(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) **1-0020301**

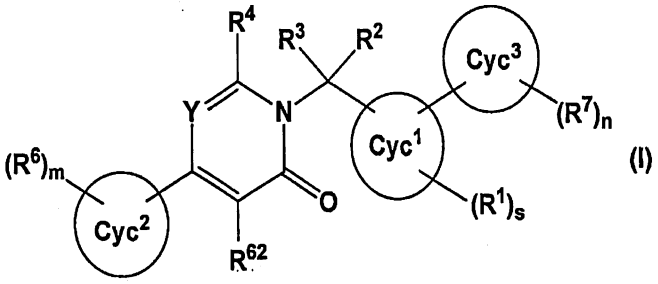
(51)[7] **C07D 401/14**, A61K 31/437, 31/519, A61P 9/00, C07D 471/04, 487/04

(13) **B**

(21) 1-2014-02047
(22) 20.12.2012
(86) PCT/GB2012/053217 20.12.2012
(87) WO2013/093484A1 27.06.2013
(30) 1122139.7 21.12.2011 GB
1217290.4 27.09.2012 GB
(45) 25.01.2019 370
(43) 25.11.2014 320
(73) ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD. (JP)
1-5, Doshomashi 2-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541-8526, Japan
(72) COURTNEY, Steve (GB), YARNOLD, Chris (GB), FLANAGAN, Stuart (GB), BRACE, Gareth (GB), BARKER, John (GB), ICHIHARA, Osamu (JP), GADOULEAU, Elise (GB), RICHARDSON, Anthony (GB), KONDO, Takashi (JP), IMAGAWA, Akira (JP), NAKATANI, Shingo (JP), SUZUKI, Ryo (JP), KOUYAMA, Sho (JP)
(74) Công ty Cổ phần Sở hữu công nghiệp INVESTIP (INVESTIP)

(54) HỢP CHẤT DÙNG LÀM CHẤT ỨC CHẾ YẾU TỐ XIA VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), muối, N-oxit, solvat và tiền dược chất của nó:



