,39 (d, 3 H), 1,38 (d, 3 H)
112		P2	L2		1, 7	362	^{1}H NMR (500 MHz, dmso-d_6) δ 8,74 (br. s, 1 H), 8,19 (s, 1 H), 7,88 (d, 1 H), 7,74 (br. s., 1 H), 7,71 (br. s., 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,43 (d, 1 H), 5,28 (dt, 1 H), 4,91 (dt, 1 H), 4,47 (dd, 1 H), 4,34 (dd, 1 H), 4,08 - 4,19 (m, 1 H), 2,30 - 2,48 (m, 2 H), 1,41 (d, 3 H), 1,38 (d, 3 H)

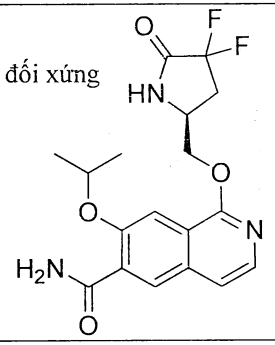
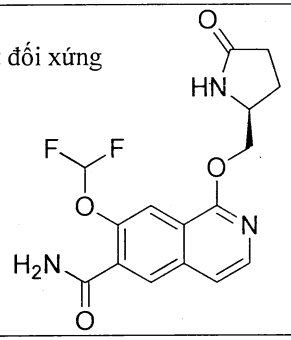
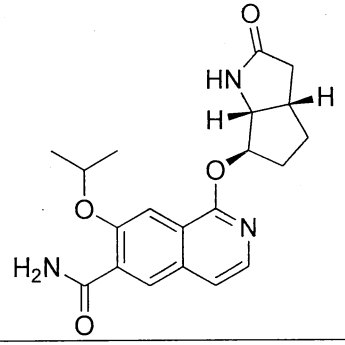
113		P2	L4		1, 7	372	^{1}H NMR (500 MHz, dmso-d_6) δ 8,19 (d, 1 H), 8,16 (s, 1 H, chất đồng phân không đối quang 1), 8,07 (s, 1 H, chất đồng phân không đối quang 2), 7,88 (d, 1 H), 7,74 (br. s., 1 H), 7,71 (br. s., 1 H), 7,68 (s, 1 H, chất đồng phân không đối quang 1), 7,61 (s, 1 H, chất đồng phân không đối quang 2), 7,41 (d, 1 H), 4,90 (dt, 1 H), 4,57 (dd, 1 H, chất đồng phân không đối quang 1), 4,46 (dd, 1 H, chất đồng phân không đối quang 2), 4,32 (dd, 1 H, chất đồng phân không đối quang 1), 4,20 (dd, 1 H, chất đồng phân không đối quang 2), 3,97 (td, 1 H), 1,88 - 2,48 (m, 2 H), 1,66 - 1,80 (m, 1 H), 1,39 (td, 6 H), 1,24 - 1,37 (m, 2 H), 0,92 (td, 3 H)
114	bất đối xứng 	P6	17342-08-4	có bán trên thị trường	5	343	^{1}H NMR (500 MHz, dmso-d_6) δ 8,32 (s, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 7,71 (br. s., 1 H), 7,63 (br. s., 1 H), 7,60 (s, 1 H), 7,51 (d, 1 H), 7,29 (t, 1 H), 6,99 (d, 1 H), 4,91 (quin, 1 H), 4,10 (t, 2 H), 4,04 (dd, 1 H), 2,17 - 2,43 (m, 3 H), 1,97 (br. s., 1 H), 1,41 (d, 3 H), 1,39 (d, 3 H)
115	bất đối xứng 	P6	138108-72-2	có bán trên thị trường	5	329	^{1}H NMR (500 MHz, dmso-d_6) δ 8,33 (s, 1 H), 7,70 (br. s., 1 H), 7,65 (br. s., 1 H), 7,55 (s, 1 H), 7,53 (d, 1 H), 7,31 (t, 1 H), 7,02 (d, 1 H), 4,86 (dt, 1 H), 4,19 - 4,28 (m, 1 H), 4,10 - 4,19 (m, 1 H), 3,21 - 3,54 (m, 4 H), 3,13 (dd, 1 H), 2,90 (dt, 1 H), 2,14 - 2,27 (m, 1 H), 1,80 - 1,93 (m, 1 H), 1,41 (d, 6 H)

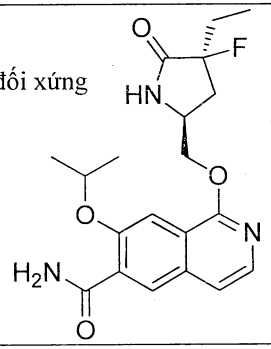
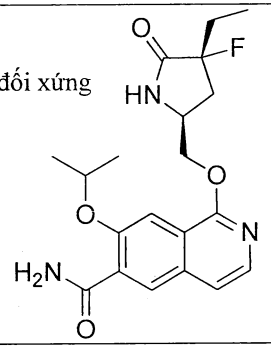
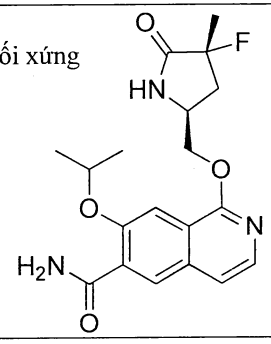
116		P2	1073338-64-3	Tài liệu tham khảo 19	1, 7	360	^{1}H NMR (500 MHz, dmso-d_6) δ 8,44 (d, 1 H), 8,19 (s, 1 H), 7,88 (d, 1 H), 7,74 (br. s., 1 H), 7,70 (br. s., 1 H), 7,67 (s, 1 H), 7,42 (d, 1 H), 4,93 (dt, 1 H), 4,48 - 4,56 (m, 1 H), 4,39 - 4,48 (m, 1 H), 4,04 (s, 2 H), 3,86 - 3,96 (m, 3 H), 1,38 (t, 6 H)
117	bất đối xứng 	P2	138108-72-2	có bán trên thị trường	1, 7, 10	330	^{1}H NMR (500 MHz, dmso-d_6) δ 8,20 (s, 1 H), 7,89 (d, 1 H), 7,73 (br. s., 1 H), 7,71 (br. s., 1 H), 7,56 (s, 1 H), 7,42 (d, 1 H), 4,87 (quin, 1 H), 4,48 - 4,57 (m, 1 H), 4,39 - 4,48 (m, 1 H), 3,35 - 3,52 (m, 2 H), 3,31 (br. s., 1 H), 3,19 - 3,27 (m, 1 H), 3,07 - 3,17 (m, 1 H), 2,89 (dt, 1 H), 2,11 - 2,23 (m, 1 H), 1,78 - 1,90 (m, 1 H), 1,39 (d, 6 H)
118		P2	L101	Tài liệu tham khảo 20	1, 7	398	^{1}H NMR (500 MHz, dmso-d_6) δ 8,20 (s, 1 H), 8,03 (br. s, 1 H), 7,90 (d, 1 H), 7,74 (br. s., 1 H), 7,71 (br. s., 1 H), 7,69 (s, 1 H), 7,42 (d, 1 H), 4,93 (dt, 1 H), 4,60 (dd, 1 H), 4,40 (dd, 1 H), 3,92 - 4,06 (m, 1 H), 1,98 (d, 1 H), 1,62 (br. s., 2 H), 1,51 (d, 1 H), 1,40 (t, 6 H), 1,22 (d, 2 H), 1,10 (d, 2 H), 1,01 (br. s., 2 H)

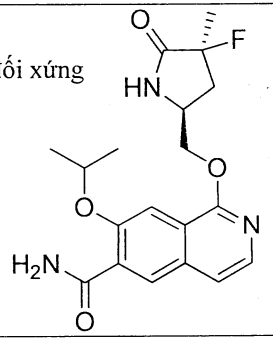
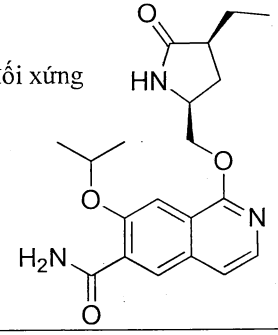
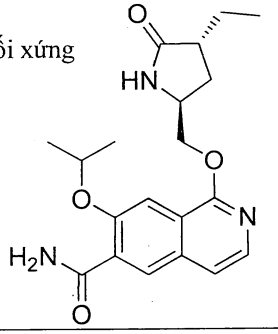
119	bất đối xứng 	P2	161511-85-9	có bán trên thị trường	1, 7, 10	316	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8,93 (br. s, 1 H), 8,22 (s, 1 H), 7,93 (d, 1 H), 7,70 (br. s, 2 H), 7,65 (s, 1 H), 7,48 (d, 1 H), 4,80 – 4,92 (m, 2 H), 4,68 – 4,79 (m, 2 H), 4,13 – 3,57 (m, 1 H), 3,82 – 3,95 (m, 1 H), 1,36 – 1,45 (m, 6 H), 1,23 – 1,30 (m, 2 H)
120	bất đối xứng 	P13	17342-08-4	có bán trên thị trường	1, 7	356	^{1}H NMR (500 MHz, dmso-d_6) δ 8,16 (s, 1 H), 8,03 (s, 1 H), 7,88 (d, 1 H), 7,77 (br. s., 1 H), 7,70 (br. s., 1 H), 7,38 - 7,45 (m, 2 H), 4,93 (quin, 1 H), 4,42 (dd, 1 H), 4,37 (dd, 1 H), 3,97 - 4,07 (m, 1 H), 2,08 - 2,38 (m, 6 H), 1,90 - 1,98 (m, 2 H), 1,85 (q, 1 H), 1,67 - 1,80 (m, 1 H)
121	bất đối xứng 	P1	17342-08-4	có bn trên thị trường	1, 7	316	^{1}H NMR (500 MHz, dmso-d_6) δ 8,16 (s, 1 H), 8,13 (br. s, 1 H), 7,89 (d, 1 H), 7,84 (br. s., 1 H), 7,69 (br. s., 1 H), 7,63 (s, 1 H), 7,42 (d, 1 H), 4,49 (dd, 1 H), 4,29 (dd, 1 H), 4,01 - 4,08 (m, 1 H), 3,99 (s, 3 H), 2,14 - 2,37 (m, 3 H), 1,84 - 1,96 (m, 1 H)

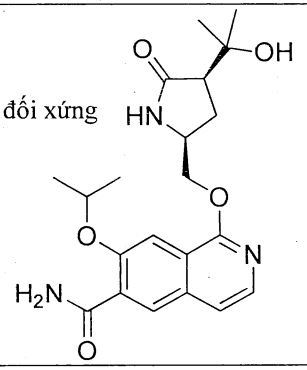
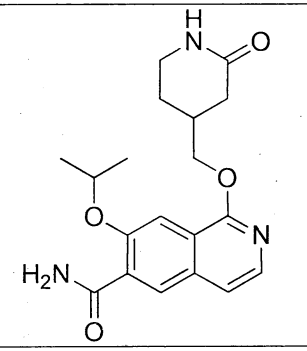
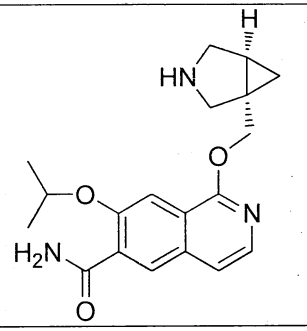
122	bất đối xứng 	P7	17342-08-4	có bán trên thị trường	1, 7	330	^{1}H NMR (500 MHz, dmso-d_6) δ 8,17 (s, 1 H), 8,12 (s, 1 H), 7,88 (d, 1 H), 7,79 (br. s., 1 H), 7,70 (br. s., 1 H), 7,62 (s, 1 H), 7,41 (d, 1 H), 4,48 (dd, 1 H), 4,26 - 4,35 (m, 2 H), 4,18 - 4,25 (m, 1 H), 4,03 (br. s., 1 H), 2,12 - 2,38 (m, 3 H), 1,84 - 1,94 (m, 1 H), 1,44 (t, 3 H)
123		P2	144595 1-44-9	Tài liệu tham khảo 21	1, 7, 10	370	^{1}H NMR (500 MHz, dmso-d_6) δ 8,21 (s, 1 H), 7,88 (d, 1 H), 7,73 (br. s., 2 H), 7,52 (s, 1 H), 7,43 (d, 1 H), 4,84 (dt, 1 H), 4,38 - 4,50 (m, 2 H), 3,34 - 3,49 (m, 2 H), 3,18 (d, 1 H), 3,02 (dd, 1 H), 2,62 - 2,72 (m, 1 H), 1,75 - 1,95 (m, 4 H), 1,66 - 1,75 (m, 1 H), 1,55 - 1,64 (m, 1 H), 1,40 (d, 6 H)
124	bất đối xứng 	P2	L1		1, 7, HPLC bất đối xứng	358	^{1}H NMR (500 MHz, dmso-d_6) δ 8,19 (s, 1 H), 8,07 (br. s, 1 H), 7,88 (d, 1 H), 7,73 (br. s., 1 H), 7,71 (br. s., 1 H), 7,61 (s, 1 H), 7,41 (d, 1 H), 4,89 (quin, 1 H), 4,45 (dd, 1 H), 4,33 (dd, 1 H), 3,91 - 4,00 (m, 1 H), 2,54 - 2,59 (m, 1 H), 2,15 - 2,27 (m, 1 H), 1,88 (dt, 1 H), 1,39 (t, 6 H), 1,09 (d, 3 H)

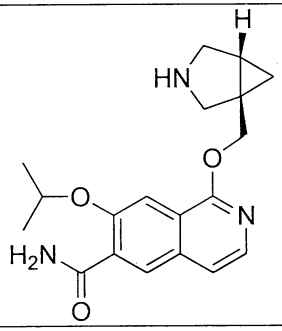
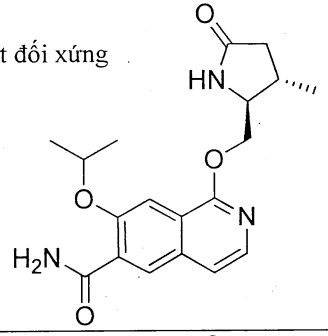
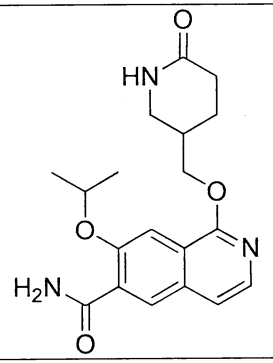
125	bất đối xứng 	P2	L1		1, 7, HPLC bất đối xứng	358	^{1}H NMR (500 MHz, dmso-d_6) δ 8,16 (s, 1 H), 8,12 (br. s, 1 H), 7,85 (d, 1 H), 7,71 (br. s., 1 H), 7,68 (br. s., 1 H), 7,65 (s, 1 H), 7,38 (d, 1 H), 4,88 (quin, 1 H), 4,53 (dd, 1 H), 4,18 (dd, 1 H), 3,88 - 3,99 (m, 1 H), 2,32 - 2,49 (m, 2 H), 1,39 - 1,49 (m, 1 H), 1,31 - 1,39 (m, 6 H), 1,08 (d, 3 H)
126	bất đối xứng 	P2	L102	Tài liệu tham khảo 22	1, 7	358	^{1}H NMR (500 MHz, dmso-d_6) δ 8,21 (s, 1 H), 7,55 - 8,12 (m, 5 H), 7,42 (d, 1 H), 4,91 (dt, 1 H), 4,24 - 4,42 (m, 2 H), 2,35 - 2,47 (m, 1 H), 2,23 - 2,35 (m, 1 H), 2,10 - 2,23 (m, 1 H), 1,83 - 1,97 (m, 1 H)
127		P2	L5		1, 7	388	Xem, Tài liệu tham khảo 36.

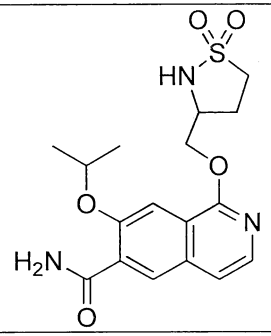
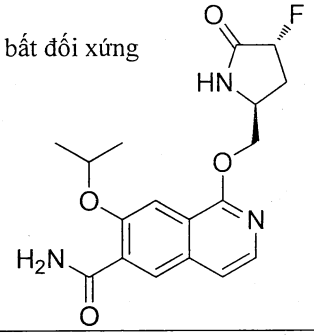
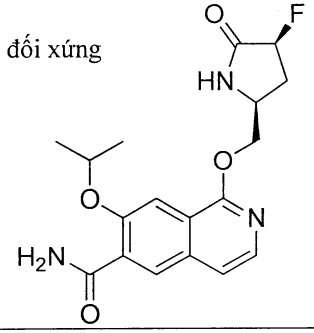
128	bất đối xứng 	P2	L6		1, 7	380	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 9,28 (br. s., 1 H), 8,19 (s, 1 H), 7,89 (d, 1 H), 7,72 (br. s., 1 H), 7,70 (br. s., 1 H), 7,62 (s, 1 H), 7,44 (d, 1 H), 4,83 (dt, 1 H), 4,57 (dd, 1 H), 4,35 (dd, 1 H), 4,15 - 4,26 (m, 1 H), 2,76 - 2,96 (m, 1 H), 2,54 - 2,71 (m, 1 H), 1,39 (t, 6 H)
129	bất đối xứng 	P18	17342-08-4	có bán trên thị trường	1, 7	352	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8,10 (s, 1 H), 8,07 (br. s, 1 H), 8,04 (d, 1 H), 7,96 (s, 2 H), 7,75 (br. s., 1 H), 7,50 (d, 1 H), 7,31 (t, 1 H), 4,52 (dd, 1 H), 4,30 (dd, 1 H), 4,00 - 4,08 (m, 1 H), 2,14 - 2,34 (m, 3 H), 1,85 - 1,96 (m, 1 H)
130		P2	1192180-58-7	Tài liệu tham khảo 23	1, 7, 17	370	^{1}H NMR (500 MHz, dmso-d_6) δ 8,19 (s, 1 H), 7,81 - 7,98 (m, 2 H), 7,72 (d, 2 H), 7,41 (d, 1 H), 5,34 (br. s., 1 H), 4,85 (dt, 1 H), 4,05 (d, 1 H), 2,95 - 3,09 (m, 1 H), 2,43 - 2,53 (m, 1 H), 2,01 - 2,25 (m, 2 H), 1,82 - 2,03 (m, 2 H), 1,49 - 1,68 (m, 1 H), 1,39 (d, 6 H)

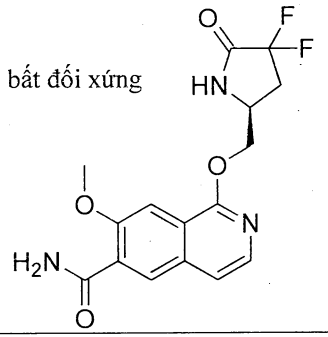
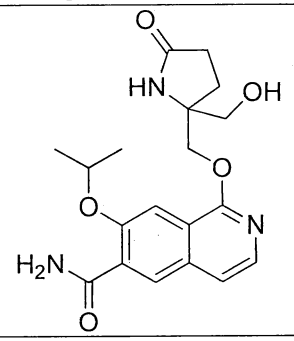
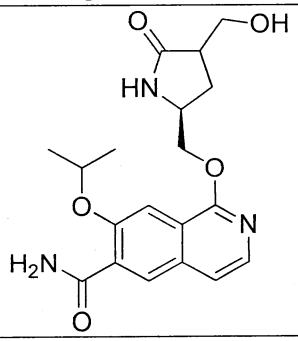
131	bất đối xứng 	P2	L7		1, 7	390	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d$_6$) δ 8,77 (s, 1 H), 8,19 (s, 1 H), 7,88 (d, 1 H), 7,64 - 7,79 (m, 3 H), 4,89 (dt, 1 H), 4,58 (dd, 1 H), 4,26 (dd, 1 H), 3,93 - 4,05 (m, 1 H), 2,10 - 2,26 (m, 1 H), 1,82 - 1,99 (m, 1 H), 1,61 - 1,80 (m, 1 H), 1,32 - 1,44 (m, 6 H), 0,89 - 1,01 (m, 3 H)
132	bất đối xứng 	P2	L8		1, 7	390	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d$_6$) δ 8,87 (s, 1 H), 8,19 (s, 1 H), 7,89 (d, 1 H), 7,72 (d, 2 H), 7,66 (s, 1 H), 7,43 (d, 1 H), 4,81 - 5,02 (m, 1 H), 4,59 (dd, 1 H), 4,26 (dd, 1 H), 4,10 - 4,21 (m, 1 H), 2,31 - 2,54 (m, 1 H), 2,05 - 2,27 (m, 1 H), 1,86 - 2,03 (m, 1 H), 1,58 - 1,83 (m, 1 H), 1,24 - 1,44 (m, 6 H), 0,96 (s, 3 H)
133	bất đối xứng 	P2	L9		1, 7	376	^{1}H NMR (500 MHz, dmso-d$_6$) δ 8,85 (s, 1 H), 8,20 (s, 1 H), 7,58 - 7,81 (m, 3 H), 7,43 (d, 1 H), 4,92 (quin, 1 H), 4,57 (dd, 1 H), 4,29 (dd, 1 H), 4,15 (dd, 1 H), 2,38 - 2,68 (m, 1 H), 1,96 - 2,28 (m, 1 H), 1,54 (s, 3 H), 1,39 (d, 6 H)

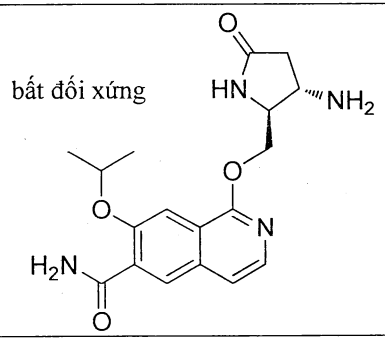
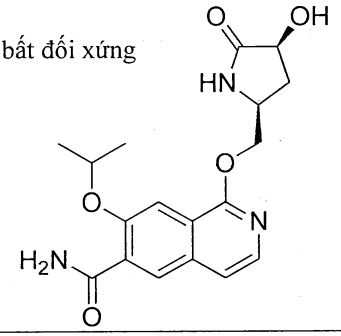
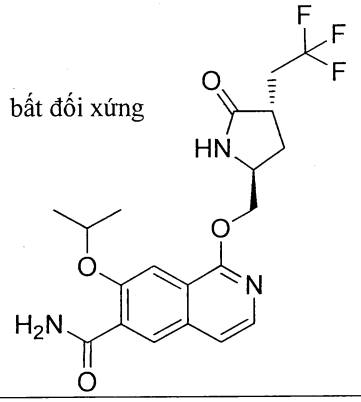
134	bất đối xứng 	P2	L10		1, 7	376	^{1}H NMR (500 MHz, dmso-d_6) δ 8,75 (s, 1 H), 8,20 (s, 1 H), 7,61 - 7,82 (m, 3 H), 7,43 (d, 1 H), 4,90 (dt, 1 H), 4,57 (dd, 1 H), 4,28 (dd, 1 H), 3,95 - 4,09 (m, 1 H), 2,47 – 2,55 (m, 1 H), 2,19 - 2,37 (m, 1 H), 1,44 - 1,56 (m, 3 H), 1,39 (t, 6 H)
135	bất đối xứng 	P2	L4		1, 7, HPLC bất đối xứng	372	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8,19 (s, 1 H), 8,08 (s, 1 H), 7,88 (d, 1 H), 7,72 (d, 2 H), 7,61 (s, 1 H), 7,42 (d, 1 H), 4,80 - 5,00 (m, 1 H), 4,46 (dd, 1 H), 4,32 (dd, 1 H), 3,82 - 4,03 (m, 1 H), 2,33 - 2,56 (m, 2 H), 1,96 - 2,21 (m, 1 H), 1,94 (d, 1 H), 1,19 - 1,35 (m, 1 H), 1,38 – 1,41 (m, 3 H), 1,51 - 1,82 (m, 1 H), 1,38 – 1,41 (m, 6 H), 0,91 (t, 3 H)
136	bất đối xứng 	P2	L4		1, 7, HPLC bất đối xứng	372	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8,12 - 8,28 (m, 2 H), 7,89 (d, 1 H), 7,63 - 7,80 (m, 3 H), 7,42 (d, 1 H), 4,91 (dt, 1 H), 4,58 (dd, 1 H), 4,20 (dd, 1 H), 3,98 (dd, 1 H), 2,26 - 2,46 (m, 2 H), 1,75 (ddd, 1 H), 1,47 - 1,60 (m, 1 H), 1,19 - 1,35 (m, 1 H), 1,38 – 1,41 (m, 6 H), 0,87 - 0,99 (m, 3 H)

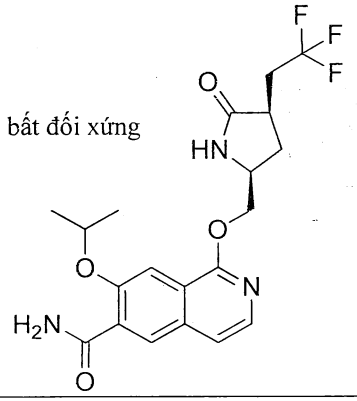
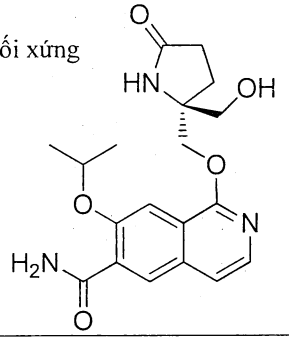
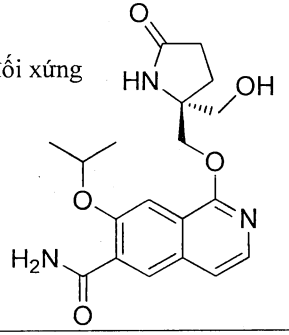
137	bất đối xứng 	P2	L11		1, 7	402	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d$_6$) δ 8,24 (s, 1 H), 8,20 (s, 1 H), 7,89 (d, 1 H), 7,73 (d, 2 H), 7,61 (s, 1 H), 7,42 (d, 1 H), 4,84 - 4,97 (m, 1 H), 4,41 - 4,54 (m, 1 H), 4,32 (dd, 1 H), 3,90 - 4,01 (m, 1 H), 2,18 - 2,30 (m, 1 H), 1,92 - 2,10 (m, 1 H), 1,32 - 1,48 (m, 6 H), 1,23 (s, 3 H), 1,13 (s, 3 H)
138		P2	53611-47-5	có bán trên thị trường	1, 7	358	^{1}H NMR (500 MHz, dmso-d$_6$) δ 8,20 (s, 1 H), 7,73 (d, 2 H), 7,52 (br. s., 1 H), 7,41 (d, 1 H), 4,87 (dt, 1 H), 4,40 (d, 2 H), 3,14 - 3,30 (m, 2 H), 2,34 - 2,48 (m, 2 H), 2,07 - 2,20 (m, 1 H), 1,92 - 2,03 (m, 1 H), 1,51 - 1,65 (m, 1 H), 1,31 - 1,45 (m, 6 H)
139		P2	161152-76-7	Tài liệu tham khảo 7	1, 7, 10	342	^{1}H NMR (500 MHz, dmso-d$_6$) δ 8,20 (s, 1 H), 7,88 (d, 1 H), 7,74 (d, 2 H), 7,58 (s, 1 H), 7,42 (d, 1 H), 4,79 - 4,95 (m, 1 H), 4,52 - 4,76 (m, 2 H), 3,56 (br. s., 1 H), 3,20 - 3,38 (m, 2 H), 2,51 (s, 1 H), 1,75 - 1,94 (m, 1 H), 1,40 (d, 6 H), 1,04 (dd, 1 H), 0,86 (t, 1 H)

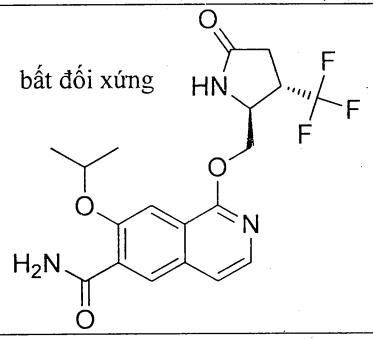
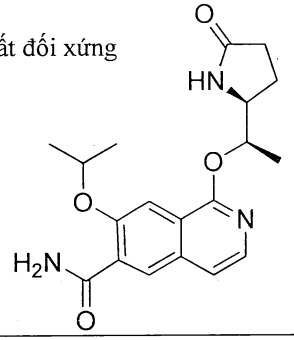
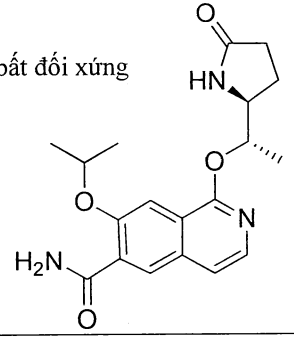
140		P2	161152-76-7	Tài liệu tham khảo 7	1, 7, 10	342	^{1}H NMR (500 MHz, dmso-d_6) δ 8,20 (s, 1 H), 7,88 (d, 1 H), 7,74 (d, 2 H), 7,58 (s, 1 H), 7,42 (d, 1 H), 4,79 - 4,92 (m, 1 H), 4,55 - 4,74 (m, 2 H), 3,56 (br. s., 2 H), 3,23 - 3,36 (m, 2 H), 2,48 - 2,53 (m, 1 H), 1,79 - 1,91 (m, 1 H), 1,40 (d, 6 H), 1,03 (dd, 1 H), 0,86 (t, 1 H)
141	bất đối xứng 	P2	L35		1, 7	358	^{1}H NMR (500 MHz, dmso-d_6) δ 8,20 (s, 1 H), 8,07 (s, 1 H), 7,90 (s, 1 H), 7,73 (d, 2 H), 7,65 (s, 1 H), 7,42 (d, 1 H), 4,91 (dt, 1 H), 4,50 (dd, 1 H), 4,36 (dd, 1 H), 3,53 - 3,66 (m, 1 H), 2,47 - 2,52 (m, 1 H), 2,26 - 2,37 (m, 1 H), 1,88 (dd, 1 H), 1,31 - 1,48 (m, 6 H), 1,17 (s, 3 H)
142		P2	146059-77-0	có bán trên thị trường	1, 7	358	^{1}H NMR (500 MHz, dmso-d_6) δ 8,20 (s, 1 H), 7,90 (d, 1 H), 7,72 (d, 2 H), 7,57 (s, 1 H), 7,48 (br. s., 1 H), 7,41 (d, 1 H), 4,87 (dt, 1 H), 4,45 - 4,55 (m, 1 H), 4,40 (dd, 1 H), 3,11 (t, 1 H), 2,51 (d, 1 H), 2,37 (br. s., 1 H), 2,25 (dd, 2 H), 1,84 - 2,04 (m, 1 H), 1,57 - 1,73 (m, 1 H), 1,40 (d, 6 H)

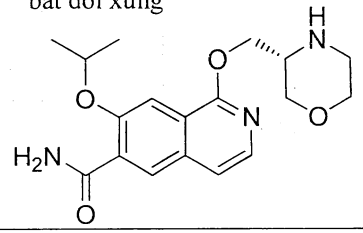
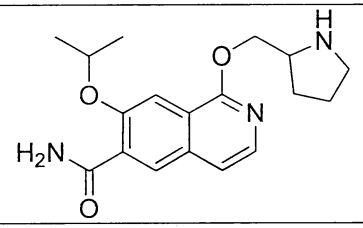
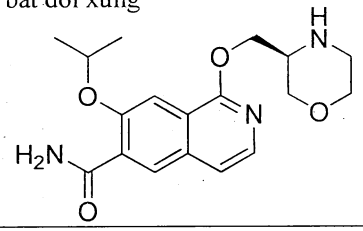
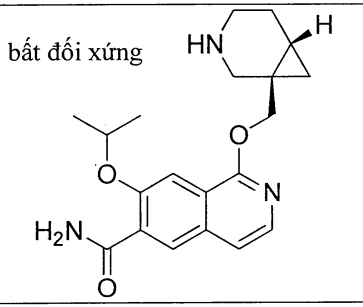
143		P2	67838-56-6	Tài liệu tham khảo 24	1, 7	380	^{1}H NMR (500 MHz, dmso-d_6) δ 8,21 (s, 1 H), 7,89 (d, 1 H), 7,74 (br. s., 1 H), 7,73 (s, 1 H), 7,71 (br. s., 1 H), 7,34 - 7,50 (m, 2 H), 4,92 (dt, 1 H), 4,46 (dd, 1 H), 4,39 (dd, 1 H), 4,00 - 4,09 (m, 1 H), 3,28 (ddd, 1 H), 3,10 (dt, 1 H), 2,50 - 2,59 (m, 1 H), 2,17 - 2,27 (m, 1 H), 1,40 (t, 6 H)
144	bất đối xứng 	P2	L2	1, 7, HPLC bất đối xứng	1, 7	362	^{1}H NMR (500 MHz, dmso-d_6) δ 8,74 (s, 1 H), 8,21 (s, 1 H), 7,89 (d, 1 H), 7,73 (d, 2 H), 7,59 (s, 1 H), 7,44 (d, 1 H), 5,15 - 5,43 (m, 1 H), 4,92 (dt, 1 H), 4,49 (dd, 1 H), 4,35 (dd, 1 H), 4,15 (d, 1 H), 2,48 – 2,64 (m, 1 H), 2,23 - 2,46 (m, 1 H), 1,30 - 1,58 (m, 6 H)
145	bất đối xứng 	P2	L2	1, 7, HPLC bất đối xứng	1, 7	362	^{1}H NMR (500 MHz, dmso-d_6) δ 8,71 (s, 1 H), 8,20 (s, 1 H), 7,89 (d, 1 H), 7,74 (br. s., 3 H), 7,43 (d, 1 H), 5,01 - 5,27 (m, 1 H), 4,88 (dt, 1 H), 4,59 (dd, 1 H), 4,29 (dd, 1 H), 4,04 (br. s., 1 H), 2,62 - 2,84 (m, 1 H), 1,97 - 2,21 (m, 1 H), 1,39 (t, 6 H)

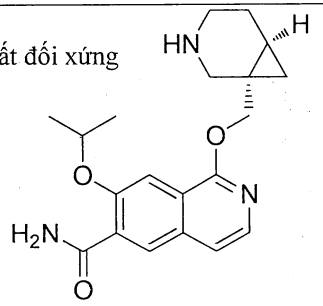
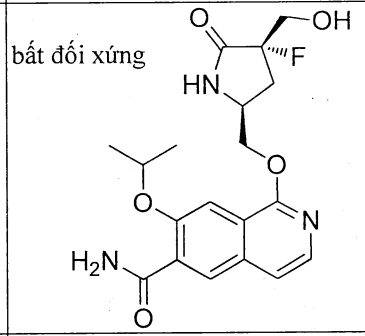
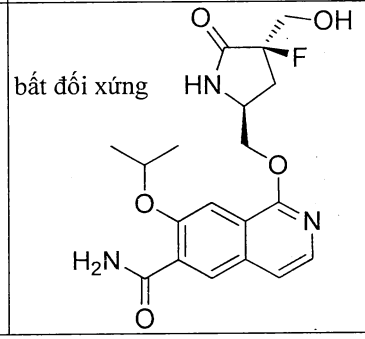
146	bất đối xứng 	P1	L6	Tài liệu tham khảo 25	2, 7	352	^{1}H NMR (500 MHz, dmso-d_6) δ 9,29 (br. s., 1 H), 8,12 (s, 1 H), 7,85 (d, 1 H), 7,82 (br. s., 1 H), 7,60 - 7,71 (m, 1 H), 7,56 (s, 1 H), 7,39 (d, 1 H), 4,55 (dd, 1 H), 4,29 (dd, 1 H), 4,10 - 4,22 (m, 1 H), 3,91 (s, 3 H), 2,75 - 2,95 (m, 1 H), 2,51 - 2,66 (m, 1 H)
147		P2	89531-65-7	Tài liệu tham khảo 26	1, 7	374	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8,19 (s, 1 H), 7,97 (s, 1 H), 7,88 (d, 1 H), 7,72 (d, 2 H), 7,64 (s, 1 H), 7,41 (d, 1 H), 5,03 (t, 1 H), 4,91 (dt, 1 H), 4,38 - 4,49 (m, 1 H), 4,28 - 4,38 (m, 1 H), 3,54 - 3,66 (m, 1 H), 3,43 - 3,53 (m, 1 H), 2,21 - 2,38 (m, 2 H), 1,85 - 2,12 (m, 2 H), 1,33 - 1,50 (m, 6 H)
148		P2	L12		2, 7, 9	374	^{1}H NMR (500 MHz, dmso-d_6) δ 8,18 (s, 1 H), 8,10 (br. s, 1 H), 7,87 (d, 1 H), 7,75 (br. s., 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,61 (br. s, 1 H), 7,40 (d, 1 H), 4,90 - 4,98 (m, 1 H), 4,43 - 4,48 (m, 2 H), 4,29 - 4,36 (m, 1 H), 4,23 (dd, 1 H), 3,96 - 4,02 (m, 1 H), 2,52 - 2,63 (m, 1 H), 2,15 - 2,29 (m, 1 H), 1,95 - 2,08 (m, 1 H), 1,39 (t, 6 H)

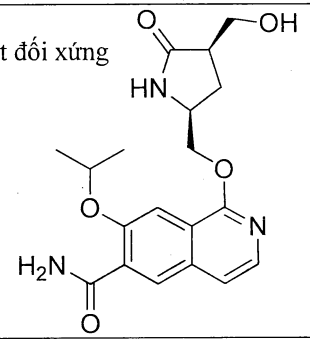
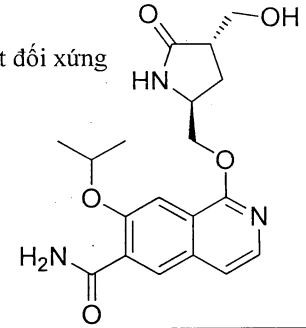
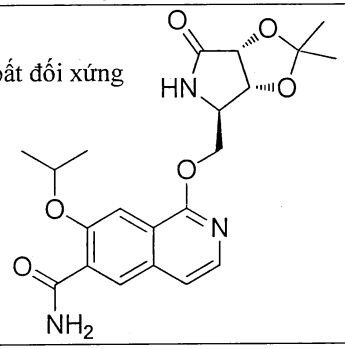
149	bất đối xứng 	P2	203982-57-4	Tài liệu tham khảo 27	2, 7, 9	359	^{1}H NMR (500 MHz, dmso-d_6) δ 8,20 (s, 1 H), 8,05 (s, 1 H), 7,89 (d, 1 H), 7,74 (br. s., 1 H), 7,72 (br. s., 1 H), 7,65 (s, 1 H), 7,42 (d, 1 H), 4,92 (dt, 1 H), 4,58 (dd, 1 H), 4,32 (dd, 1 H), 3,58 - 3,65 (m, 1 H), 3,44 - 3,50 (m, 1 H), 1,97 (dd, 1 H), 1,36 - 1,44 (m, 7 H)
150	bất đối xứng 	P2	L13		1, 7	360	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8,28 (s, 1 H), 8,12 - 8,24 (m, 1 H), 7,88 (d, 1 H), 7,64 - 7,82 (m, 3 H), 7,41 (d, 1 H), 5,55 (d, 1 H), 4,95 (quin, 1 H), 4,56 (dd, 1 H), 4,22 (dd, 1 H), 4,13 (td, 1 H), 3,90 (qd, 1 H), 2,52 - 2,57 (m, 1 H), 1,67 (dt, 1 H), 1,29 - 1,47 (m, 6 H)
151	bất đối xứng 	P2	L15		2, 7, HPLC	426	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8,30 (s, 1 H), 8,11 (s, 1 H), 7,80 – 7,82 (d, 2 H), 7,47 (s, 1 H), 7,34 – 7,36 (d, 1 H), 4,74 - 4,77 (m, 1 H), 4,39 - 4,40 (m, 1 H), 4,32 - 4,34 (m, 1 H), 3,93 - 3,98 (m, 1 H), 2,59 - 2,75 (m, 3 H), 2,18 - 2,31 (m, 3 H), 1,29 - 1,33 (m, 6 H).

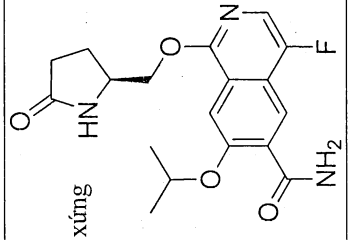
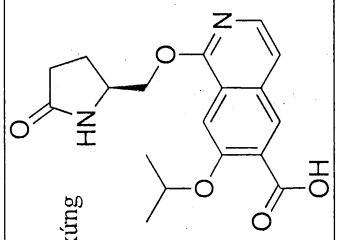
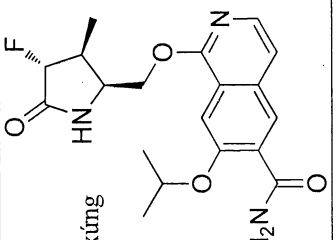
152	bất đối xứng 	P2	L16		2, 7, HPLC	426	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8,44 (s, 1 H), 8,11 (s, 1 H), 7,80 - 7,81 (d, 1 H), 7,61 - 7,66 (m, 3 H), 7,33 - 7,35 (d, 1 H), 4,83 - 4,86 (m, 1 H), 4,49 - 4,52 (m, 1 H), 4,14 - 4,18 (m, 1 H), 3,96 (s, 1 H), 2,59 - 2,66 (m, 3 H), 2,25 - 2,28 (m, 1 H), 1,61 - 1,64 (m, 1 H), 1,29 - 1,33 (m, 6 H).
153	bất đối xứng 	P2	89531-65-7	Tài liệu tham khảo 26	1, 7, HPLC	374	^{1}H NMR (500 MHz, dmso-d_6) δ 8,19 (s, 1 H), 7,97 (s, 1 H), 7,88 (d, 1 H), 7,68 - 7,79 (m, 2 H), 7,63 (s, 1 H), 7,41 (d, 1 H), 5,11 (t, 1 H), 4,91 (dt, 1 H), 4,40 - 4,49 (m, 1 H), 4,30 - 4,39 (m, 1 H), 3,49 - 3,62 (m, 2 H), 2,23 - 2,39 (m, 2 H), 2,01 - 2,13 (m, 1 H), 1,90 - 2,01 (m, 1 H), 1,33 - 1,44 (m, 6 H)
154	bất đối xứng 	P2	89531-65-7	Tài liệu tham khảo 26	1, 7, HPLC	374	^{1}H NMR (500 MHz, dmso-d_6) δ 8,19 (s, 1 H), 7,97 (s, 1 H), 7,88 (d, 1 H), 7,70 - 7,80 (m, 2 H), 7,41 (d, 1 H), 5,11 (t, 1 H), 4,91 (dt, 1 H), 4,40 - 4,47 (m, 1 H), 4,32 - 4,40 (m, 1 H), 3,49 - 3,63 (m, 2 H), 2,24 - 2,41 (m, 2 H), 2,02 - 2,13 (m, 1 H), 1,90 - 2,02 (m, 1 H), 1,32 - 1,44 (m, 6 H)

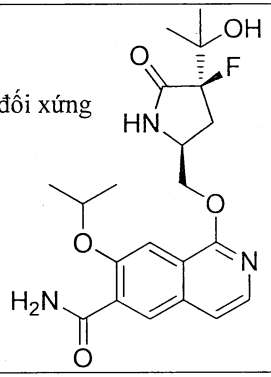
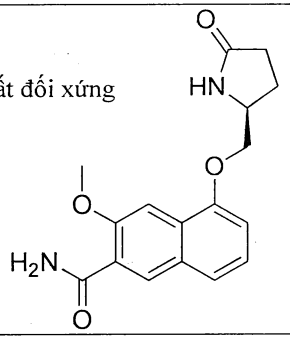
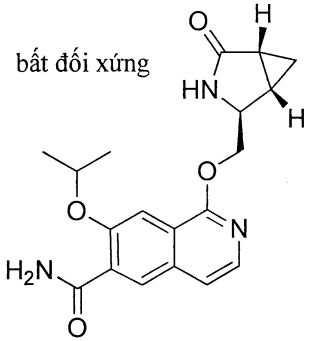
155	bất đối xứng 	P2	L104		1, 7, HPLC	412	^{1}H NMR (500 MHz, dmso-d_6) δ 8,40 (s, 1 H), 8,21 (s, 1 H), 7,90 (d, 1 H), 7,73 (d, 2 H), 7,61 (s, 1 H), 7,45 (d, 1 H), 4,87 (dt, 1 H), 4,48 (dd, 2 H), 4,07 - 4,20 (m, 2 H), 2,79 (dd, 1 H), 2,34 (dd, 1 H), 1,42 (d, 6 H)
156	bất đối xứng 	P2	1315057-77-2	Tài liệu tham khảo 28	1, 7, HPLC	358	^{1}H NMR (500 MHz, dmso-d_6) δ 8,08 - 8,24 (m, 2 H), 7,88 (d, 1 H), 7,64 - 7,78 (m, 2 H), 7,55 (s, 1 H), 7,39 (d, 1 H), 5,29 (dd, 1 H), 4,83 (dt, 1 H), 4,14 (t, 1 H), 3,73 - 3,93 (m, 1 H), 1,95 - 2,30 (m, 3 H), 1,74 - 1,93 (m, 1 H), 1,31 - 1,46 (m, 9 H)
157	bất đối xứng 	P2	1315057-77-2	Tài liệu tham khảo 28	1, 7, HPLC	358	^{1}H NMR (500 MHz, dmso-d_6) δ 8,18 (s, 1 H), 7,93 - 8,03 (m, 1 H), 7,89 (d, 1 H), 7,60 (s, 1 H), 7,39 (d, 1 H), 5,38 (dd, 1 H), 4,90 (dt, 1 H), 3,81 - 3,95 (m, 1 H), 3,42 - 3,54 (m, 1 H), 2,04 - 2,38 (m, 4 H), 1,30 - 1,48 (m, 9 H)

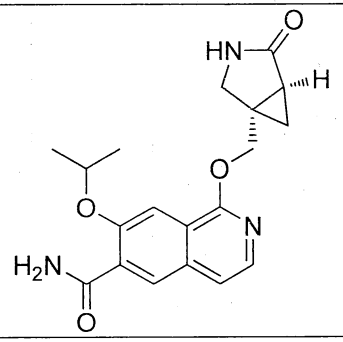
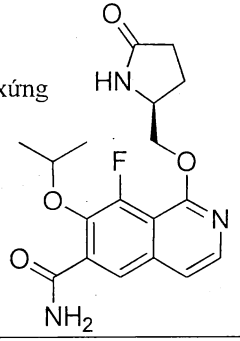
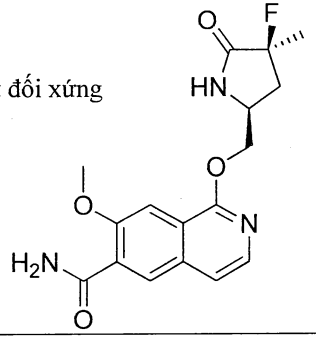
158	bất đối xứng 	P2	714971-28-5	có bán trên thị trường		346	Rt = min2,159; phương pháp PF-AB01
159		P2	170491-63-1	có bán trên thị trường		330	Rt = phút 2,200; phương pháp PF-AB01
160	bất đối xứng 	P2	215917-99-0	có bán trên thị trường		346	Rt = phút 2,160; phương pháp PF-AB01
161	bất đối xứng 	P2	L105		1, 7, 9, 18, HPLC, 10	356	^{1}H NMR (500 MHz, dmso-d_6) δ 8,20 (s, 1 H), 7,87 (d, 1 H), 7,74 (br. s., 1 H), 7,72 (br. s., 1 H), 7,61 (s, 1 H), 7,41 (d, 1 H), 4,88 (dt, 1 H), 4,48 (d, 1 H), 4,23 (d, 1 H), 3,64 (d, 1 H), 3,31 (d, 1 H), 2,90 - 3,00 (m, 1 H), 2,73 - 2,86 (m, 1 H), 2,12 - 2,22 (m, 1 H), 1,79 - 1,90 (m, 1 H), 1,40 (d, 6 H), 1,30 - 1,38 (m, 2 H), 0,99 (dd, 1 H), 0,86 (t, 1 H)

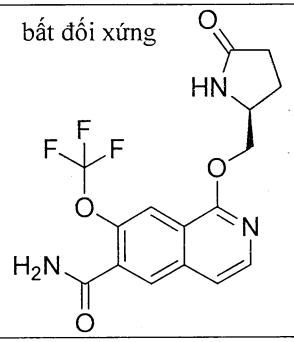
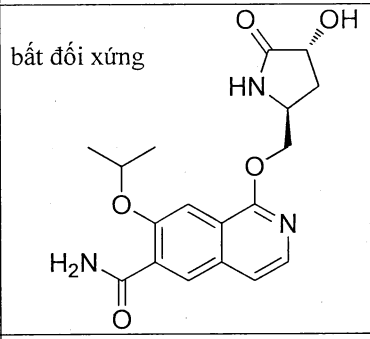
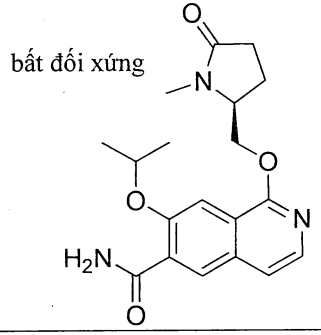
162	bất đối xứng 	P2	L105		1, 7, 9, 18, HPLC, 10	356	^{1}H NMR (500 MHz, dmso-d_6) δ 8,54 (br. s, 1 H), 8,20 (s, 1 H), 7,87 (d, 1 H), 7,74 (br. s., 1 H), 7,72 (br. s., 1 H), 7,61 (s, 1 H), 7,41 (d, 1 H), 4,88 (dt, 1 H), 4,49 (d, 1 H), 4,23 (d, 1 H), 3,64 (d, 1 H), 3,31 (d, 1 H), 2,90 - 3,03 (m, 1 H), 2,72 - 2,85 (m, 1 H), 2,07 - 2,25 (m, 1 H), 1,78 - 1,93 (m, 1 H), 1,40 (d, 6 H), 1,30 - 1,38 (m, 1 H), 0,99 (dd, 1 H), 0,85 (t, 1 H)
163	bất đối xứng 	P2	L17		2, 7, 9	392	^{1}H NMR (500 MHz, dmso-d_6) δ 8,90 (s, 1 H), 8,20 (s, 1 H), 7,89 (d, 1 H), 7,59 - 7,80 (m, 3 H), 7,43 (d, 1 H), 4,95 (dt, 1 H), 4,57 (dd, 1 H), 4,27 (dd, 1 H), 4,07 - 4,22 (m, 1 H), 3,69 – 3,72 (m, 1 H), 3,35 (d, 1 H), 2,29 - 2,54 (m, 3 H), 1,26 - 1,48 (m, 6 H)
164	bất đối xứng 	P2	L18		2, 7, 9	392	^{1}H NMR (500 MHz, dmso-d_6) δ 8,75 (s, 1 H), 8,20 (s, 1 H), 7,89 (d, 1 H), 7,74 (br. s., 3 H), 7,43 (d, 1 H), 4,88 (dt, 1 H), 4,59 (dd, 1 H), 4,29 (dd, 1 H), 4,00 (br. s., 1 H), 3,57 - 3,73 (m, 2 H), 2,77 (ddd, 1 H), 2,05 - 2,31 (m, 1 H), 1,39 (t, 6 H)

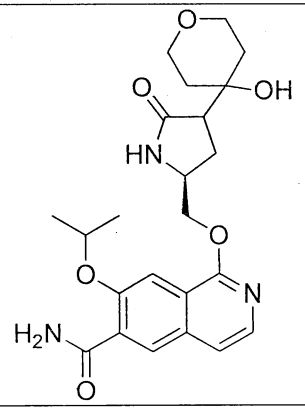
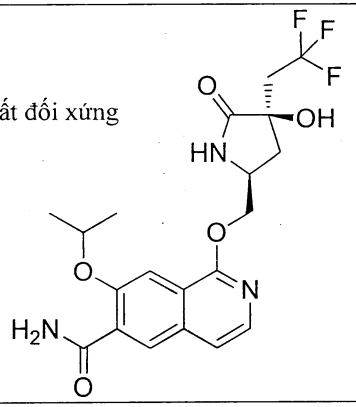
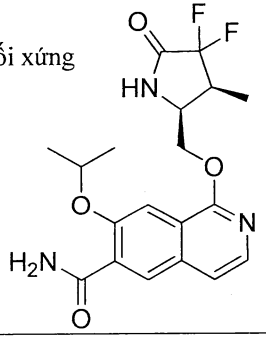
165	bất đối xứng 	P2	L12		2, 7, 9, HPLC	374	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8,22 (s, 1 H), 8,19 (s, 1 H), 7,88 (d, 1 H), 7,73 (br. s., 1 H), 7,71 (s, 1 H), 7,70 (br. s., 1 H), 7,41 (d, 1 H), 4,95 (dt, 1 H), 4,71 (t, 1 H), 4,54 (dd, 1 H), 4,23 (dd, 1 H), 3,95 - 4,04 (m, 1 H), 3,55 - 3,63 (m, 2 H), 2,27 - 2,38 (m, 1 H), 1,78 - 1,89 (m, 1 H), 1,39 (dd, 6 H)
166	bất đối xứng 	P2	L12		2, 7, 9, HPLC	374	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8,19 (s, 1 H), 8,11 (s, 1 H), 7,88 (d, 1 H), 7,73 (br. s., 1 H), 7,71 (br. s., 1 H), 7,62 (s, 1 H), 7,42 (d, 1 H), 4,90 (dt, 1 H), 4,70 (t, 1 H), 4,46 (dd, 1 H), 4,32 (dd, 1 H), 3,91 - 4,01 (m, 1 H), 3,59 (t, 2 H), 2,24 (dt, 1 H), 1,96 - 2,10 (m, 1 H), 1,39 (t, 6 H)
167	bất đối xứng 	P2	254441-91-3	Tài liệu tham khảo 29	1, 7	416	^{1}H NMR (500 MHz, dmso-d_6) δ 8,30 (s, 1 H), 7,90 (d, 1 H), 7,73 (d, 2 H), 7,39 - 7,59 (m, 2 H), 4,88 (dt, 1 H), 4,80 (d, 1 H), 4,68 (d, 1 H), 4,50 - 4,59 (m, 1 H), 4,37 - 4,50 (m, 1 H), 4,00 (t, 1 H), 1,24 - 1,51 (m, 12 H)

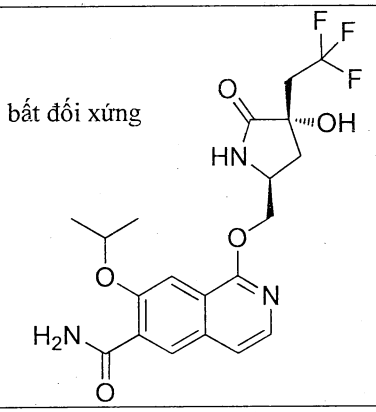
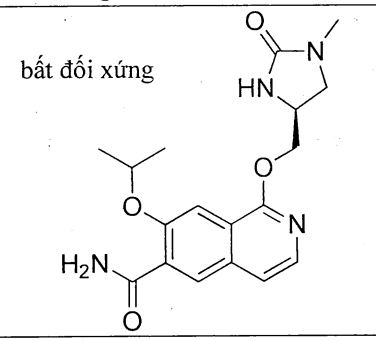
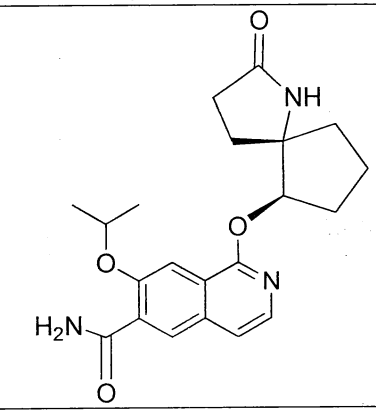
168	 bất đối xứng	Trường hợp đặc biệt	17342-08-4	có bán trên thị trường	1, 7, 12, HPLC	362	^{1}H NMR (500 MHz, dmso-d_6) δ 8,21 (s, 1 H), 8,11 (s, 1 H), 7,75 - 7,92 (m, 3 H), 7,63 - 7,72 (m, 1 H), 4,96 (dt, 1 H), 4,46 (dd, 1 H), 4,28 (dd, 1 H), 3,96 - 4,12 (m, 1 H), 2,14 - 2,36 (m, 3 H), 1,85 - 1,97 (m, 1 H,), 1,34 - 1,47 (m, 6 H)
169	 bất đối xứng	P2	17342-08-4	có bán trên thị trường	1, 7, 19, HPLC	345	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 13,10 (br. s, 1 H), 8,00 - 8,21 (m, 2 H), 7,89 (d, 1 H), 7,65 (s, 1 H), 7,40 (d, 1 H), 4,85 (dt, 1 H), 4,47 (dd, 1 H), 4,30 (dd, 1 H), 3,89 - 4,14 (m, 1 H), 2,11 - 2,37 (m, 3 H), 1,79 - 2,01 m, 1 H), 1,20 - 1,47 (m, 6 H)
170	 bất đối xứng	P2	L37		2, 7, HPLC	376	^{1}H NMR (500 MHz, dmso-d_6) δ 8,60 (br. s, 1 H), 8,21 (s, 1 H), 7,91 (d, 1 H), 7,73 (d, 2 H), 7,39 - 7,53 (m, 2 H), 4,93 - 5,14 (m, 1 H), 4,79 - 4,92 (m, 1 H), 4,41 - 4,57 (m, 2 H), 4,00 (br. s, 1 H), 2,68 - 2,86 (m, 1 H), 1,41 (dd, 6 H), 1,21 (d, 3 H)

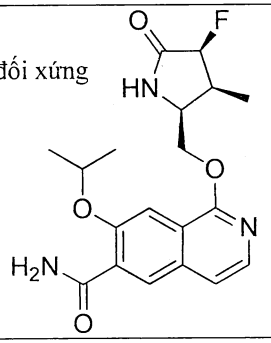
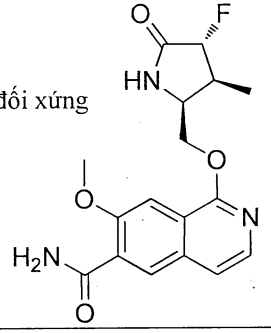
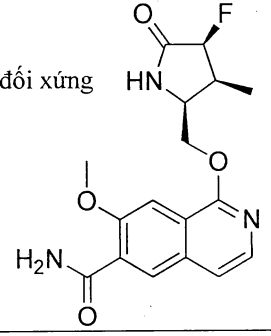
171	bất đối xứng 	P2	L19		1, 7, HPLC	420	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d$_6$) δ 8,70 (br. s., 1 H), 8,17 (s, 1 H), 7,88 (d, 1 H), 7,72 (m, 3 H), 7,41 (d, 1 H), 4,98 (s, 1 H), 4,87 – 4,91 (m, 1 H), 4,55 (d, 1 H), 4,23 (dd, 1 H), 3,92 – 3,95 (m, 1 H), 2,82 – 2,93 (m, 1 H), 1,88 – 2,05 (m, 1 H), 1,38 (m, 6 H), 1,02 (s, 3 H), 0,93 (s, 3 H)
173	bất đối xứng 	P5	17342-08-4	có bán trên thị trường	5, 13, 14	315	^{1}H NMR (500 MHz, dmso-d$_6$) δ 8,29 (s, 1 H), 8,07 (s, 1 H), 7,80 (br. s, 1 H), 7,57 - 7,70 (m, 2 H), 7,53 (d, 1 H), 7,32 (t, 1 H), 7,01 (d, 1 H), 4,02 - 4,20 (m, 2 H), 4,00 (s, 3 H), 3,92 - 4,02 (m, 1 H), 2,12 - 2,46 (m, 3 H,), 1,86 - 2,06 (m, 1 H)
174	bất đối xứng 	P2	L72		3, 7	356	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d$_6$) δ 8,21 (s, 1 H), 7,90 (d, 1 H), 7,73 (d, 2 H), 7,65 (s, 1 H), 7,59 (s, 1 H), 7,43 (d, 1 H), 4,92 (dt, 1 H), 4,45 - 4,60 (m, 1 H), 4,33 - 4,45 (m, 1 H), 3,88 (t, 1 H), 1,92 - 2,12 (m, 1 H), 1,76 (br. s, 1 H), 1,42 (t, 6 H), 1,10 (td, 1 H), 0,60 (q, 1 H)

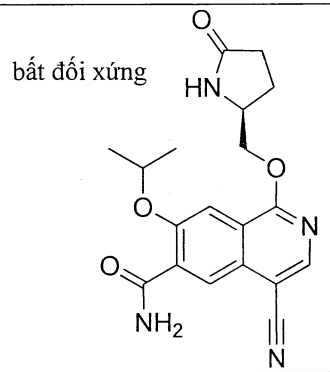
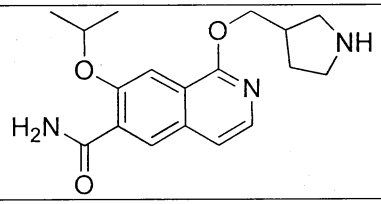
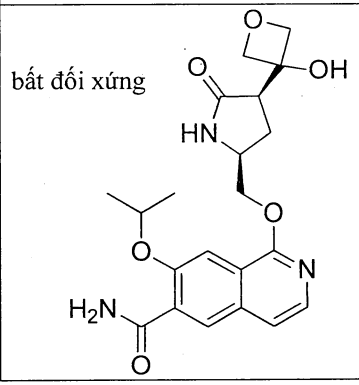
175		P2	L100	Tài liệu tham khảo 7	1, 7	356	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8,19 (s, 1 H), 7,88 (d, 1 H), 7,72 (br. s., 1 H), 7,70 (br. s., 1 H), 7,56 (s, 1 H), 7,41 (d, 1 H), 7,20 (br. s, 1 H), 4,84 (dt, 1 H), 4,67 (d, 1 H), 4,60 (d, 1 H), 3,54 (d, 1 H), 3,39 (d, 1 H), 1,77 - 1,89 (m, 1 H), 1,40 (d, 6 H), 1,36 (dd, 1 H), 0,84 (t, 1 H)
176	bất đối xứng 	P2	17342-08-4	có bán trên thị trường	1, 7, 12, HPLC	362	^{1}H NMR (500 MHz, dmso-d_6) δ 7,98 (d, 1 H), 7,81 - 7,93 (m, 2 H), 7,77 (s, 2 H), 7,47 (dd, 1 H), 4,32 - 4,56 (m, 3 H), 3,90 - 4,08 (m, 1 H), 2,09 - 2,44 (m, 3 H), 1,91 - 2,05 (m, 1 H), 1,30 (dd, 6 H)
177	bất đối xứng 	P1	L10		2, 7	348	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 9,00 (s, 1 H), 8,35 (s, 1 H), 8,04 – 8,10 (m, 3 H), 7,89 (s, 2 H), 7,62 – 7,63 (d, 1 H), 4,76 - 4,790 (m, 1 H), 4,43 - 4,47 (m, 1 H), 4,18 - 4,26 (m, 1 H), 4,17 (s, 3 H), 2,64 - 2,75 (m, 1 H), 2,42 – 2,52 (m, 1 H), 1,65 - 1,71 (m, 3 H)

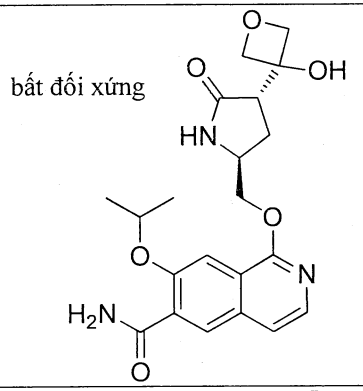
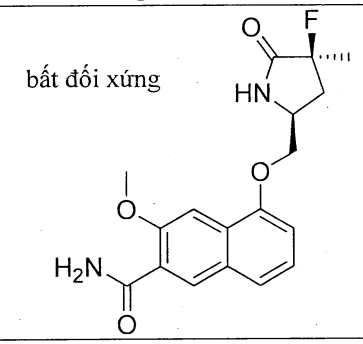
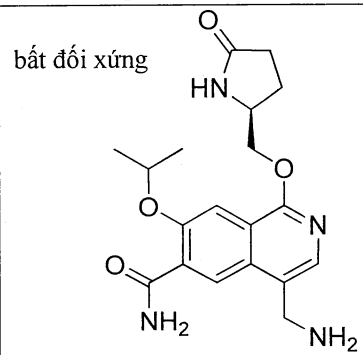
178	bất đối xứng 	P19	17342-08-4	có bán trên thị trường	1, 20, 7	370	^{1}H NMR (500 MHz, dmso-d_6) δ 8,24 (s, 1 H), 8,16 - 8,21 (m, 2 H), 8,12 (d, 2 H), 7,79 (s, 1 H), 7,55 (d, 1 H), 4,54 (dd, 1 H), 4,30 (dd, 1 H), 3,94 - 4,12 (m, 1 H), 2,13 - 2,34 (m, 3 H), 1,81 - 1,99 (m, 1 H)
179	bất đối xứng 	P2	L14		1, 7, HPLC	360	^{1}H NMR (500 MHz, dmso-d_6) δ 8,21 (br. s, 1 H), 8,19 (s, 1 H), 7,88 (d, 1 H), 7,73 (br. s., 1 H), 7,70 (br. s., 1 H), 7,60 (s, 1 H), 7,41 (d, 1 H), 4,89 (dt, 1 H), 4,45 (dd, 1 H), 4,31 (dd, 1 H), 4,27 (t, 1 H), 3,94 - 4,04 (m, 1 H), 2,30 (ddd, 1 H), 2,04 (dt, 1 H), 1,40 (dd, 7 H)
180	bất đối xứng 	P2	122663-19-8	Tài liệu tham khảo 30	1, 7	358	^{1}H NMR (500 MHz, dmso-d_6) δ 8,20 (s, 1 H), 7,90 (d, 1 H), 7,72 (br. s, 2 H), 7,46 (s, 1 H), 7,43 (d, 1 H), 4,80 (dt, 1 H), 4,72 (dd, 1 H), 4,49 (dd, 1 H), 3,88 - 4,14 (m, 1 H), 2,81 (s, 3 H), 2,35 - 2,47 (m, 1 H), 2,18 - 2,35 (m, 2 H), 1,86 - 2,10 (m, 1 H), 1,41 (d, 6 H)

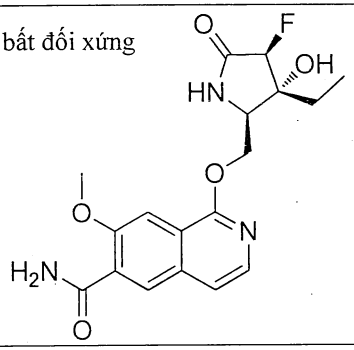
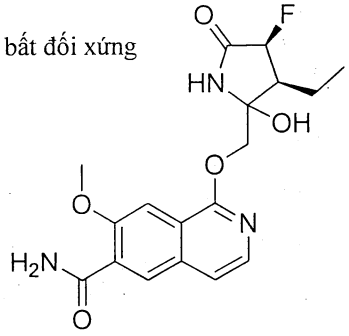
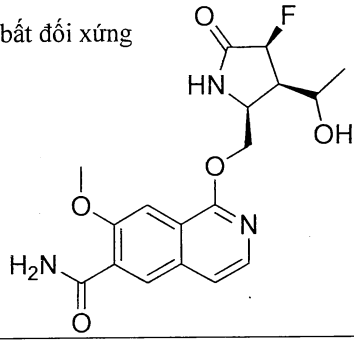
181		P2	L20		1, 7	444	^{1}H NMR (400 400 MHz, dmso-d_6) δ 8,13 - 8,25 (m, 2 H), 7,83 - 7,97 (m, 1 H), 7,67 - 7,77 (m, 2 H), 7,56 - 7,68 (m, 1 H), 7,42 (dd, 1 H), 4,78 - 5,02 (m, 1 H), 4,40 - 4,52 (m, 1 H), 4,26 - 4,40 (m, 1 H), 3,94 (d, 1 H), 3,65 (d, 3 H), 2,53 - 2,64 (m, 1 H), 2,10 - 2,42 (m, 2 H), 1,84 - 2,10 (m, 2 H), 1,58 - 1,83 (m, 2 H), 1,33 - 1,46 (m, 6 H), 1,17 - 1,33 (m, 1 H)
182	bất đối xứng 	P2	L21		2, 7, HPLC	442	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ8,35 (s, 1 H), 7,86-7,88 (m, 2 H), 7,34 – 7,35 (d, 1 H), 5,00 – 5,06 (m, 1 H), 4,63 - 4,67 (m, 1 H), 4,46 – 4,50 (m, 1 H), 4,12 – 4,16 (m, 1 H), 3,66 – 3,67 (m, 1 H), 2,69 – 2,78 (m, 2 H), 2,57 - 2,63 (m, 1 H), 2,22 - 2,27 (m, 1 H), 1,41 – 1,50 (m, 6 H)
183	bất đối xứng 	P2	L39		2, 7	394	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 9,32 (s, 1 H), 8,24 (s, 1 H), 7,95 - 7,94 (d, 1 H), 7,77 (s, 2 H), 7,66 (s, 1 H), 7,50 - 7,48 (d, 1 H), 4,87 - 4,85 (m, 1 H), 4,61 - 4,58 (m, 1 H), 4,42 - 4,41 (m, 1 H), 4,20 (s, 1 H), 3,09 - 3,04 (m, 1 H), 1,44 - 1,43 (d, 6 H), 1,23 - 1,21 (d, 3 H).

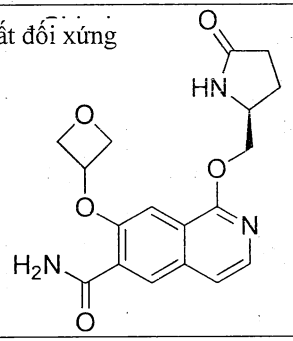
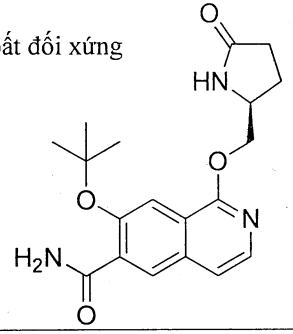
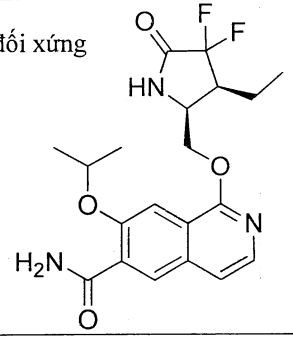
184	bất đối xứng 	P2	L21		2, 7, HPLC	442	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ8,24 (s, 1 H), 7,78 - 7,80 (d, 1 H), 7,67 (s, 1H), 7,24 – 7,26 (d, 1 H), 4,86 - 4,91 (m, 1 H), 4,57 - 4,6 (m, 1 H), 4,29 - 4,33 (m, 2 H), 2,67 - 2,73 (m, 1 H), 2,33 - 2,47 (m, 2 H), 2,13 – 2,19 (m, 1 H), 1,37 - 1,39 (m, 6 H).
185	bất đối xứng 	P2	L106		7, 2	359	^{1}H NMR (500 MHz, dmso-d_6) δ 8,18 (s, 1 H), 7,87 (d, 1 H), 7,76 (br. s, 1 H), 7,68 (br. s, 1 H), 7,62 (s, 1 H), 7,41 (d, 1 H), 4,91 (dt, 1 H), 4,45 (dd, 1 H), 4,32 (dd, 1 H), 4,03 (dd, 1 H), 3,47 – 3,58 (m, 1 H), 3,28 (dd, 1 H), 2,68 (s, 3 H), 1,31 - 1,45 (m, 6 H)
186		P2	L107		7, 2, 9	384	^{1}H NMR (500 MHz, dmso-d_6) δ 8,19 (s, 1 H), 7,86 - 7,91 (m, 2 H), 7,71 (br. s., 2 H), 7,49 (s, 1 H), 7,40 (d, 1 H), 5,29 (t, 1 H), 4,80 (quin, 1 H), 2,52 - 2,60 (m, 1 H), 2,22 - 2,38 (m, 3 H), 1,79 - 1,96 (m, 3 H), 1,70 - 1,79 (m, 2 H), 1,60 - 1,71 (m, 1 H), 1,40 (dd, 6 H)

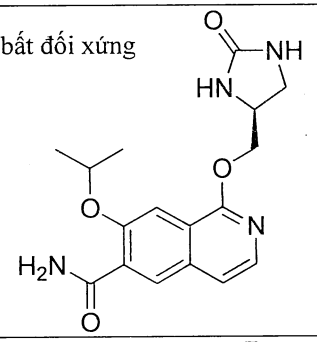
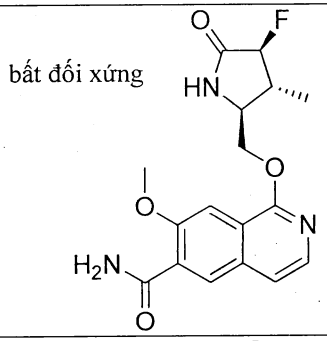
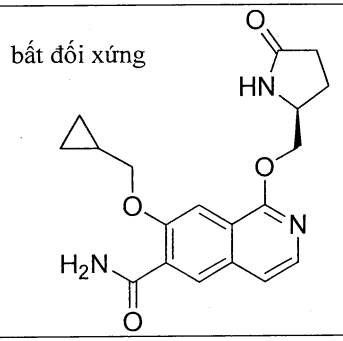
187	bất đối xứng 	P2	L38		2, 7	376	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8,72 (s, 1 H), 8,18 (s, 1 H), 7,84 - 8,01 (m, 1 H), 7,63 - 7,84 (m, 3 H), 7,42 (d, 1 H), 4,80 - 5,10 (m, 2 H), 4,55 (dd, 1 H), 4,30 (dd, 1 H), 4,04 (m, 1 H), 1,31 - 1,44 (m, 6 H), 1,09 (d, 3 H)
188	bất đối xứng 	P1	L37		2, 7	348	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8,65 (s, 1 H), 8,12 - 8,23 (m, 1 H), 7,92 (d, 1 H), 7,84 (s, 1 H), 7,71 (br. s, 1 H), 7,29 - 7,53 (m, 2 H), 4,91 - 5,21 (m, 1 H), 4,47 (s, 2 H), 3,89 - 4,11 (m, 4 H), 2,65 - 2,86 (m, 1 H), 1,03 - 1,28 (m, 3 H)
189	bất đối xứng 	P1	L38		3, 7	348	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8,78 (s, 1 H), 8,61 - 8,90 (m, 1 H), 8,12 - 8,13 (m, 1 H), 7,92 (d, 1 H), 7,85 (br. s., 1 H), 7,71 (br. s., 2 H), 7,45 (d, 1 H), 4,78 - 5,13 (m, 1 H), 4,58 (dd, 1 H), 4,30 (dd, 1 H), 4,03 - 4,11 (m, 1 H), 3,99 (s, 3 H), 2,75 - 3,03 (m, 1 H), 1,11 (dd, 3 H)

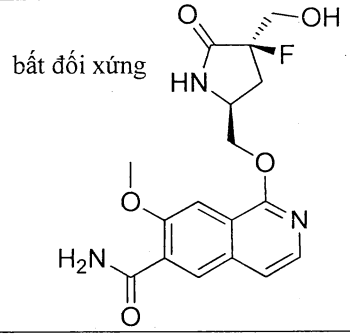
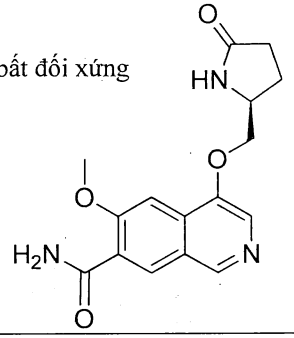
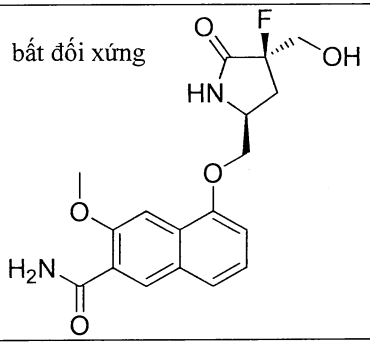
190	bất đối xứng 	P2	17342-08-4	có bán trên thị trường	1, 7, 15, 20	369	^{1}H NMR (500 MHz, dmso-d_6) δ 8,56 (s, 1 H), 8,13 - 8,25 (m, 2 H), 7,80 - 7,98 (m, 2 H), 7,76 (s, 1 H), 4,99 (dt, 1 H), 4,59 (dd, 1 H), 4,41 (dd, 1 H), 4,07 (d, 1 H), 2,14 - 2,39 (m, 4 H), 1,79 - 2,00 (m, 1 H), 1,42 (dd, 6 H)
191		P2	644971-22-2	có bán trên thị trường	1, 7, 10	330	Rt = 2,175 phút; phương pháp PF-AB01
192	bất đối xứng 	P2	L22		2, 7	416	^{1}H NMR (500 MHz, dmso-d_6) δ 8,31 (s, 1 H), 8,14 - 8,22 (m, 1 H), 7,88 (d, 1 H), 7,66 - 7,79 (m, 3 H), 7,41 (d, 1 H), 5,96 (s, 1 H), 4,98 (dt, 1 H), 4,84 (d, 1 H), 4,40 - 4,62 (m, 4 H), 4,25 (dd, 1 H), 4,00 (dd, 1 H), 2,96 - 3,11 (m, 1 H), 2,29 - 2,43 (m, 1 H), 1,65 - 1,83 (m, 1 H), 1,31 - 1,46 (m, 6 H)

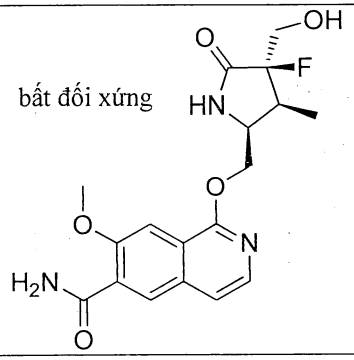
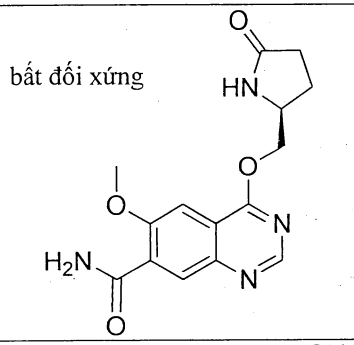
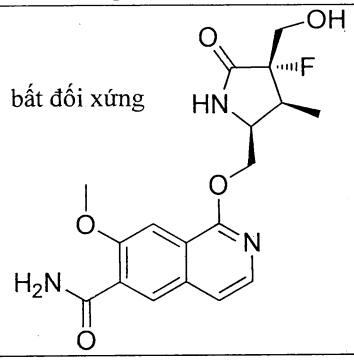
193	bất đối xứng 	P2	L22		2, 7	416	^{1}H NMR (500 MHz, dmso-d_6) δ 8,21 (s, 1 H), 8,15 (s, 1 H), 7,90 (d, 1 H), 7,73 (d, 2 H), 7,65 (s, 1 H), 7,43 (d, 1 H), 5,96 (s, 1 H), 4,93 (dt, 1 H), 4,83 (d, 1 H), 4,54 (d, 1 H), 4,40 - 4,52 (m, 3 H), 4,32 (dd, 1 H), 3,96 (d, 1 H), 3,11 (t, 1 H), 2,01 - 2,24 (m, 2 H), 1,40 (dd, 6 H)
194	bất đối xứng 	P5	L10		5, 13, 14	347	^{1}H NMR (500 MHz, dmso-d_6) δ 8,75 (s, 1 H), 8,29 (s, 1 H), 7,79 (br. s., 1 H), 7,69 (s, 1 H), 7,62 (br. s., 1 H), 7,54 (d, 1 H), 7,31 (t, 1 H), 7,01 (d, 1 H), 4,16 - 4,31 (m, 1 H), 3,93 - 4,09 (m, 5 H), 2,23 - 2,40 (m, 1 H), 1,36 - 1,59 (m, 3 H)
195	bất đối xứng 	P2	17342-08-4	có bán trên thị trường	1, 7, 15, 20, 9	373	^{1}H NMR (500 MHz, dmso-d_6) δ 8,35 (s, 1 H), 8,11 (s, 1 H), 7,92 (s, 1 H), 7,63 - 7,83 (m, 3 H), 4,93 (dt, 1 H), 4,48 (dd, 1 H), 4,33 (dd, 1 H), 4,22 (br. s., 2 H), 4,04 (br. s., 2 H), 2,17 - 2,35 (m, 3 H), 1,85 - 1,99 (m, 1 H), 1,33 - 1,48 (m, 6 H)

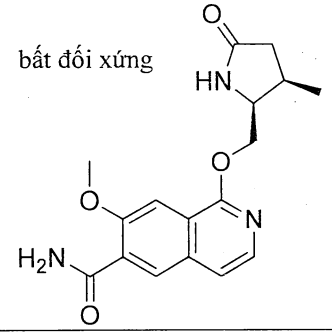
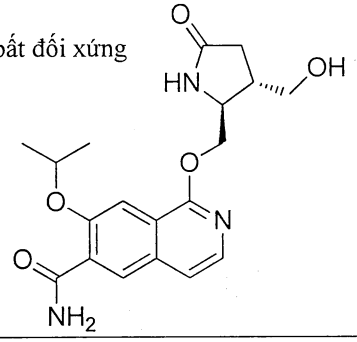
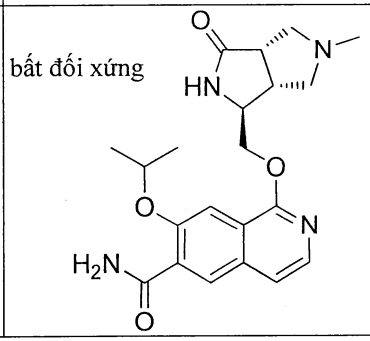
196	bất đối xứng 					378	^{1}H NMR (600 MHz, dmso-d6) δ 8,85 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,85 (br. s, 1H), 7,71 (s, 2H), 7,45 (d, 1H),4,58 (dd, 1H), 4,48 (d, 1H), 4,30 (dd, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,87 (dd, 1H), 1,72 (q, 2H), 1,01 (t, 3H).
197	bất đối xứng 					378	Major Diastereomer: ^{1}H NMR (600 MHz, dmso-d6) δ 9,25 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,6 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,6 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 4,96 (dd, 1H), 4,5 (dd, 2H), 3,98 (s, 3H), 2,47 (m, 1H), 1,67 (m, 1H), 0,99 (t, 3H). Minor Diastereomer: ^{1}H NMR (600 MHz, dmso-d6) δ 9,18 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 5,14 (dd, 1H), 4,5 (dd, 2H), 3,92 (s, 3H), 2,39 (m, 1H), 1,58 (m, 1H), 0,99 (t, 3H).
198	bất đối xứng 					378	^{1}H NMR (600 MHz, dmso-d6) δ 9,0 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,91 (d, J 1H), 7,86 (br s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,71 (bs, 1H), 7,44 (d, 1H), 4,94 (d, 1H), 4,83 (dd, 1H), 4,60 (dd, 1H), 4,26 (dd, 1H), 4,07 (m, 1H), 3,99 (m, 1H), 3,916 (m, 1H), 2,56 (m, 1H), 1,23 (d, 3H).

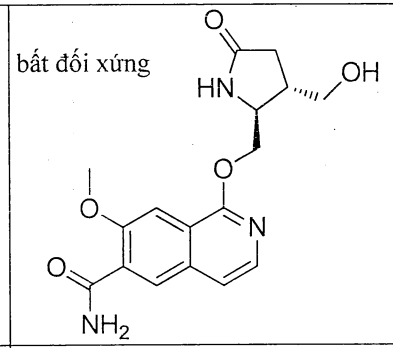
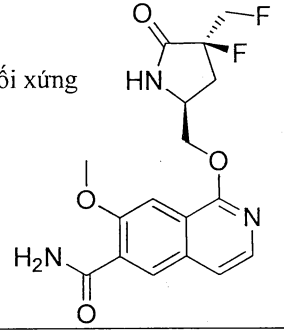
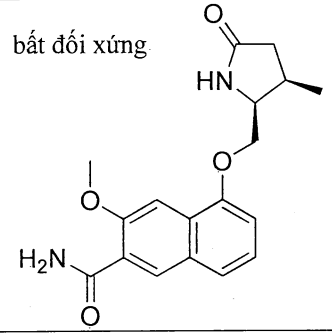
199	bất đối xứng 	P14	17342-08-4	có bán trên thị trường	1, 7	358	^{1}H NMR (500 MHz, dmso-d_6) δ 8,01 - 8,25 (m, 2 H), 7,92 (d, 1 H), 7,86 (br. s., 1 H), 7,74 (br. s., 1 H), 7,44 (d, 1 H), 7,14 (s, 1 H), 5,52 (quin, 1 H), 4,91 - 5,18 (m, 2 H), 4,72 (dd, 1 H), 4,65 (dd, 1 H), 4,38 - 4,48 (m, 1 H), 4,34 (dd, 1 H), 3,94 - 4,13 (m, 1 H), 2,10 - 2,41 (m, 3 H), 1,84 - 2,00 (m, 1 H)
200	bất đối xứng 	P12	17342-08-4	có bán trên thị trường	1, 7	358	^{1}H NMR (500 MHz, dmso-d_6) δ 8,15 (s, 1 H), 8,01 (s, 1 H), 7,93 (d, 1 H), 7,79 (s, 1 H), 7,71 (br. s., 2 H), 7,44 (d, 1 H), 4,32 - 4,47 (m, 2 H), 3,95 - 4,10 (m, 1 H), 2,11 - 2,39 (m, 3 H), 1,89 - 2,05 (m, 1 H), 1,44 (s, 9 H)
201	bất đối xứng 	P2	L40		2, 7	408	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 9,32 (s, 1 H), 8,24 (s, 1 H), 7,94 - 7,96 (d, 1 H), 7,77 (s, 2 H), 7,66 (s, 1 H),7,49 - 7,50 (d, 1 H), 4,85 - 4,87 (m, 1 H), 4,59 - 4,61 (m, 1 H), 4,40 - 4,43 (m, 1 H), 4,20 (s, 1 H), 3,04 - 3,09 (m, 1 H), 1,43 - 1,44 (d, 6 H), 1,22 - 1,23 (m, 3 H)

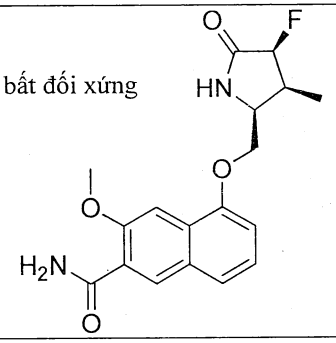
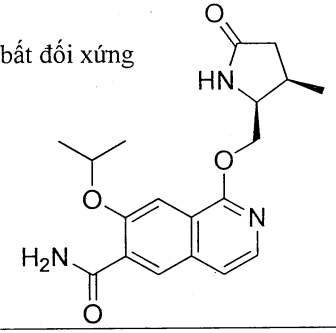
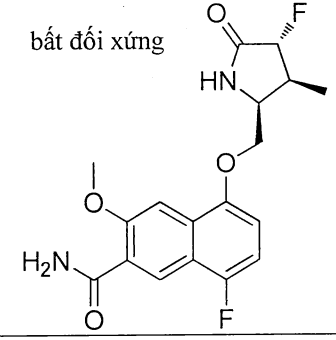
202	bất đối xứng 	P2	L108		7, 1	345	^{1}H NMR (500 MHz, dmso-d_6) δ 8,20 (s, 1 H), 7,88 (d, 1 H), 7,63 - 7,82 (m, 3 H), 7,41 (d, 1 H), 6,76 (s, 1 H), 6,26 (s, 1 H), 4,95 (dt, 1 H), 4,45 (dd, 1 H), 4,33 (dd, 1 H), 4,11 (dq, 1 H), 3,56 (t, 1 H), 3,25 (dd, 1 H), 1,32 - 1,44 (m, 6 H)
203	bất đối xứng 	P1	L90		2, 7	348	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8,71 (s, 1 H), 8,17 (s, 1 H), 7,91 (d, 1 H), 7,85 (br. s., 1 H), 7,70 (br. s., 1 H), 7,65 (s, 1 H), 7,45 (d, 1 H), 4,75 - 4,99 (m, 1 H), 4,66 (dd, 1 H), 4,35 (dd, 1 H), 3,97 (s, 3 H), 3,62 (dt, 1 H), 2,27 - 2,46 (m, 1 H), 1,28 (d, 3 H)
204	bất đối xứng 	P11	17342-08-4	có bán trên thị trường	1, 7	356	^{1}H NMR (500 MHz, dmso-d_6) δ 8,08 - 8,29 (m, 2 H), 7,80 - 7,95 (m, 2 H), 7,77 (br. s., 1 H), 7,62 (s, 1 H), 7,43 (d, 1 H), 4,49 (dd, 1 H), 4,28 (dd, 1 H), 4,09 - 4,21 (m, 1 H), 3,92 - 4,09 (m, 2 H), 2,10 - 2,40 (m, 3 H), 1,81 - 1,97 (m, 1 H), 1,27 - 1,45 (m, 1 H), 0,58 - 0,70 (m, 2 H), 0,34 - 0,49 (m, 2 H)

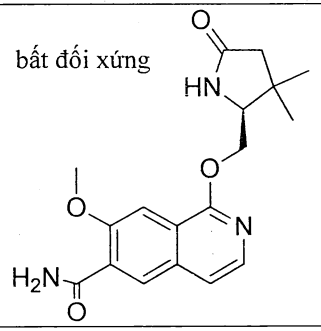
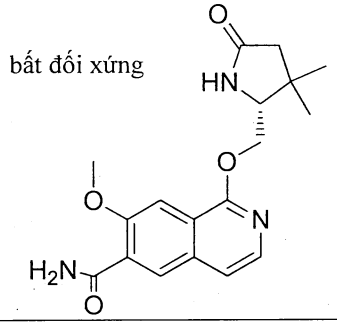
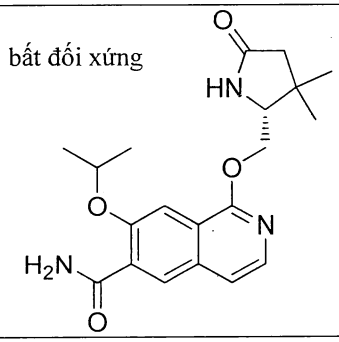
205	bất đối xứng 	P1	L18		3, 7, 9	364	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8,79 (br. s, 1 H), 8,16 (s, 1 H), 7,90 (d, 1 H), 7,84 (br. s., 1 H), 7,70 (s, 2 H), 7,44 (d, 1 H), 5,31 (t, 1 H), 4,60 (dd, 1 H), 4,27 (dd, 1 H), 3,98 - 4,10 (m, 1 H), 3,97 (s, 3 H), 3,56 - 3,72 (m, 1 H), 2,69 - 2,85 (m, 1 H), 2,06 - 2,21 (m, 1 H)
206	bất đối xứng 	P24	17342-08-4	có bán trên thị trường	6, 7	316	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8,91 (s, 1 H), 8,41 (s, 1 H), 8,14 (br. s., 2 H), 7,83 (br. s., 1 H), 7,70 (br. s., 1 H), 7,53 (s, 1 H), 4,21 – 4,24 (m, 1 H), 4,11 – 4,15 (m, 1 H), 4,04 – 4,06 (m 1 H), 4,02 (s, 3 H), 2,20 – 2,35 (m, 3 H), 1,0 – 1,93 (m, 1 H)
207	bất đối xứng 	P5	L18		5, 9	363	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8,75 (br. s, 1 H), 8,48 (br. s, 1 H), 8,28 (s, 1 H), 7,78 (br. s, 1 H), 7,68 (s, 1 H), 7,62 (br. s., 1 H), 7,54 (d, 1 H), 7,32 (t, 1 H), 7,02 (d, 1 H), 4,23 (dd, 1 H), 3,99 - 4,11 (m, 2 H), 3,97 (s, 3 H), 3,59 - 3,71 (m, 2 H), 2,72 - 2,88 (m, 1 H), 2,07 - 2,28 (m, 1 H)

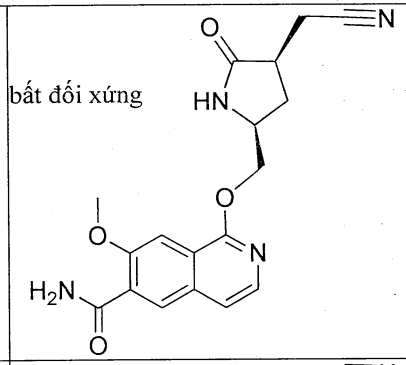
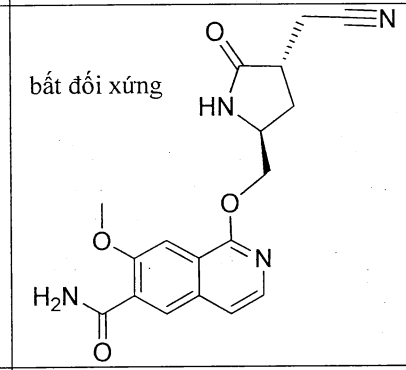
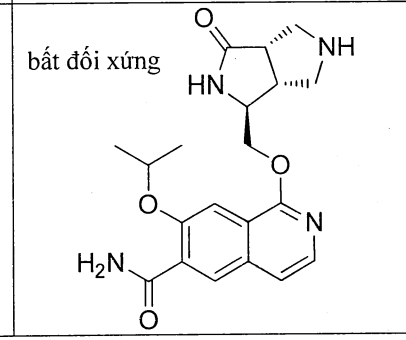
208	bất đối xứng 	P1	L41		2, 7, 9	378	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8,85 (s, 1 H), 8,15 (s, 1 H), 7,79 - 7,97 (m, 1 H), 7,61 - 7,77 (m, 2 H), 7,43 (d, 1 H), 5,25 (br. s., 1 H), 4,57 (dd, 1 H), 4,27 (dd, 1 H), 3,97 (s, 3 H), 3,49 - 3,80 (m, 2 H), 2,80 - 3,04 (m, 1 H), 1,13 (s, 3 H)
209	bất đối xứng 	P3	17342-08-4	có bán trên thị trường	2, 7	317	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8,71 (s, 1 H), 8,22 (br. s, 1 H), 8,03 (s, 1 H), 7,91 (br. s., 1 H), 7,76 (br. s., 1 H), 7,62 (s, 1 H), 4,62 (dd, 1 H), 4,31 - 4,42 (m, 1 H), 4,03 - 4,12 (m, 1 H), 4,00 (s, 3 H), 2,14 - 2,37 (m, 3 H), 1,85 - 1,94 (m, 1 H)
210	bất đối xứng 	P1	L42		2, 7, 9	378	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 9,01 (s, 1 H), 8,16 (s, 1 H), 7,90 (d, 1 H), 7,85 (br. s., 1 H), 7,70 (br. s., 1 H), 7,71 (s, 2 H), 7,43 (d, 1 H), 5,36 (br. s., 1 H), 4,63 (dd, 1 H), 4,34 - 4,50 (m, 1 H), 4,07 - 4,24 (m, 1 H), 4,02 (s, 3 H), 3,68 (d, 2 H), 2,77 - 3,04 (m, 1 H), 1,21 (d, 3 H)

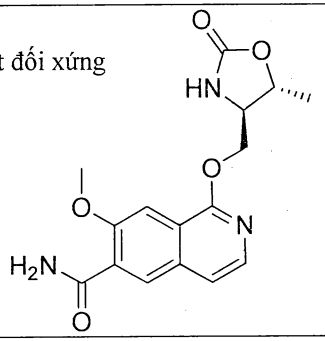
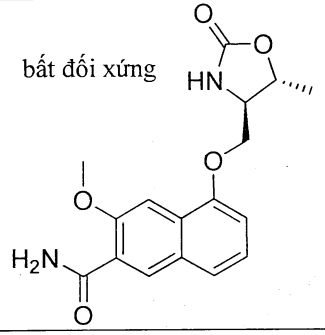
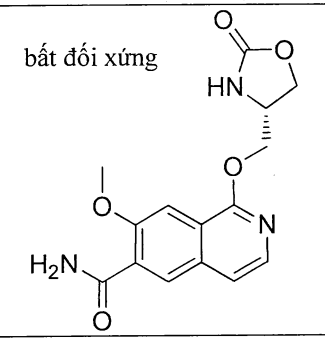
211	bất đối xứng 	P1	L36		2, 7	330	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8,15 (s, 1 H), 8,03 (s, 1 H), 7,90 – 7,94 (m, 1 H), 7,85 (s, 1 H), 7,71 (s, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,42 - 7,44 (m, 1 H), 4,40 - 4,49 (m, 2 H), 3,97 (s, 3 H), 3,91 - 3,94 (m, 1 H), 2,66 - 2,72 (m, 1 H), 2,28 - 2,34 (m, 1 H), 2,06 - 2,12 (m, 1 H) , 1,07 - 1,08 (m, 3 H).
212	bất đối xứng 	P2	L43		1, 7, 9	374	^{1}H NMR (500 MHz, dmso-d_6) δ 8,14 - 8,31 (m, 1 H), 8,06 (s, 1 H), 7,83 - 7,98 (m, 1 H), 7,63 - 7,82 (m, 3 H), 7,42 (d, 1 H), 4,83 - 5,02 (m, 1 H), 4,50 (dd, 1 H), 4,34 (dd, 1 H), 3,82 (br. s., 1 H), 3,47 (br. s., 2 H), 2,32 - 2,47 (m, 2 H), 2,03 (dd, 1 H), 1,35 - 1,46 (m, 6 H)
213	bất đối xứng 	P2	L109		1, 7, 9, 21	399	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 9,73 (s, 1H), 8,18 - 8,19 (d, 1 H), 8,13 (s, 1 H), 7,87 - 7,90 (m, 2 H), 7,57 - 7,59 (d, 1H), 7,41 - 7,44 (m, 1 H), 4,85 - 4,90 (m, 1 H), 4,37 - 4,47 (m, 2 H), 3,80 - 3,91 (m, 1 H), 3,49 - 3,52 (m, 1 H), 3,03 - 3,16 (m, 3 H), 2,73 - 2,87 (m, 2 H), 2,32 - 2,49 (m, 3 H), 1,37 - 1,41 (m, 6 H)

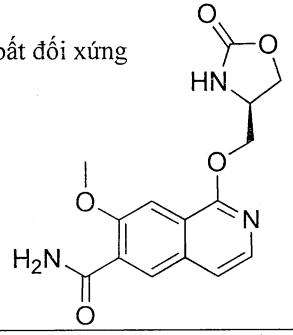
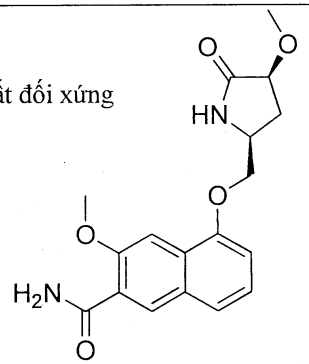
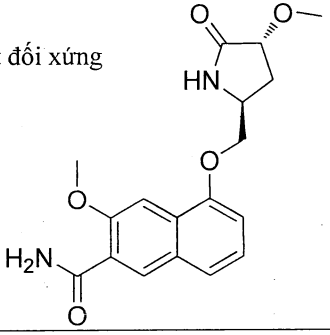
214	bất đối xứng 	P1	L43		1, 7, 9	346	^{1}H NMR (500 MHz, dmso-d_6) δ 8,17 (s, 1 H), 8,10 (s, 1 H), 7,83 - 7,98 (m, 2 H), 7,60 - 7,76 (m, 2 H), 7,43 (d, 1 H), 4,52 (dd, 1 H), 4,33 (dd, 1 H), 4,00 (s, 3 H), 3,78 - 3,87 (m, 1 H), 3,48 (d, 2 H), 2,30 - 2,49 (m, 2 H), 2,02 (dd, 1 H)
215	bất đối xứng 	P1	L23		2, 7	366	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ8,35 (s, 1 H), 7,91 - 7,92 (d, 1 H), 7,82 (s, 1 H), 7,37 - 7,39 (d, 1 H), 4,63 - 4,86 (m, 3 H), 4,44 - 4,48 (m, 1 H), 4,22 - 4,24 (m, 1 H), 4,08 (s, 3 H), 2,89 - 3,00 (m, 1 H), 2,40 - 2,58 (m, 1 H).
216	bất đối xứng 	P5	L36		5	329	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,61 (s, 1 H), 7,38 - 7,51 (m, 2 H), 7,23 (t, 3 H), 6,82 (d, 1 H), 4,16 - 4,26 (m, 1 H), 4,04 (dd, 4 H), 2,73 - 2,94 (m, 1 H), 2,51 (dd, 1 H), 2,27 (dd, 1 H), 1,08 - 1,16 (m, 3 H)

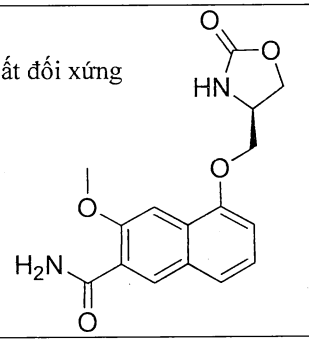
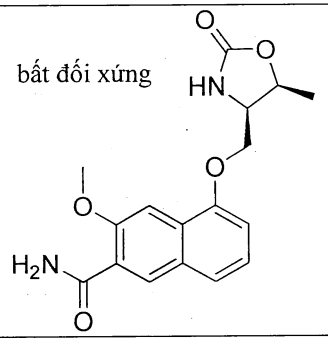
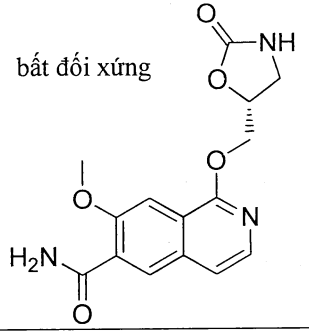
218	bất đối xứng 	P5	L38		5	347	^{1}H NMR (500 MHz, dmso-d_6) δ 8,56 (s, 1 H), 8,30 (s, 1 H), 7,79 (br. s., 1 H), 7,63 (br. s., 1 H), 7,56 (d, 1 H), 7,43 (s, 1 H), 7,33 (t, 1 H), 7,07 (d, 1 H), 5,01 - 5,23 (m, 1 H), 4,30 (dd, 1 H), 4,01 (d, 4 H), 2,68 - 2,88 (m, 1 H), 1,22 (d, 3 H)
219	bất đối xứng 	P2	L36		1, 7	358	^{1}H NMR (500 MHz, dmso-d_6) δ 8,20 (s, 1 H), 7,97 (s, 1 H), 7,90 (d, 1 H), 7,73 (d, 2 H), 7,58 (s, 1 H), 7,43 (d, 1 H), 4,87 (dt, 1 H), 4,44 - 4,55 (m, 2 H), 3,80 - 3,99 (m, 1 H), 2,66 - 2,80 (m, 1 H), 2,33 (dd, 1 H), 2,09 (dd, 1 H), 1,31 - 1,47 (m, 6 H), 1,09 (d, 3 H)
220	bất đối xứng 	P25	L37		5	365	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8,57 (s, 1 H), 8,35 (s, 1 H), 7,84 (br. s., 1 H), 7,72 (br. s., 1 H), 7,44 (s, 1 H), 7,13 (dd, 1 H), 7,01 (dd, 1 H), 5,08 (dd, 1 H), 4,28 (dd, 1 H), 3,99 (s, 3 H), 3,92 - 4,08 (m, 2 H), 2,66 - 2,83 (m, 1 H), 1,21 (d, 3 H)

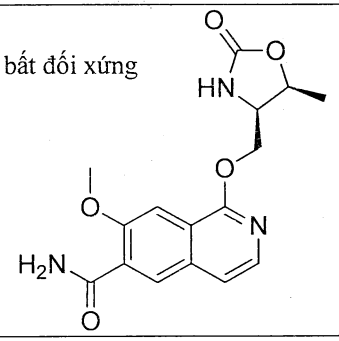
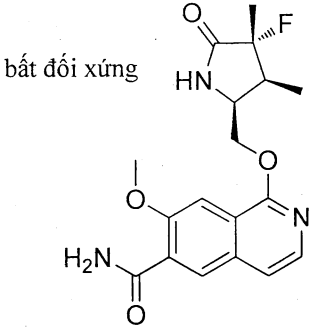
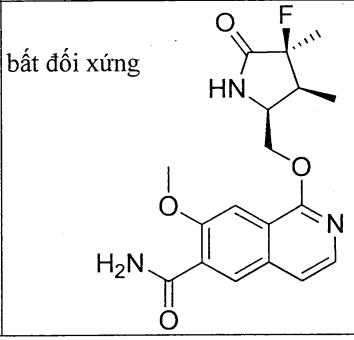
221	bất đối xứng 	P1	194421-58-4	Tài liệu tham khảo 31	1, 7, HPLC	344	^{1}H NMR (500 MHz, dmso-d_6) δ 8,17 (s, 1 H), 8,06 (s, 1 H), 7,92 (d, 1 H), 7,85 (br. s., 1 H), 7,70 (br. s., 1 H), 7,61 (s, 1 H), 7,44 (d, 1 H), 4,47 - 4,55 (m, 1 H), 4,42 (dd, 1 H), 3,61 (t, 1 H), 2,27 (d, 1 H), 2,04 (d, 1 H), 1,22 (s, 3 H), 1,12 (s, 3 H)
222	bất đối xứng 	P1	194421-58-4	Tài liệu tham khảo 31	1, 7, HPLC	344	^{1}H NMR (500 MHz, dmso-d_6) δ 8,17 (s, 1 H), 8,06 (s, 1 H), 7,92 (d, 1 H), 7,85 (br. s., 1 H), 7,70 (br. s., 1 H), 7,61 (s, 1 H), 7,44 (d, 1 H), 4,47 - 4,55 (m, 1 H), 4,42 (dd, 1 H), 3,61 (t, 1 H), 2,27 (d, 1 H), 2,04 (d, 1 H), 1,22 (s, 3 H), 1,12 (s, 3 H)
223	bất đối xứng 	P2	194421-58-4	Tài liệu tham khảo 31	1, 7, HPLC	372	^{1}H NMR (500 MHz, dmso-d_6) δ 8,19 (s, 1 H), 7,99 (s, 1 H), 7,89 (d, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,73 (s, 1 H), 7,60 (s, 1 H), 7,41 (d, 1 H), 4,77 - 4,94 (m, 1 H), 4,34 - 4,54 (m, 2 H), 3,52 - 3,64 (m, 1 H), 2,24 (d, 1 H), 2,03 (d, 1 H), 1,38 (d, 3 H), 1,40 (d, 3 H), 1,21 (s, 3 H), 1,10 (s, 3 H)

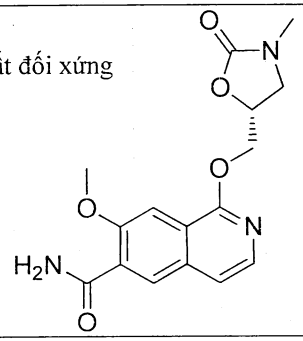
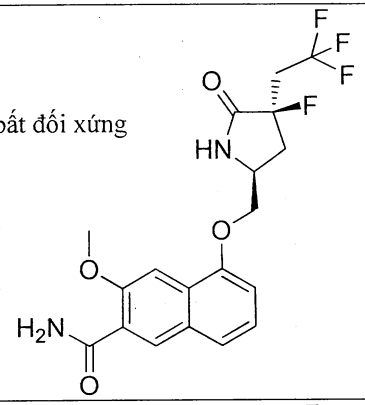
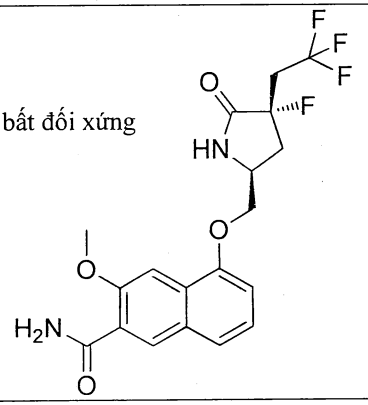
224	bất đối xứng 	P1	L110		7, 2, HPLC	355	^{1}H NMR (500 MHz, dmso-d_6) δ 8,50 (s, 1 H), 8,17 (s, 1 H), 7,91 (d, 1 H), 7,85 (br. s., 1 H), 7,70 (br. s., 1 H), 7,67 (s, 1 H), 7,44 (d, 1 H), 4,63 (dd, 1 H), 4,24 (dd, 1 H), 4,05 (m, 1 H), 3,99 (s, 3 H), 2,67 – 2,84 (m, 3 H), 1,66 – 1,74 (m, 1 H)
225	bất đối xứng 	P1	L110		7, 2, HPLC	355	^{1}H NMR (500 MHz, dmso-d_6) δ 8,46 (s, 1 H), 8,17 (s, 1 H), 7,91 (d, 1 H), 7,85 (br. s., 1 H), 7,70 (br. s., 1 H), 7,60 (s, 1 H), 7,44 (d, 1 H), 4,49 (dd, 1 H), 4,37 (dd, 1 H), 4,05 (m, 1 H), 3,99 (s, 3 H), 2,96 (m, 1 H), 2,73 – 2,80 (m, 2 H), 2,29 (m, 1 H), 2,12 (m, 1 H)
226	bất đối xứng 	P2	L111		2, 7, 10	385	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 9,51 (s, 1 H), δ9,24 (s, 1 H), δ8,44 (s, 1 H), δ8,20 (s, 1 H), 7,90-7,88 (d, 1 H), 7,72 (s, 2 H), δ7,57 (s, 1 H), 7,44 – 7,43 (d, 1 H), 4,91 – 4,81 (m, 1 H), 4,48 – 4,47 (m, 2 H), 3,98 – 3,92 (m, 1 H), 3,55 – 3,47 (m, 1 H), 3,37 – 3,25 (m, 3 H), 3,20 – 3,16 (m, 1 H), 3,08 – 3,02 (m, 1 H), 1,41 – 1,35 (m, 6 H)

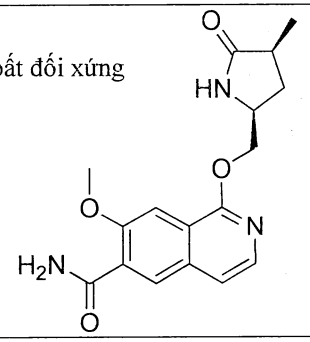
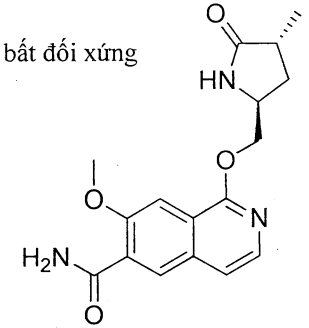
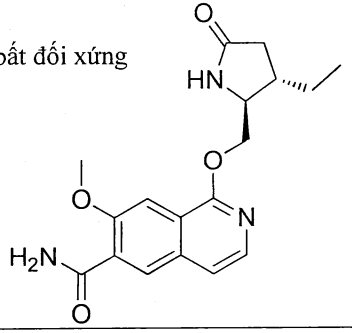
227	bất đối xứng 	P1	127913-30-8	Tài liệu tham khảo 32	2, 7	332	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8,07 (s, 1 H), 7,93 (s, 1 H), 7,77 – 7,81 (m, 2 H), 7,61 (s, 1 H), 7,51 (s, 1 H), 7,34 – 7,35 (d, 1 H), 4,49 – 4,52 (m, 1 H), 4,38 – 4,41 (m, 1 H), 4,30 – 4,34 (m, 1 H), 3,87 (s, 3 H), 3,74 – 3,75 (m, 1 H), 1,29 – 1,30 (d, 3 H)
228	bất đối xứng 	P5	127913-30-8	Tài liệu tham khảo 32	6	331	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8,29 (s, 1 H), 7,99 (s, 1 H), 7,79 (br. s, 1 H), 7,64 (br. s, 1 H), 7,61 (s, 1 H), 7,54 (d, 1 H), 7,32 (t, 1 H), 7,01 (d, 1 H), 4,63 (quin, 1 H), 4,19 (d, 2 H), 3,85 (m, 1 H), 1,43 (d, 1 H)
229	bất đối xứng 	P1	15546-08-4	Tài liệu tham khảo 17	2, 7	318	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8,18 (m, 1 H), 8,08 (m, 1 H), 7,87 – 7,92 (m, 2 H), 7,73 (m, 1 H), 7,63 (m, 1 H), 7,45 – 7,46 (m, 2 H), 4,49 – 4,52 (m, 2 H), 4,38 – 4,417 (m, 1 H), 4,28 – 4,32 (m, 2 H), 3,98 1 (s, 3 H)

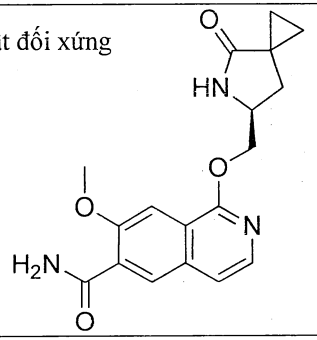
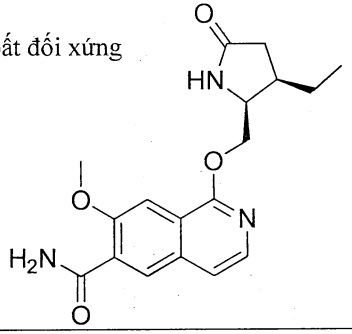
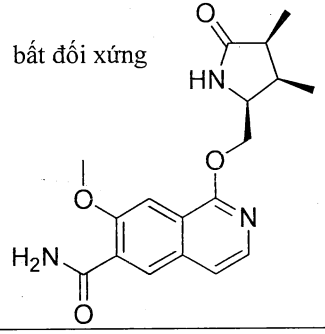
230	bất đối xứng 	P1	15546-08-4	Tài liệu tham khảo 17	6	318	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8,18 (m, 1 H), 8,08 (m, 1 H), 7,87 – 7,92 (m, 2 H), 7,73 (m, 1 H), 7,63 (m, 1 H), 7,45 – 7,46 (m, 2 H), 4,49 – 4,52 (m, 2 H), 4,38 – 4,417 (m, 1 H), 4,28 – 4,32 (m, 2 H), 3,98 1 (s, 3 H)
231	bất đối xứng 	P5	L25		6, HPLC	345	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8,44 (s, 1 H), δ8,28 (s, 1 H), 7,80 (s, 1 H), 7,67 – 7,65 (m, 2 H), 7,54 – 7,52 (m, 1 H), 7,33 – 7,29 (m, 1 H), 7,01 – 7,00 (m, 1 H),4,20 – 4,19 (m, 1 H), 4,03 – 3,94 (m, 6 H), 3,44 (s, 3 H), 2,61 – 2,58 (m, 1 H), 1,85 – 1,84 (m, 1 H)
232	bất đối xứng 	P5	L25		6, HPLC	345	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8,35 (s, 1 H), δ8,29 (s, 1 H), 7,80 (s, 1 H), 7,65 (s, 1 H), 7,55 – 7,54 (m, 2 H), 7,34 – 7,30 (m, 1 H), 7,02 – 7,00 (m, 1 H), 4,19 – 4,15 (m, 1 H), 4,12 – 4,10 (m, 2 H), 4,01 (s, 3 H), 3,46 (s, 3 H), 2,41 – 2,33 (m, 1 H), 2,17 – 2,13 (m, 1 H)

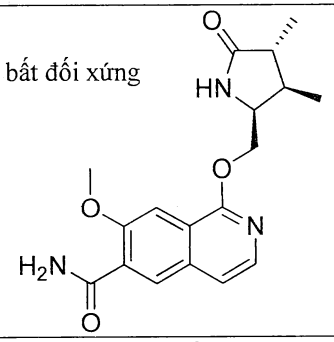
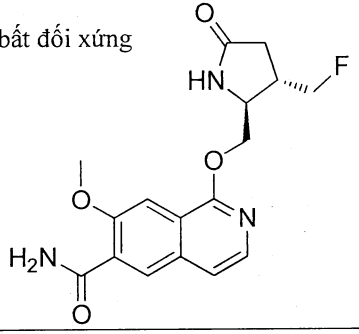
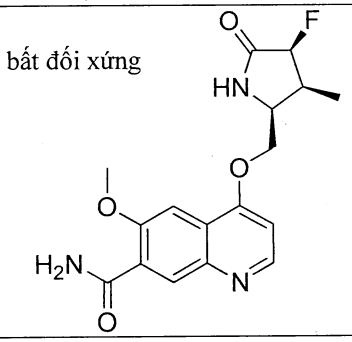
233	bất đối xứng 	P5	15546-08-4	Tài liệu tham khảo 17	6	317	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8,29 (m, 1 H), 8,01 (m, 1 H), 7,80 (m, 1 H), 7,62 – 7,65 (m, 2 H), 7,53 – 7,55 (m, 1 H), 7,00 – 7,02 (m, 1 H), 4,50 – 4,52(s, 1 H), 4,36 – 4,37 (s, 1 H), 4,34 (m, 1 H), 4,17 – 4,18 (m, 2 H), 3,98 (s, 3 H)
234	bất đối xứng 	P5	L112		5	331	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ8,45 (s, 1 H), 7,72 (s, 1 H), 7,49 (d, 1 H), 7,32 (t, 1 H), 7,00 (d, 1 H), 4,97 - 5,07 (m, 1 H), 4,32 (dd, 1 H), 4,23 (dd, 1 H), 4,14 - 4,20 (m, 1 H), 4,08 (s, 3 H), 1,51 (d, 3 H)
235	bất đối xứng 	P1	97859-49-9	Tài liệu tham khảo 11	3, 7	318	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8,17 (s, 1 H), 7,91 (d, 1 H), 7,84 (bs, 1 H), 7,70 (bs, 1 H), 7,67 (bs, 1 H), 7,53 (s, 1 H), 7,46 (d, 1 H), 5,06 (m, 1 H), 4,62 (m, 2 H), 3,96 (s, 3 H), 3,70 (m, 1 H) ,3,45 (m, 1 H)

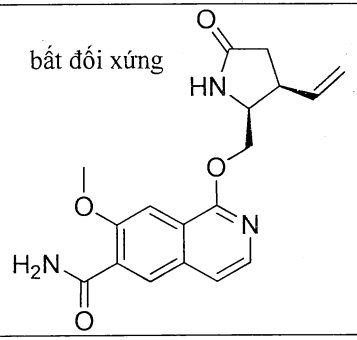
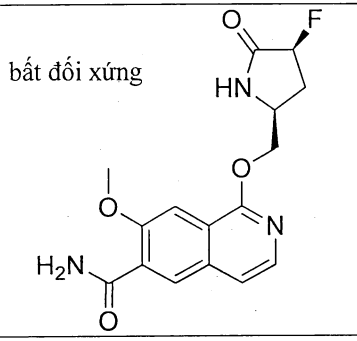
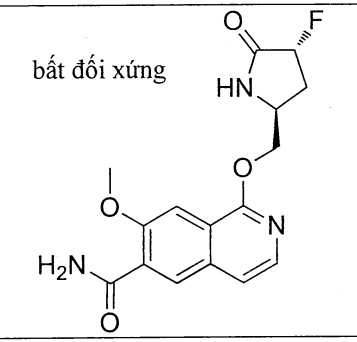
236	bất đối xứng 	P1	L112		3, 7	332	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8,16 (s, 1 H), 7,91 (d, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 7,84 (br. s., 1 H), 7,70 (br. s., 1 H), 7,62 (s, 1 H), 7,44 (d, 1 H), 4,87 (quin, 1 H), 4,42 - 4,53 (m, 2 H), 4,10 - 4,18 (m, 1 H), 3,97 (s, 3 H), 1,37 (d, 3 H)
237	bất đối xứng 	P1	L44		4, 7	362	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8,83 (s, 1 H), 8,17 (s, 1 H), 7,85 – 7,93 (m, 2 H), 7,63 – 7,70 (m, 2 H), 7,45 – 7,46 (m, 1 H), 4,55 – 4,59 (m, 1 H), 4,32 – 4,37 (m, 1 H), 4,01 – 4,16 (m, 1 H), 4,00 (s, 3 H), 2,51 (m, 1 H), 1,40 – 1,46 (m, 3 H), 1,09 – 1,11 (m, 3 H)
238	bất đối xứng 	P1	L45		4, 7	362	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8,95 (s, 1 H), 8,16 (s, 1 H), 7,85 – 7,92 (m, 2 H), 7,69 – 7,74 (m, 2 H), 7,43 – 7,44 (m, 1 H), 4,56 – 4,59 (m, 1 H), 4,24 – 4,28 (m, 1 H), 4,00 – 4,06 (m, 1 H), 3,99 (s, 3 H), 2,51 (m, 1 H), 1,40 – 1,46 (m, 3 H), 1,13 – 1,15 (m, 3 H)

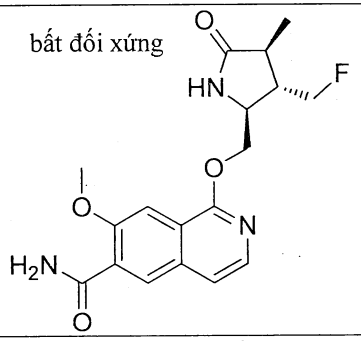
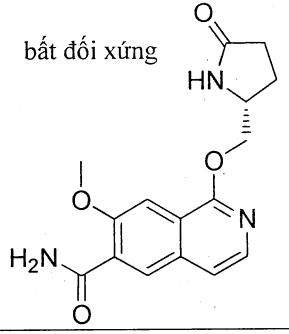
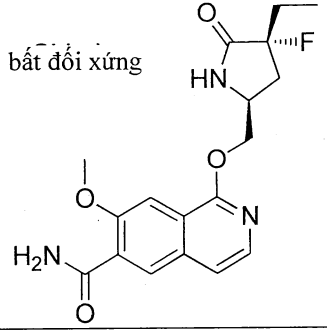
239	bất đối xứng 	P1	131502 0-11-1	có bán trên thị trường	2, 7	332	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8,19 (m, 1 H), 7,87 – 7,93 (m, 2 H), 7,73 (s, 1 H), 7,46 – 7,48 (m, 2 H), 5,00 – 5,02 (m,1 H), 4,58 – 4,68 (m, 2 H), 4,00 (s, 3 H), 3,77 – 3,81 (m, 1 H), 3,52 – 3,54 (m, 1 H), 2,83 (s,3 H)
240	bất đối xứng 	P5	L26		6	415	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,62 (s, 1 H), 7,81 – 7,82 (m, 1 H), 7,44 – 7,50 (m, 2 H), 7,22 – 7,24 (m, 1 H), 6,78 – 6,80 (m, 1 H), 6,55 (s, 1 H), 5,87 (s, 1 H), 4,03 – 4,22 (m, 3 H), 4,00 (s, 3 H), 2,70 – 3,07 (m, 2 H), 2,41 – 2,63 (m, 2 H)
241	bất đối xứng 	P5	L26		6	415	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ8,34 (s, 1 H), 7,61 (s, 1 H), 7,40 – 7,42 (m, 1 H), 7,21 – 7,25 (m, 1 H), 6,93 – 6,95 (m, 1 H), 4,09 – 4,21 (m, 3 H), 3,97 (s, 3 H), 2,23 – 3,03 (m, 4 H)

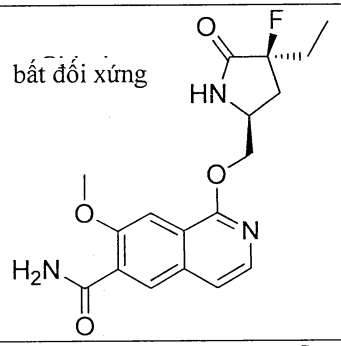
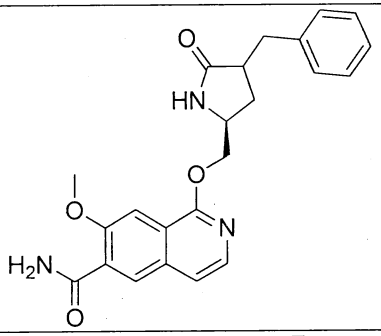
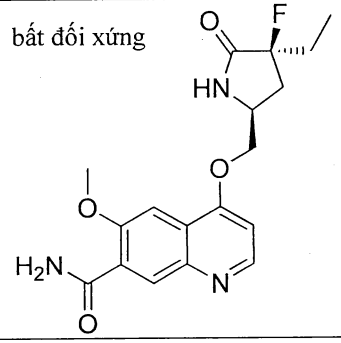
242	bất đối xứng 	P1	L1		2, 7, HPLC	330	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ8,17 – 8,21 (m, 2 H) 7,90 – 7,91 (m, 2 H), 7,68 – 7,72 (m, 2 H), 7,43 – 7,44 (m, 1 H), 4,58 – 4,60 (m, 1 H), 4,18 – 4,22 (m, 1 H), 4,00 (s, 4 H), 2,68 (m, 1 H), 2,34 (m, 1 H), 1,47 – 1,48 (m, 1 H), 1,11 – 1,13 (d, 3 H)
243	bất đối xứng 	P1	L1		2, 7, HPLC	330	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ8,23 (m, 2 H), 7,78 – 7,80 (m, 1 H), 7,61 (m, 1 H), 7,25 – 7,26 (m, 1 H), 4,39 – 4,47 (m, 2 H), 4,04 – 4,05 (m, 1 H), 3,98 (s, 3 H), 2,63 – 2,65 (m, 1 H), 2,27 (m, 1 H), 1,94 – 1,98 (m, 1 H), 1,12 – 1,14 (d, 3 H)
244	bất đối xứng 	P1	L46		2, 7	344	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8,04 (s, 1 H), 8,01 (s, 1 H), 7,75 – 7,79 (m, 2 H), 7,60 (s, 1 H), 7,52 (s, 1 H), 7,31 – 7,32 (m, 1 H), 4,37 – 4,48 (m, 1 H), 4,17 – 4,22 (m, 1 H), 3,87 (s, 3 H), 3,55 – 3,58 (m, 1 H), 2,52 – 2,55 (m, 1 H), 1,97 – 2,03 (m, 1 H), 1,77 – 1,82 (m, 1 H), 1,46 – 1,50 (m, 1 H), 1,34 – 1,35 (m, 1 H), 0,79 – 0,83 (m, 3 H)

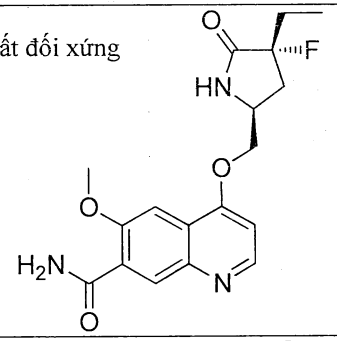
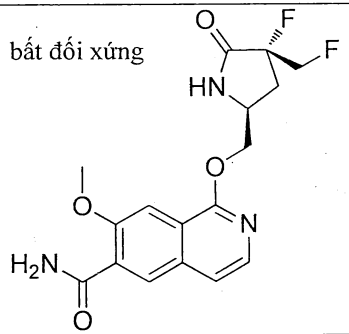
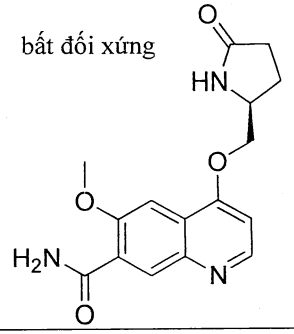
245	bất đối xứng 	P1	L27		2, 7	342	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8,22 (s, 1 H), 8,15 (s, 1 H), 7,90 (d, 1 H), 7,85 (br. s, 1 H), 7,70 (br. s, 1 H), 7,65 (s, 1 H), 7,42 (d, 1 H), 4,52 – 4,55 (m, 1 H), 4,29 – 4,33 (m, 1 H), 4,12 (m, 1 H), 3,99 (s, 3 H), 2,38 – 2,41 (m, 1 H), 1,97 – 2,01 (m, 1 H), 0,86 (m, 2 H), 0,75 (m, 2 H)
246	bất đối xứng 	P1	L47		3, 7	344	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8,17 (s, 1 H), 8,06 (s, 1 H), 7,86 – 7,92 (m, 2 H), 7,73 (s, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,43 – 7,45 (m, 1 H), 4,45 (d, 2 H), 3,99 (s, 3 H), 3,96 – 3,98 (m, 1 H), 2,34 – 2,12 (m, 3 H), 1,55 – 1,64 (m, 1 H), 1,35 – 1,45 (m, 1 H), 0,92 – 0,95 (m, 3 H)
247	bất đối xứng 	P1	L48		2, 7, HPLC	344	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,22 (s, 1 H), 7,79 – 7,80 (m, 1 H), 7,64 (s, 1 H), 7,24 – 7,25 (m, 1 H), 4,53 – 4,54 (m, 1 H), 4,39 – 4,41 (m, 1 H), 4,09 – 4,11 (m, 1 H), 3,99 (s, 3 H), 2,59 – 2,78 (m, 2 H), 1,05 – 1,07 (m, 3 H), 0,93 – 0,95 (m, 3 H)

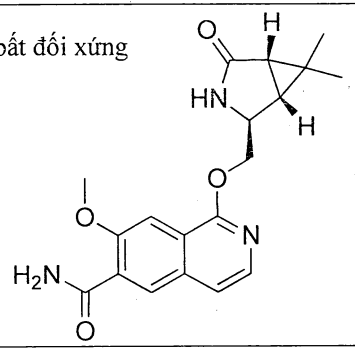
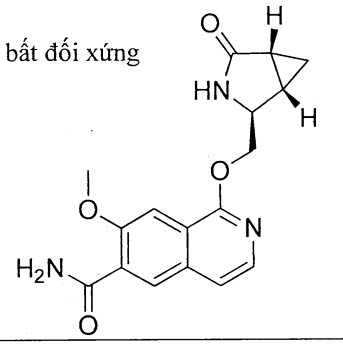
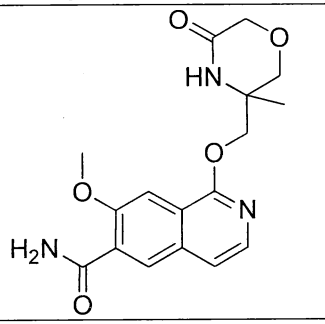
248	bất đối xứng 	P1	L48		2, 7, HPLC	344	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ8,24 (s, 1 H), 7,79 – 7,81 (m, 1 H), 7,53 (s, 1 H), 7,25 – 7,27 (m, 1 H), 4,46 – 4,53 (m, 2 H), 3,96 (s, 3 H), 3,89 – 3,91 (m, 1 H), 2,29 – 2,33 (m, 2 H), 1,10 – 1,13 (m, 6 H)
249	bất đối xứng 	P1	L49		2, 7	348	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,38 (s, 1 H), 7,91 (d, 1 H), 7,78 (s, 1 H), 7,48 (d, 1 H), 4,62 – 4,66 (m, 3 H), 4,51 – 4,55 (m, 1 H), 4,13 – 4,15 (m, 1 H), 4,11 (s, 3 H), 2,83 – 2,96 (m, 1 H), 2,68 – 2,78 (m, 1 H), 2,27 – 2,32 (m, 1 H).
250	bất đối xứng 	P16	L38		3, 7	348	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 10,18 (s, 1 H), 8,76 (s, 1 H), 8,63 (d, 1 H), 7,81 (br. s., 1 H), 7,60 - 7,71 (m, 2 H), 7,09 (d, 1 H), 4,99 (d, 1 H), 4,86 (d, 1 H), 4,30 (dd, 1 H), 4,02 - 4,19 (m, 2 H), 3,96 (s, 3 H), 2,76 - 2,99 (m, 1 H), 1,09 (d, 3 H)

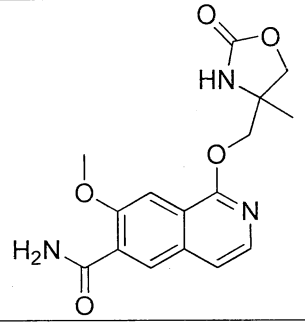
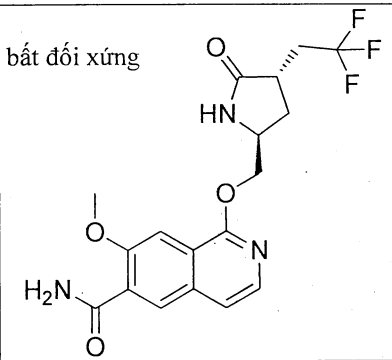
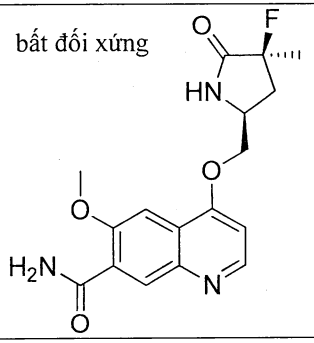
251	bất đối xứng 	P1	L50		3, 7	342	^{1}H NMR (600 MHz, dmso-d_6) δ 8,16 (s, 1 H) 8,13 (s, 1 H) 7,90 (d, 1 H) 7,83 (br. s., 1 H) 7,67 - 7,71 (m, 1 H) 7,58 (s, 1 H) 7,42 (d, 1 H) 5,94 (ddd, 1 H) 5,20 (d, 1 H) 5,11 (d, 1 H) 4,40 - 4,46 (m, 1 H) 4,30 - 4,38 (m, 1 H) 4,01 - 4,09 (m, 1 H) 3,32 - 3,41 (m, 1 H) 2,37 - 2,47 (m, 1 H) 2,27 - 2,36 (m, 1 H)
252	bất đối xứng 	P1	L2		2, 7, HPLC	334	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8,90 (s, 1 H), 8,35 (s, 1 H), 8,09 (d, 1 H), 8,05 (br, s, 1 H), 7,90 (br. s, 1 H), 7,81 (s, 1 H), 7,63 (d, 1 H), 5,25 – 5,42 (m, 1 H), 4,77 (dd, 1 H), 4,43 – 4,48 (m, 1 H), 4,23 (m, 1 H), 4,16 (s, 3 H), 2,85 – 3,00 (m, 1 H), 2,19 – 2,32 (m, 1 H)
253	bất đối xứng 	P1	L2		2, 7, HPLC	334	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 9,01 (s, 1 H), 8,36 – 8,38 (m, 1 H), 8,06 – 8,12 (m, 2 H), 7,92 (br. s, 1 H), 7,77 - 7,79 (m, 1 H), 7,65 – 7,66 (m, 1 H), 5,42 – 5,57 (m, 1 H), 4,69 – 4,71 (m, 1 H), 4,50-4,55 (m, 1 H), 4,35 (m, 1 H), 4,18 – 4,20 (m, 3 H), 2,53 – 2,62 (m, 2 H)

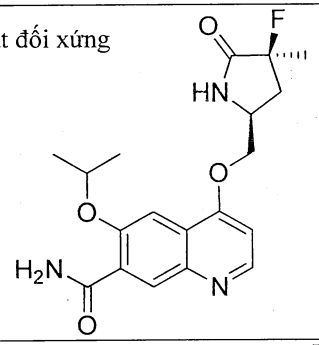
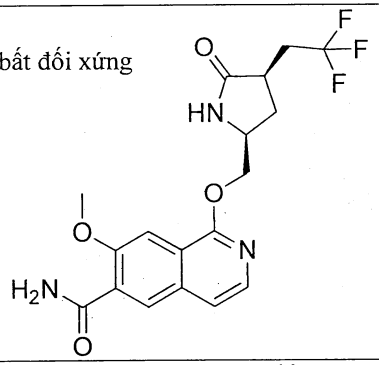
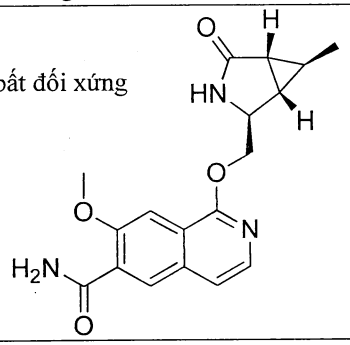
254	bất đối xứng 	P1	L52		2, 7, HPLC	362	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,32 (s, 1 H), 7,89 (d, 1 H), 7,73 (s, 1 H), 7,36 (d, 1 H), 4,66 – 4,73 (m, 2 H), 4,58 – 4,62 (m, 1 H), 4,45 – 4,49 (m, 1 H), 4,08 (s, 3 H), 4,01 – 4,07 (m, 1 H), 2,43 – 2,49 (m, 1 H), 2,32 – 2,40 (m, 1 H), 1,29 (d, 3 H)
255	bất đối xứng 	P1	66673-40-3	có bán trên thị trường	3, 7	316	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ8,36 (s, 1 H), 7,92 (d, 1 H), 7,74 (s, 1 H), 7,38 (d, 1 H), 4,55 - 4,66 (m, 1 H), 4,49 (dd, 1 H), 4,20 - 4,31 (m, 1 H), 4,11 (s, 3 H), 2,36 - 2,63 (m, 3 H), 2,05 - 2,19 (m, 1 H)
256	bất đối xứng 	P1	L8		3, 7	362	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8,92 (s, 1 H), 8,18 (s, 1 H), 7,92 (d, 1 H), 7,87 (br. s., 1 H), 7,73 (br. s., 1 H), 7,66 (s, 1 H), 7,46 (d, 1 H), 4,63 (dd, 1 H), 4,22 - 4,30 (m, 1 H), 4,12 - 4,22 (m, 1 H), 2,39 - 2,50 (m, 1 H), 2,09 - 2,26 (m, 1 H), 1,95 (ddd, 1 H), 1,62 - 1,82 (m, 1 H), 0,98 (t, 3 H)

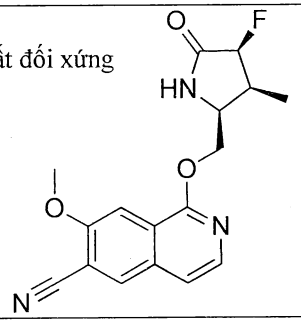
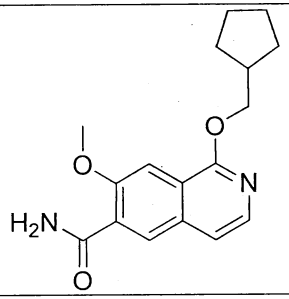
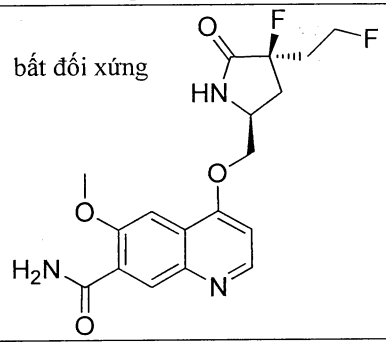
257	bất đối xứng 	P1	L7		3, 7	362	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8,82 (s, 1 H), 8,18 (s, 1 H), 7,92 (d, 1 H), 7,86 (br. s., 1 H), 7,72 (s, 2 H), 7,45 (d, 1 H), 4,60 (dd, 1 H), 4,27 (dd, 1 H), 3,90 - 4,09 (m, 4 H), 2,59 (td, 1 H), 2,12 - 2,27 (m, 1 H), 1,92 (td, 1 H), 1,66 - 1,81 (m, 1 H), 0,97 (t, 3 H)
258		P1	L28		3, 7	406	^{1}H NMR (600 MHz, dmso-d_6) δ 8,11 - 8,22 (m, 2 H), 7,87 (d, 1 H), 7,81 (br. s., 1 H), 7,65 (br. s., 1 H), 7,58 (s, 1 H), 7,41 (d, 1 H), 7,16 - 7,32 (m, 5 H), 4,46 (dd, 1 H), 4,28 (dd, 1 H), 3,93 - 4,01 (m, 3 H), 3,86 - 3,93 (m, 1 H), 3,07 (dd, 1 H), 2,83 (dd, 1 H), 2,61 (dd, 1 H), 1,99 (dd, 2 H)
259	bất đối xứng 	P16	L7		3, 7	362	^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ8,63 (d, 1 H), 8,50 (s, 1 H), 7,80 (s, 1 H), 7,05 (d, 1 H), 4,42 (dd, 1 H), 4,28 (dd, 1 H), 4,19 (dt, 1 H), 4,08 (s, 3 H), 2,68 - 2,82 (m, 1 H), 2,37 - 2,50 (m, 1 H), 2,00 - 2,14 (m, 1 H), 1,80 - 1,96 (m, 1 H), 1,09 (t, 3 H)

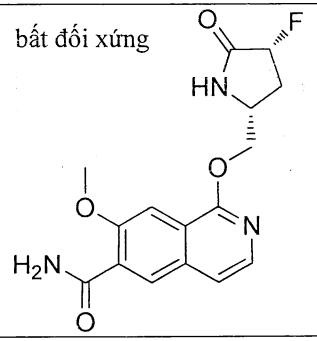
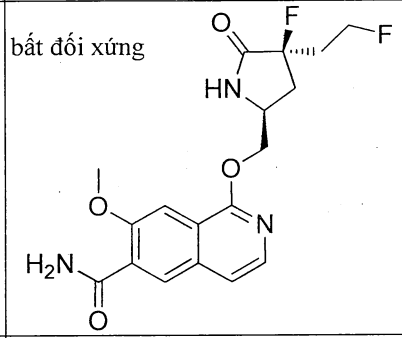
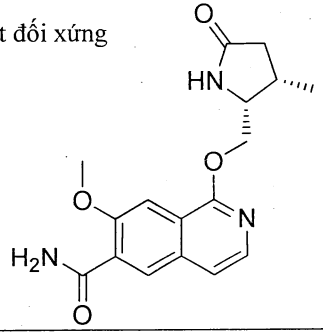
260	bất đối xứng 	P16	L8		3, 7	362	^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ8,62 (d, 1 H), 8,48 (s, 1 H), 7,68 (s, 1 H), 7,06 (d, 1 H), 4,32 - 4,46 (m, 2 H), 4,24 (dd, 1 H), 4,08 (s, 3 H), 2,53 - 2,68 (m, 1 H), 2,21 - 2,36 (m, 1 H), 2,09 (ddd, 1 H), 1,74 - 1,90 (m, 1 H), 1,07 (t, 3 H)
261	bất đối xứng 	P1	L24		3, 7	366	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 9,16 (s, 1 H), 8,19 (s, 1 H), 7,92 (d, 1 H), 7,86 (br. s., 1 H), 7,71 (br. s., 1 H), 7,66 (s, 1 H), 7,46 (d, 1 H), 4,78 - 4,90 (m, 1 H), 4,61 - 4,77 (m, 2 H), 4,20 - 4,36 (m, 2 H), 4,00 (s, 3 H), 2,55 - 2,67 (m, 1 H), 2,35 - 2,49 (m, 1 H)
262	bất đối xứng 	P16	17342-08-4	có bán trên thị trường	3, 7	316	^{1}H NMR (500 MHz, dmso-d_6) δ 8,64 (d, 1 H), 8,20 (s, 1 H), 8,16 (s, 1 H), 7,84 (br. s., 1 H), 7,68 (br. s., 1 H), 7,58 (s, 1 H), 7,04 (d, 1 H), 4,26 (dd, 1 H), 4,15 (dd, 1 H), 4,05 - 4,12 (m, 1 H), 4,00 (s, 3 H), 2,17 - 2,40 (m, 3 H), 1,89 - 1,97 (m, 1 H)

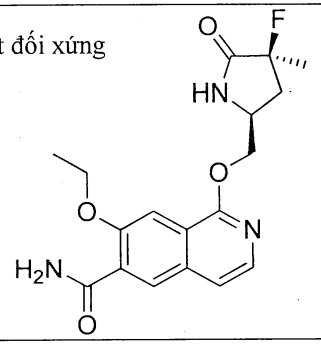
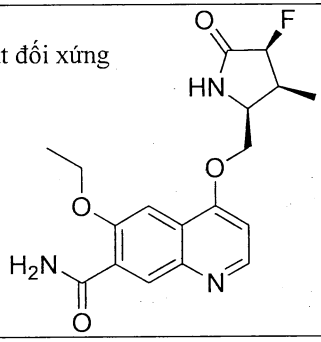
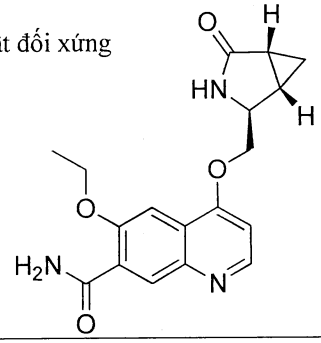
263	bất đối xứng 	P1	L73		3, 7	356	^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ8,35 (s, 1 H), 7,91 (d, 1 H), 7,76 (s, 1 H), 7,37 (d, 1 H), 4,61 (dd, 1 H), 4,55 (dd, 1 H), 4,11 (s, 3 H), 3,94 (s, 1 H), 2,68 (s, 1 H), 1,91 (d, 1 H), 1,86 (dd, 1 H), 1,24 (s, 3 H), 1,21 (s, 3 H)
264	bất đối xứng 	P1	L72		3, 7	328	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8,18 (s, 1 H), 7,92 (d, 1 H), 7,86 (br. s., 1 H), 7,71 (br. s., 1 H), 7,64 (s, 2 H), 7,45 (d, 1 H), 4,49 (dd, 1 H), 4,41 (dd, 1 H), 4,01 (s, 3 H), 3,90 (t, 1 H), 1,92 - 2,05 (m, 1 H), 1,78 (br. s., 1 H), 1,10 (td, 1 H), 0,60 (q, 1 H)
265		P1	1004-59-	Tài liệu tham khảo 33	1, 7	346	Rt = 2,037 phút; phương pháp PF-AB01

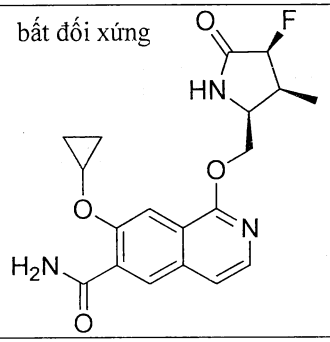
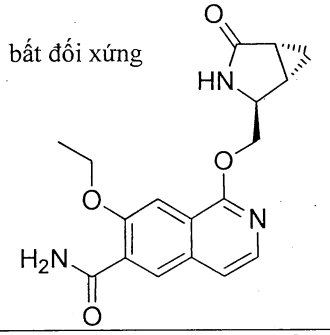
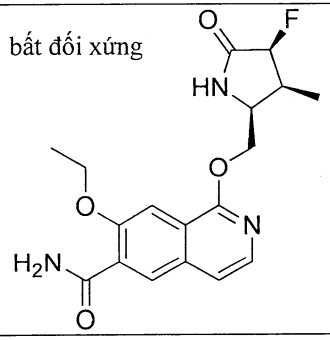
266		P1	29-8-2	Tài liệu tham khảo 34	1, 7	332	Rt = 2,043 phút; phương pháp PF-AB01
267	bất đối xứng 	P1	L15		3, 7	398	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8,50 (br. s., 1 H), 8,23 (s, 1 H), 7,97 (d, 1 H), 7,90 (br. s., 1 H), 7,76 (br. s., 1 H), 7,63 (s, 1 H), 7,50 (d, 1 H), 4,60 (d, 1 H), 4,45 (d, 1 H), 4,08 (br. s., 1 H), 4,03 (s, 3 H), 2,93 (d, 1 H), 2,75 (br. s., 1 H), 2,37 (d, 2 H), 2,25 (br. s., 1 H)
268	bất đối xứng 	P16	L10		3, 7	348	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8,83 (s, 1 H), 8,65 (d, 1 H), 8,20 (s, 1 H), 7,85 (br. s., 1 H), 7,69 (br. s., 1 H), 7,67 (s, 1 H), 7,05 (d, 1 H), 4,35 (dd, 1 H), 4,03 - 4,17 (m, 2 H), 3,99 (s, 3 H), 2,54 - 2,63 (m, 1 H), 2,23 - 2,38 (m, 1 H), 1,52 (d, 3 H)

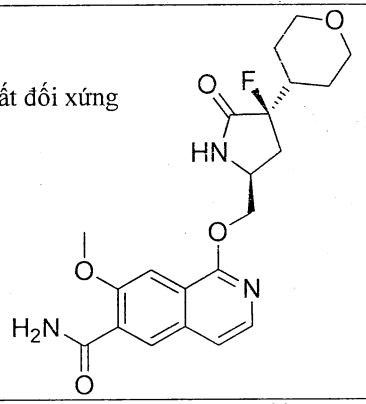
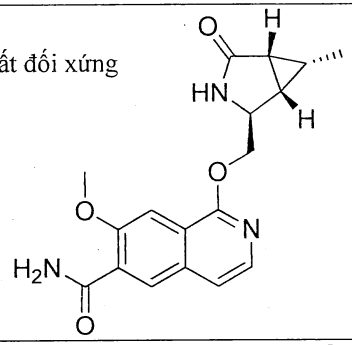
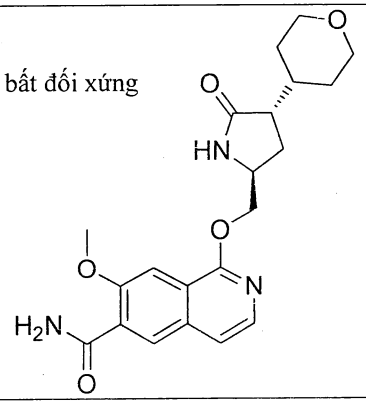
269	bất đối xứng 	P15	L10		3, 7	376	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8,78 (s, 1 H), 8,64 (d, 1 H), 8,24 (s, 1 H), 7,63 - 7,79 (m, 3 H), 7,04 (d, 1 H), 4,90 (dt, 1 H), 4,34 (dd, 1 H), 3,99 - 4,20 (m, 3 H), 3,18 (d, 1 H), 2,54 - 2,62 (m, 1 H), 2,23 - 2,38 (m, 1 H), 1,52 (d, 1 H), 1,39 (d, 3 H), 1,41 (d, 3 H)
270	bất đối xứng 	P1	L16		3, 7	398	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,68 (s, 1 H), 7,93 (d, 1 H), 7,80 (br. s., 1 H), 7,56 (s, 1 H), 7,33 (d, 1 H), 6,39 (br. s., 1 H), 5,94 (br. s., 1 H), 4,78 (dd, 1 H), 4,39 (dd, 1 H), 4,20 (d, 1 H), 4,11 (s, 3 H), 2,76 - 3,01 (m, 2 H), 2,66 - 2,76 (m, 1 H), 2,10 (dt, 1 H), 1,69 - 1,82 (m, 1 H)
271	bất đối xứng 	P1	L74		3, 7	342	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8,18 (s, 1 H), 7,92 (d, 1 H), 7,86 (br. s., 1 H), 7,71 (s, 1 H), 7,64 (s, 1 H), 7,62 (s, 1 H), 7,45 (d, 1 H), 4,47 (dd, 1 H), 4,36 (dd, 1 H), 4,01 (s, 3 H), 3,87 - 3,94 (m, 1 H), 1,73 - 1,82 (m, 1 H), 1,59 (d, 1 H), 1,10 (d, 3 H), 0,98 - 1,06 (m, 1 H)

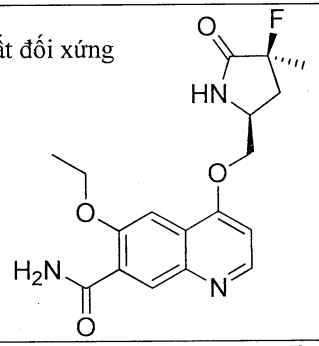
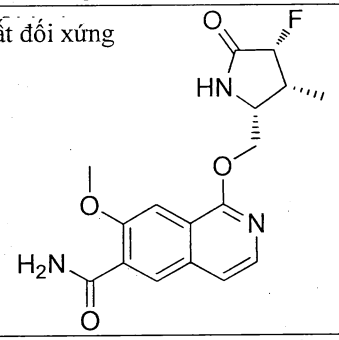
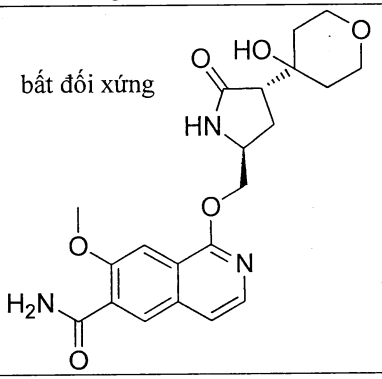
272	bất đối xứng 	P1	L38		3	330	^{1}H NMR (600 MHz, dmso-d_6) δ8,72 (s, 1 H), 8,49 (s, 1 H), 7,98 (d, 1 H), 7,78 (s, 1 H), 7,41 (d, 1 H), 4,92 (dd, 1 H), 4,58 (dd, 1 H), 4,28 (dd, 1 H), 3,99 - 4,08 (m, 4 H), 2,79 - 2,92 (m, 1 H), 1,08 (dd, 3 H)
273		P1	3637-61-4	có bán trên thị trường	3, 7	301	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8,16 (s, 1 H), 7,89 (d, 1 H), 7,82 (br. s., 1 H), 7,68 (br. s., 1 H), 7,53 (s, 1 H), 7,39 (d, 1 H), 4,37 (d, 2 H), 3,97 (s, 3 H), 2,42 – 2,50 (m, 1 H), 1,80 – 1,85 (m, 2 H), 1,58 – 1,66 (m, 4 H), 1,40 – 1,46 (m, 2 H)
274	bất đối xứng 	P16	L29		3, 7	380	^{1}H NMR (600 MHz, dmso-d_6) δ 8,88 (s, 1 H), 8,59 - 8,65 (m, 1 H), 8,17 - 8,22 (m, 1 H), 7,79 (br. s., 1 H), 7,65 (s, 1 H), 7,61 (br. s., 1 H), 7,00 - 7,05 (m, 1 H), 4,60 - 4,76 (m, 2 H), 4,30 - 4,39 (m, 1 H), 4,04 - 4,20 (m, 3 H), 3,94 - 4,00 (m, 3 H), 2,61 - 2,73 (m, 1 H), 2,13 - 2,36 (m, 3 H)

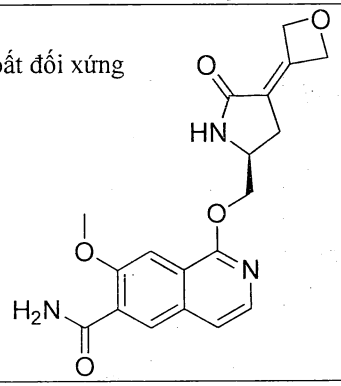
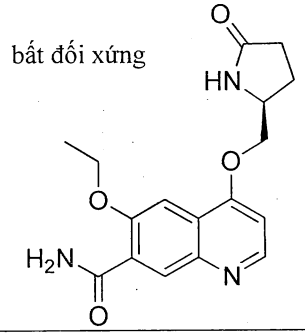
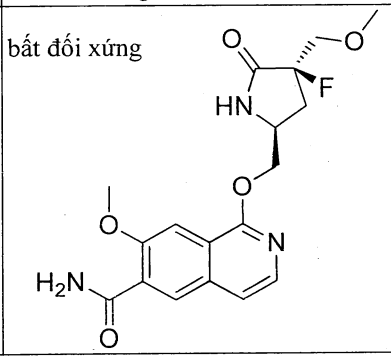
275	bất đối xứng 	P1	L3		3, 7	334	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8,77 (s, 1 H), 8,18 (s, 1 H), 7,92 (d, 1 H), 7,86 (br. s., 1 H), 7,70 (s, 2 H), 7,45 (d, 1 H), 5,16 (ddd, 1 H), 4,61 (dd, 1 H), 4,28 (dd, 1 H), 4,04 (br. s., 1 H), 3,98 (s, 3 H), 2,65 - 2,84 (m, 1 H), 1,98 - 2,18 (m, 1 H)
276	bất đối xứng 	P1	L29		3, 7	380	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8,95 (s, 1 H), 8,18 (s, 1 H), 7,92 (d, 1 H), 7,86 (br. s., 1 H), 7,72 (s, 2 H), 7,45 (d, 1 H), 4,70 - 4,85 (m, 1 H), 4,54 - 4,70 (m, 2 H), 4,28 (dd, 1 H), 4,02 - 4,13 (m, 1 H), 3,99 (s, 3 H), 2,58 - 2,75 (m, 1 H), 2,12 - 2,41 (m, 3 H)
277	bất đối xứng 	P1	L35		3, 7	330	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8,18 (s, 1 H), 8,03 (s, 1 H), 7,93 (d, 1 H), 7,85 (br. s., 1 H), 7,71 (br. s., 1 H), 7,60 (s, 1 H), 7,45 (d, 1 H), 4,39 - 4,55 (m, 2 H), 3,99 (s, 3 H), 3,91 - 3,97 (m, 1 H), 2,65 - 2,78 (m, 1 H), 2,34 (dd, 1 H), 2,11 (dd, 1 H), 1,10 (d, 3 H)

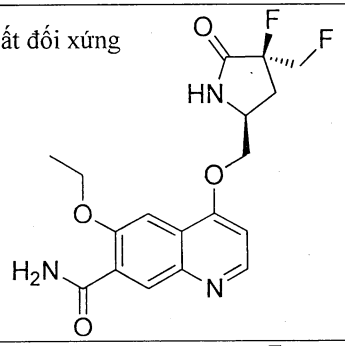
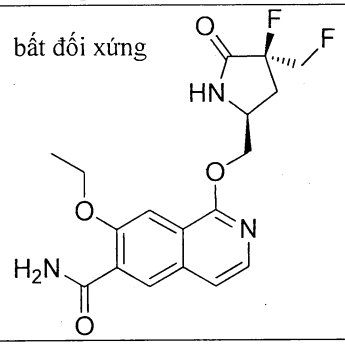
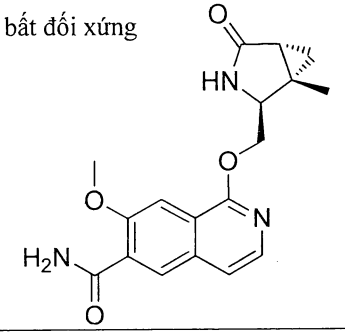
278	bất đối xứng 	P7	L10		3, 7	362	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8,79 (s, 1 H), 8,17 (s, 1 H), 7,89 (d, 1 H), 7,78 (br. s., 1 H), 7,69 (s, 2 H), 7,43 (d, 1 H), 4,60 (dd, 1 H), 4,21 – 4,31 (m, 3 H), 3,99 – 4,00 (m, 1 H), 2,21 – 2,33 (m, 2 H), 1,43 – 1,52 (m, 6 H)
279	bất đối xứng 	P17	L38		3, 7	362	^{1}H NMR (600 MHz, dmso-d_6) δ 8,96 (d, 1 H) 8,78 (s, 1 H) 8,30 (s, 1 H) 7,84 (br. s., 1 H) 7,82 (br. s., 1 H) 7,76 (s, 1 H) 7,48 (d, 1 H) 4,92 (dd, 1 H) 4,51 (dd, 1 H) 4,29 - 4,36 (m, 2 H) 4,23 - 4,29 (m, 1 H) 4,10 - 4,15 (m, 1 H) 2,85 - 2,95 (m, 1 H) 1,45 (t, 3 H) 1,10 (dd, 3 H)
280	bất đối xứng 	P17	L72		3, 7, HPLC	342	^{1}H NMR (600 MHz, dmso-d_6) δ 8,98 (br. s., 1 H), 8,47 (d, 1 H), 8,32 (s, 1 H), 8,16 (s, 1 H), 6,79 (d, 1 H), 5,08 (br. s., 2 H), 4,37 (q, 2 H), 4,10 (br. s., 1 H), 3,83 (dd, 1 H), 3,69 (dd, 1 H), 1,80 - 1,88 (m, 1 H), 1,74 - 1,79 (m, 1 H), 1,48 (t, 3 H), 1,26 (td, 1 H), 1,05 - 1,11 (m, 1 H)

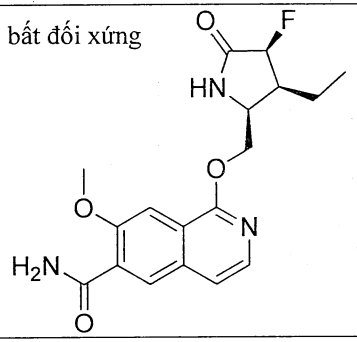
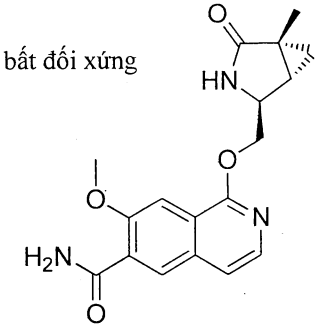
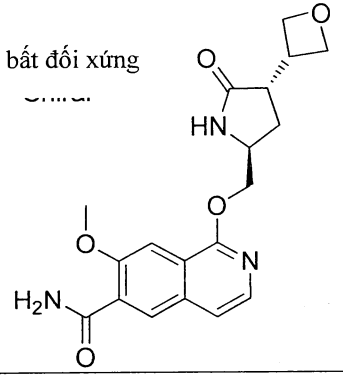
281	bất đối xứng 	P21	L38		3, 7	374	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d$_6$) δ 8,67 (s, 1 H), 8,12 (s, 1 H), 8,06 (s, 1 H), 7,93 (d, 1 H), 7,66 (br. s., 2 H), 7,44 (d, 1 H), 4,99 (dd, 1 H), 4,50 (dd, 1 H), 4,42 (dd, 1 H), 3,96 - 4,12 (m, 2 H), 2,78 - 2,98 (m, 1 H), 1,11 (dd, 3 H), 0,89 - 1,02 (m, 2 H), 0,80 - 0,89 (m, 1 H), 0,69 - 0,80 (m, 1 H)
282	bất đối xứng 	P7	L72		3, 7	342	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d$_6$) δ 8,19 (s, 1 H), 7,91 (d, 1 H), 7,80 (br. s., 1 H), 7,73 (br. s., 1 H), 7,63 (s, 2 H), 7,44 (d, 1 H), 4,49 (dd, 1 H), 4,39 (dd, 1 H), 4,18 – 4,35 (m, 2 H), 3,89 (t, 1 H), 1,94 - 2,05 (m, 1 H), 1,77 (br. s., 1 H), 1,47 (t, 3 H), 1,10 (td, 1 H), 0,60 (q, 1 H)
283	bất đối xứng 	P7	L38		3, 7	361	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d$_6$) δ 8,77 (s, 1 H), 8,18 (s, 1 H), 7,91 (d, 1 H), 7,79 (br. s., 1 H), 7,72 (s, 2 H), 7,44 (d, 1 H), 4,95 (dd, 1 H), 4,58 (dd, 1 H), 4,18 - 4,37 (m, 3 H), 4,05 (br. s., 1 H), 2,78 - 2,98 (m, 1 H), 1,46 (t, 3 H), 1,05 - 1,16 (m, 3 H)

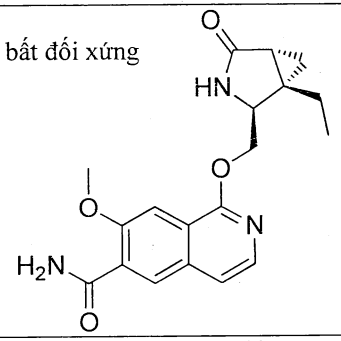
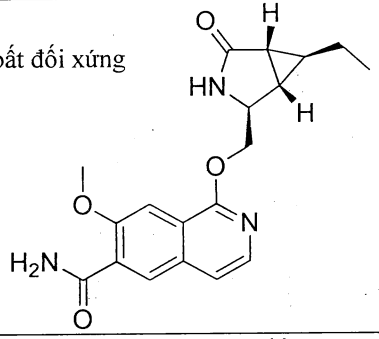
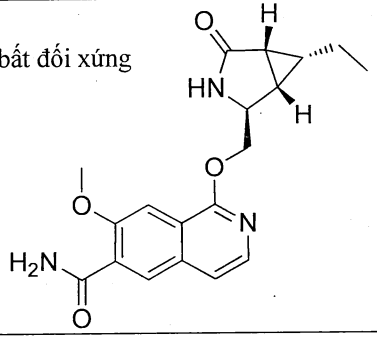
284	bất đối xứng 	P1	L31		3, 7	417	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8,88 (s, 1 H), 8,16 (s, 1 H), 7,90 (d, 1 H), 7,84 (br. s., 1 H), 7,70 (s, 2 H), 7,43 (d, 1 H), 4,57 (dd, 1 H), 4,25 (dd, 1 H), 3,87 – 3,96 (m, 6 H), 2,62 – 2,68 (m, 1 H), 2,07 – 2,19 (m, 2 H), 1,70 (d, 1 H), 1,33 – 1,43 (m, 3 H)
285	bất đối xứng 	P1	L75		3, 7	341	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8,18 (s, 1 H), 7,92 (d, 1 H), 7,86 (br. s., 1 H), 7,83 (s, 1 H), 7,71 (br. s., 1 H), 7,66 (s, 1 H), 7,45 (d, 1 H), 4,56 (dd, 1 H), 4,40 (dd, 1 H), 4,01 (s, 3 H), 3,74 (br. s., 1 H), 1,83 - 1,98 (m, 2 H), 1,31 - 1,42 (m, 1 H), 1,06 (d, 3 H)
286	bất đối xứng 	P1	L30		3, 7	399	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8,19 (s, 1 H), 8,16 (s, 1 H), 7,89 (d, 1 H), 7,85 (br. s., 1 H), 7,70 (br. s., 1 H), 7,62 (s, 1 H), 7,42 (d, 1 H), 4,47 (dd, 1 H), 4,28 (dd, 1 H), 3,95 – 3,99 (m, 4 H), 3,85 (dd, 2 H) 3,24 – 3,29 (m, 2 H), 2,02 – 2,14 (m, 1 H) 1,93 – 2,02 (m, 1 H), 1,82 – 1,93 (m, 1 H), 1,72 (d, 1 H), 1,45 (dq, 1 H), 1,20 – 1,38 (m, 3 H)

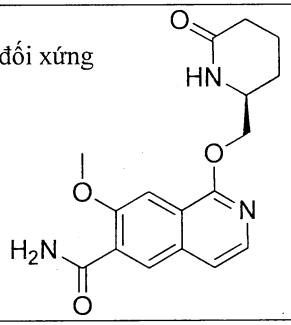
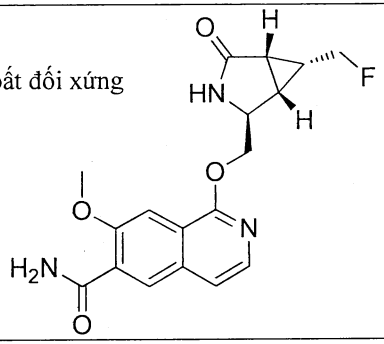
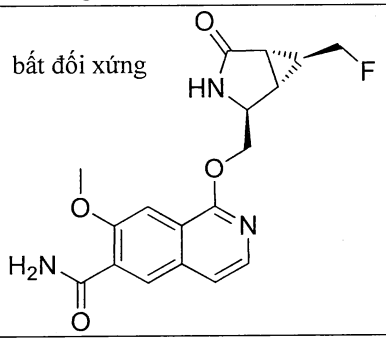
287	bất đối xứng 	P17	L10		3, 7	361	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d$_6$) δ 8,82 (s, 1 H), 8,63 (d, 1 H), 8,20 (s, 1 H), 7,78 (br. s., 1 H), 7,70 (br. s., 1 H), 7,64 (s, 1 H), 7,03 (d, 1 H), 4,29 - 4,19 (m, 3 H), 4,11 - 4,05 (m, 2 H), 2,59 - 2,50 (m, 1 H), 2,29 - 2,22 (m, 1 H), 1,53 - 1,43 (m, 6 H)
288	bất đối xứng 	P1	L53		3, 7	347	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d$_6$) δ 8,78 (s, 1 H), 8,17 (s, 1 H), 7,92 (d, 1 H), 7,85 (br. s., 1 H), 7,73 (s, 1 H), 7,71 (br. s., 1 H), 7,45 (d, 1 H), 4,95 (dd, 1 H), 4,58 (dd, 1 H), 4,30 (dd, 1 H), 4,03 - 4,11 (m, 1 H), 3,99 (s, 3 H), 2,79 - 2,98 (m, 1 H), 1,10 (d, 3 H)
289	bất đối xứng 	P1	L20		3, 7	415	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d$_6$) δ 8,26 (s, 1 H), 8,18 (s, 1 H), 7,92 (d, 1 H), 7,86 (br. s., 1 H), 7,72 (br. s., 1 H), 7,63 (s, 1 H), 7,45 (d, 1 H), 4,66 (s, 1 H), 4,48 (dd, 1 H), 4,32 (dd, 1 H), 4,01 (s, 3 H), 3,97 (br. s., 1 H), 3,59 - 3,69 (m, 4 H), 2,61 (t, 1 H), 2,33 (dt, 1 H), 1,93 - 2,04 (m, 2 H), 1,71 - 1,78 (m, 1 H), 1,56 - 1,68 (m, 1 H), 1,29 (d, 1 H)

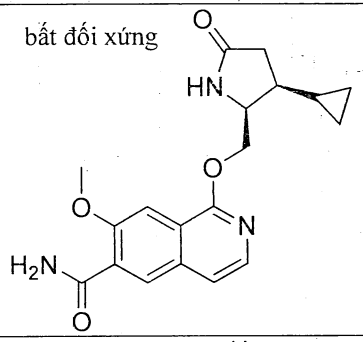
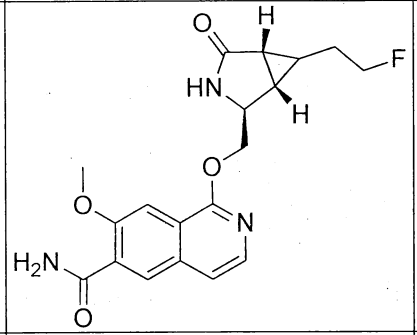
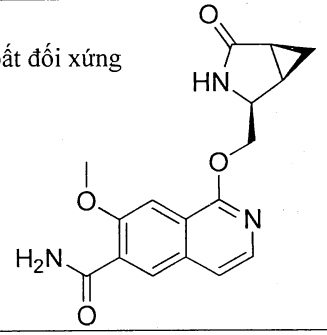
290	bất đối xứng 	P1	L32		3, 7	369	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8,54 (s, 1 H), 8,18 (s, 1 H), 7,91 (d, 1 H), 7,86 (br. s., 1 H), 7,71 (s, 1 H), 7,64 (s, 1 H), 7,45 (d, 1 H), 5,31 - 5,46 (m, 2 H), 5,15 - 5,27 (m, 2 H), 4,54 (dd, 1 H), 4,27 (dd, 1 H), 4,15 (d, 1 H), 4,02 (s, 3 H), 2,77 - 2,91 (m, 1 H)
291	bất đối xứng 	P17	17342-08-4	có bán trên thị trường	3, 7	329	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8,63 (d, 1 H), 8,20 (s, 1 H), 8,15 (s, 1 H), 7,77 (br. s., 1 H), 7,70 (br. s., 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,02 (d, 1 H), 4,28 – 4,37 (m, 1 H), 4,18 – 4,28 (m, 2 H), 4,10 – 4,17 (m, 1 H), 4,03 - 4,10 (m, 1 H), 2,17 - 2,40 (m, 3 H), 1,87 - 1,97 (m, 1 H), 1,45 (t, 3 H)
292	bất đối xứng 	P1	L33		3, 7	377	^{1}H NMR (600 MHz, dmso-d_6) δ 8,80 (s, 1 H), 8,17 (s, 1 H), 7,90 (d, 1 H), 7,80 (br. s., 1 H), 7,69 (s, 1 H), 7,63 (br. s., 1 H), 7,43 (d, 1 H), 4,59 (dd, 1 H), 4,29 (dd, 1 H), 4,03 (d, 1 H), 3,97 (s, 3 H), 3,63 (s, 1 H), 3,61 (d, 1 H), 3,35 (s, 3 H), 2,68 - 2,77 (m, 1 H), 2,14 - 2,25 (m, 1 H)

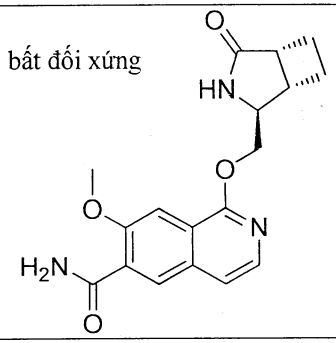
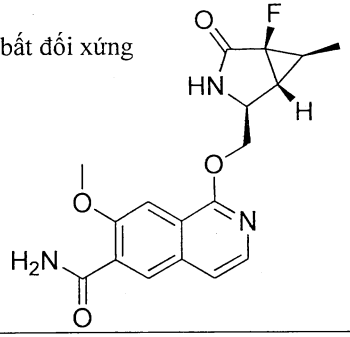
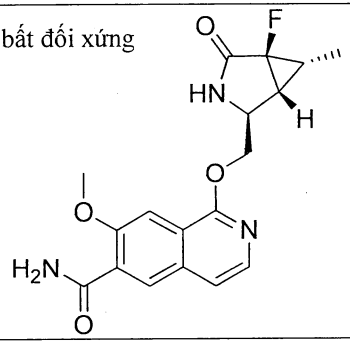
293	bất đối xứng 	P17	L23		3, 7	379	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d$_6$) δ 9,04 (s, 1 H), 8,64 (d, 1 H), 8,20 (s, 1 H), 7,77 (s, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,63 (s,1 H), 7,04 (d,1 H), 4,63 - 4,82 (m, 2 H), 4,35 - 4,37 (m, 1 H), 4,14 - 4,27 (m, 4 H), 2,72 - 2,85 (m, 1 H), 2,20 - 2,35 (m, 1 H), 1,44 (t, 3 H)
294	bất đối xứng 	P7	L23		3, 7	379	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d$_6$) δ 9,02 (s, 1 H), 8,17 (s, 1 H), 7,90 (d, 1 H), 7,78 (br. s., 1 H), 7,71 (br. s., 1 H), 7,68 (s, 1 H), 7,44 (d, 1 H), 4,69 - 4,80 (m, 2 H), 4,59 - 4,65 (m, 2 H), 4,19 - 4,31 (m, 3 H), 4,10 (br. s., 1 H), 2,70 - 2,81 (m, 1 H), 2,21 - 2,28 (m, 1 H), 1,44 (t, 3 H)
295	bất đối xứng 	P1	L94		3, 7	341	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d$_6$) δ 8,23 (s, 1 H), 7,98 (d, 1 H), 7,90 (br. s., 1 H), 7,75 (br. s., 1 H), 7,66 (s, 1 H), 7,47 - 7,54 (m, 2 H), 4,56 (dd, 2 H), 4,05 (s, 3 H), 3,93 (br. s., 1 H), 1,69 (dd, 1 H), 1,35 (s, 3 H), 1,05 (dd, 1 H), 0,84 (t, 1 H)

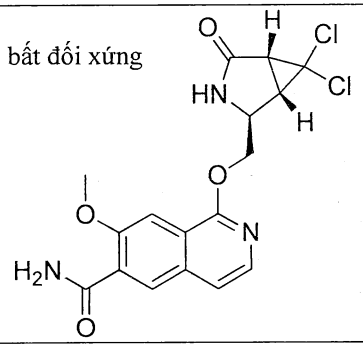
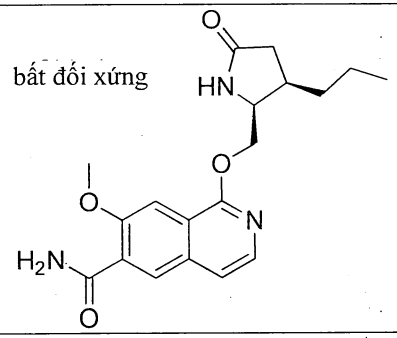
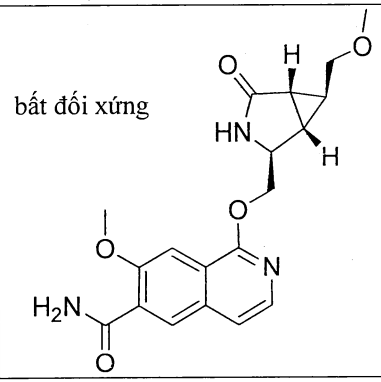
296	bất đối xứng 	P1	L54		3, 8	361	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8,87 (s, 1 H), 8,17 (s, 1 H), 7,91 (d, 1 H), 7,85 (br. s., 1 H), 7,75 (s, 1 H), 7,70 (br. s., 1 H), 7,44 (d, 1 H), 4,92 (dd, 1 H), 4,55 (dd, 1 H), 4,27 (dd, 1 H), 4,10 (br. s., 1 H), 3,98 (s, 3 H), 2,55 - 2,73 (m, 1 H), 1,52 - 1,72 (m, 2 H), 1,03 (t, 3 H)
297	bất đối xứng 	P1	L91		3, 7	341	^{1}H NMR (600 MHz, dmso-d_6) δ 8,17 (s, 1 H), 7,90 (d, 1 H), 7,81 (br. s., 1 H), 7,64 (br. s., 1 H), 7,61 (s, 1 H), 7,55 (s, 1 H), 7,42 (d, 1 H), 4,43 (d, 2 H), 3,99 (s, 3 H), 3,79 (t, 1 H), 1,82 (dd, 1 H), 1,23 (s, 3 H), 0,94 (dd, 1 H), 0,66 (t, 1 H)
298	bất đối xứng 	P1	L34		3, 7	371	Hỗn hợp các chất quay quang (chính/phụ): ^{1}H NMR (400 MHz, 27 °C, dmso-d_6) δ 8,30/8,24 (s, 1 H), 8,16/8,17 (s, 1 H), 7,90 (d, 1 H), 7,85 (br. s., 1 H), 7,70 (br. s., 1 H), 7,66/7,63 (s, 1 H), 7,43 (d, 1 H), 4,30 – 4,73 (m, 6 H), 4,21 (dd, 1 H), 3,95 – 4,07 (m, 4 H), 3,09 – 3,20 (m, 1 H), 2,95 – 3,05 (m, 1 H), 2,82 – 2,92 (m, 1 H), 2,45 (~ 1 H), 2,29 – 3,35 (m, < 1 H), 2,17 – 2,25 (m, < 1 H), 1,93 – 2,03 (m, < 1 H), 1,02 – 1,13 (m , 1 H).

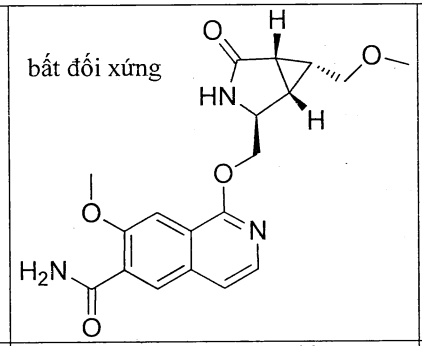
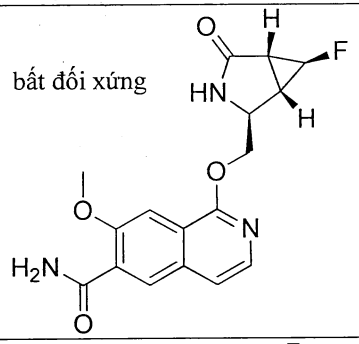
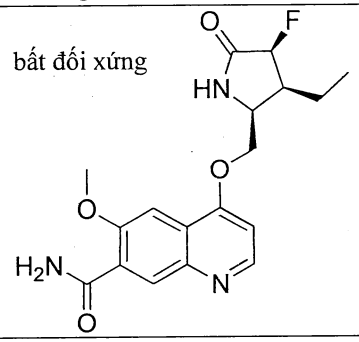
299	bất đối xứng 	P1	L95		3, 7	355	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8,18 (s, 1 H), 7,93 (d, 1 H), 7,85 (br. s., 1 H), 7,71 (br. s., 1 H), 7,60 (s, 1 H), 7,49 (s, 1 H), 7,45 (d, 1 H), 4,46 - 4,59 (m, 2 H), 4,00 (s, 3 H), 3,95 (d, 1 H), 1,97 (dd, 1 H), 1,70 (d, 1 H), 1,15 - 1,28 (m, 1 H), 0,94 - 1,05 (m, 4 H), 0,72 (br. s., 1 H)
300	bất đối xứng 	P1	L76		3, 7	355	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,66 (s, 1 H), 7,93 (d, 1 H), 7,82 (br. s., 1 H), 7,60 (s, 1 H), 7,31 (d, 1 H), 5,96 (br. s., 1 H), 5,54 (br. s., 1 H), 4,62 (dd, 1 H), 4,50 (dd, 1 H), 4,12 (s, 3 H), 4,09 (d, 1 H), 1,69 - 1,78 (m, 2 H), 1,40 (dd, 2 H), 1,22 (t, 1 H), 1,05 (t, 3 H)
301	bất đối xứng 	P1	L77		3, 7	355	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,65 (s, 1 H), 7,94 (d, 1 H), 7,80 (br. s., 1 H), 7,62 (s, 1 H), 7,32 (d, 1 H), 6,20 (s, 1 H), 6,12 (br. s., 1 H), 4,69 (dd, 1 H), 4,55 (dd, 1 H), 4,12 (s, 3 H), 3,96 (d, 1 H), 2,04 - 2,11 (m, 1 H), 1,95 - 2,02 (m, 1 H), 1,49 - 1,60 (m, 2 H), 1,33 - 1,43 (m, 1 H), 1,13 (t, 3 H)

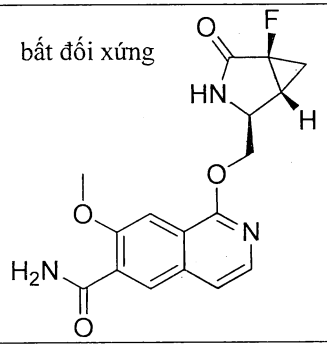
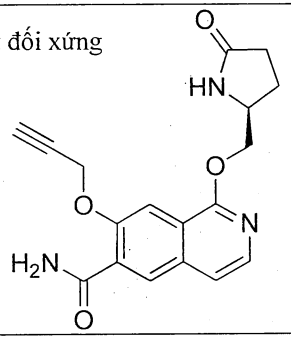
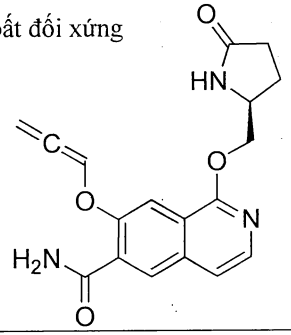
302	bất đối xứng 	P1	128726-47-6	có bán trên thị trường	3, 7	329	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8,17 (s, 1 H), 7,90 (d, 1 H), 7,84 (br. s., 1 H), 7,66 - 7,75 (m, 2 H), 7,64 (s, 1 H), 7,43 (d, 1 H), 4,41 (d, 2 H), 3,99 (s, 3 H), 3,79 - 3,89 (m, 1 H), 2,19 (t, 2 H), 1,81 - 2,04 (m, 2 H), 1,61 - 1,76 (m, 2 H)
303	bất đối xứng 	P1	L78		3, 7	359	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8,19 (s, 1 H), 7,92 (d, 1 H), 7,86 (br. s., 1 H), 7,78 (s, 1 H), 7,72 (br. s., 1 H), 7,62 (s, 1 H), 7,45 (d, 1 H), 4,38 - 4,52 (m, 3 H), 4,31 (ddd, 1 H), 4,01 (s, 3 H), 3,97 (br. s., 1 H), 2,10 (br. s., 1 H), 1,95 (d, 1 H), 1,49 (d, 1 H)
304	bất đối xứng 	P1	L79		3, 7	359	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8,19 (s, 1 H), 7,92 (d, 1 H), 7,85 (br. s., 1 H), 7,77 (s, 1 H), 7,71 (br. s., 1 H), 7,62 (s, 1 H), 7,45 (d, 1 H), 4,38 - 4,53 (m, 3 H), 4,31 (ddd, 1 H), 4,01 (s, 3 H), 3,94 - 3,99 (m, 1 H), 2,08 - 2,12 (m, 1 H), 1,92 - 1,97 (m, 1 H), 1,50 (td, 1 H)

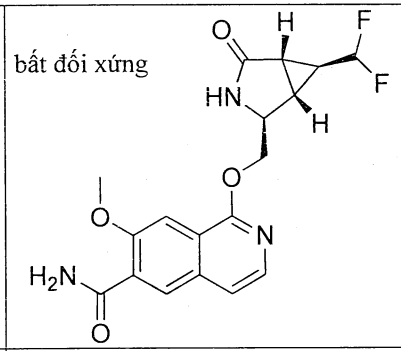
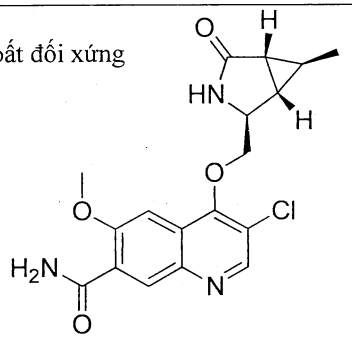
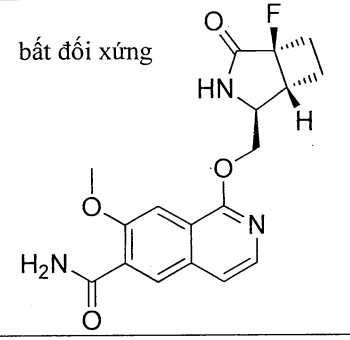
305	bất đối xứng 	P1	L58		3, 7	355	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8,14 (s, 1 H), 8,04 (s, 1 H), 7,89 (d, 1 H), 7,82 (br. s., 1 H), 7,68 (br. s., 1 H), 7,59 (s, 1 H), 7,41 (d, 1 H), 4,52 - 4,64 (m, 2 H), 3,94 - 3,99 (m, 4 H), 2,19 - 2,34 (m, 2 H), 1,85 - 1,97 (m, 1 H), 0,70 - 0,83 (m, 1 H), 0,36 - 0,50 (m, 2 H), 0,09 - 0,25 (m, 2 H)
306		P1	L80		3, 7	373	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8,10 (s, 1 H), 7,84 (d, 1 H), 7,81 (s, 1 H), 7,78 (br. s., 1 H), 7,63 (br. s., 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,37 (d, 1 H), 4,52 - 4,58 (m, 1 H), 4,48 (dd, 1 H), 4,40 - 4,45 (m, 1 H), 4,32 (dd, 1 H), 3,93 (s, 3 H), 3,72 (t, 1 H), 1,87 - 1,97 (m, 2 H), 1,54 - 1,81 (m, 2 H), 1,27 - 1,39 (m, 1 H)
307	bất đối xứng 	P1	L113		3, 7	327	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8,17 (s, 1 H), 7,92 (d, 1 H), 7,86 (br. s., 1 H), 7,79 (s, 1 H), 7,71 (s, 2 H), 7,44 (d, 1 H), 4,63 - 4,72 (m, 1 H), 4,18 - 4,29 (m, 2 H), 4,02 (s, 3 H), 2,08 - 2,15 (m, 1 H), 1,75 - 1,82 (m, 1 H), 0,97 (td, 1 H), 0,85 - 0,90 (m, 1 H)

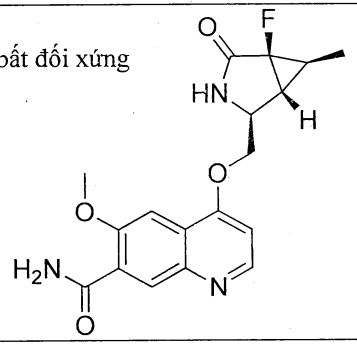
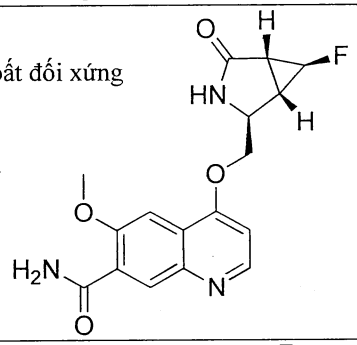
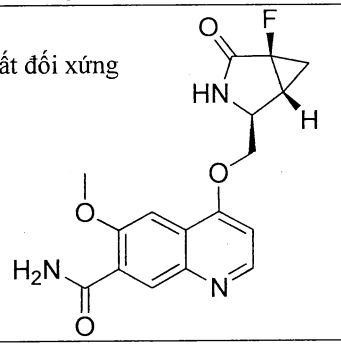
308	bất đối xứng 	P1	L97		3, 7	341	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d$_6$) δ 8,18 (s, 2 H), 7,90 (d, 1 H), 7,84 (br. s., 1 H), 7,70 (br. s., 1 H), 7,55 (s, 1 H), 7,43 (d, 1 H), 4,36 (dd, 1 H), 4,29 (dd, 1 H), 3,99 (s, 3 H), 3,78 (t, 1 H), 2,94 - 3,02 (m, 1 H), 2,87 - 2,94 (m, 1 H), 2,27 - 2,46 (m, 2 H), 2,00 - 2,11 (m, 1 H), 1,87 - 1,97 (m, 1 H)
309	bất đối xứng 	P1	L92		3, 7	359	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d$_6$) δ 8,18 (s, 1 H), 8,01 (br. s., 1 H), 7,92 (d, 1 H), 7,84 (br. s., 1 H), 7,70 (br. s., 1 H), 7,61 (s, 1 H), 7,45 (d, 1 H), 4,53 (dd, 1 H), 4,40 (dd, 1 H), 3,98 (s, 3 H), 3,73 - 3,82 (m, 1 H), 2,19 - 2,28 (m, 1 H), 1,27 - 1,35 (m, 1 H), 1,21 - 1,26 (m, 3 H)
310	bất đối xứng 	P1	L93		3, 7	359	^{1}H NMR (600 MHz, dmso-d$_6$) δ 8,17 (s, 1 H), 8,15 (br. s., 1 H), 7,91 (d, 1 H), 7,80 (br. s., 1 H), 7,64 (br. s., 1 H), 7,61 (s, 1 H), 7,43 (d, 1 H), 4,62 (dd, 1 H), 4,42 (dd, 1 H), 3,95 (s, 3 H), 3,64 (dd, 1 H), 2,53 - 2,59 (m, 1 H), 1,98 - 2,09 (m, 1 H), 1,01 (dd, 3 H)

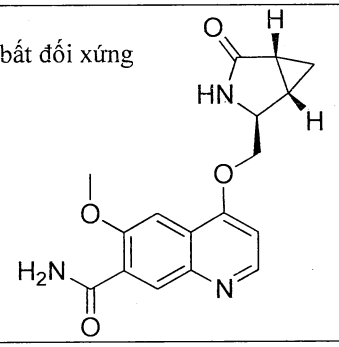
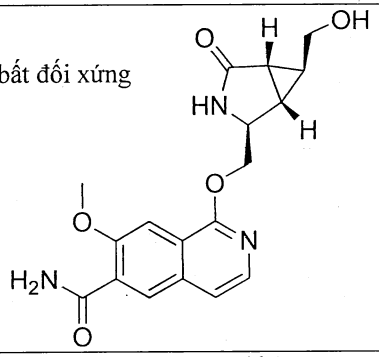
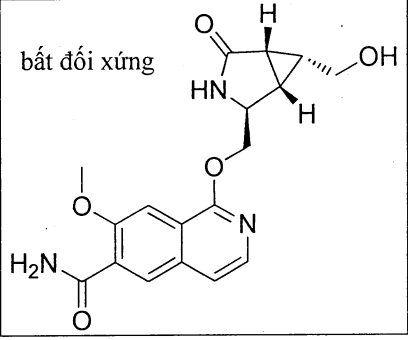
311	bất đối xứng 	P1	L114		3, 7	396	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8,49 (s, 1 H), 8,19 (s, 1 H), 7,93 (d, 1 H), 7,85 (br. s., 1 H), 7,68 - 7,74 (br. s., 1 H), 7,62 (s, 1 H), 7,47 (d, 1 H), 4,65 (dd, 1 H), 4,49 (dd, 1 H), 4,02 - 4,08 (m, 1 H), 4,01 (s, 3 H), 3,01 - 3,11 (m, 2 H)
312	bất đối xứng 	P1	L59		3, 7	358	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8,16 (s, 1 H), 8,03 (br. s., 1 H), 7,91 (d, 1 H), 7,84 (br. s., 1 H), 7,70 (br. s., 1 H), 7,59 (s, 1 H), 7,43 (d, 1 H), 4,44 (d, 2 H), 3,93 – 3,98 (m, 4 H), 2,56 – 2,65 (m, 1 H), 2,27 (dd, 1 H), 2,15 (dd, 1 H), 1,48 – 1,58 (m , 1 H), 1,27 – 1,44 (m, 3 H), 0,88 (t, 3 H)
313	bất đối xứng 	P1	L81		3, 7	372	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8,17 (s, 1 H), 7,90 (d, 1 H), 7,84 (br. s., 1 H), 7,64 - 7,73 (m, 2 H), 7,61 (s, 1 H), 7,43 (d, 1 H), 4,46 (dd, 1 H), 4,38 (dd, 1 H), 3,99 (s, 3 H), 3,89 - 3,95 (m, 1 H), 3,25 (s, 3 H), 1,90 - 1,96 (m, 1 H), 1,85 (s, 1 H), 1,73 - 1,78 (m, 1 H), 1,21 - 1,31 (m, 2 H)

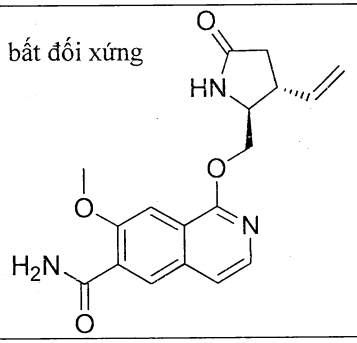
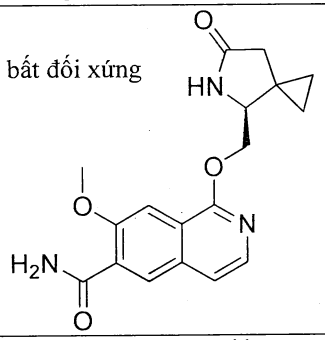
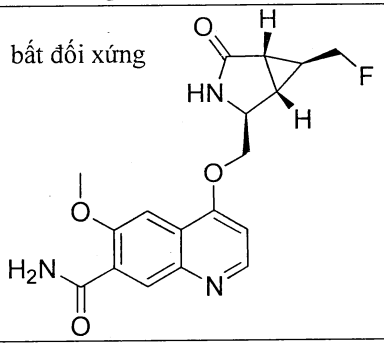
314	bất đối xứng 	P1	L82		3, 7	372	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d$_6$) δ 8,17 (s, 1 H), 7,91 (d, 2 H), 7,85 (br. s., 1 H), 7,71 (br. s., 1 H), 7,63 (s, 1 H), 7,44 (d, 1 H), 4,53 (dd, 1 H), 4,37 (dd, 1 H), 3,99 (s, 3 H), 3,77 - 3,85 (m, 1 H), 3,44 (d, 2 H), 3,27 (s, 3 H), 2,05 - 2,11 (m, 1 H), 1,97 - 2,04 (m, 1 H), 1,58 (quin, 1 H)
315	bất đối xứng 	P1	L83		3, 7	346	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d$_6$) δ 8,19 (s, 1 H), 7,94 (br. s., 1 H), 7,92 (d, 1 H), 7,85 (br. s., 1 H), 7,71 (br. s., 1 H), 7,63 (s, 1 H), 7,46 (d, 1 H), 4,81 (d, 1 H), 4,38 - 4,51 (m, 2 H), 3,99 - 4,06 (m, 4 H), 2,34 - 2,50 (m, 2 H)
316	bất đối xứng 	P16	L54		3, 7	362	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d$_6$) δ 8,87 (s, 1 H), 8,62 (d, 1 H), 8,18 (s, 1 H), 7,83 (br. s., 1 H), 7,69 (s, 1 H), 7,67 (br. s., 1 H), 7,08 (d, 1 H), 4,92 (dd, 1 H), 4,22 - 4,32 (m, 1 H), 4,06 - 4,16 (m, 2 H), 3,96 (s, 3 H), 2,55 - 2,74 (m, 1 H), 1,52 - 1,69 (m, 2 H), 1,01 (t, 3 H)

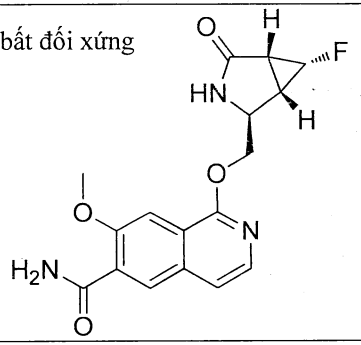
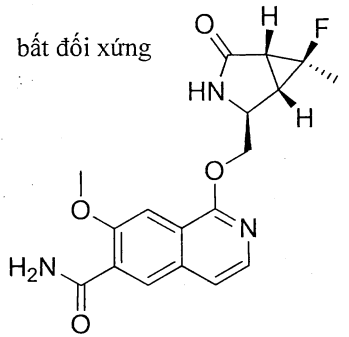
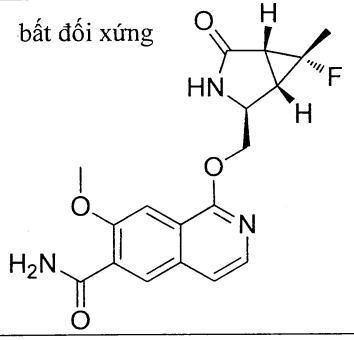
317	bất đối xứng 	P1	L96		3, 7	346	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8,17 (s, 1 H), 8,00 (br. s., 1 H), 7,91 (d, 1 H), 7,83 (br. s., 1 H), 7,68 (br. s., 1 H), 7,59 (s, 1 H), 7,44 (d, 1 H), 4,54 (dd, 1 H), 4,42 (dd, 1 H), 3,95 (s, 3 H), 3,66 - 3,77 (m, 1 H), 2,56 - 2,70 (m, 1 H), 1,68 - 1,86 (m, 1 H), 0,98 - 1,12 (m, 1 H)
318	bất đối xứng 	P8	17342-08-4	có bán trên thị trường	3, 7	340	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8,14 (s, 1 H), 8,06 (br. s, 1 H), 7,92 (d, 1 H), 7,83 (br. s., 1 H), 7,76 (s, 1 H), 7,73 (br. s., 1 H), 7,44 (d, 1 H), 5,05 (s, 2 H), 4,50 (dd, 1 H), 4,28 (dd, 1 H), 3,96 - 4,07 (m, 1 H), 3,67 (s, 1 H), 2,34 (s, 1 H), 2,10 - 2,29 (m, 2 H), 1,90 - 1,99 (m, 1 H)
319	bất đối xứng 	P8	17342-08-4	có bán trên thị trường	3, 7	340	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8,15 (s, 1 H), 8,06 (s, 1 H), 7,95 (d, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 7,84 (br. s., 1 H), 7,70 (br. s., 1 H), 7,45 (d, 1 H), 7,39 (t, 1 H), 5,68 (dd, 2 H), 4,49 (dd, 1 H), 4,29 (dd, 1 H), 4,00 - 4,07 (m, 1 H), 2,15 - 2,34 (m, 3 H), 1,88 - 1,94 (m, 1 H)

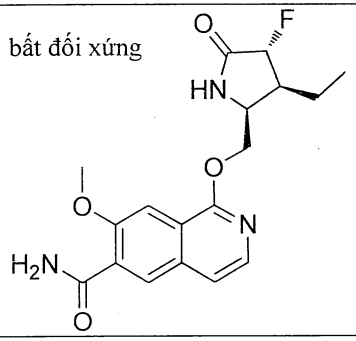
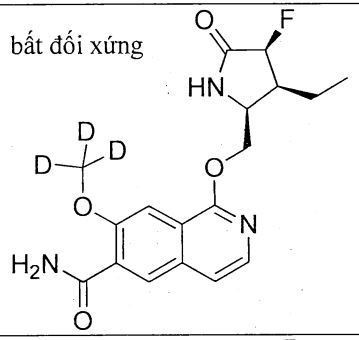
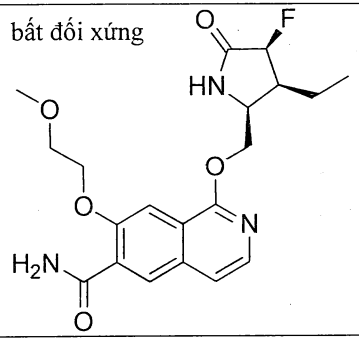
320	bất đối xứng 	P1	L84		3, 7	378	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d$_6$) δ 8,17 (s, 1 H), 7,91 (d, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 7,84 (br. s., 1 H), 7,70 (br. s., 1 H), 7,59 (s, 1 H), 7,44 (d, 1 H), 5,90 (td, 1 H), 4,47 - 4,58 (m, 1 H), 4,38 - 4,48 (m, 1 H), 4,02 - 4,10 (m, 1 H), 3,99 (s, 3 H), 2,25 - 2,33 (m, 1 H), 2,09 - 2,17 (m, 1 H), 1,62 - 1,74 (m, 1 H)
321	bất đối xứng 	P22	L74		4, 7	376	^{1}H NMR (600 MHz, dmso-d$_6$) δ 8,84 (s, 1 H), 8,22 (s, 1 H), 7,86 (br. s., 1 H), 7,69 (br. s., 1 H), 7,58 (s, 1 H), 5,10 (br. s., 1 H), 4,05 - 4,13 (m, 1 H), 3,97 - 4,05 (m, 1 H), 3,93 (s, 3 H), 3,39 - 3,53 (m, 2 H), 1,94 (d, 1 H), 1,47 - 1,59 (m, 1 H), 1,18 (d, 3 H)
322	bất đối xứng 	P1	L98		3, 7	360	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d$_6$) δ 8,61 (br. s, 1 H), 8,15 (s, 1 H), 7,89 (d, 1 H), 7,81 (br. s., 1 H), 7,67 (br. s, 2 H), 7,42 (d, 1 H), 4,46 (dd, 1 H), 4,29 (dd, 1 H), 3,91 (s, 3 H), 3,71 - 3,87 (m, 1 H), 3,14 - 3,27 (m, 1 H), 2,36 - 2,50 (m, 1 H), 2,19 - 2,36 (m, 2 H), 1,29 - 1,49 (m, 1 H)

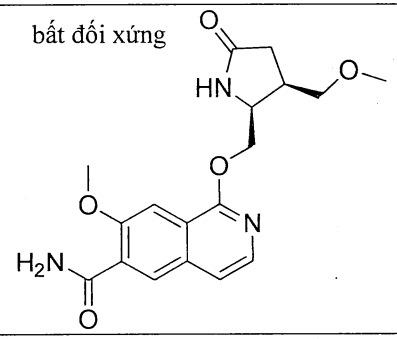
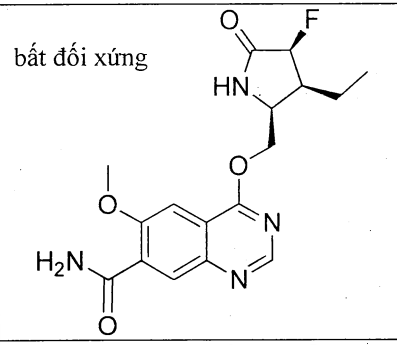
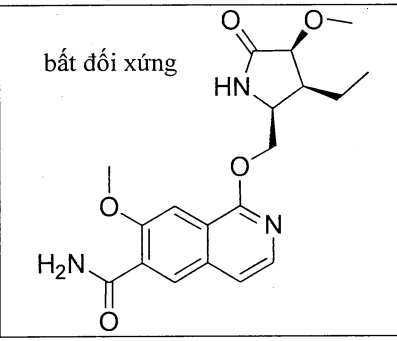
323	bất đối xứng 	P16	L92		3, 7	360	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8,64 (d, 1 H), 8,19 (s, 1 H), 7,99 (br. s., 1 H), 7,82 (br. s., 1 H), 7,66 (br. s., 1 H), 7,53 (s, 1 H), 7,03 (d, 1 H), 4,27 (d, 2 H), 3,96 (s, 3 H), 3,79 (d, 1 H), 2,22 (m, 1 H), 1,27 - 1,36 (m, 1 H), 1,23 (s, 3 H)
324	bất đối xứng 	P16	L83		3, 7	346	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8,64 (d, 1 H), 8,20 (s, 1 H), 7,92 (br. s., 1 H), 7,83 (br. s., 1 H), 7,67 (br. s., 1 H), 7,54 (s, 1 H), 7,03 (d, 1 H), 4,82 (d, 1 H), 4,25 (d, 2 H), 4,05 (t, 1 H), 4,00 (s, 3 H), 2,37 - 2,48 (m, 2 H)
325	bất đối xứng 	P16	L96		3, 7	346	1H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8,65 (d, 1 H), 8,19 (s, 1 H), 8,01 (br. s., 1 H), 7,82 (br. s., 1 H), 7,66 (br. s., 1 H), 7,53 (s, 1 H), 7,04 (d, 1 H), 4,30 (d, 2 H), 3,95 (s, 3 H), 3,76 (d, 1 H), 2,56 - 2,65 (m, 1 H), 1,80 (ddd, 1 H), 1,09 (dt, 1 H)

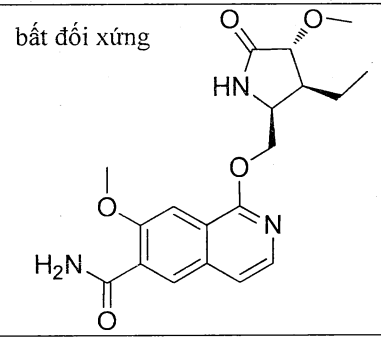
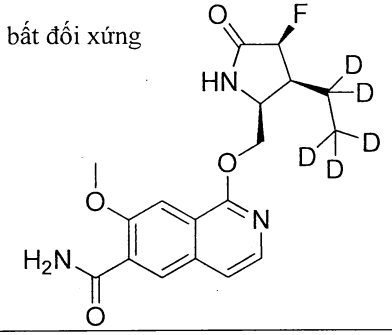
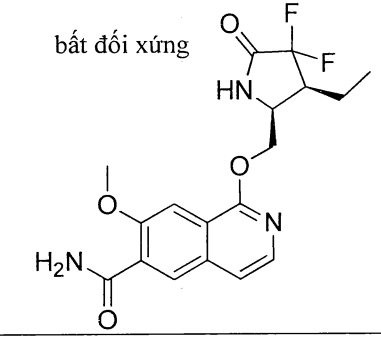
326	bất đối xứng 	P16	L72		3, 7	328	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8,64 (d, 1 H), 8,19 (s, 1 H), 7,83 (br. s., 1 H), 7,67 (br. s., 1 H), 7,61 (s, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,05 (d, 1 H), 4,25 - 4,33 (m, 1 H), 4,16 - 4,24 (m, 1 H), 4,00 (s, 3 H), 3,88 - 3,95 (m, 1 H), 1,91 - 2,04 (m, 1 H), 1,72 - 1,86 (m, 1 H), 1,11 (td, 1 H), 0,62 (q, 1 H)
327	bất đối xứng 	P1	L85		3, 7, 9	358	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,33 (s, 1 H), 7,89 (d, 1 H), 7,72 (s, 1 H), 7,35 (d, 1 H), 4,47 - 4,63 (m, 2 H), 4,10 (s, 3 H), 4,04 - 4,08 (m, 1 H), 3,54 (d, 1 H), 3,44 - 3,50 (m, 1 H), 3,12 (d, 1 H), 2,04 - 2,10 (m, 1 H), 1,93 (br. s., 1 H), 1,33 - 1,41 (m, 1 H)
328	bất đối xứng 	P1	L86		3, 7, 9	358	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,33 (s, 1 H), 7,90 (d, 1 H), 7,74 (s, 1 H), 7,36 (d, 1 H), 4,52 - 4,66 (m, 2 H), 4,09 (s, 3 H), 3,99 - 4,08 (m, 1 H), 3,82 (dd, 1 H), 3,61 (dd, 1 H), 2,20 - 2,30 (m, 1 H), 2,18 (d, 1 H), 1,66 - 1,78 (m, 1 H)

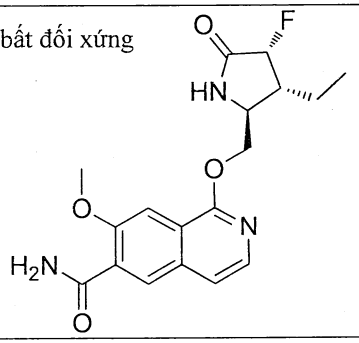
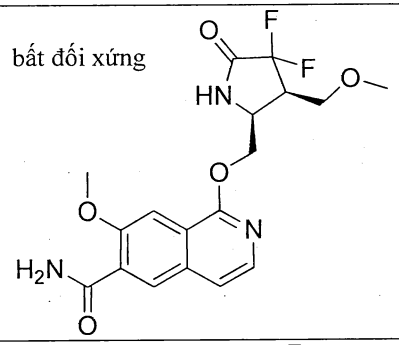
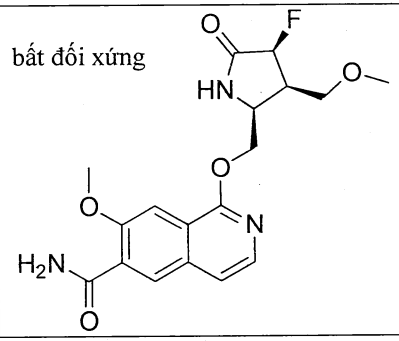
329	bất đối xứng 	P1	L51		3, 7	342	1H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8,21 (s, 1 H), 8,16 (s, 1 H), 7,90 (d, 1 H), 7,84 (br. s., 1 H), 7,69 (br. s., 1 H), 7,64 (s, 1 H), 7,43 (d, 1 H), 5,98 (ddd, 1 H), 5,19 (d, 1 H), 5,08 (d, 1 H), 4,55 (dd, 1 H), 4,35 (dd, 1 H), 3,99 (s, 3 H), 3,80 (td, 1 H), 2,93 (dt, 1 H), 2,47 (d, 1 H), 2,18 (dd, 1 H)
330	bất đối xứng 	P1	L125		3, 7	342	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8,24 (br. s., 1 H), 8,17 (s, 1 H), 7,90 (d, 1 H), 7,83 (br. s., 1 H), 7,69 (br. s., 1 H), 7,59 (s, 1 H), 7,42 (d, 1 H), 4,33 - 4,43 (m, 2 H), 3,98 (s, 3 H), 3,58 (t, 1 H), 2,65 (d, 1 H), 2,03 (d, 1 H), 0,79 - 0,90 (m, 1 H), 0,70 - 0,79 (m, 1 H), 0,54 - 0,70 (m, 2 H)
333	bất đối xứng 	P16	L79		3, 7	360	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8,64 (d, 1 H), 8,20 (s, 1 H), 7,84 (br. s., 1 H), 7,76 (s, 1 H), 7,68 (br. s., 1 H), 7,54 (s, 1 H), 7,03 (d, 1 H), 4,29 - 4,52 (m, 2 H), 4,22 - 4,29 (m, 2 H), 4,00 (s, 3 H), 3,95 - 3,99 (m, 1 H), 2,05 - 2,11 (m, 1 H), 1,94 - 2,03 (m, 1 H), 1,47 - 1,56 (m, 1 H)

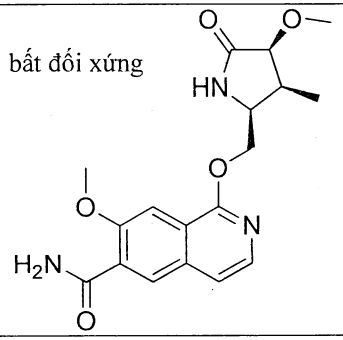
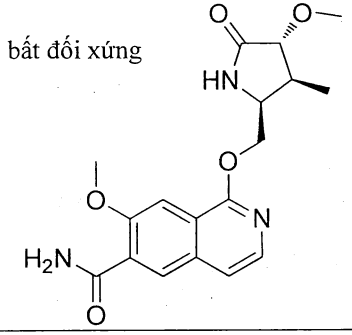
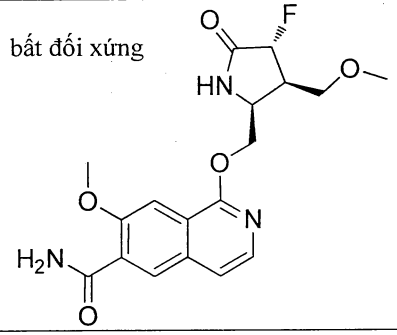
334	bất đối xứng 	P1	L87		3, 7	346	^{1}H NMR (600 MHz, dmso-d_6) δ 8,17 (s, 1 H), 8,04 (s, 1 H), 7,90 (d, 1 H), 7,80 (br. s., 1 H), 7,63 (br. s., 2 H), 7,42 (d, 1 H), 5,15 (ddd, 1 H), 4,59 (dd, 1 H), 4,47 (dd, 1 H), 4,00 - 4,03 (m, 1 H), 3,96 - 4,00 (m, 3 H), 2,49 (dt, 2 H), 2,19 - 2,26 (m, 2 H)
335	bất đối xứng 	P1	L88		3, 7	360	^{1}H NMR (600 MHz, dmso-d_6) δ 8,17 (s, 1 H), 7,96 (d, 1 H), 7,90 (d, 1 H), 7,80 (br. s., 1 H), 7,60 - 7,66 (m, 2 H), 7,43 (d, 1 H), 4,54 (dd, 1 H), 4,41 (dd, 1 H), 3,99 (s, 3 H), 3,91 (t, 1 H), 2,39 (dd, 1 H), 2,33 (dd, 1 H), 1,61 (d, 3 H)
336	bất đối xứng 	P1	L89		3, 7	360	^{1}H NMR (600 MHz, dmso-d_6) δ 8,21 (s, 1 H), 8,14 (s, 1 H), 7,88 (d, 1 H), 7,83 (br. s., 1 H), 7,61 (br. s., 1 H), 7,59 (s, 1 H), 7,41 (d, 1 H), 4,70 (s, 1 H), 4,64 (dd, 1 H), 4,51 (dd, 1 H), 4,44 (dd, 1 H), 3,99 - 4,02 (m, 1 H), 3,96 (s, 3 H), 3,22 - 3,31 (m, 1 H), 2,62 (dd, 1 H), 2,30 (dd, 1 H)

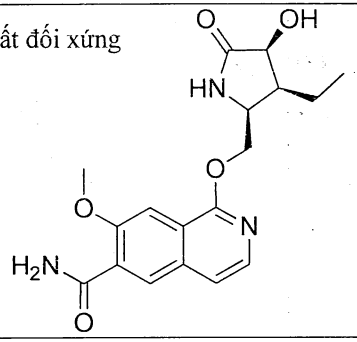
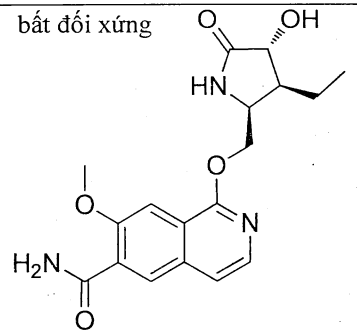
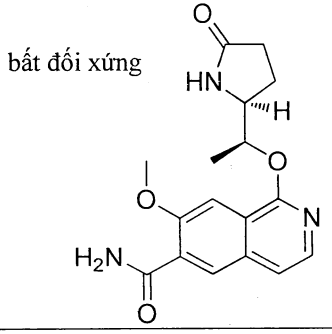
337	bất đối xứng 	P1	L55		3, 7	362	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8,65 (br. s, 1 H), 8,17 (s, 1 H), 7,91 (d, 1 H), 7,84 (br. s., 1 H), 7,71 (br. s., 1 H), 7,48 (s, 1 H), 7,45 (d, 1 H), 5,13 (dd, 1 H), 4,38 - 4,47 (m, 2 H), 4,01 - 4,09 (m, 1 H), 3,97 (s, 3 H), 2,52 - 2,64 (m, 1 H), 1,49 - 1,69 (m, 2 H), 1,01 (t, 3 H)
338	bất đối xứng 	P9	L54		3, 7	365	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8,15 (s, 1 H), 7,89 (d, 1 H), 7,83 (br. s, 1 H), 7,73 (s, 1 H), 7,68 (br. s, 1 H), 7,42 (d, 1 H), 4,89 (dd, 1 H), 4,55 (dd, 1 H), 4,23 – 4,26 (m, 1 H), 4,06 – 4,09 (m, 1 H), 1,57 – 1,63 (m, 2 H), 1,02 (t, 3 H)
339	bất đối xứng 	P10	L54		3, 7	406	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8,87 (br. s, 1 H), 8,27 (s, 1 H), 7,91 (d, 1 H), 7,83 (br. s., 1 H), 7,77 (s, 2 H), 7,45 (d, 1 H), 4,90 (dd, 1 H), 4,55 (dd, 1 H), 4,35 - 4,43 (m, 1 H), 4,30 (s, 1 H), 4,23 (dd, 1 H), 4,04 - 4,14 (m, 1 H), 3,80 (t, 2 H), 3,36 (s, 3 H), 2,61 - 2,69 (m, 1 H), 1,53 - 1,66 (m, 2 H), 1,02 (t, 3 H)

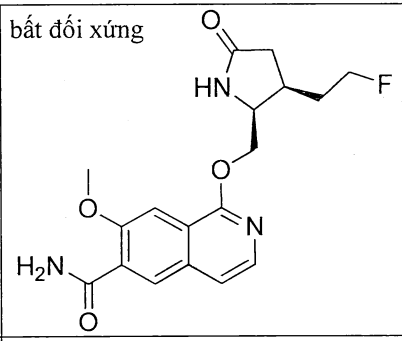
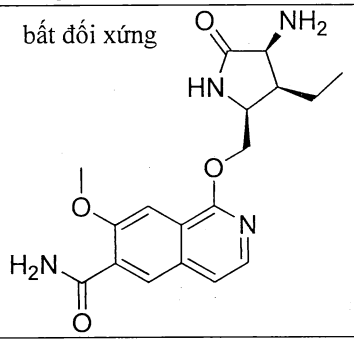
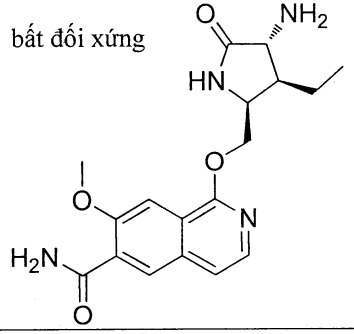
340	bất đối xứng 	P1	L60		3, 7	360	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8,17 (s, 1 H), 8,11 (s, 1 H), 7,92 (d, 1 H), 7,85 (br. s., 1 H), 7,71 (br. s., 1 H), 7,58 (s, 1 H), 7,44 (d, 1 H), 4,39 - 4,54 (m, 2 H), 4,00 - 4,08 (m, 1 H), 3,98 (s, 3 H), 3,41 - 3,56 (m, 2 H), 3,24 (s, 3 H), 2,84 - 2,98 (m, 1 H), 2,23 (m, 2 H)
341	bất đối xứng 	P3	L54		3, 7	363	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8,90 (s, 1 H), 8,71 (s, 1 H), 8,03 (s, 1 H), 7,89 (br. s., 1 H), 7,74 (br. s., 1 H), 7,68 (s, 1 H), 4,90 (dd, 1 H), 4,66 (dd, 1 H), 4,32 (dd, 1 H), 4,04 - 4,19 (m, 1 H), 3,97 (s, 3 H), 2,53 - 2,72 (m, 1 H), 1,50 - 1,68 (m, 2 H), 1,02 (t, 3 H)
342	bất đối xứng 	P1	L66		3, 7	374	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,31 (s, 1 H), 7,88 (d, 1 H), 7,82 (s, 1 H), 7,34 (d, 1 H), 4,68 (dd, 1 H), 4,35 - 4,48 (m, 1 H), 4,12 - 4,19 (m, 1 H), 4,10 (s, 3 H), 3,66 (d, 1 H), 3,57 (s, 3 H), 2,45 - 2,59 (m, 1 H), 1,70 - 1,82 (m, 1 H), 1,53 - 1,70 (m, 1 H), 1,06 (t, 3 H)

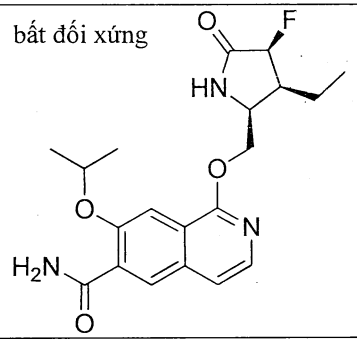
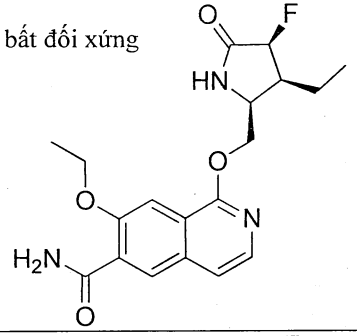
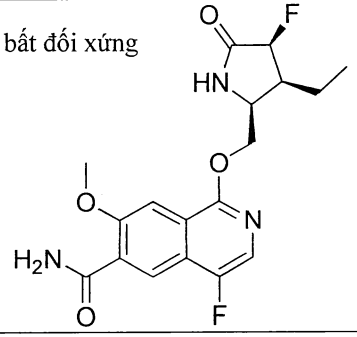
343	bất đối xứng 	P1	L67		3, 7	374	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8,23 (s, 1 H), 8,18 (s, 1 H), 7,91 (d, 1 H), 7,84 (br. s., 1 H), 7,70 (br. s., 1 H), 7,51 (s, 1 H), 7,45 (d, 1 H), 4,32 - 4,52 (m, 2 H), 3,99 (s, 3 H), 3,95 (br. s., 1 H), 3,86 (d, 1 H), 3,55 (s, 3 H), 2,22 - 2,37 (m, 1 H), 1,47 - 1,65 (m, 2 H), 0,98 (t, 3 H)
344	bất đối xứng 	P1	L56		3, 7	367	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8,85 (s, 1 H), 8,15 (s, 1 H), 7,90 (d, 1 H), 7,83 (br. s., 1 H), 7,73 (s, 1 H), 7,69 (br. s., 1 H), 7,43 (d, 1 H), 4,90 (dd, 1 H), 4,54 (dd, 1 H), 4,25 (dd, 1 H), 4,04 - 4,13 (m, 1 H), 3,97 (s, 3 H), 2,59 (ddd, 1 H)
345	bất đối xứng 	P1	L40		3, 7	380	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 9,33 (br. s., 1 H), 8,16 (s, 1 H), 7,91 (d, 1 H), 7,84 (br. s., 1 H), 7,70 (br. s., 1 H), 7,60 (s, 1 H), 7,45 (d, 1 H), 4,53 (d, 1 H), 4,33 (d, 1 H), 4,09 - 4,26 (m, 1 H), 3,94 (s, 3 H), 2,74 - 2,98 (m, 1 H), 1,53 - 1,79 (m, 2 H), 1,04 (t, 3 H)

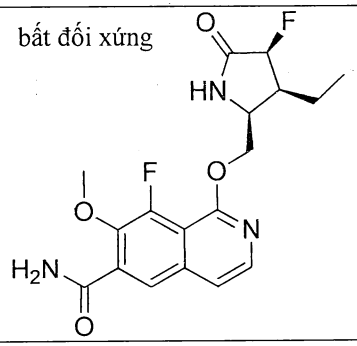
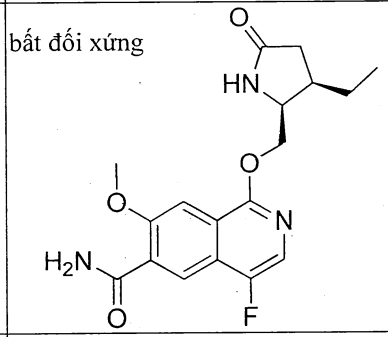
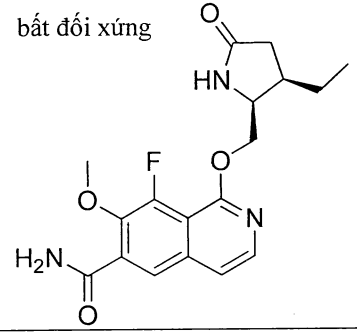
346	bất đối xứng 	P1	L57		3, 7	362	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8,78 (br. s, 1 H), 8,17 (s, 1 H), 7,90 (d, 1 H), 7,84 (br. s., 1 H), 7,69 (br. s., 1 H), 7,63 (s, 1 H), 7,44 (d, 1 H), 5,17 (dd, 1 H), 4,57 (dd, 1 H), 4,34 (dd, 1 H), 3,99 (s, 3 H), 3,75 - 3,84 (m, 1 H), 1,59 - 1,71 (m, 2 H), 1,46 - 1,59 (m, 1 H), 1,00 (t, 3 H)
347	bất đối xứng 	P1	L63		3, 7	396	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 9,33 (br. s., 1 H), 8,17 (s, 1 H), 7,92 (d, 1 H), 7,83 (br. s., 1 H), 7,70 (br. s., 1 H), 7,59 (s, 1 H), 7,46 (d, 1 H), 4,51 - 4,59 (m, 1 H), 4,31 - 4,40 (m, 1 H), 4,19 - 4,29 (m, 1 H), 3,94 (s, 3 H), 3,71 - 3,80 (m, 1 H), 3,59 - 3,71 (m, 1 H), 3,28 (s, 3 H), 3,17 - 3,26 (m, 1 H)
348	bất đối xứng 	P1	L61		3, 7	378	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8,86 (s, 1 H), 8,16 (s, 1 H), 7,91 (d, 1 H), 7,84 (br. s., 1 H), 7,72 (s, 1 H), 7,70 (br. s., 1 H), 7,44 (d, 1 H), 4,95 (dd, 1 H), 4,55 (dd, 1 H), 4,25 - 4,35 (m, 1 H), 4,07 - 4,18 (m, 1 H), 3,96 (s, 3 H), 3,62 - 3,73 (m, 1 H), 3,51 - 3,62 (m, 1 H), 3,27 (s, 3 H), 3,00 - 3,14 (m, 1 H)

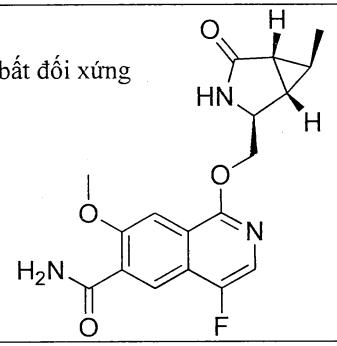
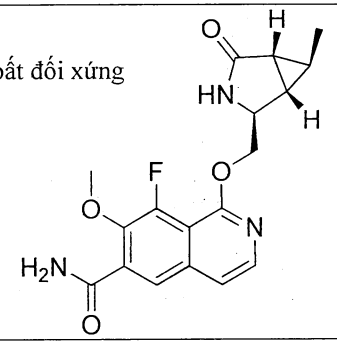
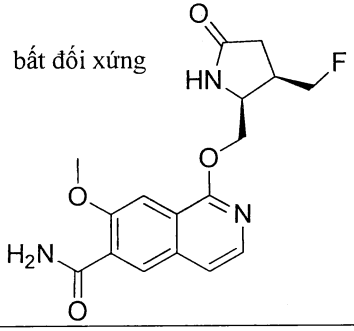
349	bất đối xứng 	P1	L64		3, 7	360	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8,47 (s, 1 H), 8,16 (s, 1 H), 7,90 (d, 1 H), 7,85 (br. s., 1 H), 7,70 (s, 2 H), 7,43 (d, 1 H), 4,56 (dd, 1 H), 4,21 - 4,32 (m, 1 H), 4,00 (s, 3 H), 3,88 - 3,98 (m, 1 H), 3,70 (d, 1 H), 3,45 (s, 3 H), 2,69 - 2,81 (m, 1 H), 0,98 (d, 3 H)
350	bất đối xứng 	P1	L65		3, 7	360	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8,23 (s, 1 H), 8,17 (s, 1 H), 7,92 (d, 1 H), 7,84 (br. s., 1 H), 7,70 (br. s., 1 H), 7,52 (s, 1 H), 7,45 (d, 1 H), 4,39 - 4,50 (m, 2 H), 3,99 (s, 3 H), 3,85 - 3,91 (m, 1 H), 3,83 (d, 1 H), 3,55 (s, 3 H), 2,55 - 2,64 (m, 1 H), 1,15 (d, 3 H)
351	bất đối xứng 	P1	L61		3, 7	378	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8,74 (s, 1 H), 8,18 (s, 1 H), 7,92 (d, 1 H), 7,84 (br. s., 1 H), 7,71 (br. s., 1 H), 7,51 (s, 1 H), 7,46 (d, 1 H), 5,19 (dd, 1 H), 4,39 - 4,50 (m, 2 H), 4,05 - 4,15 (m, 1 H), 3,98 (s, 3 H), 3,57 - 3,67 (m, 2 H), 3,27 (s, 3 H), 2,86 - 3,07 (m, 1 H)

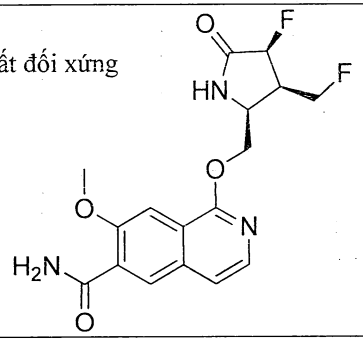
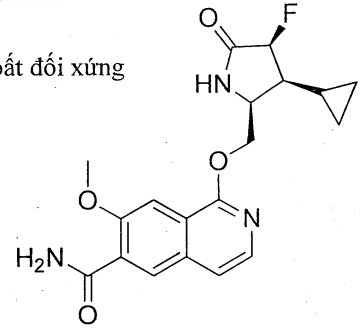
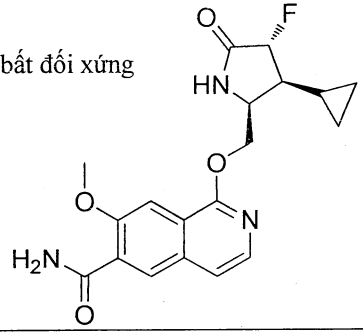
352	bất đối xứng 	P1	L68		3, 7, 9, 9	360	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8,47 (s, 1 H), 8,14 (s, 1 H), 7,89 (d, 1 H), 7,84 (br. s., 1 H), 7,80 (s, 1 H), 7,68 (br. s., 1 H), 7,41 (d, 1 H), 5,71 (d, 1 H), 4,55 (dd, 1 H), 4,23 - 4,36 (m, 1 H), 4,00 (s, 3 H), 3,91 - 3,99 (m, 1 H), 3,87 (t, 1 H), 1,56 - 1,69 (m, 1 H), 1,40 - 1,55 (m, 1 H), 0,97 (t, 3 H)
353	bất đối xứng 	P1	L68		3, 7, 9, 9	360	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8,16 (br. s., 2 H), 7,91 (d, 1 H), 7,84 (br. s., 1 H), 7,70 (br. s., 1 H), 7,52 (s, 1 H), 7,43 (d, 1 H), 5,48 (d, 1 H), 4,34 - 4,51 (m, 2 H), 4,00 - 4,09 (m, 1 H), 3,97 (s, 3 H), 3,86 - 3,94 (m, 1 H), 2,09 - 2,23 (m, 1 H), 1,56 - 1,68 (m, 1 H), 1,43 - 1,56 (m, 1 H), 1,01 (t, 3 H)
354	bất đối xứng 	P1	L115		3, 7	330	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8,16 (s, 1 H), 8,14 (s, 1 H), 7,89 (d, 1 H), 7,83 (br. s., 1 H), 7,70 (br. s., 1 H), 7,54 (s, 1 H), 7,40 (d, 1 H), 5,27 (quin, 1 H), 3,96 (s, 3 H), 3,79 - 3,88 (m, 1 H), 2,09 - 2,27 (m, 3 H), 1,76 - 1,88 (m, 1 H), 1,35 (d, 3 H)

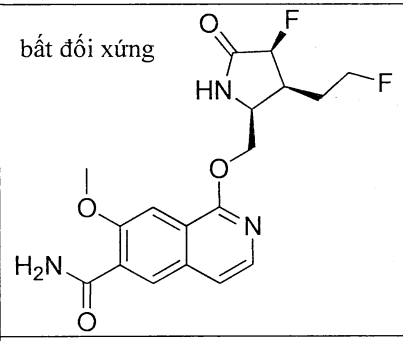
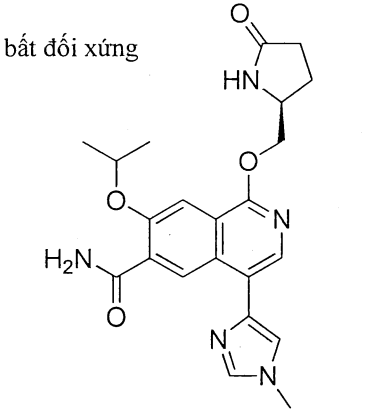
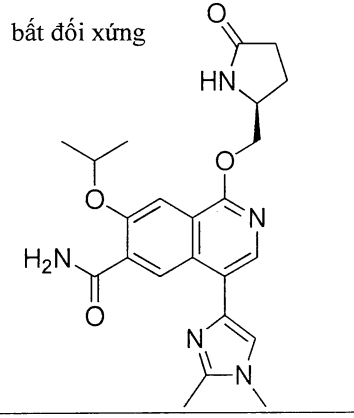
355	bất đối xứng 	P1	L116		3, 7	362	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8,17 (s, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 7,91 (d, 1 H), 7,83 (br. s., 1 H), 7,69 (br. s., 1 H), 7,55 (s, 1 H), 7,44 (d, 1 H), 4,53 - 4,65 (m, 1 H), 4,42 - 4,53 (m, 3 H), 3,97 - 4,04 (m, 1 H), 3,97 (s, 3 H), 2,68 - 2,81 (m, 1 H), 2,20 - 2,36 (m, 2 H), 1,95 - 2,12 (m, 1 H), 1,66 - 1,84 (m, 1 H)
356	bất đối xứng 	P1	L70		3, 7, 10	359	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8,99 (br. s, 1 H), 8,48 (br. s., 3 H), 8,18 (s, 1 H), 7,93 (d, 1 H), 7,85 (br. s., 1 H), 7,72 (br. s., 1 H), 7,69 (s, 1 H), 7,46 (d, 1 H), 4,68 - 4,76 (m, 1 H), 4,42 - 4,51 (m, 1 H), 4,16 - 4,24 (m, 1 H), 4,00 (s, 3 H), 2,71 - 2,80 (m, 1 H), 1,47 - 1,58 (m, 2 H), 1,01 (t, 3 H)
357	bất đối xứng 	P1	L71		3, 7, 10	359	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8,93 (s, 1 H), 8,45 (br. s., 2 H), 8,19 (s, 1 H), 7,92 (d, 1 H), 7,85 (br. s., 1 H), 7,73 (br. s., 1 H), 7,49 (s, 1 H), 7,47 (d, 1 H), 4,46 - 4,58 (m, 2 H), 4,11 - 4,22 (m, 1 H), 3,99 (s, 3 H), 3,86 - 3,95 (m, 1 H), 2,38 - 2,47 (m, 1 H), 1,80 - 1,95 (m, 1 H), 1,40 - 1,54 (m, 1 H), 1,02 (t, 3 H)

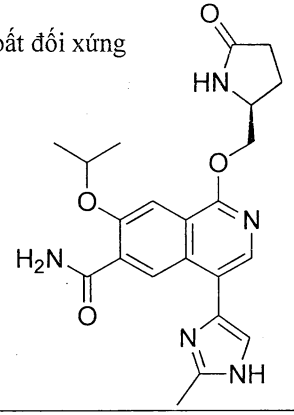
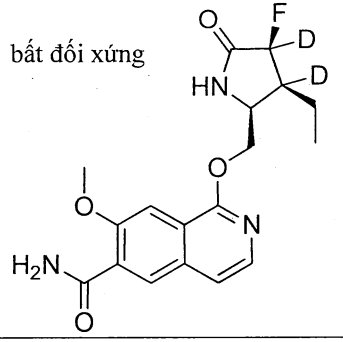
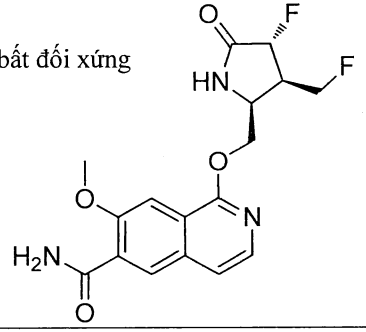
358	bất đối xứng 	P2	L54		3, 7	390	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d$_6$) δ 8,79 (s, 1 H), 8,17 (s, 1 H), 7,88 (d, 1 H), 7,74 (s, 1 H), 7,72 (br. s., 1 H), 7,70 (br. s., 1 H), 7,41 (d, 1 H), 4,88 (dt, 1 H), 4,90 (dd, 1 H), 4,52 (dd, 1 H), 4,27 (dd, 1 H), 4,01 - 4,11 (m, 1 H), 2,53 - 2,69 (m, 1 H), 1,51 - 1,68 (m, 2 H), 1,38 (t, 6 H), 1,01 (t, 3 H)
359	bất đối xứng 	P7	L54		3, 7	376	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d$_6$) δ 8,85 (s, 1 H), 8,16 (s, 1 H), 7,89 (d, 1 H), 7,77 (br. s., 1 H), 7,72 (s, 1 H), 7,70 (br. s., 1 H), 7,42 (d, 1 H), 4,90 (dd, 1 H), 4,54 (dd, 1 H), 4,15 - 4,33 (m, 3 H), 4,02 - 4,13 (m, 1 H), 2,54 - 2,71 (m, 1 H), 1,52 - 1,68 (m, 2 H), 1,44 (t, 3 H), 1,02 (t, 3 H)
360	bất đối xứng 	P1	L54		3, 7, 12, HPLC	380	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d$_6$) δ 8,86 (s, 1 H), 8,20 (s, 1 H), 7,92 (br. s., 1 H), 7,90 (d, 1 H), 7,80 (br. s., 1 H), 7,78 (d, 1 H), 4,92 (dd, 1 H), 4,54 (dd, 1 H), 4,25 (dd, 1 H), 4,15 (dd, 1 H), 4,01 (s, 3 H), 2,54 - 2,72 (m, 1 H), 1,54 - 1,69 (m, 2 H), 1,03 (t, 3 H)

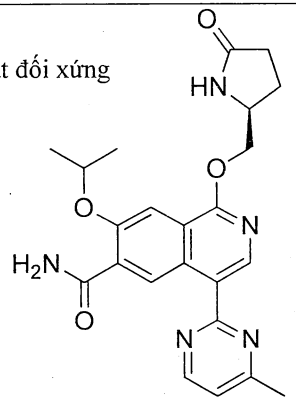
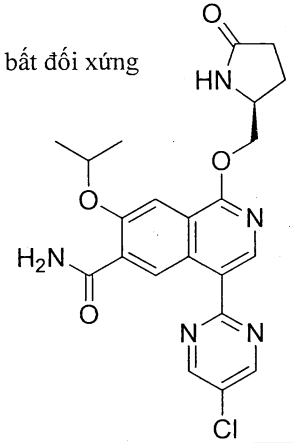
361	bất đối xứng 	P1	L54		3, 7, 12, HPLC	380	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8,65 (s, 1 H), 7,98 (d, 1 H), 7,93 (br. s., 1 H), 7,89 (s, 1 H), 7,76 (br. s., 1 H), 7,47 (dd, 1 H), 4,85 (dd, 1 H), 4,53 (dd, 1 H), 4,42 (dd, 1 H), 4,03 - 4,12 (m, 1 H), 3,97 (s, 3 H), 2,54 - 2,68 (m, 1 H), 1,53 - 1,68 (m, 2 H), 1,00 (t, 3 H)
362	bất đối xứng 	P1	L47		3, 7, 12, HPLC	362	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8,19 (s, 1 H), 8,05 (br. s, 1 H), 7,90 (m, 2 H), 7,80 (br. s, 1 H), 7,60 (s, 1 H), 4,38 – 4,45 (m, 2 H), 4,00 (s, 3 H), 3,94 – 3,96 (m, 1 H), 2,43 – 2,45 (m, 1 H), 2,24 – 2,33 (m 1 H), 2,09 – 2,16 (m 1 H), 1,55 – 1,60 (m, 1 H), 1,33 – 1,41 (m, 1 H), 0,93 (t, 3 H).
363	bất đối xứng 	P1	L47		3, 7, 12, HPLC	362	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 7,98 (d, 1 H), 7,94 (br. s, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 7,77 (br. s, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,46 (d, 1 H), 4,51 – 4,55 (dd, 1 H), 4,41 – 4,45 (dd, 1 H), 3,94 (s, 3 H), 3,89 - 3,92 (m, 1 H), 2,43 – 2,45 (m 1 H), 2,17 – 2,21 (m 2 H), 1,59 – 1,64 (m 1 H), 1,38 – 1,44 (m, 1 H), 0,91 (t, 3 H).

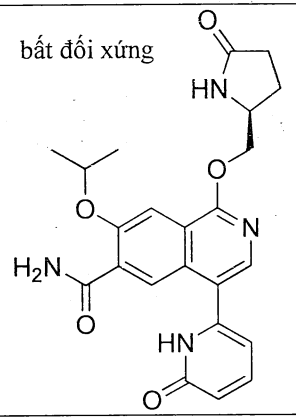
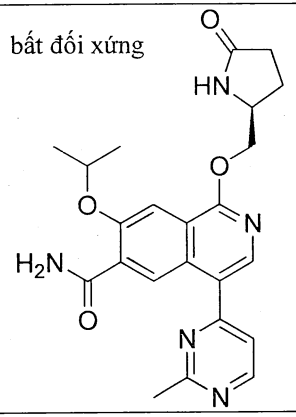
364	bất đối xứng 	P1	L74		3, 7, 12, HPLC	360	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,47 (s, 1 H), 7,76 (d, 1 H), 7,71 (d, 1 H), 4,43 - 4,58 (m, 2 H), 4,11 (s, 3 H), 4,04 (t, 1 H), 1,87 (dd, 1 H), 1,71 (d, 1 H), 1,17 (d, 3 H), 1,07 - 1,15 (m, 1 H)
365	bất đối xứng 	P1	L74		3, 7, 12, HPLC	360	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,02 (s, 1 H), 7,95 (d, 1 H), 7,36 (dd, 1 H), 4,45 - 4,57 (m, 2 H), 4,09 (s, 3 H), 4,02 (t, 1 H), 1,91 (dd, 1 H), 1,68 - 1,76 (m, 1 H), 1,18 (d, 3 H), 1,08 - 1,16 (m, 1 H)
366	bất đối xứng 	P1	L117		3, 7	348	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8,17 (s, 2 H), 7,91 (d, 1 H), 7,83 (br. s., 1 H), 7,69 (br. s., 1 H), 7,60 (s, 1 H), 7,44 (d, 1 H), 4,70 (d, 1 H), 4,50 - 4,61 (m, 2 H), 4,41 - 4,49 (m, 1 H), 4,04 - 4,15 (m, 1 H), 3,98 (s, 3 H), 2,97 - 3,13 (m, 1 H), 2,20 - 2,36 (m, 2 H)

367	bất đối xứng 	P1	L118		3, 7	366	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8,85 (s, 1 H), 8,16 (s, 1 H), 7,91 (d, 1 H), 7,83 (br. s., 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,68 (br. s., 1 H), 7,45 (d, 1 H), 5,09 (dd, 1 H), 4,81 - 4,93 (m, 1 H), 4,68 - 4,81 (m, 1 H), 4,59 (dd, 1 H), 4,36 (dd, 1 H), 4,16 - 4,25 (m, 1 H), 3,96 (s, 3 H), 3,16 - 3,28 (m, 1 H)
368	bất đối xứng 	P1	L119		3, 7	374	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8,81 (s, 1 H), 8,16 (s, 1 H), 7,91 (d, 1 H), 7,83 (br. s., 1 H), 7,76 (s, 1 H), 7,68 (br. s., 1 H), 7,42 (d, 1 H), 4,90 (dd, 1 H), 4,71 (dd, 1 H), 4,43 (dd, 1 H), 4,04 - 4,14 (m, 1 H), 3,98 (s, 3 H), 1,89 - 2,09 (m, 1 H), 0,80 - 0,93 (m, 1 H), 0,49 - 0,59 (m, 2 H), 0,24 - 0,37 (m, 2 H)
369	bất đối xứng 	P1	L120		3, 7	374	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8,66 (s, 1 H), 8,18 (s, 1 H), 7,92 (d, 1 H), 7,83 (br. s., 1 H), 7,70 (br. s., 1 H), 7,52 (s, 1 H), 7,45 (d, 1 H), 5,23 (dd, 1 H), 4,51 - 4,66 (m, 2 H), 4,06 (dt, 1 H), 3,98 (s, 3 H), 1,96 - 2,14 (m, 1 H), 0,81 - 0,95 (m, 1 H), 0,46 - 0,57 (m, 2 H), 0,21 - 0,34 (m, 2 H)

370	bất đối xứng 	P1	L121		3, 7	380	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8,85 (br. s., 1 H), 8,16 (s, 1 H), 7,90 (d, 1 H), 7,83 (br. s., 1 H), 7,73 (s, 1 H), 7,68 (br. s., 1 H), 7,43 (d, 1 H), 4,92 (dd, 1 H), 4,62 - 4,71 (m, 1 H), 4,49 - 4,60 (m, 2 H), 4,32 (dd, 1 H), 4,09 - 4,18 (m, 1 H), 3,96 (s, 3 H), 2,77 - 2,96 (m, 1 H), 1,92 - 2,08 (m, 2 H).
371	bất đối xứng 	P23	17342-08-4	có bán trên thị trường	3, 22, 16 (Tài liệu tham khảo 37)	424	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,78 (s, 1 H), 8,00 (s, 1 H), 7,79 (s, 1 H), 7,77 (s, 1 H), 7,39 (s, 1 H), 4,99 (dt, 1 H), 4,59 (dd, 1 H), 4,52 (dd, 1 H), 4,19 - 4,27 (m, 1 H), 3,85 (s, 3 H), 2,36 - 2,58 (m, 3 H), 2,06 - 2,17 (m, 1 H), 1,50 (t, 6 H)
372	bất đối xứng 	P23	17342-08-4	có bán trên thị trường	3, 22, 16 (Tài liệu tham khảo 38)	438	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,76 (s, 1 H), 7,98 (s, 1 H), 7,77 (s, 1 H), 7,28 (s, 1 H), 4,99 (dt, 1 H), 4,59 (dd, 1 H), 4,52 (dd, 1 H), 4,19 - 4,27 (m, 1 H), 3,73 (s, 3 H), 2,47 (s, 3 H), 2,37 - 2,58 (m, 3 H), 2,07 - 2,18 (m, 2 H), 1,50 (t,6 H).

373	bất đối xứng 	P23	17342-08-4	có bán trên thị trường	3, 22, 16 (Tài liệu tham khảo 39)	424	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,70 (s, 1 H), 7,99 (s, 1 H), 7,78 (s, 1 H), 7,27 (s, 1 H), 5,00 (dt, 1 H), 4,61 (m, 1 H), 4,52 (dd, 1 H), 4,18 - 4,28 (m, 1 H), 2,51 (s, 3 H), 2,36 - 2,60 (m, 3 H), 2,06 - 2,17 (m, 1 H), 1,50 (t, 6 H)
374	bất đối xứng 	P1	L123		3, 7	364	^{1}H NMR (600 MHz, dmso-d_6) δ 8,79 (br. s., 1 H), 8,16 (s, 1 H), 7,90 (d, 1 H), 7,80 (br. s., 1 H), 7,74 (s, 1 H), 7,63 (br. s., 1 H), 7,42 (d, 1 H), 4,55 (dd, 1 H), 4,27 (dd, 1 H), 4,04 - 4,12 (m, 1 H), 3,97 (s, 3 H), 1,54 - 1,66 (m, 2 H), 1,02 (t, 3 H)
375	bất đối xứng 	P1	L124		3, 7	366	^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ 8,81 (s, 1 H), 8,65 (d, 1 H), 8,20 (s, 1 H), 7,83 (br. s., 1 H), 7,68 (br. s., 1 H), 7,46 (s, 1 H), 7,05 (d, 1 H), 5,33 (dd, 1 H) 4,86 (dd, 1 H), 4,74 (dd, 1 H), 4,39 - 4,27 (m, 1 H), 4,24 (d, 2 H), 3,99 (s, 3 H), 3,26 - 3,06 (m, 1 H)

376	bất đối xứng 	P23	17342-08-4	có bán trên thị trường	3, 22, 16 (Tài liệu tham khảo 40)		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,27 (s, 1 H), 8,79 (d, 1 H), 8,49 (s, 1 H), 7,80 (s, 1 H), 7,38 (d, 1 H), 5,00 (dt, 1 H), 4,62 - 4,69 (m, 1 H), 4,53 - 4,62 (m, 1 H), 4,20 - 4,31 (m, 1 H), 2,65 (s, 3 H), 2,38 - 2,58 (m, 3 H), 2,07 - 2,19 (m, 1 H), 1,51 (t, 6 H)
377	bất đối xứng 	P23	17342-08-4	có bán trên thị trường	3, 22, 16 (Tài liệu tham khảo 41)		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,46 (s, 1 H), 8,97 (s, 2 H), 8,67 (s, 1 H), 7,81 (s, 1 H), 5,00 (dt, 1 H), 4,62 - 4,72 (m, 1 H), 4,51 - 4,62 (m, 1 H), 4,18 - 4,32 (m, 1 H), 2,36 - 2,62 (m, 3 H), 2,04 - 2,21 (m, 1 H), 1,51 (t, 6 H)

378	bất đối xứng 	P23	17342-08-4	có bán trên thị trường	3, 22, 16 (Tài liệu tham khảo 42)		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,36 (s, 1 H), 7,99 (s, 1 H), 7,82 (s, 1 H), 7,72 (dd, 1 H), 6,62 (d, 1 H), 6,53 (d, 1 H), 5,01 (dt, 1 H), 4,61 - 4,70 (m, 1 H), 4,50 - 4,60 (m, 1 H), 4,18 - 4,30 (m, 1 H), 2,36 - 2,59 (m, 3 H), 2,06 - 2,20 (m, 1 H), 1,50 (t, 6 H)
379	bất đối xứng 	P23	17342-08-4	có bán trên thị trường	3, 22, 16 (Tài liệu tham khảo 43)		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,85 (s, 1 H), 8,79 (d, 1 H), 8,17 (s, 1 H), 7,83 (s, 1 H), 7,63 (d, 1 H), 5,02 (dt, 1 H), 4,62 - 4,71 (m, 1 H), 4,53 - 4,62 (m, 1 H), 4,21 - 4,31 (m, 1 H), 2,80 (s, 3 H), 2,37 - 2,59 (m, 3 H), 2,05 - 2,18 (m, 1 H), 1,51 (t, 6 H)

Bảng 1: Tài liệu tham khảo và ghi chú

1. Organic Process Research and Development, **2011**, 15, 1052 - 1062.
2. European Journal of Organic Chemistry **2005**, 1354 - 1366.
3. Được điều chế như được mô tả trong đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số US 2012/95040 A1.
4. Organic & Biomolecular Chemistry, **2005**, 3, 603 – 611.
5. Được điều chế như được mô tả trong Công bố đơn quốc tế số WO 2007125405 A2
6. Được điều chế như được mô tả trong đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số US 2013/79324 A1.
7. Korean Journal of Medicinal Chemistry, **1994**, 4, 119 – 125.
8. Organic Process Research and Development, **2011**, 15, 1052 – 1062.
9. Journal of Organic Chemistry, **1987**, 52, 5247 – 5254.
10. Được điều chế như được mô tả trong đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số US 2007/0265272 A1.
11. Tetrahedron: Asymmetry **1995**, 6, 1181 – 1190.
12. Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters **2010**, 20, 4749 – 4752.
13. Được điều chế như được mô tả trong đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số US 2012/95040 A1.
14. Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters **2011**, 21, 3290 – 3296.
15. Tetrahedron **2012**, 68, 1286 – 1298.
16. Được điều chế như được mô tả trong Công bố đơn quốc tế số WO 2013/042006 A1.
17. Tetrahedron: Asymmetry **2004**, 15, 1659 – 1665.
18. Tetrahedron: Asymmetry, **2002**, 13, 647 – 658.
19. Được điều chế như được mô tả trong Công bố đơn quốc tế số WO 2008/128919 A2.
20. Journal of Medicinal Chemistry **1987**, 30, 992 – 998.
21. Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1, **2002**, 1076 – 1082.
22. Được điều chế như được mô tả trong đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số US 2010/197654 A1.

23. Journal of the American Chemical Society **2010**, 132, 1188 – 1189.

24. Prostaglandins **1979**, 17, 223 – 226.

25. Organic Letters, **1999**, 1, 2105 – 2107.

26. Tetrahedron, **2007**, 63, 10587 – 10595.

27. Tetrahedron Letters, **1998**, 39, 857 – 860.

28. Được điều chế như được mô tả trong European patent application EP 438311 A2.

29. Journal of the American Chemical Society **1999**, 121, 10478 – 10486.

30. Journal of Medicinal Chemistry **1991**, 34, 887 – 900.

31. Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1: Organic and Bio-Organic Chemistry 1997, 2111 – 2122.

32. Tetrahedron Letters **1989**, 30, 6637 – 6640.

33. Archiv der Pharmazie **1964**, 297, 632 – 638.

34. Canadian Journal of Chemistry **1956**, 34, 815 - 820.

35. Journal of Organic Chemistry, **1997**, 62, 4770 – 4779.

36. ^{1}H NMR (500 MHz, dmso-d_6) δ 8,28 (s, 1 H, chất đồng phân không đối quang 1), 8,18 - 8,22 (m, 1 H, cả hai chất đồng phân không đối quang), 8,16 (s, 1 H, chất đồng phân không đối quang 2), 7,87 - 7,91 (d, 1 H, cả hai chất đồng phân không đối quang), 7,74 (br. s., 1 H, cả hai chất đồng phân không đối quang), 7,71 (s, 1 H, cả hai chất đồng phân không đối quang), 7,62 (br. s, 1 H, cả hai chất đồng phân không đối quang), 7,42 (d, 1 H, cả hai chất đồng phân không đối quang), 4,92 - 5,01 (m, 1 H, chất đồng phân không đối quang 1), 4,86 - 4,93 (m, 1 H, chất đồng phân không đối quang 2), 4,56 (dd, 1 H, chất đồng phân không đối quang 1), 4,44 - 4,51 (m, 1 H, chất đồng phân không đối quang 2), 4,31 - 4,38 (m, 1 H, chất đồng phân không đối quang 1), 4,22 (dd, 1 H, chất đồng phân không đối quang 2), 3,93 - 4,05 (m, 1 H, cả hai chất đồng phân không đối quang), 3,48 - 3,54 (m, 2 H, cả hai chất đồng phân không đối quang), 3,27 (s, 3 H, chất đồng phân không đối quang 1), 3,26 (s, 3 H, chất đồng phân không đối quang 2), 2,69 - 2,80 (m, 1 H, chất đồng phân không đối quang 1), 2,61 - 2,68 (m, 1 H, chất đồng phân không đối quang 2), 2,33 - 2,43 (m, 1 H, chất đồng phân không đối quang 1), 2,21 (dt, 1 H, chất đồng phân không đối quang 2), 2,06 - 2,15 (m, 1 H, chất đồng phân không đối quang 1),

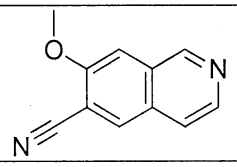
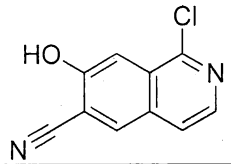
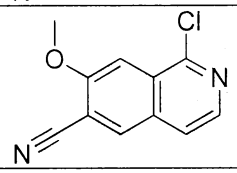
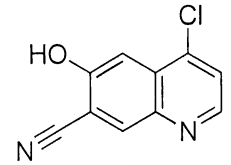
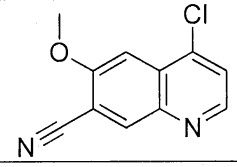
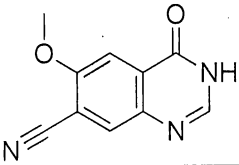
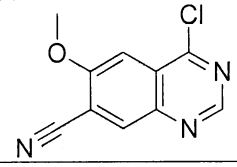
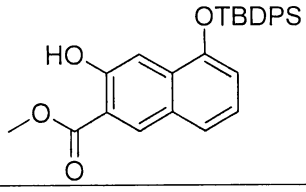
1,76 (dt, 1 H, chất đồng phân không đối quang 2), 1,35 - 1,45 (m, 6 H, cả hai chất đồng phân không đối quang)

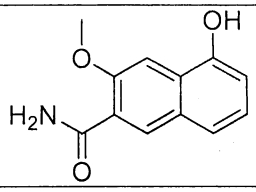
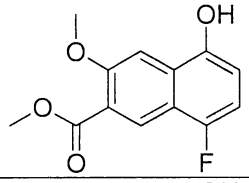
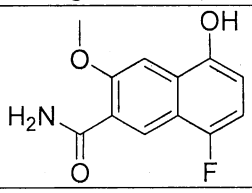
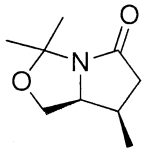
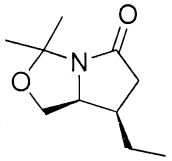
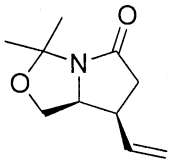
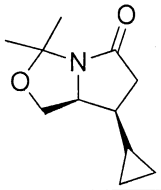
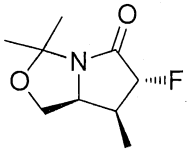
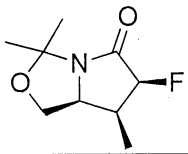
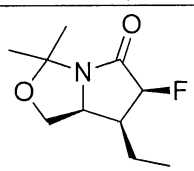
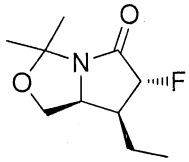
37. 4-Bromo-1-metyl-1H-imidazol được sử dụng làm chất liên hợp trong phản ứng liên hợp Suzuki ở bước của Phương pháp 16.
38. 4-Bromo-1,2-dimetyl-1H-imidazol được sử dụng làm chất liên hợp trong phản ứng liên hợp Suzuki ở bước của Phương pháp 16.
39. Tert-butyl 4-bromo-2-metyl-1H-imidazol-1-carboxylat được sử dụng làm chất liên hợp trong phản ứng liên hợp Suzuki ở bước của Phương pháp 16.
40. 2-Bromo-4-metylpyrimidin được sử dụng làm chất liên hợp trong phản ứng liên hợp Suzuki ở bước của Phương pháp 16.
41. 2-Bromo-5-clopyrimidin được sử dụng làm chất liên hợp trong phản ứng liên hợp Suzuki ở bước của Phương pháp 16.
42. 6-Bromopyridin-2(1H)-on được sử dụng làm chất liên hợp trong phản ứng liên hợp Suzuki ở bước của Phương pháp 16.
43. 4-Bromo-2-metylpyrimidin được sử dụng làm chất liên hợp trong phản ứng liên hợp Suzuki ở bước của Phương pháp 16.

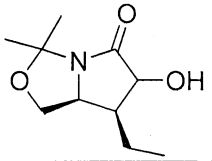
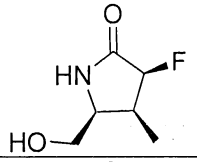
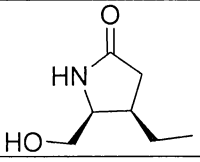
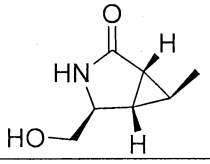
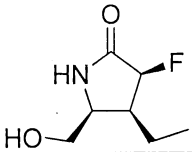
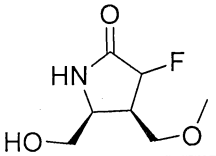
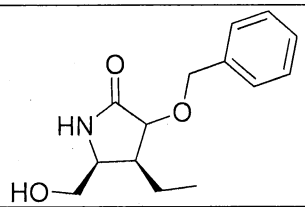
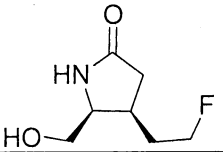
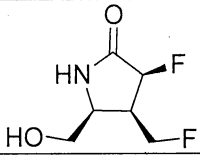
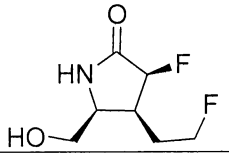
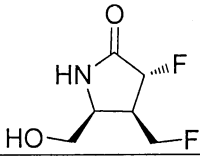
Bảng 2 liệt kê một số hợp chất trung gian cụ thể đặc biệt theo sáng chế. Như được mô tả trên Sơ đồ 1, các hợp chất như **P1**, **P16** hoặc **P3, P5**, hoặc **P25**, có thể điều chế lần lượt từ **C5**, **C29** và **C17**, **C25** và **C179** có thể cho qua phản ứng thế ái nhân thơm với rượu để tạo ra các sản phẩm có công thức chung **Ia** (xem Sơ đồ 1). Như được mô tả trên Sơ đồ 2, các hợp chất như **P5** hoặc **P25**, có thể điều chế lần lượt từ **C25** và **C179**, bằng cách cho tham gia phản ứng như alkyl hóa hoặc phản ứng Mitsunobu để tạo ra các sản phẩm có công thức chung **Ia** (xem Sơ đồ 2). Như được mô tả trên Sơ đồ 10, α,ß-lactam chưa bão hòa như (S)-3,3-dimetyl-1,7a-dihydropyrolo[1,2-c]oxazol-5(3H)-on (**P20**) có thể được xử lý bằng chất phản ứng cơ kim như chất phản ứng alkyllithi hoặc alkyl Grignard với sự có mặt của clotrimetylsilan và hợp chất đồng. Một số ví dụ trong các tài liệu chuyên ngành bao gồm phản ứng của lactam được bảo vệ bằng benzyliden với chất phản ứng alkyl hoặc vinyl cuprat để tạo ra nhóm alkyl hoặc vinyl ngược phía đối với trung tâm lập thể hiện có. Ví dụ, xem: N. Okamoto et al., Tetrahedron Asymmetry **2001**, 12(9), 1353-1358; S. Hara et al., Tetrahedron **2004**, 60(37), 8031-8035; A. Endo and S. Danishefsky, J.

Am. Chem. Soc. **2005**, 127 (23), 8298-8299. Trong quy trình được mô tả trong bản mô tả này sử dụng dẫn xuất axetonit **P20**, phản ứng cộng liên hợp thường xảy ra theo cách bất ngờ để tạo ra sản phẩm với phần tử thế mới mà cùng phía đối với tâm lập thể đang tồn tại. Các sản phẩm cộng liên hợp đại diện bao gồm **C53**, **C54**, **C55**, và **C56**. Các lactam này có thể được chuyển hóa tiếp, ví dụ, để tạo ra dẫn xuất flo như **C53**, **C59**, **C61**, và **C62**, hoặc dẫn xuất oxy hóa như **C54**.

Bảng 2

Hợp chất trung gian	Công thức cấu tạo	Tên
C5		7-metoxyisoquinolin-6-cacbonitril
C28		1-clo-7-hydroxyisoquinolin-6-cacbonitril
P1		1-clo-7-metoxyisoquinolin-6-cacbonitril
C29		4-clo-6-hydroxyquinolin-7-cacbonitril
P16		4-clo-6-metoxyquinolin-7-cacbonitril
C17		6-metoxy-4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-7-cacbonitril
P3		4-clo-6-metoxyquinazolin-7-cacbonitril
C25		metyl 5-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)-3-hydroxy-2-naphtoat

P5		5-hydroxy-3-metoxy-2-naphtamit
C179		metyl 8-flo-5-hydroxy-3-metoxy-2-naphtoat
P25		8-flo-5-hydroxy-3-metoxy-2-naphtamit
C53		(7R,7aS)-3,3,7-trimetyltetrahydropyrolo[1,2-c]oxazol-5(3H)-on
C54		(7R,7aS)-7-etyl-3,3-dimetyltetrahydropyrolo[1,2-c]oxazol-5(3H)-on
C55		(7S,7aS)-3,3-dimetyl-7-vinyltetrahydropyrolo[1,2-c]oxazol-5(3H)-on
C56		(7S,7aS)-7-xyclopropyl-3,3-dimetyltetrahydropyrolo[1,2-c]oxazol-5(3H)-on
C58		(6R,7S,7aS)-6-flo-3,3,7-trimetyltetrahydropyrolo[1,2-c]oxazol-5(3H)-on
C59		(6S,7S,7aS)-6-flo-3,3,7-trimetyltetrahydropyrolo[1,2-c]oxazol-5(3H)-on
C61		(6S,7S,7aS)-7-etyl-6-flo-3,3-dimetyltetrahydropyrolo[1,2-c]oxazol-5(3H)-on
C62		(6R,7S,7aS)-7-etyl-6-flo-3,3-dimetyltetrahydropyrolo[1,2-c]oxazol-5(3H)-on

C54		(7S,7aS)-7-etyl-6-hydroxy-3,3-dimetyltetrahydropyrolo[1,2-c]oxazol-5(3H)-on
L38		(3S,4S,5S)-3-flo-5-(hydroxymetyl)-4-metylpyrolidin-2-on
L47		(4R,5S)-4-etyl-5-(hydroxymetyl)pyrolidin-2-on
L74		(1R,4S,5S,6S)-4-(hydroxymetyl)-6-metyl-3-azabixyclo[3,1,0]hexan-2-on
L54		(3S,4S,5S)-4-etyl-3-flo-5-(hydroxymetyl)pyrolidin-2-on
L61		(4R,5S)-3-flo-5-(hydroxymetyl)-4-(metoxymetyl)pyrolidin-2-on
L68		(4S,5S)-3-(benzyloxy)-4-etyl-5-(hydroxymetyl)pyrolidin-2-on
L116		(4S,5S)-4-(2-floetyl)-5-(hydroxymetyl)pyrolidin-2-on
L118		(3S,4R,5S)-3-flo-4-(flometyl)-5-(hydroxymetyl)pyrolidin-2-on
L121		(3S,4S,5S)-3-flo-4-(2-floetyl)-5-(hydroxymetyl)pyrolidin-2-on
L124		(3R,4R,5S)-3-flo-4-(flometyl)-5-(hydroxymetyl)pyrolidin-2-on

Hoạt tính sinh học

Thử nghiệm DELFIA enzym IRAK4, Quy trình A. Đây là thử nghiệm in vitro để đo hoạt tính enzym IRAK4 sử dụng kỹ thuật DELFIA (Dissociation-Enhanced Lanthanide Fluorescent Immunoassay, Perkin-Elmer), với cấu trúc IRAK4 FL (có chiều dài đầy đủ) của người để phân biệt chất ức chế IRAK4 và hợp chất đối chứng ở ATP 0,6mM (K_M). Lượng enzym cuối cùng trong thử nghiệm này là 0,1nM IRAK4 FL, nồng độ cuối cùng của cơ chất là 50nM, và nồng độ cuối cùng của DMSO là 2,5%.

Hợp chất thử nghiệm được hòa tan trong DMSO đến nồng độ gốc là 30mM. Các đĩa đáp ứng liều được điều chế bằng 4mM nồng độ hợp chất ban đầu, và tiếp theo, pha loãng trong DMSO theo dãy gấp bốn lần với tổng số 11 điểm dữ liệu. Các hợp chất được điều chế có nồng độ gấp 40 lần nồng độ trong thử nghiệm cuối cùng.

Để bắt đầu thử nghiệm, 19µl hỗn hợp phản ứng chứa 20mM HEPES pH=7,5, 5mM $MgCl_2$, 0,0025% Brij-35, 600µM ATP, 0,21nM IRAK4 tái tổ hợp người phosphoryl hóa có chiều dài đầy đủ (mã số truy cập ở Ngân hàng gen (GenBank ID) AF445802) được tạo phân ước vào đĩa polypropylen đáy hình chữ U, 384 lỗ, siêu trong (Corning Life Sciences). 1µl hợp chất thử nghiệm từ from các đĩa đáp ứng liều được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và ủ trong 20 phút ở nhiệt độ trong phòng. Tiếp theo, 20µl 20mM HEPES pH=7,5, 5mM $MgCl_2$, 0,0025% Brij-35, 600µM ATP, và 100nM peptit được biotinyl hóa bằng ERM (AGAGRDKYKTLRQIR) được bổ sung vào để bắt đầu phản ứng. Hỗn hợp phản ứng này được ủ trong 60 phút ở nhiệt độ trong phòng và được làm dừng lại bằng cách bổ sung 20µl 0,3M EDTA.

50µl hỗn hợp phản ứng được chuyển vào đĩa phát hiện được phủ bằng streptavidin (đĩa được phủ bằng streptavidin DELFIA, 384 lỗ, đĩa màu trắng, Perkin-Elmer Life Sciences) và ủ trong 30 phút ở nhiệt độ trong phòng. Các đĩa được rửa 4 lần bằng PBS chứa 0,05% Tween-20, 75µl mỗi lỗ. Tiếp theo, ủ các đĩa với hỗn hợp kháng thể chứa kháng thể kháng pERM với nồng độ 0,125 µg/mL, 50µl mỗi lỗ (Cell Signaling Technology), cùng với EuN1 kháng IgG ở thỏ với nồng độ 0,25ug/ml (Perkin-Elmer Life Sciences) trong dung dịch chứa 10mM MOPS pH=7,5, 150mM NaCl, 0,05% Tween-20, 0,02% NaN_3, 1% BSA, 0,1% Gelatin trong 45 phút. Các đĩa được rửa 4 lần bằng PBS chứa 0,05%Tween-20, 50µl mỗi lỗ. Tiếp theo, bổ sung dung dịch gia tăng DELFIA, 50µl mỗi lỗ (Perkin-Elmer Life Sciences) vào đĩa này và tiếp

theo, đọc trên EnVision mẫu 2103 bằng cách sử dụng bước sóng kích thích 340nm và bước sóng phát xạ 665nm để phát hiện.

Thử nghiệm DELFIA enzym IRAK4, Quy trình B. Đây là thử nghiệm in vitro để đo hoạt tính enzym IRAK4 sử dụng kỹ thuật DELFIA (Dissociation-Enhanced Lanthanide Fluorescent Immunoassay, Perkin-Elmer), với cấu trúc miền IRAK4 kinaza (aa 154-460) của người để phân biệt chất ức chế IRAK4 và hợp chất đối chứng ở ATP 0,6mM (K_M). Lượng enzym cuối cùng trong thử nghiệm này là 114pM miền IRAK4kinaza, nồng độ cuối cùng của cơ chất là 200nM, và nồng độ cuối cùng của DMSO là 5%.

Hợp chất thử nghiệm được hòa tan trong DMSO đến nồng độ gốc là 30mM. Các đĩa đáp ứng liều được điều chế bằng 2mM nồng độ hợp chất ban đầu, và tiếp theo, pha loãng trong DMSO theo dãy gấp bốn lần với tổng số 10 điểm dữ liệu. Các hợp chất được điều chế có nồng độ gấp 20 lần nồng độ trong thử nghiệm cuối cùng.

Để bắt đầu thử nghiệm, 45µl hỗn hợp phản ứng chứa 20mM HEPES pH=7,5, 5mM $MgCl_2$, 0,0025% Brij-35, 600µM ATP, 228pM miền IRAK4 kinaza tái tổ hợp người được phosphoryl hóa (aa 154-460; GenBank ID AF445802) được tạo phân ước vào đĩa polypropylen đáy hình chữ U, 96 lỗ, siêu trong (Corning Life Sciences). 5µl hợp chất thử nghiệm từ các đĩa đáp ứng liều được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và ủ trong 15 phút ở nhiệt độ trong phòng. Tiếp theo, 50µl 20mM HEPES pH=7,5, 5mM $MgCl_2$, 0,0025% Brij-35, 600µM ATP, và 400nM peptit được biotinyl hóa bằng ERM (AGAGRDKYKTLRQIR) được bổ sung vào để bắt đầu phản ứng. Hỗn hợp phản ứng này được ủ trong 90 phút ở nhiệt độ trong phòng và phản ứng được làm dừng lại bằng cách bổ sung 25µl 0,5M EDTA.

100µl hỗn hợp phản ứng được chuyển vào đĩa phát hiện được phủ bằng streptavidin (đĩa được phủ bằng streptavidin EvenCoat, 96 lỗ, R&D Systems) và ủ trong 30 phút ở nhiệt độ trong phòng. Các đĩa được rửa 4 lần bằng PBS chứa 0,05% Tween-20, 100µl mỗi lỗ. Tiếp theo, ủ các đĩa với hỗn hợp kháng thể chứa kháng thể kháng pERM với nồng độ 0,125 µg/mL, 50µl mỗi lỗ (Cell Signaling Technology), pha loãng tỷ lệ 1:5000, cùng với EuN1 kháng IgG ở thỏ với nồng độ 0,242µg/ml (Perkin-Elmer Life Sciences) trong dung dịch chứa 10mM MOPS pH=7,5, 150mM NaCl, 0,05% Tween-20, 0,02% NaN_3, 1% BSA, 0,1% Gelatin trong 45 phút. Các đĩa được rửa 4 lần bằng PBS chứa 0,05% Tween-20, 100µl mỗi lỗ. Tiếp theo, bổ sung

dung dịch gia tăng DELFIA, 100µl mỗi lỗ (Perkin-Elmer Life Sciences) vào đĩa này và tiếp theo, đọc trên thiết bị đọc đĩa EnVision Model 2103 bằng cách sử dụng bước sóng kích thích 340nm và bước sóng phát xạ 665nm để phát hiện.

Thử nghiệm PBMC ở người TNFα gây ra bởi R848. Quy trình này là để sản xuất TNFα gây ra bởi R848 bằng tế bào đơn nhân trong máu ngoại biên người (peripheral blood mononuclear cell-PBMC). R848 là chất chủ vận tổng hợp cho thụ thể giống toll TLR7 và TLR8 trong thể nội bào, mà nó phát tín hiệu qua kinaza liên quan đến thụ thể interleukin-1 4 (IRAK4). Thử nghiệm này được sử dụng để đánh giá độ hữu hiệu ở mức tế bào của chất ức chế phân tử nhỏ IRAK4 khi không có huyết thanh.

Các tế bào đơn nhân trong máu ngoại biên (PBMC) được tinh chế từ máu người tươi bằng cách tách trên đệm Histopaque-1077 bằng cách sử dụng hệ ACCUSPIN-System-Histopaque -1077 (Sigma Aldrich). Tóm lại, 30ml máu người được bổ sung vào ống ACCUSPIN chứa 15ml Histopaque-1077 và quay trong 20 phút với vận tốc 1200xg ở nhiệt độ trong phòng trong máy ly tâm cốc xoay Eppendorf 5804R có phanh chậm. Gom PBMC trong lớp liên pha và rửa bằng PBS bằng cách ly tâm nhiều lần cho đến khi dịch nổi là trong suốt. PBMC đã tinh chế được tái tạo huyền phù trong môi trường RPMI (Roswell Park Memorial Institute) (Sigma-Aldrich).

Đối với thử nghiệm này, đĩa pha loãng hợp chất chứa nồng độ cao nhất của hợp chất 4mM trong DMSO được pha loãng theo dãy xuống 4 lần trong 11 lần. 250nL của đĩa pha loãng hợp chất được nhỏ vào đĩa polystyren 384 lỗ, đáy phẳng có nắp đậy, được xử lý bằng TC, màu đen đáy trong suốt, vô trùng (Corning Life Sciences). 100.000 PBMC trong 50µl RPMI chứa 5,5µM R848 được bổ sung vào mỗi lỗ của đĩa 384 lỗ và ủ trong 3 giờ ở 37° C.

Các đĩa được quay nhanh với vận tốc 1200xg trong máy ly tâm Eppendorf 5804R ống xoay trong 5 phút và 15µl dịch nổi từ mỗi lỗ được chuyển vào lỗ tương ứng của Kit MSD nuôi cấy mô TNFα người 384 lỗ (Mesoscale Discovery). 10ml kháng thể kháng TNFα được đánh dấu bằng MSD SULFO-TAG ở nồng độ 50µg/mL được bổ sung vào mỗi lỗ và ủ qua đêm ở 4°C. Tiếp theo, rửa các đĩa bằng 1xPBS chứa 0,05% Tween 20, sau đó 35µl MSD dung dịch đệm đọc T (Mesoscale Discovery) được bổ sung vào mỗi lỗ. Tiếp theo, chụp ảnh các đĩa trên thiết bị tạo ảnh MSD Sector Imager 6000.

Bảng 3. Hoạt tính sinh học

Ví dụ số	IRAK4 DELFIA Quy trình A IC50 (nM)	IRAK4 DELFIA Quy trình B IC50 (nM)	PBMC TNFa gây ra bởi R848 IC50 (nM)	Tên IUPAC
1		2913		4-(azetidin-3-ylmetoxy)-6-(propan-2-yloxy)quinolin-7-carboxamit
2		4497		4-[(3S)-piperidin-3-ylmetoxy]-6-(propan-2-yloxy)quinolin-7-carboxamit
3		2239		4-[(3R)-piperidin-3-ylmetoxy]-6-(propan-2-yloxy)quinolin-7-carboxamit
4		913		4-(piperidin-4-ylmetoxy)-6-(propan-2-yloxy)quinolin-7-carboxamit
5		323		4-[(1R,5S,6r)-3-azabixyclo[3,1,0]hex-6-ylmetoxy]-6-(propan-2-yloxy)quinolin-7-carboxamit
6		618		4-(oxetan-3-ylmetoxy)-6-(propan-2-yloxy)quinolin-7-carboxamit
7		170		4-(xyclopentylmetoxy)-6-(propan-2-yloxy)quinolin-7-carboxamit
8		834		4-(1-xyclobutyletoxy)-6-(propan-2-yloxy)quinolin-7-carboxamit
9		598		4-(xyclobutylmetoxy)-6-(propan-2-yloxy)quinolin-7-carboxamit
10		752		6-(propan-2-yloxy)-4-(tetrahydrofuran-3-ylmetoxy)quinolin-7-carboxamit
11		3234		6-(propan-2-yloxy)-4-(tetrahydrofuran-2-ylmetoxy)quinolin-7-carboxamit
12		1042		4-[(3-metyloxetan-3-yl)metoxy]-6-(propan-2-yloxy)quinolin-7-carboxamit
13		383		4-[(1-metylxyclobutyl)metoxy]-6-(propan-2-yloxy)quinolin-7-carboxamit
14		231		4-[(2R)-bixyclo[2,2,1]hept-2-yloxy]-6-(propan-2-yloxy)quinolin-7-carboxamit
15		2969		6-(propan-2-yloxy)-4-[(2R)-tetrahydrofuran-2-ylmetoxy]quinolin-7-carboxamit
16		386		4-(bixyclo[2,2,1]hept-2-yloxy)-6-(propan-2-yloxy)quinolin-7-carboxamit
17		476		6-(propan-2-yloxy)-4-(trixyclo[2,2,1,0~2,6~]hept-3-yloxy)quinolin-7-carboxamit
18		507		4-(1,3-dioxolan-4-ylmetoxy)-6-(propan-2-yloxy)quinolin-7-carboxamit
19		354		4-[(1S,2R)-bixyclo[2,2,1]hept-2-yloxy]-6-(propan-2-yloxy)quinolin-7-carboxamit

20		102		1-[(3aR,6aS)-octahydroxyclopenta[c]pyrol-4-yloxy]-7-(propan-2-yloxy)isoquinolin-6-carboxamit
21		83		4-[(3aR,6aS)-octahydroxyclopenta[c]pyrol-4-yloxy]-6-(propan-2-yloxy)quinolin-7-carboxamit
22		45		4-{[(3S)-1-(xyanoaxetyl)pyrolidin-3-yl]metoxy}-6-(propan-2-yloxy)quinolin-7-carboxamit
23	656			4-{[(3R)-1-(xyanoaxetyl)pyrolidin-3-yl]metoxy}-6-(propan-2-yloxy)quinolin-7-carboxamit
24		492		7-(propan-2-yloxy)-1-(tetrahydrofuran-3-ylmetoxy)isoquinolin-6-carboxamit
25		1130		7-(propan-2-yloxy)-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-ylmetoxy)isoquinolin-6-carboxamit
26	4,6		133	1-{[(2S)-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-7-(propan-2-yloxy)isoquinolin-6-carboxamit
27		2483		1-[(1,1-dioxido-1,2-thiazinan-3-yl)metoxy]-7-(propan-2-yloxy)isoquinolin-6-carboxamit
28		1320		1-[(3S)-piperidin-3-ylmetoxy]-7-(propan-2-yloxy)isoquinolin-6-carboxamit
29		76		1-[(3-metyl-2-oxo-1,3-oxazolidin-4-yl)metoxy]-7-(propan-2-yloxy)isoquinolin-6-carboxamit
30		2445		7-(propan-2-yloxy)-1-[(2R)-tetrahydrofuran-2-ylmetoxy]isoquinolin-6-carboxamit
31		2616		1-{[(2S)-1-metylpyrolidin-2-yl]metoxy}-7-(propan-2-yloxy)isoquinolin-6-carboxamit
32	840			1-{[(2R)-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-7-(propan-2-yloxy)isoquinolin-6-carboxamit
33		2862		1-[(1-axetylpiperidin-4-yl)metoxy]-7-(propan-2-yloxy)isoquinolin-6-carboxamit
34		483		1-{[(3R,4R)-4-metoxypyrolidin-3-yl]metoxy}-7-(propan-2-yloxy)isoquinolin-6-carboxamit
35		16		1-[(2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)metoxy]-7-(propan-2-yloxy)isoquinolin-6-carboxamit
36		735		7-(propan-2-yloxy)-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetoxy)isoquinolin-6-carboxamit
37		3516		1-[(2S)-morpholin-2-ylmetoxy]-7-(propan-2-yloxy)isoquinolin-6-carboxamit
38		4640		1-[(4-flopiperidin-4-yl)metoxy]-7-(propan-2-yloxy)isoquinolin-6-carboxamit
39		386		1-(morpholin-2-ylmetoxy)-7-(propan-2-yloxy)isoquinolin-6-carboxamit
40		109		1-[(1S,5S)-3-azabixyclo[3,1,0]hex-1-ylmetoxy]-7-(propan-2-yloxy)isoquinolin-6-carboxamit
41		2351		7-(propan-2-yloxy)-1-[(2R)-pyrolidin-2-ylmetoxy]isoquinolin-6-carboxamit
42		219		1-[(1R,5S,6r)-3-azabixyclo[3,1,0]hex-6-ylmetoxy]-7-(propan-2-yloxy)isoquinolin-6-carboxamit
43		3323		1-(piperidin-2-ylmetoxy)-7-(propan-2-yloxy)isoquinolin-6-carboxamit
44		4265		1-[(4-metylmorpholin-2-yl)metoxy]-7-(propan-2-yloxy)isoquinolin-6-carboxamit

45		1922		1-[(1-metylpiperidin-3-yl)metoxy]-7-(propan-2-yloxy)isoquinolin-6-carboxamit
46		237		7-(propan-2-yloxy)-1-{[(3R,4R)-4-(triflometyl)pyrolidin-3-yl]metoxy}isoquinolin-6-carboxamit
47		2786		1-[(2R)-morpholin-2-ylmetoxy]-7-(propan-2-yloxy)isoquinolin-6-carboxamit
48		366		1-[(3R)-piperidin-3-ylmetoxy]-7-(propan-2-yloxy)isoquinolin-6-carboxamit
49		451		7-(propan-2-yloxy)-1-[(3S)-pyrolidin-3-ylmetoxy]isoquinolin-6-carboxamit
50		701		6-(propan-2-yloxy)-4-[(3S)-pyrolidin-3-ylmetoxy]quinolin-7-carboxamit
51		2412		4-[(2S)-morpholin-2-ylmetoxy]-6-(propan-2-yloxy)quinolin-7-carboxamit
52		4236		4-(7-azaspiro[3,5]non-1-yloxy)-6-(propan-2-yloxy)quinolin-7-carboxamit
53		2380		4-[(2R)-morpholin-2-ylmetoxy]-6-(propan-2-yloxy)quinolin-7-carboxamit
54		2435		4-[(4-flopiperidin-4-yl)metoxy]-6-(propan-2-yloxy)quinolin-7-carboxamit
55		264		4-{[(3R,4R)-3,4-dimetylpyrolidin-3-yl]metoxy}-6-(propan-2-yloxy)quinolin-7-carboxamit
56		1489		4-[(4-metylpiperidin-4-yl)metoxy]-6-(propan-2-yloxy)quinolin-7-carboxamit
57		5,8		4-{[(5R)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]metoxy}-6-(propan-2-yloxy)quinolin-7-carboxamit
58		144		4-[(3-metylpiperidin-3-yl)metoxy]-6-(propan-2-yloxy)quinolin-7-carboxamit
59		243		4-(piperidin-3-ylmetoxy)-6-(propan-2-yloxy)quinolin-7-carboxamit
60	8,9			4-{[1-(xyanoaxetyl)azetidin-3-yl]metoxy}-6-(propan-2-yloxy)quinolin-7-carboxamit
61		249		1-{[(2R)-1-(xyanoaxetyl)pyrolidin-2-yl]metoxy}-7-(propan-2-yloxy)isoquinolin-6-carboxamit
62		1286		1-{[1-(xyanoaxetyl)piperidin-4-yl]metoxy}-7-(propan-2-yloxy)isoquinolin-6-carboxamit
63		252		1-{[(2S)-1-(xyanoaxetyl)pyrolidin-2-yl]metoxy}-7-(propan-2-yloxy)isoquinolin-6-carboxamit
64		641		1-{[(3R)-4-(xyanoaxetyl)morpholin-3-yl]metoxy}-7-(propan-2-yloxy)isoquinolin-6-carboxamit
65		563		1-({1-[(xyanoaxetyl)amino]xyclopentyl}metoxy)-7-(propan-2-yloxy)isoquinolin-6-carboxamit
66		255		1-{[(3S)-1-(xyanoaxetyl)pyrolidin-3-yl]metoxy}-7-(propan-2-yloxy)isoquinolin-6-carboxamit
67		1730		1-{[(3R)-1-(xyanoaxetyl)piperidin-3-yl]metoxy}-7-(propan-2-yloxy)isoquinolin-6-carboxamit
68		320		1-{[(1R,5R,6R)-3-(xyanoaxetyl)-3-azabixyclo[3,2,1]oct-6-yl]oxy}-7-(propan-2-yloxy)isoquinolin-6-carboxamit
69	29			1-{[1-(xyanoaxetyl)azetidin-3-yl]metoxy}-7-(propan-2-yloxy)isoquinolin-6-carboxamit

70		423		1-{[(3R)-1-(xyanoaxetyl)pyrolidin-3-yl]metoxy}-7-(propan-2-yloxy)isoquinolin-6-carboxamit
71		153		4-{[(3aR,6aS)-2-(xyanoaxetyl)octahydroxyclopenta[c]pyrol-4-yl]oxy}-6-(propan-2-yloxy)quinolin-7-carboxamit
72		2625		1-[(1S,4R)-2-azabixyclo[2,2,1]hept-6-yloxy]-7-(propan-2-yloxy)isoquinolin-6-carboxamit
73		1161		1-{[(2S)-1-(xyanoaxetyl)azetidin-2-yl]metoxy}-7-(propan-2-yloxy)isoquinolin-6-carboxamit
74		43		1-{[(1S,4S,5S)-2-(xyanoaxetyl)-2-azabixyclo[2,2,1]hept-5-yl]oxy}-7-(propan-2-yloxy)isoquinolin-6-carboxamit
75		4039		1-{[(2S)-4-(xyanoaxetyl)morpholin-2-yl]metoxy}-7-(propan-2-yloxy)isoquinolin-6-carboxamit
76		1721		1-{[1-(xyanoaxetyl)-4-flopiperidin-4-yl]metoxy}-7-(propan-2-yloxy)isoquinolin-6-carboxamit
77		468		1-{[(1S,5S)-3-(xyanoaxetyl)-3-azabixyclo[3,1,0]hex-1-yl]metoxy}-7-(propan-2-yloxy)isoquinolin-6-carboxamit
78		4743		1-{[(2R)-4-(xyanoaxetyl)morpholin-2-yl]metoxy}-7-(propan-2-yloxy)isoquinolin-6-carboxamit
79		457		1-{[(3aR,4S,6aS)-2-(xyanoaxetyl)octahydroxyclopenta[c]pyrol-4-yl]oxy}-7-(propan-2-yloxy)isoquinolin-6-carboxamit
80		333		1-{[(3R,4R)-1-(xyanoaxetyl)-4-etylpyrolidin-3-yl]metoxy}-7-(propan-2-yloxy)isoquinolin-6-carboxamit
81		479		1-{[(1S,5S,6S)-3-(xyanoaxetyl)-3-azabixyclo[3,2,1]oct-6-yl]oxy}-7-(propan-2-yloxy)isoquinolin-6-carboxamit
82		969		1-{[1-(xyanoaxetyl)-3-metylpyrolidin-3-yl]metoxy}-7-(propan-2-yloxy)isoquinolin-6-carboxamit
83		175		1-{[(3S)-4-(xyanoaxetyl)morpholin-3-yl]metoxy}-7-(propan-2-yloxy)isoquinolin-6-carboxamit
84		534		1-{[(3R,4R)-1-(xyanoaxetyl)-4-metoxypyrolidin-3-yl]metoxy}-7-(propan-2-yloxy)isoquinolin-6-carboxamit
85		610		1-{[(3R,4R)-1-(xyanoaxetyl)-4-metylpyrolidin-3-yl]metoxy}-7-(propan-2-yloxy)isoquinolin-6-carboxamit
86		216		1-{[1-(xyanoaxetyl)-4-metylpiperidin-4-yl]metoxy}-7-(propan-2-yloxy)isoquinolin-6-carboxamit
87		2621		4-{[(1R,5S,6r)-3-(xyanoaxetyl)-3-azabixyclo[3,1,0]hex-6-yl]metoxy}-6-(propan-2-yloxy)quinolin-7-carboxamit
88		292		4-{[(3R,4R)-1-(xyanoaxetyl)-4-metylpyrolidin-3-yl]metoxy}-6-(propan-2-yloxy)quinolin-7-carboxamit
89		395		4-{[(1R,5R,6R)-3-(xyanoaxetyl)-3-azabixyclo[3,2,1]oct-6-yl]oxy}-6-(propan-2-yloxy)quinolin-7-carboxamit
90		438		4-{[(1S,5S)-3-(xyanoaxetyl)-3-azabixyclo[3,1,0]hex-1-yl]metoxy}-6-(propan-2-yloxy)quinolin-7-carboxamit
91		489		4-{[1-(xyanoaxetyl)-4-metylpiperidin-4-yl]metoxy}-6-(propan-2-yloxy)quinolin-7-carboxamit
92		473		4-{[(1S,5S,6S)-3-(xyanoaxetyl)-3-azabixyclo[3,2,1]oct-6-yl]oxy}-6-(propan-2-yloxy)quinolin-7-carboxamit
93		1520		4-{[(3S)-1-(xyanoaxetyl)piperidin-3-yl]metoxy}-6-(propan-2-yloxy)quinolin-7-carboxamit

94		526		4-{[(1S,5S)-3-(xyanoaxetyl)-3-azabixyclo[3,1,0]hex-1-yl]metoxy}-6-(propan-2-yloxy)quinolin-7-carboxamit
95		3167		4-{[1-(xyanoaxetyl)-4-flopiperidin-4-yl]metoxy}-6-(propan-2-yloxy)quinolin-7-carboxamit
96		301		4-{[(3R,4R)-1-(xyanoaxetyl)-4-metoxypyrolidin-3-yl]metoxy}-6-(propan-2-yloxy)quinolin-7-carboxamit
97		2741		4-{[(3R)-1-(xyanoaxetyl)piperidin-3-yl]metoxy}-6-(propan-2-yloxy)quinolin-7-carboxamit
98		575		4-{[(2S)-4-(xyanoaxetyl)morpholin-2-yl]metoxy}-6-(propan-2-yloxy)quinolin-7-carboxamit
99		524		4-{[1-(xyanoaxetyl)piperidin-2-yl]metoxy}-6-(propan-2-yloxy)quinolin-7-carboxamit
100		482		4-{[1-(xyanoaxetyl)piperidin-4-yl]metoxy}-6-(propan-2-yloxy)quinolin-7-carboxamit
101		1177		1-[(1S,4S,5S)-2-azabixyclo[2,2,1]hept-5-yloxy]-7-(propan-2-yloxy)isoquinolin-6-carboxamit
02		217		1-[(1R,4R,5R)-2-azabixyclo[2,2,1]hept-5-yloxy]-7-(propan-2-yloxy)isoquinolin-6-carboxamit
03	575		2741	1-{[(2S)-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-7-(propan-2-yloxy)isoquinolin-6-cacbonitril
04	6,6		1796	1-{[(4R)-2-oxo-1,3-oxazolidin-4-yl]metoxy}-7-(propan-2-yloxy)isoquinolin-6-carboxamit
05	84			4-metyl-1-{[(2S)-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-7-(propan-2-yloxy)isoquinolin-6-carboxamit
06	51		472	1-{[(2S)-6-oxopiperidin-2-yl]metoxy}-7-(propan-2-yloxy)isoquinolin-6-carboxamit
107		16		1-{[(2S)-4-metyl-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-7-(propan-2-yloxy)isoquinolin-6-carboxamit
108		1867		1-[(1S,4R,6R)-2-azabixyclo[2,2,1]hept-6-yloxy]-7-(propan-2-yloxy)isoquinolin-6-carboxamit
109		1909		1-[(1S,4R,6S)-2-azabixyclo[2,2,1]hept-6-yloxy]-7-(propan-2-yloxy)isoquinolin-6-carboxamit
110	418		1167	1-{[(2S)-4,4-dimetyl-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-7-(propan-2-yloxy)isoquinolin-6-carboxamit
111		196		1-[(5-oxopyrolidin-3-yl)metoxy]-7-(propan-2-yloxy)isoquinolin-6-carboxamit
112	1		50	1-{[(2S)-4-flo-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-7-(propan-2-yloxy)isoquinolin-6-carboxamit
113			53	1-{[(2S)-4-etyl-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-7-(propan-2-yloxy)isoquinolin-6-carboxamit
114	0,7		33	5-{[(2S)-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-3-(propan-2-yloxy)naphtalen-2-carboxamit
115		61		3-(propan-2-yloxy)-5-[(3R)-pyrolidin-3-ylmetoxy]naphtalen-2-carboxamit
116	146			1-[(5-oxomorpholin-3-yl)metoxy]-7-(propan-2-yloxy)isoquinolin-6-carboxamit
117		136		7-(propan-2-yloxy)-1-[(3R)-pyrolidin-3-ylmetoxy]isoquinolin-6-carboxamit
118	162			1-[(3-oxooctahydro-1H-isoindol-1-yl)metoxy]-7-(propan-2-yloxy)isoquinolin-6-carboxamit

119		1429		1-[(2S)-azetidin-2-ylmetoxy]-7-(propan-2-yloxy)isoquinolin-6-carboxamit
120	1141			7-(xyclobutyloxy)-1-{[(2S)-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}isoquinolin-6-carboxamit
121	7,6		347	7-metoxy-1-{[(2S)-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}isoquinolin-6-carboxamit
122	24		672	7-etoxy-1-{[(2S)-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}isoquinolin-6-carboxamit
123	747			1-[(3aR,6aR)-hexahydroxyclopenta[c]pyrol-3a(1H)-ylmetoxy]-7-(propan-2-yloxy)isoquinolin-6-carboxamit
124	7,8		175	1-{[(2S,4R)-4-metyl-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-7-(propan-2-yloxy)isoquinolin-6-carboxamit
125	40		685	1-{[(2S,4S)-4-metyl-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-7-(propan-2-yloxy)isoquinolin-6-carboxamit
126	42			1-{[(2S)-2-metyl-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-7-(propan-2-yloxy)isoquinolin-6-carboxamit
127	65		682	1-{[(2S)-4-(metoxymetyl)-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-7-(propan-2-yloxy)isoquinolin-6-carboxamit
128	0,3		27	1-{[(2S)-4,4-diflo-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-7-(propan-2-yloxy)isoquinolin-6-carboxamit
129	231			7-(diflometoxy)-1-{[(2S)-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}isoquinolin-6-carboxamit
130		417		1-{[(3aS,6R,6aR)-2-oxooctahydroxyclopenta[b]pyrol-6-yl]oxy}-7-(propan-2-yloxy)isoquinolin-6-carboxamit
131	0,6		29	1-{[(2S,4S)-4-etyl-4-flo-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-7-(propan-2-yloxy)isoquinolin-6-carboxamit
132	188		1180	1-{[(2S,4R)-4-etyl-4-flo-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-7-(propan-2-yloxy)isoquinolin-6-carboxamit
133	175			1-{[(2S,4R)-4-flo-4-metyl-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-7-(propan-2-yloxy)isoquinolin-6-carboxamit
134	1		36	1-{[(2S,4S)-4-flo-4-metyl-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-7-(propan-2-yloxy)isoquinolin-6-carboxamit
135	1,2		32	1-{[(2S,4S)-4-etyl-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-7-(propan-2-yloxy)isoquinolin-6-carboxamit
136	7,8		184	1-{[(2S,4R)-4-etyl-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-7-(propan-2-yloxy)isoquinolin-6-carboxamit
137	98			1-{[(2S,4R)-4-(2-hydroxypropan-2-yl)-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-7-(propan-2-yloxy)isoquinolin-6-carboxamit
138		1037		1-[(2-oxopiperidin-4-yl)metoxy]-7-(propan-2-yloxy)isoquinolin-6-carboxamit
139		256		1-[(1S,5S)-3-azabixyclo[3,1,0]hex-1-ylmetoxy]-7-(propan-2-yloxy)isoquinolin-6-carboxamit
140		84		1-[(1R,5R)-3-azabixyclo[3,1,0]hex-1-ylmetoxy]-7-(propan-2-yloxy)isoquinolin-6-carboxamit
141	70		294	1-{[(2S,3S)-3-metyl-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-7-(propan-2-yloxy)isoquinolin-6-carboxamit
142	1222			1-[(6-oxopiperidin-3-yl)metoxy]-7-(propan-2-yloxy)isoquinolin-6-carboxamit
143	2542			1-[(1,1-dioxido-1,2-thiazolidin-3-yl)metoxy]-7-(propan-2-yloxy)isoquinolin-6-carboxamit

144	1,4		141	1-{[(2S,4R)-4-flo-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-7-(propan-2-yloxy)isoquinolin-6-carboxamit
145	0,4		41	1-{[(2S,4S)-4-flo-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-7-(propan-2-yloxy)isoquinolin-6-carboxamit
146	0,2		15	1-{[(2S)-4,4-diflo-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-7-metoxyisoquinolin-6-carboxamit
147	59		1161	1-{[2-(hydroxymetyl)-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-7-(propan-2-yloxy)isoquinolin-6-carboxamit
148		24		1-{[(2S)-4-(hydroxymetyl)-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-7-(propan-2-yloxy)isoquinolin-6-carboxamit
149	105			1-{[(2S,3S)-3-amino-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-7-(propan-2-yloxy)isoquinolin-6-carboxamit
150	41		864	1-{[(2S,4S)-4-hydroxy-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-7-(propan-2-yloxy)isoquinolin-6-carboxamit
151	1,2		25	1-{[(2S,4S)-5-oxo-4-(2,2,2-trifloetyl)pyrolidin-2-yl]metoxy}-7-(propan-2-yloxy)isoquinolin-6-carboxamit
152	6,7		139	1-{[(2S,4R)-5-oxo-4-(2,2,2-trifloetyl)pyrolidin-2-yl]metoxy}-7-(propan-2-yloxy)isoquinolin-6-carboxamit
153	1480			1-{[(2S)-2-(hydroxymetyl)-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-7-(propan-2-yloxy)isoquinolin-6-carboxamit
154	17			1-{[(2R)-2-(hydroxymetyl)-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-7-(propan-2-yloxy)isoquinolin-6-carboxamit
155	267			1-{[(2S,3S)-5-oxo-3-(triflometyl)pyrolidin-2-yl]metoxy}-7-(propan-2-yloxy)isoquinolin-6-carboxamit
156	4097			1-{(1R)-1-[(2S)-5-oxopyrolidin-2-yl]etoxy}-7-(propan-2-yloxy)isoquinolin-6-carboxamit
157	152			1-{(1S)-1-[(2S)-5-oxopyrolidin-2-yl]etoxy}-7-(propan-2-yloxy)isoquinolin-6-carboxamit
158		1443		1-[(3R)-morpholin-3-ylmetoxy]-7-(propan-2-yloxy)isoquinolin-6-carboxamit
159		3377		7-(propan-2-yloxy)-1-(pyrolidin-2-ylmetoxy)isoquinolin-6-carboxamit
160		151		1-[(3S)-morpholin-3-ylmetoxy]-7-(propan-2-yloxy)isoquinolin-6-carboxamit
161		88		1-[(1R,6S)-3-azabixyclo[4,1,0]hept-1-ylmetoxy]-7-(propan-2-yloxy)isoquinolin-6-carboxamit
162		35		1-[(1S,6R)-3-azabixyclo[4,1,0]hept-1-ylmetoxy]-7-(propan-2-yloxy)isoquinolin-6-carboxamit
163	1396		7449	1-{[(2S,4S)-4-flo-4-(hydroxymetyl)-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-7-(propan-2-yloxy)isoquinolin-6-carboxamit
164	1,7		116	1-{[(2S,4R)-4-flo-4-(hydroxymetyl)-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-7-(propan-2-yloxy)isoquinolin-6-carboxamit
165	541			1-{[(2S,4R)-4-(hydroxymetyl)-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-7-(propan-2-yloxy)isoquinolin-6-carboxamit
166	4,3		389	1-{[(2S,4S)-4-(hydroxymetyl)-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-7-(propan-2-yloxy)isoquinolin-6-carboxamit
167		19		1-{[(3aR,4R,6aR)-2,2-dimetyl-6-oxotetrahydro-3aH-[1,3]dioxolo[4,5-c]pyrol-4-yl]metoxy}-7-(propan-2-yloxy)isoquinolin-6-carboxamit
168	6,6		1456	4-flo-1-{[(2S)-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-7-(propan-2-yloxy)isoquinolin-6-carboxamit

169	890			1-{[(2S)-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-7-(propan-2-yloxy)isoquinolin-6-carboxylic axit
170	0,8		41	1-{[(2S,3S,4R)-4-flo-3-metyl-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-7-(propan-2-yloxy)isoquinolin-6-carboxamit
171	101			1-{[(2S,4R)-4-flo-4-(2-hydroxypropan-2-yl)-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-7-(propan-2-yloxy)isoquinolin-6-carboxamit
173	1,3		37	3-metoxy-5-{[(2S)-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}naphtalen-2-carboxamit
174	3,1		126	1-{[(1S,2S,5R)-4-oxo-3-azabixyclo[3,1,0]hex-2-yl]metoxy}-7-(propan-2-yloxy)isoquinolin-6-carboxamit
175		101		1-{[(1S,5S)-4-oxo-3-azabixyclo[3,1,0]hex-1-yl]metoxy}-7-(propan-2-yloxy)isoquinolin-6-carboxamit
176	695			8-flo-1-{[(2S)-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-7-(propan-2-yloxy)isoquinolin-6-carboxamit
177	3,8		43	1-{[(2S,4S)-4-flo-4-metyl-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-7-metoxyisoquinolin-6-carboxamit
178	1689			1-{[(2S)-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-7-(triflometoxy)isoquinolin-6-carboxamit
179	1,2		199	1-{[(2S,4R)-4-hydroxy-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-7-(propan-2-yloxy)isoquinolin-6-carboxamit
180	1786		2555	1-{[(2S)-1-metyl-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-7-(propan-2-yloxy)isoquinolin-6-carboxamit
181	5,7		503	1-{[(2S)-4-(4-hydroxytetrahydro-2H-pyran-4-yl)-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-7-(propan-2-yloxy)isoquinolin-6-carboxamit
182	1048			1-{[(2S,4R)-4-hydroxy-5-oxo-4-(2,2,2-trifloetyl)pyrolidin-2-yl]metoxy}-7-(propan-2-yloxy)isoquinolin-6-carboxamit
183	0,2		10	1-{[(2S,3S)-4,4-diflo-3-metyl-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-7-(propan-2-yloxy)isoquinolin-6-carboxamit
184		60		1-{[(2S,4S)-4-hydroxy-5-oxo-4-(2,2,2-trifloetyl)pyrolidin-2-yl]metoxy}-7-(propan-2-yloxy)isoquinolin-6-carboxamit
185	116			1-{[(4S)-1-metyl-2-oxoimidazolidin-4-yl]metoxy}-7-(propan-2-yloxy)isoquinolin-6-carboxamit
186	303			1-{[(5S,6R)-2-oxo-1-azaspiro[4,4]non-6-yl]oxy}-7-(propan-2-yloxy)isoquinolin-6-carboxamit
187	1,1		40	1-{[(2S,3S,4S)-4-flo-3-metyl-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-7-(propan-2-yloxy)isoquinolin-6-carboxamit
188	1,9		30	1-{[(2S,3S,4R)-4-flo-3-metyl-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-7-metoxyisoquinolin-6-carboxamit
189	0,3		12	1-{[(2S,3S,4S)-4-flo-3-metyl-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-7-metoxyisoquinolin-6-carboxamit
190	294			4-xyano-1-{[(2S)-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-7-(propan-2-yloxy)isoquinolin-6-carboxamit
191		252		7-(propan-2-yloxy)-1-(pyrolidin-3-ylmetoxy)isoquinolin-6-carboxamit
192	284			1-{[(2S,4R)-4-(3-hydroxyoxetan-3-yl)-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-7-(propan-2-yloxy)isoquinolin-6-carboxamit
193	238			1-{[(2S,4S)-4-(3-hydroxyoxetan-3-yl)-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-7-(propan-2-yloxy)isoquinolin-6-carboxamit

194	1		5,2	5-{[(2S,4S)-4-flo-4-metyl-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-3-metoxynaphtalen-2-carboxamit
195	3402			4-(aminometyl)-1-{[(2S)-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-7-(propan-2-yloxy)isoquinolin-6-carboxamit
196			11	1-{[(2R,3R,4S)-3-etyl-4-flo-3-hydroxy-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-7-metoxyisoquinolin-6-carboxamit
197			71	1-{[(3S,4S)-3-etyl-4-flo-2-hydroxy-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-7-metoxyisoquinolin-6-carboxamit
198			715	1-{[(2S,3R,4S)-4-flo-3-(1-hydroxyetyl)-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-7-metoxyisoquinolin-6-carboxamit
199	2904			7-(oxetan-3-yloxy)-1-{[(2S)-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}isoquinolin-6-carboxamit
200	697			7-tert-butoxy-1-{[(2S)-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}isoquinolin-6-carboxamit
201	0,4		1	1-{[(2S,3S)-3-etyl-4,4-diflo-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-7-(propan-2-yloxy)isoquinolin-6-carboxamit
202	85		922	1-{[(4S)-2-oxoimidazolidin-4-yl]metoxy}-7-(propan-2-yloxy)isoquinolin-6-carboxamit
203	3,5		47	1-{[(2S,3R,4S)-4-flo-3-metyl-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-7-metoxyisoquinolin-6-carboxamit
204	2064			7-(xyclopropylmetoxy)-1-{[(2S)-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}isoquinolin-6-carboxamit
205	3,6		380	1-{[(2S,4R)-4-flo-4-(hydroxymetyl)-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-7-metoxyisoquinolin-6-carboxamit
206	216		4570	6-metoxy-4-{[(2S)-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}isoquinolin-7-carboxamit
207			41	5-{[(2S,4R)-4-flo-4-(hydroxymetyl)-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-3-metoxynaphtalen-2-carboxamit
208	1,1		87	1-{[(2S,3S,4R)-4-flo-4-(hydroxymetyl)-3-metyl-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-7-metoxyisoquinolin-6-carboxamit
209	251		9309	6-metoxy-4-{[(2S)-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}quinazolin-7-carboxamit
210	3467			1-{[(2S,3S,4S)-4-flo-4-(hydroxymetyl)-3-metyl-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-7-metoxyisoquinolin-6-carboxamit
211	2,7		52	7-metoxy-1-{[(2S,3R)-3-metyl-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}isoquinolin-6-carboxamit
212	150			1-{[(2S,3S)-3-(hydroxymetyl)-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-7-(propan-2-yloxy)isoquinolin-6-carboxamit
213	1416			1-{[(1S,3aS,6aR)-5-metyl-3-oxooctahydropyrolo[3,4-c]pyrol-1-yl]metoxy}-7-(propan-2-yloxy)isoquinolin-6-carboxamit
214	215			1-{[(2S,3S)-3-(hydroxymetyl)-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-7-metoxyisoquinolin-6-carboxamit
215	1,7		35	1-{[(2S,4S)-4-flo-4-(flometyl)-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-7-metoxyisoquinolin-6-carboxamit
216	0,4		27	3-metoxy-5-{[(2S,3R)-3-metyl-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}naphtalen-2-carboxamit
218	0,3		11	5-{[(2S,3S,4S)-4-flo-3-metyl-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-3-metoxynaphtalen-2-carboxamit

219	1,7		65	1-{[(2S,3R)-3-metyl-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-7-(propan-2-yloxy)isoquinolin-6-carboxamit
220	0,9		14	8-flo-5-{[(2S,3S,4S)-4-flo-3-metyl-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-3-metoxynaphtalen-2-carboxamit
221	54			1-{[(2S)-3,3-dimetyl-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-7-metoxyisoquinolin-6-carboxamit
222		1870		1-{[(2R)-3,3-dimetyl-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-7-metoxyisoquinolin-6-carboxamit
223		15		1-{[(2R)-3,3-dimetyl-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-7-(propan-2-yloxy)isoquinolin-6-carboxamit
224	1173			1-{[(2S,4R)-4-(xyanometyl)-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-7-metoxyisoquinolin-6-carboxamit
225	3,4		155	1-{[(2S,4S)-4-(xyanometyl)-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-7-metoxyisoquinolin-6-carboxamit
226	222			1-{[(1S,3aS,6aR)-3-oxooctahydropyrolo[3,4-c]pyrol-1-yl]metoxy}-7-(propan-2-yloxy)isoquinolin-6-carboxamit
227	19		749	7-metoxy-1-{[(4R,5R)-5-metyl-2-oxo-1,3-oxazolidin-4-yl]metoxy}isoquinolin-6-carboxamit
228	4,2		118	3-metoxy-5-{[(4R,5R)-5-metyl-2-oxo-1,3-oxazolidin-4-yl]metoxy}naphtalen-2-carboxamit
229	3514		6298	7-metoxy-1-{[(4S)-2-oxo-1,3-oxazolidin-4-yl]metoxy}isoquinolin-6-carboxamit
230	7		199	7-metoxy-1-{[(4R)-2-oxo-1,3-oxazolidin-4-yl]metoxy}isoquinolin-6-carboxamit
231	67		509	3-metoxy-5-{[(2S,4S)-4-metoxy-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}naphtalen-2-carboxamit
232	20		261	3-metoxy-5-{[(2S,4R)-4-metoxy-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}naphtalen-2-carboxamit
233	0,3		47	3-metoxy-5-{[(4R)-2-oxo-1,3-oxazolidin-4-yl]metoxy}naphtalen-2-carboxamit
234	1,9		45	3-metoxy-5-{[(4R,5S)-5-metyl-2-oxo-1,3-oxazolidin-4-yl]metoxy}naphtalen-2-carboxamit
235	97		1092	7-metoxy-1-{[(5R)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]metoxy}isoquinolin-6-carboxamit
236	8,4		125	7-metoxy-1-{[(4R,5S)-5-metyl-2-oxo-1,3-oxazolidin-4-yl]metoxy}isoquinolin-6-carboxamit
237	295		1076	1-{[(2S,3S,4R)-4-flo-3,4-dimetyl-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-7-metoxyisoquinolin-6-carboxamit
238	3,7		45	1-{[(2S,3S,4S)-4-flo-3,4-dimetyl-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-7-metoxyisoquinolin-6-carboxamit
239	1182			7-metoxy-1-{[(5R)-3-metyl-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]metoxy}isoquinolin-6-carboxamit
240	2,3		24	5-{[(2S,4R)-4-flo-5-oxo-4-(2,2,2-trifloetyl)pyrolidin-2-yl]metoxy}-3-metoxynaphtalen-2-carboxamit
241	161		5765	5-{[(2S,4S)-4-flo-5-oxo-4-(2,2,2-trifloetyl)pyrolidin-2-yl]metoxy}-3-metoxynaphtalen-2-carboxamit
242	263		7248	7-metoxy-1-{[(2S,4S)-4-metyl-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}isoquinolin-6-carboxamit
243	205		713	7-metoxy-1-{[(2S,4R)-4-metyl-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}isoquinolin-6-carboxamit

244	4,7		64	1-{[(2S,3S)-3-etyl-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-7-metoxyisoquinolin-6-carboxamit
245	29		529	7-metoxy-1-{[(6S)-4-oxo-5-azaspiro[2,4]hept-6-yl]metoxy}isoquinolin-6-carboxamit
246	0,5		9	1-{[(2S,3R)-3-etyl-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-7-metoxyisoquinolin-6-carboxamit
247	29		2836	1-{[(2S,3R,4S)-3,4-dimetyl-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-7-metoxyisoquinolin-6-carboxamit
248	3,7		87	1-{[(2S,3R,4R)-3,4-dimetyl-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-7-metoxyisoquinolin-6-carboxamit
249	20		764	1-{[(2S,3S)-3-(flometyl)-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-7-metoxyisoquinolin-6-carboxamit
250	0,6		144	4-{[(2S,3S,4S)-4-flo-3-metyl-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-6-metoxyquinolin-7-carboxamit
251	3,4		72	1-{[(2S,3S)-3-ethenyl-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-7-metoxyisoquinolin-6-carboxamit
252	0,9		40	1-{[(2S,4S)-4-flo-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-7-metoxyisoquinolin-6-carboxamit
253	2,6		122	1-{[(2S,4R)-4-flo-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-7-metoxyisoquinolin-6-carboxamit
254	2951			1-{[(2S,3S,4S)-3-(flometyl)-4-metyl-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-7-metoxyisoquinolin-6-carboxamit
255	1683		11527	7-metoxy-1-{[(2R)-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}isoquinolin-6-carboxamit
256	2000		5617	1-{[(2S,4R)-4-etyl-4-flo-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-7-metoxyisoquinolin-6-carboxamit
257	6,8		60	1-{[(2S,4S)-4-etyl-4-flo-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-7-metoxyisoquinolin-6-carboxamit
258	141		2933	1-{[(2S)-4-benzyl-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-7-metoxyisoquinolin-6-carboxamit
259	3,1		120	4-{[(2S,4S)-4-etyl-4-flo-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-6-metoxyquinolin-7-carboxamit
260	202		6275	4-{[(2S,4R)-4-etyl-4-flo-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-6-metoxyquinolin-7-carboxamit
261	671			1-{[(2S,4R)-4-flo-4-(flometyl)-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-7-metoxyisoquinolin-6-carboxamit
262	4,7		1604	6-metoxy-4-{[(2S)-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}quinolin-7-carboxamit
263	80		496	1-{[(1R,2S,5S)-6,6-dimetyl-4-oxo-3-azabixyclo[3,1,0]hex-2-yl]metoxy}-7-metoxyisoquinolin-6-carboxamit
264	4,8		115	7-metoxy-1-{[(1S,2S,5R)-4-oxo-3-azabixyclo[3,1,0]hex-2-yl]metoxy}isoquinolin-6-carboxamit
265	1539			7-metoxy-1-[(3-metyl-5-oxomorpholin-3-yl)metoxy]isoquinolin-6-carboxamit
266	74		394	7-metoxy-1-[(4-metyl-2-oxo-1,3-oxazolidin-4-yl)metoxy]isoquinolin-6-carboxamit
267	15		158	7-metoxy-1-{[(2S,4S)-5-oxo-4-(2,2,2-trifloetyl)pyrolidin-2-yl]metoxy}isoquinolin-6-carboxamit
268	1,4		175	4-{[(2S,4S)-4-flo-4-metyl-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-6-metoxyquinolin-7-carboxamit

269	0,6		104	4-{[(2S,4S)-4-flo-4-metyl-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-6-(propan-2-yloxy)quinolin-7-carboxamit
270	290			7-metoxy-1-{[(2S,4R)-5-oxo-4-(2,2,2-trifloetyl)pyrolidin-2-yl]metoxy}isoquinolin-6-carboxamit
271	2,4		52	7-metoxy-1-{[(1S,2S,5R)-6-metyl-4-oxo-3-azabixyclo[3,1,0]hex-2-yl]metoxy}isoquinolin-6-carboxamit
272	432		2470	1-{[(2S,3S,4S)-4-flo-3-metyl-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-7-metoxyisoquinolin-6-cacbonitril
73	4365		1586	1-(xyclopentylmetoxy)-7-metoxyisoquinolin-6-carboxamit
274	2,2		748	4-{[(2S,4R)-4-flo-4-(2-floetyl)-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-6-metoxyquinolin-7-carboxamit
275	119		5137	1-{[(2R,4R)-4-flo-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-7-metoxyisoquinolin-6-carboxamit
276	4,1		107	1-{[(2S,4R)-4-flo-4-(2-floetyl)-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-7-metoxyisoquinolin-6-carboxamit
277	289		4420	7-metoxy-1-{[(2R,3S)-3-metyl-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}isoquinolin-6-carboxamit
278	8,5		299	7-etoxy-1-{[(2S,4S)-4-flo-4-metyl-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}isoquinolin-6-carboxamit
279	1,2		212	6-etoxy-4-{[(2S,3S,4S)-4-flo-3-metyl-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}quinolin-7-carboxamit
280	3789			6-etoxy-4-{[(1S,2S,5R)-4-oxo-3-azabixyclo[3,1,0]hex-2-yl]metoxy}quinolin-7-carboxamit
281	11		127	7-(xyclopropyloxy)-1-{[(2S,3S,4S)-4-flo-3-metyl-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}isoquinolin-6-carboxamit
282	11		191	7-etoxy-1-{[(1S,2S,5R)-4-oxo-3-azabixyclo[3,1,0]hex-2-yl]metoxy}isoquinolin-6-carboxamit
283	1		27	7-etoxy-1-{[(2S,3S,4S)-4-flo-3-metyl-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}isoquinolin-6-carboxamit
284	18		320	1-{[(2S,4R)-4-flo-5-oxo-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)pyrolidin-2-yl]metoxy}-7-metoxyisoquinolin-6-carboxamit
285	153		1056	7-metoxy-1-(((1R,2S,5R,6R)-6-metyl-4-oxo-3-azabixyclo[3,1,0]hexan-2-yl)metoxy)isoquinolin-6-carboxamit
286	137		7025	7-metoxy-1-{[(2S,4S)-5-oxo-4-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)pyrolidin-2-yl]metoxy}isoquinolin-6-carboxamit
287	7,7		2302	6-etoxy-4-{[(2S,4S)-4-flo-4-metyl-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}quinolin-7-carboxamit
288	34		1809	1-{[(2R,3R,4R)-4-flo-3-metyl-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-7-metoxyisoquinolin-6-carboxamit
289	562		6271	1-{[(2S,4S)-4-(4-hydroxytetrahydro-2H-pyran-4-yl)-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-7-metoxyisoquinolin-6-carboxamit
290	1200			7-metoxy-1-{[(2S)-4-(oxetan-3-yliden)-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}isoquinolin-6-carboxamit
291	32			6-etoxy-4-{[(2S)-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}quinolin-7-carboxamit

292	78		3136	1-{[(2S,4R)-4-flo-4-(metoxymetyl)-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-7-metoxyisoquinolin-6-carboxamit
293	1,1		462	6-etoxy-4-{[(2S,4S)-4-flo-4-(flometyl)-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}quinolin-7-carboxamit
294	3,3		24	7-etoxy-1-{[(2S,4S)-4-flo-4-(flometyl)-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}isoquinolin-6-carboxamit
295	7,3		67	7-metoxy-1-{[(1S,2S,5R)-1-metyl-4-oxo-3-azabixyclo[3,1,0]hex-2-yl]metoxy}isoquinolin-6-carboxamit
296	0,2		2,4	1-{[(2S,3S,4S)-3-etyl-4-flo-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-7-metoxyisoquinolin-6-carboxamit
297	365		7125	7-metoxy-1-{[(1S,2S,5R)-5-metyl-4-oxo-3-azabixyclo[3,1,0]hex-2-yl]metoxy}isoquinolin-6-carboxamit
298	1243			7-metoxy-1-{[(2S,4S)-4-(oxetan-3-yl)-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}isoquinolin-6-carboxamit
299	4,3		49	1-{[(1S,2S,5R)-1-etyl-4-oxo-3-azabixyclo[3,1,0]hex-2-yl]metoxy}-7-metoxyisoquinolin-6-carboxamit
300	75		931	1-{[(1S,2S,5R)-6-etyl-4-oxo-3-azabixyclo[3,1,0]hex-2-yl]metoxy}-7-metoxyisoquinolin-6-carboxamit
301	338		4047	1-(((1R,2S,5R,6R)-6-etyl-4-oxo-3-azabixyclo[3,1,0]hexan-2-yl)metoxy)-7-metoxyisoquinolin-6-carboxamit
302	28		1275	7-metoxy-1-{[(2S)-6-oxopiperidin-2-yl]metoxy}isoquinolin-6-carboxamit
303	127		6047	1-(((1S,2S,5S,6R)-6-(flometyl)-4-oxo-3-azabixyclo[3,1,0]hexan-2-yl)metoxy)-7-metoxyisoquinolin-6-carboxamit
304	1,3		35	1-{[(1R,2S,5S)-6-(flometyl)-4-oxo-3-azabixyclo[3,1,0]hex-2-yl]metoxy}-7-metoxyisoquinolin-6-carboxamit
305	2		57	1-{[(2S,3S)-3-xyclopropyl-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-7-metoxyisoquinolin-6-carboxamit
306	155		4058	1-(((1R,2S,5R,6R)-6-(2-floetyl)-4-oxo-3-azabixyclo[3,1,0]hexan-2-yl)metoxy)-7-metoxyisoquinolin-6-carboxamit
307	2060			7-metoxy-1-{[(1R,2S,5S)-4-oxo-3-azabixyclo[3,1,0]hex-2-yl]metoxy}isoquinolin-6-carboxamit
308	9,8		134	7-metoxy-1-{[(1S,2S,5R)-4-oxo-3-azabixyclo[3,2,0]hept-2-yl]metoxy}isoquinolin-6-carboxamit
309	0,6		17	1-{[(1R,2S,5S)-5-flo-6-metyl-4-oxo-3-azabixyclo[3,1,0]hex-2-yl]metoxy}-7-metoxyisoquinolin-6-carboxamit
310	10		380	1-(((1S,2S,5S,6R)-5-flo-6-metyl-4-oxo-3-azabixyclo[3,1,0]hexan-2-yl)metoxy)-7-metoxyisoquinolin-6-carboxamit
311	229		1083	1-{[(1S,2S,5R)-6,6-diclo-4-oxo-3-azabixyclo[3,1,0]hex-2-yl]metoxy}-7-metoxyisoquinolin-6-carboxamit
312	1,3		26	7-metoxy-1-{[(2S,3R)-5-oxo-3-propylpyrolidin-2-yl]metoxy}isoquinolin-6-carboxamit

313	210		1593	7-metoxy-1-{[(1S,2S,5S)-6-(metoxymetyl)-4-oxo-3-azabixyclo[3,1,0]hex-2-yl]metoxy}isoquinolin-6-carboxamit
314	1980		8356	7-metoxy-1-{[(1S,2S,5S)-6-(metoxymetyl)-4-oxo-3-azabixyclo[3,1,0]hex-2-yl]metoxy}isoquinolin-6-carboxamit
315	1,5		45	1-{[(1S,2S,5R)-6-flo-4-oxo-3-azabixyclo[3,1,0]hex-2-yl]metoxy}-7-metoxyisoquinolin-6-carboxamit
316	129		464	4-{[(2S,3S,4S)-3-etyl-4-flo-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-6-metoxyquinolin-7-carboxamit
317	0,6		22	1-{[(1R,2S,5S)-5-flo-4-oxo-3-azabixyclo[3,1,0]hex-2-yl]metoxy}-7-metoxyisoquinolin-6-carboxamit
318	1938		17188	1-{[(2S)-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-7-(prop-2-yn-1-yloxy)isoquinolin-6-carboxamit
319	1948		10990	1-{[(2S)-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-7-(propadienyloxy)isoquinolin-6-carboxamit
320	0,8		11	1-{[(1R,2S,5S)-6-(diflometyl)-4-oxo-3-azabixyclo[3,1,0]hex-2-yl]metoxy}-7-metoxyisoquinolin-6-carboxamit
321	4188			3-clo-6-metoxy-4-{[(1S,2S,5R)-6-metyl-4-oxo-3-azabixyclo[3,1,0]hex-2-yl]metoxy}quinolin-7-carboxamit
322	6,1		26	1-{[(1R,2S,5S)-5-flo-4-oxo-3-azabixyclo[3,2,0]hept-2-yl]metoxy}-7-metoxyisoquinolin-6-carboxamit
323	0,2		30	4-{[(1R,2S,5S)-5-flo-6-metyl-4-oxo-3-azabixyclo[3,1,0]hex-2-yl]metoxy}-6-metoxyquinolin-7-carboxamit
324	0,6		277	4-{[(1S,2S,5R)-6-flo-4-oxo-3-azabixyclo[3,1,0]hex-2-yl]metoxy}-6-metoxyquinolin-7-carboxamit
325	0,4		87	4-{[(1R,2S,5S)-5-flo-4-oxo-3-azabixyclo[3,1,0]hex-2-yl]metoxy}-6-metoxyquinolin-7-carboxamit
326	1,2		1196	6-metoxy-4-{[(1S,2S,5R)-4-oxo-3-azabixyclo[3,1,0]hex-2-yl]metoxy}quinolin-7-carboxamit
327	20		3307	1-{[(1S,2S,5S)-6-(hydroxymetyl)-4-oxo-3-azabixyclo[3,1,0]hex-2-yl]metoxy}-7-metoxyisoquinolin-6-carboxamit
328	93			1-{[(1S,2S,5S)-6-(hydroxymetyl)-4-oxo-3-azabixyclo[3,1,0]hex-2-yl]metoxy}-7-metoxyisoquinolin-6-carboxamit
329	13		252	1-{[(2S,3R)-3-ethenyl-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-7-metoxyisoquinolin-6-carboxamit
330	14		134	7-metoxy-1-{[(4S)-6-oxo-5-azaspiro[2,4]hept-4-yl]metoxy}isoquinolin-6-carboxamit
333	0,3		182	4-{[(1R,2S,5S)-6-(flometyl)-4-oxo-3-azabixyclo[3,1,0]hex-2-yl]metoxy}-6-metoxyquinolin-7-carboxamit
334	4,2		1771	1-(((1R,2S,5R,6R)-6-flo-4-oxo-3-azabixyclo[3,1,0]hexan-2-yl)metoxy)-7-metoxyisoquinolin-6-carboxamit
335	4		746	1-{[(1S,2S,5R)-6-flo-6-metyl-4-oxo-3-azabixyclo[3,1,0]hex-2-yl]metoxy}-7-metoxyisoquinolin-6-carboxamit

336	0,3		674	1-{[(1S,2S,5R)-6-flo-6-metyl-4-oxo-3-azabixyclo[3,1,0]hex-2-yl]metoxy}-7-metoxyisoquinolin-6-carboxamit
337	0,1		6,5	1-{[(2S,3S,4R)-3-etyl-4-flo-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-7-metoxyisoquinolin-6-carboxamit
338	0,2		3	1-{[(2S,3S,4S)-3-etyl-4-flo-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-7-[(trideutero)metyloxy]isoquinolin-6-carboxamit
339	90		269	1-{[(2S,3S,4S)-3-etyl-4-flo-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-7-(2-metoxyetoxy)isoquinolin-6-carboxamit
340	12		456	7-metoxy-1-{[(2S,3R)-3-(metoxymetyl)-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}isoquinolin-6-carboxamit
341	0,3		16	4-{[(2S,3S,4S)-3-etyl-4-flo-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-6-metoxyquinazolin-7-carboxamit
342	1003		2382	1-{[(2S,3S,4S)-3-etyl-4-metoxy-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-7-metoxyisoquinolin-6-carboxamit
343	41		408	1-{[(2S,3S,4R)-3-etyl-4-metoxy-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-7-metoxyisoquinolin-6-carboxamit
344	0,2		0,5	1-{[(2S,3S,4S)-3-(pentadeutero)etyl-4-flo-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-7-metoxyisoquinolin-6-carboxamit
345	0,2		1,6	1-{[(2S,3S)-3-etyl-4,4-diflo-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-7-metoxyisoquinolin-6-carboxamit
346	6,1		150	1-{[(2S,3R,4R)-3-etyl-4-flo-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-7-metoxyisoquinolin-6-carboxamit
347	0,6		27	1-{[(2S,3R)-4,4-diflo-3-(metoxymetyl)-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-7-metoxyisoquinolin-6-carboxamit
348	0,7		42	1-{[(2S,3R,4S)-4-flo-3-(metoxymetyl)-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-7-metoxyisoquinolin-6-carboxamit
349	2962		9461	7-metoxy-1-{[(2S,3S,4S)-4-metoxy-3-metyl-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}isoquinolin-6-carboxamit
350	58		568	7-metoxy-1-{[(2S,3S,4R)-4-metoxy-3-metyl-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}isoquinolin-6-carboxamit
351	6,3		213	1-{[(2S,3R,4R)-4-flo-3-(metoxymetyl)-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-7-metoxyisoquinolin-6-carboxamit
52	3,3		557	1-{[(2S,3S,4S)-3-etyl-4-hydroxy-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-7-metoxyisoquinolin-6-carboxamit
353	0,5		20	1-{[(2S,3S,4R)-3-etyl-4-hydroxy-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-7-metoxyisoquinolin-6-carboxamit
354	2887			7-metoxy-1-{(1S)-1-[(2S)-5-oxopyrolidin-2-yl]etoxy}isoquinolin-6-carboxamit
355	1,7		33	1-{[(2S,3S)-3-(2-floetyl)-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-7-metoxyisoquinolin-6-carboxamit
356	115		594	1-{[(2S,3R,4S)-4-amino-3-etyl-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-7-metoxyisoquinolin-6-carboxamit
357	30		588	1-{[(2S,3R,4R)-4-amino-3-etyl-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-7-metoxyisoquinolin-6-carboxamit
358	0,4		1,3	1-{[(2S,3S,4S)-3-etyl-4-flo-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-7-(propan-2-yloxy)isoquinolin-6-carboxamit
359	0,4		3,9	7-etoxy-1-{[(2S,3S,4S)-3-etyl-4-flo-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}isoquinolin-6-carboxamit
360	0,1		3,9	1-{[(2S,3S,4S)-3-etyl-4-flo-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-4-flo-7-metoxyisoquinolin-6-carboxamit

361	4,8		27	1-{[(2S,3S,4S)-3-etyl-4-flo-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-8-flo-7-metoxyisoquinolin-6-carboxamit
362	1,1		28	1-{[(2S,3R)-3-etyl-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-4-flo-7-metoxyisoquinolin-6-carboxamit
363	11		110	1-{[(2S,3R)-3-etyl-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-8-flo-7-metoxyisoquinolin-6-carboxamit
364	16		145	4-flo-7-metoxy-1-{[(1S,2S,5R)-6-metyl-4-oxo-3-azabixyclo[3,1,0]hex-2-yl]metoxy}isoquinolin-6-carboxamit
365	187		724	8-flo-7-metoxy-1-{[(1S,2S,5R)-6-metyl-4-oxo-3-azabixyclo[3,1,0]hex-2-yl]metoxy}isoquinolin-6-carboxamit
366	6,1		91	1-{[(2S,3R)-3-(flometyl)-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-7-metoxyisoquinolin-6-carboxamit
367	0,4		14	1-{[(2S,3R,4S)-4-flo-3-(flometyl)-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-7-metoxyisoquinolin-6-carboxamit
368	0,3		10	1-{[(2S,3S,4S)-3-xyclopropyl-4-flo-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-7-metoxyisoquinolin-6-carboxamit
369	3,7		45	1-{[(2S,3S,4R)-3-xyclopropyl-4-flo-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-7-metoxyisoquinolin-6-carboxamit
370	0,1		3,7	1-{[(2S,3S,4S)-4-flo-3-(2-floetyl)-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-7-metoxyisoquinolin-6-carboxamit
371	7		604	4-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)-1-{[(2S)-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-7-(propan-2-yloxy)isoquinolin-6-carboxamit
372	11		649	4-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-4-yl)-1-{[(2S)-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-7-(propan-2-yloxy)isoquinolin-6-carboxamit
373	35		6162	4-(2-metyl-1H-imidazol-4-yl)-1-{[(2S)-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-7-(propan-2-yloxy)isoquinolin-6-carboxamit
374	0,1		1,2	1-{[(2S,3S,4S)-3-etyl-4-flo-5-oxo(3,4-bisdeutero)pyrolidin-2-yl]metoxy}-7-metoxyisoquinolin-6-carboxamit
375	0,3			1-{[(2S,3R,4R)-4-flo-3-(flometyl)-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-7-metoxyisoquinolin-6-carboxamit
376	740			4-(4-metylpyrimidin-2-yl)-1-{[(2S)-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-7-(propan-2-yloxy)isoquinolin-6-carboxamit
377	72			4-(5-clopyrimidin-2-yl)-1-{[(2S)-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-7-(propan-2-yloxy)isoquinolin-6-carboxamit
378	59			4-(6-oxo-1,6-dihydropyridin-2-yl)-1-{[(2S)-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-7-(propan-2-yloxy)isoquinolin-6-carboxamit
379	503			4-(2-metylpyrimidin-4-yl)-1-{[(2S)-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-7-(propan-2-yloxy)isoquinolin-6-carboxamit

Mô hình thử thách LPS/D-gal trên chuột in vivo.

Hiệu quả của hợp chất IRAK4 theo sáng chế còn được đánh giá trên mẫu chuột in vivo mắc chứng viêm được gây ra bởi endotoxin (Lipopolysaccharide -LPS). Xem:

S. Copeland, H.W. Warren, S.F. Lowry, S.E. Calvano, và D. Remick, Clin. Diagn. Lab. Immnol.**2005**, 12(1), 60-67. Quy trình ví dụ cho mẫu in vivo này như sau.

Chuột nhắt C57/BL6 cái, từ 8 đến 10 tuần tuổi, được cho dùng qua đường miệng chất dẫn thuốc hoặc hợp chất IRAK-4 đã bào chế 1 giờ trước khi thử thách. Chất dẫn hoặc hợp chất IRAK4 được dùng bằng ông thông dạ dày với thể tích 10ml/kg. Một giờ sau khi dùng chất dẫn thuốc hoặc hợp chất, các con vật được thử thách bằng cách tiêm trong màng bụng (intraperitoneal - IP) dung dịch chứa 1 μg/mL LPS và 80 mg/mL D-gal. Mỗi con chuột được tiêm 200μl dung dịch này, đối với liều thử thách cuối cùng là 100ng LPS và 8 mg D-gal. Chín mươi phút sau khi thử thách bằng LPS/D-gal, các con vật này được làm chết nhân đạo và lấy máu. Máu được để đông ở nhiệt độ trong phòng và huyết thanh được tách bằng cách ly tâm và bảo quản ở -80 °C để phân tích. TNF và IL-6 trong huyết thanh được đo bằng kỹ thuật phức Meso Scale Discovery (MSD).

Mỗi nhóm gồm N=10 con chuột/nhóm. Các con chuột chưa từng được thử nghiệm và nhóm đối chứng dùng chất dẫn thuốc được tiến hành với mỗi thử nghiệm. Dữ liệu xytokin trung bình được lập đồ thị và thử nghiệm kiểm định T Student được tiến hành để tính ý nghĩa (t-test, $p<0,05$ so với chất dẫn thuốc) của nhóm được điều trị bằng IRAK4 so với nhóm được điều trị bằng chất dẫn thuốc. Tỷ lệ phần trăm ức chế việc gây ra bởi xytokin được tính cho nhóm được điều trị bằng IRAK4 so với nhóm được điều trị bằng chất dẫn thuốc.

Bảng 4 thể hiện các dữ liệu từ các nghiên cứu đa chiều với các cột dữ liệu của hợp chất, liều lượng theo mg/kg (mpk) và % ức chế huyết thanh TNF. Trong trường hợp liều của hợp chất nhất định được lặp lại trong các thử nghiệm đa chiều, tỷ lệ phần trăm ức chế TNF trung bình và độ lệch chuẩn được thể hiện trong bảng này.

Bảng 4: Tỷ lệ % ức chế TNF ở mẫu chuột LPS của một số chất ức chế IRAK4.

Hợp chất	Liều lượng (mpk)	% ức chế TNF
Ví dụ 26	100	78 (+ 23)
	30	41 (+ 17)
	10	27 (+ 19)
Ví dụ 173	100	98
	30	55
Ví dụ 189	30	40
Ví dụ 194	30	76

Mẫu viêm da ở chuột do Imiquimod

Hiệu quả của chất ức chế IRAK4 theo sáng chế còn được đánh giá trên mẫu chuột mắc chứng viêm da do imiquimod (L. van der Fits, S. Mourits, J. S.A. Voerman, M. Kant, L. Boon, J.D. Laman, F. Cornelissen, A.-M. Mus, E. Florencia, E.P. Prens, và E. Luberts, J. Immunol. **2009**, 182, 5836-5845). Quy trình ví dụ cho mẫu in vivo này như sau.

Chuột nhắt Balb/C cái, 12-14 tuần tuổi, dùng liều cục bộ hằng ngày là kem imiquimod có bán trên thị trường (5%) trên vùng lưng và tai trái đã được cạo lông liên tục trong 3 ngày. Liều này được chuyển thành liều hằng ngày là 1,56mg hợp chất hoạt tính. Phác đồ liều này được tối ưu hóa để đạt được chứng viêm da ổn định ở các con chuột nhắt khi đo được bằng việc tăng độ dày của tai. Chất dẫn hoặc hợp chất IRAK4 được dùng bằng lọ thông dạ dày, hai lần một ngày (sáng và tối) trong 5 ngày liên tục. Độ dày tai được đo hằng ngày, 1 giờ sau khi dùng liều buổi sáng qua đường miệng hợp chất hoặc chất dẫn thuốc và trước khi bôi imiquimod. Quy trình ví dụ cho mẫu in vivo này như sau.

- Vào Ngày 1, các con chuột nhắt được điều trị sơ bộ bằng chất dẫn thuốc hoặc chất ức chế IRAK4 bằng lọ thông dạ dày với thể tích 10ml/kg. Việc dùng hợp chất hoặc chất dẫn thuốc qua đường miệng được tiếp tục hai lần một ngày (BID) trong 5 ngày liên tục.
- Một giờ sau dùng chất dẫn thuốc hoặc hợp chất, độ dày tai đường cơ sở được đo ba lần bằng cách sử dụng trắc vi kế (Mitutoyo) trước khi bôi imiquimod. Độ

dày tai được đo mỗi ngày theo cách này và tiếp theo, tiến hành bôi kem imiquimod vào da lưng và tai trái vào các Ngày 1, 2 và 3.

- Vào Ngày 5 của thử nghiệm, các con chuột nhắt được cho dùng liều buổi sáng của chất dẫn thuốc hoặc chất ức chế IRAK4. Một giờ sau dùng qua đường miệng, tai được đo và các con chuột được làm chết nhân đạo. Cắt tai trái; làm lạnh nhanh và bảo quản ở -80 °C để phân tích.
- Dữ liệu được thể hiện theo sự thay đổi trung bình của độ dày tai (micron) từ số đo với đường cơ sở.
- Hợp chất đối chứng dương cho mẫu này được tiêm trong màng bụng hai lần kháng thể kháng P40 với nồng độ 400μg/con chuột vào ngày 1 và 4.

Mẫu viêm khớp do colagen ở chuột in vivo. Hiệu quả hợp chất IRAK4 theo sáng chế còn được đánh giá trên mẫu chuột mắc viêm khớp dạng thấp (M. Hegen, J.C. Keith, Jr, M. Collins, C. L. Nickerson-Nutter, Ann. Rheum. Dis. **2008**, 67, 1505-1515). Quy trình ví dụ cho mẫu in vivo này như sau.

Chuột Lewis cái, khoảng 7 tuần tuổi, được tạo miễn dịch bằng nhũ tương collagen typ II (CII) và tá dược Freund chưa hoàn chỉnh (incomplete Freund's adjuvant - IFA) vào Ngày 0 và nhận liều cao CII/IFA vào Ngày 7. Độ tăng thể tích chân sau được ghi lại bằng máy ghi thể tích. Các con chuột được chia ngẫu nhiên vào các nhóm điều trị dựa trên sự phát triển của bệnh. Bắt đầu vào Ngày 11 sau khi gây nhiễm, các con chuột được chia ngẫu nhiên vào các nhóm điều trị dựa trên độ tăng thể tích chân sau so với ngày 7 sau khi đo đường nền miễn dịch.

Các nhóm này bao gồm: (1) nhóm đối chứng chưa điều trị bao giờ, (2) nhóm đối chứng dùng chất dẫn thuốc, (3) nhóm dùng chất ức chế p38 qua đường miệng, (4) nhóm đối chứng dương tính, với liều 30mg/kg một lần mỗi ngày, (5) nhóm dùng hợp chất của Ví dụ 26 với liều 100mg/kg hai lần mỗi ngày qua đường miệng, (6) nhóm dùng hợp chất của Ví dụ 26 với liều 30 mg/kg hai lần mỗi ngày qua đường miệng, và (7) nhóm dùng hợp chất của Ví dụ 26 với liều 10 mg/kg hai lần mỗi ngày qua đường miệng.

Mười con chuột được chia vào một nhóm điều trị ngoại trừ nhóm đối chứng chưa điều trị bao giờ, gồm hai con. Ngày 0 được chỉ rõ là ngày điều trị thứ nhất, và việc đo chân được ghi hằng ngày bằng máy ghi thể tích. Các con chuột được cân hằng ngày.

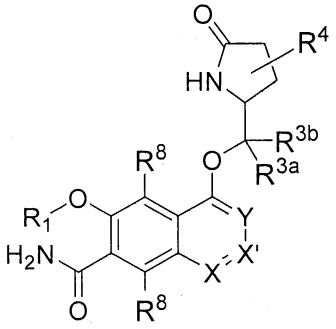
Chất ức chế IRAK4 là hữu hiệu trên mẫu chuột Lewis mắc chứng viêm khớp do collagen. Kết quả của thử nghiệm được thể hiện trên Fig.2 chứng minh việc tăng thể tích chân trung bình của nhóm dùng liều qua đường miệng. Cụ thể, việc điều trị BID hằng ngày bằng hợp chất của Ví dụ 26 trong 8 ngày làm giảm chỗ sưng chân sau ở chuột CIA một cách đáng kể (t-test, $p<0,05$ so với chất dẫn thuốc) trong các nhóm sau:

Ví dụ 26	100 mg/kg qua đường miệng, BID	Ngày 1 – Ngày 8 (kết thúc)
Ví dụ 26	30 mg/kg qua đường miệng, BID	Ngày 2 – Ngày 8
BIRB796	30 mg/kg qua đường miệng, QD	Ngày 1 – Ngày 8

Các con chuột được điều trị bằng hợp chất của Ví dụ 26 với liều 10mg/kg qua đường miệng, BID thể hiện việc giảm đáng kể trong thời gian ngắn chỗ sưng chân sau chỉ vào Ngày 5 và Ngày 6 sau khi điều trị.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức **III**,



III

trong đó:

mỗi gốc X và X' độc lập là CR^8; Y là N;

R^1 là C_1-C_6alkyl hoặc C_1-C_6xycloalkyl, trong đó alkyl hoặc xycloalkyl này tùy ý được thế bằng đoteri, halogen, OH, xyano, C_1-C_3alkyl, C_3-C_6xycloalkyl, C_1-C_6-alkoxy hoặc C_1-C_6alkylthiolyl;

mỗi gốc R^{3a} và R^{3b} độc lập là hydro hoặc C_1-C_3alkyl;

R^4 mỗi lần xuất hiện (một, hai, ba, bốn hoặc năm) độc lập và tùy ý là halogen, C_1-C_6alkyl, C_2-C_6alkenyl -OR^5, –$(CR^{3a}R^{3b})_n$-(xycloalkyl có 3 đến 6 cạnh), –$(CR^{3a}R^{3b})_n$-(heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh), trong đó mỗi alkyl, xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl này tùy ý và độc lập được thế bằng từ một đến năm đoteri, halogen, OH, CN, -$C(O)(CH_2)_tCN$ hoặc -C_1-C_6alkoxy; -$NR^{11a}R^{11b}$; hai gốc R^4 cùng với nguyên tử cacbon tương ứng mà mỗi gốc này gắn vào tạo thành xyclopropyl, xyclobutyl hoặc xyclopentyl, trong đó xyclopropyl, xyclobutyl hoặc xyclopentyl này tùy ý được thế bằng từ một đến ba F, Cl, OH, metyl, etyl, propyl, C_1-C_3floalkyl, C_1-C_3difloalkyl, C_1-C_3trifloalkyl, C_1-C_3hydroxyalkyl, metoxy hoặc etoxy;

R^5 là hydro hoặc C_1-C_6alkyl, trong đó alkyl này tùy ý được thế bằng flo;

R^8 độc lập là hydro, halogen, xyano, -$NR^{11a}R^{11b}$, C_1-C_6alkyl, heteroaryl hoặc aryl có 5 đến 6 cạnh, trong đó alkyl hoặc heteroaryl hoặc aryl này tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba halogen, -$NR^{11a}R^{11b}$, C_1-C_3 alkyl hoặc oxo;

mỗi gốc R^{11a} và R^{11b} độc lập là hydro hoặc C_1-C_6alkyl, trong đó alkyl này tùy ý được thế bằng OH;

n độc lập bằng 0 hoặc 1; và

t bằng 1, 2 hoặc 3;

hoặc muối dược dụng của hợp chất này hoặc chất hỗ biến của hợp chất này.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R^1 là C_1-C_3alkyl, trong đó alkyl này tùy ý được thế bằng từ một đến ba đoteri, F, Cl hoặc C_1-C_3alkoxy; và mỗi gốc R^{3a} và R^{3b} độc lập là hydro hoặc metyl; hoặc muối dược dụng của hợp chất này hoặc chất hỗ biến của hợp chất này hoặc muối này.

3. Hợp chất theo điểm 2, trong đó R^4 mỗi lần xuất hiện độc lập và tùy ý là F; Cl; OH; hoặc C_1-C_3alkyl, tùy ý được thế bằng từ một đến năm đoteri, Cl, F, OH, C_1-C_3alkyl, hoặc C_1-C_3alkoxy; hoặc hai gốc R^4 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành xyclopropyl, xyclobutyl hoặc xyclopentyl, trong đó xyclopropyl, xyclobutyl hoặc xyclopentyl này tùy ý được thế bằng từ một đến ba Cl, F, OH, metyl, etyl, propyl, C_1-C_3haloalkyl, C_1-C_3dihaloalkyl, C_1-C_3trihaloalkyl, C_1-C_3hydroxyalkyl, metoxy hoặc etoxy; hoặc hai gốc R^4 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh, trong đó heteroxycloalkyl này tùy ý được thế bằng từ một đến ba nguyên tử flo, C_1-C_3alkyl, C_1-C_3floalkyl hoặc $-C(O)(CH_2)_tCN$; hoặc muối dược dụng của hợp chất này hoặc chất hỗ biến của hợp chất hoặc muối này.

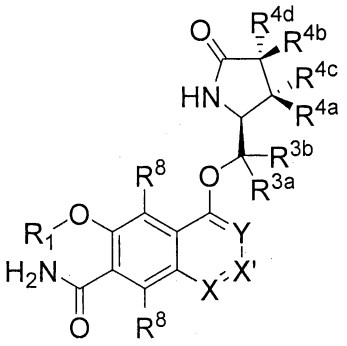
4. Hợp chất theo điểm 3, trong đó R^1 là metyl, etyl, propyl hoặc isopropyl, trong đó mỗi gốc trong số các gốc R^1 này tùy ý được thế bằng đoteri, flo hoặc metoxy; hoặc muối dược dụng của hợp chất này hoặc chất hỗ biến của hợp chất này hoặc muối này.

5. Hợp chất theo điểm 4, trong đó mỗi gốc R^4 độc lập và tùy ý được chọn từ nhóm bao gồm flo, OH, metyl, etyl, vinyl, propyl, trong đó nhóm metyl, etyl, vinyl hoặc propyl này tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba nguyên tử flo, OH hoặc metoxy; hoặc hai gốc R^4 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành xyclopropyl, xyclobutyl hoặc xyclopentyl, trong đó xyclopropyl, xyclobutyl hoặc xyclopentyl này tùy ý được thế bằng từ một đến ba Cl, F, OH, metyl, flometyl, diflometyl, triflometyl, etyl, metoxymetyl, propyl, C_1-C_3haloalkyl, C_1-C_3dihaloalkyl, C_1-C_3trihaloalkyl, C_1-C_3hydroxyalkyl, metoxy, hoặc etoxy; và

R^8 độc lập là hydro, halogen hoặc C_1-C_6alkyl, trong đó alkyl này tùy ý được thế bằng flo;

hoặc muối dược dụng của hợp chất này hoặc chất hỗ biến của hợp chất này hoặc muối này.

6. Hợp chất có công thức **IIIa**,



IIIa

trong đó:

mỗi gốc X và X' độc lập là CR^8; Y là N;

R^1 là C_1-C_6alkyl, trong đó alkyl này tùy ý được thế bằng đơteri, halogen, OH, C_1-C_3alkyl, C_3-C_6xycloalkyl hoặc C_1-C_6alkoxy;

mỗi gốc R^{3a} và R^{3b} độc lập là hydro hoặc C_1-C_3alkyl;

mỗi gốc R^{4a} và R^{4b} độc lập là hydro, đơteri, flo, OH, $-OR^5$, metyl, etyl, vinyl, xyclopropyl hoặc propyl, tùy ý được thế bằng từ một đến năm đơteri, flo, metoxy hoặc OH;

R^{4c} và R^{4d} mỗi lần xuất hiện độc lập và tùy ý là halogen, OH, đơteri, C_1-C_6-alkyl, C_2-C_6alkenyl, $-OR^5$, $-(CR^{3a}R^{3b})_n$-(xycloalkyl có 3 đến 6 cạnh), hoặc $-(CR^{3a}R^{3b})_n$-(heteroxycloalkyl có 4 đến 6 cạnh) trong đó mỗi alkyl, xycloalkyl và heteroxycloalkyl này tùy ý và độc lập được thế bằng từ một đến năm đơteri, halogen, OH, xyano, hoặc C_1-C_6alkoxy; NH_2; hoặc R^{4c} và R^{4d} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh hoặc xycloalkyl có 3 đến 7 cạnh, trong đó heteroxycloalkyl hoặc xycloalkyl này tùy ý được thế bằng từ một đến ba nguyên tử flo, C_1-C_3alkyl hoặc C_1-C_3floalkyl; hoặc

R^{4a} và R^{4c} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh hoặc xycloalkyl có 3 đến 7 cạnh, trong đó hetero-

xycloalkyl hoặc xycloalkyl này tùy ý được thế bằng từ một đến ba nguyên tử flo, C_1-C_3alkyl hoặc C_1-C_3floalkyl;

R^5 là hydro hoặc C_1-C_6alkyl, trong đó alkyl này tùy ý được thế bằng flo;

R^8 là hydro, halogen hoặc C_1-C_6alkyl, trong đó alkyl này tùy ý được thế bằng halogen; và

n độc lập bằng 0 hoặc 1;

hoặc muối dược dụng của hợp chất này hoặc chất hỗ biến của hợp chất này hoặc muối này.

7. Hợp chất theo điểm 6, trong đó R^8 là hydro, metyl hoặc flo; hoặc muối dược dụng của hợp chất này hoặc chất hỗ biến của hợp chất này hoặc muối này.

8. Hợp chất theo điểm 7, trong đó R^1 là metyl, etyl, isopropyl hoặc propyl, tùy ý được thế bằng đoteri; hoặc muối dược dụng của hợp chất này hoặc chất hỗ biến của hợp chất này hoặc muối này.

9. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm bao gồm:

1-{[(2S)-4,4-diflo-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-7-(propan-2-yloxy) isoquinolin-6-carboxamit;

1-{[(2S,4S)-4-etyl-4-flo-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-7-(propan-2-yloxy) isoquinolin-6-carboxamit;

1-{[(2S,4S)-4-etyl-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-7-(propan-2-yloxy) isoquinolin-6-carboxamit;

1-{[(2S,4S)-4-flo-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-7-(propan-2-yloxy) isoquinolin-6-carboxamit;

1-{[(2S)-4,4-diflo-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-7-metoxyisoquinolin-6-carboxamit;

1-{[(2S,4S)-5-oxo-4-(2,2,2-trifloetyl)pyrolidin-2-yl]metoxy}-7-(propan-2-yloxy)isoquinolin-6-carboxamit;

1-{[(2S,3S,4R)-4-flo-3-metyl-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-7-(propan-2-yloxy)isoquinolin-6-carboxamit;

1-{[(2S,4S)-4-flo-4-metyl-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-7-metoxyisoquinolin-6-carboxamit;

1-{[(2S,3S)-4,4-diflo-3-metyl-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-7-(propan-2-yloxy)isoquinolin-6-carboxamit;

1-{[(2S,3S,4S)-4-flo-3-metyl-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-7-(propan-2-yloxy)isoquinolin-6-carboxamit;

1-{[(2S,3S,4R)-4-flo-3-metyl-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-7-metoxy isoquinolin-6-carboxamit;

1-{[(2S,3S,4S)-4-flo-3-metyl-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-7-metoxy isoquinolin-6-carboxamit;

1-{[(2R,3R,4S)-3-etyl-4-flo-3-hydroxy-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-7-metoxyisoquinolin-6-carboxamit;

1-{[(2S,3S)-3-etyl-4,4-diflo-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-7-(propan-2-yloxy)isoquinolin-6-carboxamit;

7-metoxy-1-{[(2S,3R)-3-metyl-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}isoquinolin-6-carboxamit;

1-{[(2S,4S)-4-flo-4-(flometyl)-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-7-metoxy isoquinolin-6-carboxamit;

1-{[(2S,3S)-3-etyl-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-7-metoxyisoquinolin-6-carboxamit;

1-{[(2S,3R)-3-etyl-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-7-metoxyisoquinolin-6-carboxamit;

1-{[(2S,3S)-3-etenyl-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-7-metoxyisoquinolin-6-carboxamit;

1-{[(2S,4S)-4-flo-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-7-metoxyisoquinolin-6-carboxamit;

1-{[(2S,4S)-4-etyl-4-flo-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-7-metoxyisoquinolin-6-carboxamit;

7-etoxy-1-{[(2S,3S,4S)-4-flo-3-metyl-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy} isoquinolin-6-carboxamit;

7-etoxy-1-{[(2S,4S)-4-flo-4-(flometyl)-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy} isoquinolin-6-carboxamit;

1-{[(2S,3S,4S)-3-etyl-4-flo-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-7-metoxy isoquinolin-6-carboxamit;

1-{[(2S,3S)-3-xyclopropyl-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-7-metoxyisoquinolin-6-carboxamit;

7-metoxy-1-{[(2S,3R)-5-oxo-3-propylpyrolidin-2-yl]metoxy}isoquinolin-6-carboxamit;

1-{[(2S,3S,4R)-3-etyl-4-flo-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-7-metoxy isoquinolin-6-carboxamit;

1-{[(2S,3S,4S)-3-etyl-4-flo-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-7-[(triđoteri)metyloxy]isoquinolin-6-carboxamit;

1-{[(2S,3S,4R)-3-etyl-4-metoxy-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-7-metoxy isoquinolin-6-carboxamit;

1-{[(2S,3S,4S)-3-(pentađoteri)etyl-4-flo-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-7-metoxyisoquinolin-6-carboxamit;

1-{[(2S,3S)-3-etyl-4,4-diflo-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-7-metoxy isoquinolin-6-carboxamit;

1-{[(2S,3R,4R)-3-etyl-4-flo-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-7-metoxy isoquinolin-6-carboxamit;

1-{[(2S,3R)-4,4-diflo-3-(metoxymetyl)-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-7-metoxyisoquinolin-6-carboxamit;

1-{[(2S,3R,4S)-4-flo-3-(metoxymetyl)-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-7-metoxy isoquinolin-6-carboxamit;

7-metoxy-1-{[(2S,3S,4R)-4-metoxy-3-metyl-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy} isoquinolin-6-carboxamit;

1-{[(2S,3R,4R)-4-flo-3-(metoxymetyl)-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-7-metoxy isoquinolin-6-carboxamit;

1-{[(2S,3S,4R)-3-etyl-4-hydroxy-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-7-metoxy isoquinolin-6-carboxamit;

1-{[(2S,3S)-3-(2-floetyl)-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-7-metoxyisoquinolin-6-carboxamit;

1-{[(2S,3S,4S)-3-etyl-4-flo-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-7-(propan-2-yloxy) isoquinolin-6-carboxamit;

7-etoxy-1-{[(2S,3S,4S)-3-etyl-4-flo-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}isoquinolin-6-carboxamit;

1-{[(2S,3S,4S)-3-etyl-4-flo-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-4-flo-7-metoxy isoquinolin-6-carboxamit;

1-{[(2S,3S,4S)-3-etyl-4-flo-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-8-flo-7-metoxy isoquinolin-6-carboxamit;

1-{[(2S,3R)-3-etyl-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-4-flo-7-metoxyisoquinolin-6-carboxamit;

1-{[(2S,3R)-3-etyl-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-8-flo-7-metoxyisoquinolin-6-carboxamit;

1-{[(2S,3R)-3-(flometyl)-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-7-metoxyisoquinolin-6-carboxamit;

1-{[(2S,3R,4S)-4-flo-3-(flometyl)-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-7-metoxy isoquinolin-6-carboxamit;

1-{[(2S,3S,4S)-3-xyclopropyl-4-flo-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-7-metoxy isoquinolin-6-carboxamit;

1-{[(2S,3S,4R)-3-xyclopropyl-4-flo-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-7-metoxy isoquinolin-6-carboxamit;

1-{[(2S,3S,4S)-4-flo-3-(2-floetyl)-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-7-metoxy isoquinolin-6-carboxamit;

4-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)-1-{[(2S)-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-7-(propan-2-yloxy)isoquinolin-6-carboxamit;

4-(1,2-dimetyl-1H-imidazol-4-yl)-1-{[(2S)-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-7-(propan-2-yloxy)isoquinolin-6-carboxamit;

4-(2-metyl-1H-imidazol-4-yl)-1-{[(2S)-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-7-(propan-2-yloxy)isoquinolin-6-carboxamit;

4-(2-metyl-1H-imidazol-4-yl)-1-{[(2S)-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-7-(propan-2-yloxy)isoquinolin-6-carboxamit;

1-{[(2S,3S,4S)-3-etyl-4-flo-5-oxo(3,4-bisđoteri)pyrolidin-2-yl]metoxy}-7-metoxyisoquinolin-6-carboxamit; và

1-{[(2S,3R,4R)-4-flo-3-(flometyl)-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-7-metoxyisoquinolin-6-carboxamit;

hoặc muối dược dụng của hợp chất này hoặc chất hỗ biến của hợp chất hoặc muối này.

10. Hợp chất theo điểm 9, trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm bao gồm:

1-{[(2S,3S,4S)-4-flo-3-metyl-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-7-metoxy isoquinolin-6-carboxamit;

1-{[(2R,3R,4S)-3-etyl-4-flo-3-hydroxy-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-7-metoxyisoquinolin-6-carboxamit;

1-{[(2S,3R)-3-etyl-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-7-metoxyisoquinolin-6-carboxamit;

1-{[(2S,3S,4S)-3-etyl-4-flo-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-7-metoxy isoquinolin-6-carboxamit;

1-{[(2S,3S,4R)-3-etyl-4-flo-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-7-metoxy isoquinolin-6-carboxamit;

1-{[(2S,3R,4S)-4-flo-3-(metoxymetyl)-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-7-metoxy isoquinolin-6-carboxamit;

1-{[(2S,3S,4R)-3-etyl-4-hydroxy-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-7-metoxyisoquinolin-6-carboxamit;

1-{[(2S,3S)-3-(2-floetyl)-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-7-metoxyisoquinolin-6-carboxamit;

1-{[(2S,3R,4S)-4-flo-3-(flometyl)-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-7-metoxy isoquinolin-6-carboxamit;

1-{[(2S,3S,4S)-4-flo-3-(2-floetyl)-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-7-metoxy isoquinolin-6-carboxamit; và

1-{[(2S,3R,4R)-4-flo-3-(flometyl)-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-7-metoxy isoquinolin-6-carboxamit;

hoặc muối dược dụng của chúng hoặc chất hỗ biến của hợp chất này hoặc muối này.

11. Hợp chất 1-{[(2S,3S,4S)-4-flo-3-(2-floetyl)-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-7-metoxyisoquinolin-6-carboxamit hoặc muối dược dụng của chúng hoặc chất hỗ biến của hợp chất hoặc muối này.

12. Hợp chất 1-{[(2S,3R)-3-etyl)-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-7-metoxyiso-quinolin-6-carboxamit, hoặc muối dược dụng của chúng hoặc chất hỗ biến của hợp chất hoặc muối này.

13. Hợp chất 1-{[(2S,3S,4S)-4-flo-3-metyl-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-7-metoxyisoquinolin-6-carboxamit, hoặc muối dược dụng của chúng hoặc chất hỗ biến của hợp chất hoặc muối này.

14. Hợp chất 1-{[(2S,3R,4S)-4-flo-3-(flometyl)-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-7-metoxyisoquinolin-6-carboxamit, hoặc muối dược dụng của chúng hoặc chất hỗ biến của hợp chất hoặc muối này.

15. Hợp chất 1-{[(2S,3S,4R)-3-etyl-4-flo-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-7-metoxyquinazolin-6-carboxamit, hoặc muối dược dụng của chúng hoặc chất hỗ biến của hợp chất hoặc muối này.

16. Hợp chất 1-{[(2S,3S,4S)-3-etyl-4-flo-5-oxopyrolidin-2-yl]metoxy}-7-metoxyisoquinolin-6-carboxamit, hoặc muối dược dụng của chúng hoặc chất hỗ biến của hợp chất hoặc muối này.

17. Hợp chất 1-{[(2R,3R,4S)-3-etyl-4-flo-3-hydroxy-5-oxopyrolidin-2-yl]-metoxy}-7-metoxyisoquinolin-6-carboxamit, hoặc muối dược dụng của chúng hoặc chất hỗ biến của hợp chất hoặc muối này.

FIG. 1

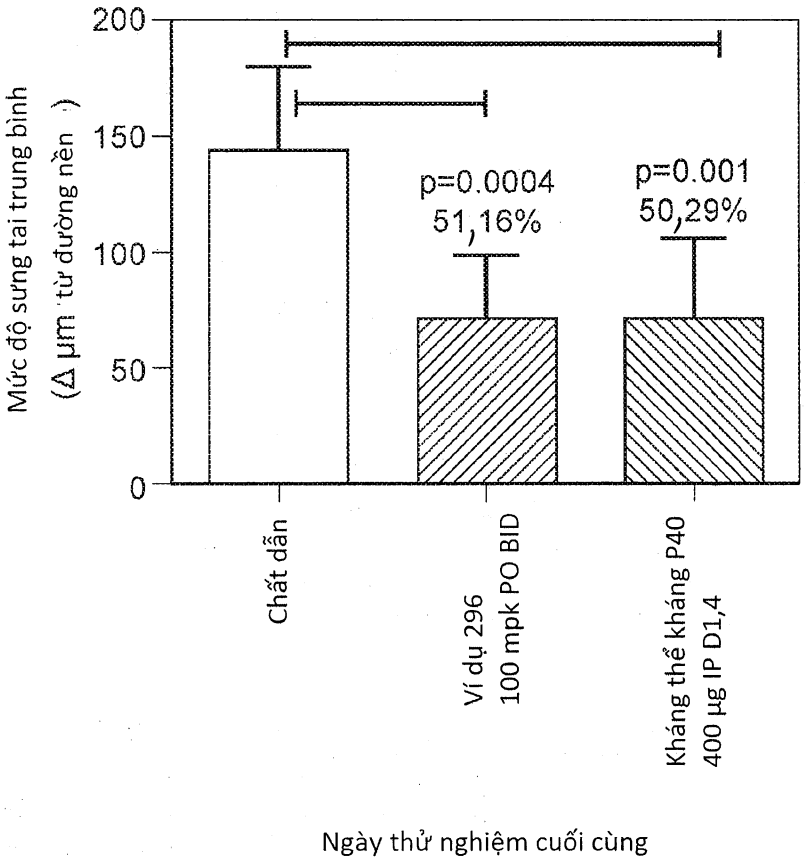
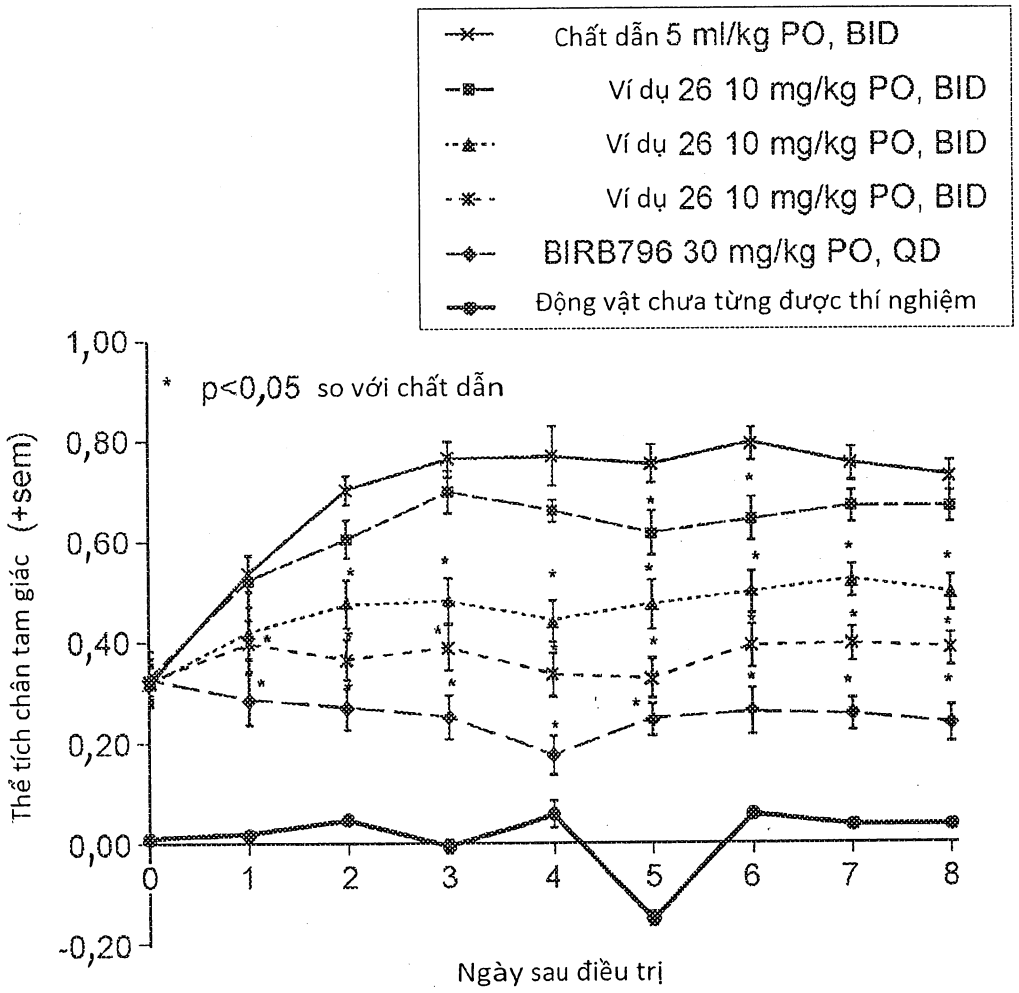

Mức độ sưng tai trung bình
(Δ µm từ đường nền)
200
150
100
50
0
p=0.0004
51,16%
p=0.001
50,29%
Chất dẫn
Ví dụ 296
100 mpk PO BID
Kháng thể kháng P40
400 µg IP D1,4
Ngày thử nghiệm cuối cùng

FIG. 2


Chất dẫn 5 ml/kg PO, BID
Ví dụ 26 10 mg/kg PO, BID
Ví dụ 26 10 mg/kg PO, BID
Ví dụ 26 10 mg/kg PO, BID
BIRB796 30 mg/kg PO, QD
Động vật chưa từng được thí nghiệm
* p<0,05 so với chất dẫn
Thể tích chân tam giác (+sem)
1,00
0,80
0,60
0,40
0,20
0,00
-0,20
0
1
2
3
4
5
6
7
8
Ngày sau điều trị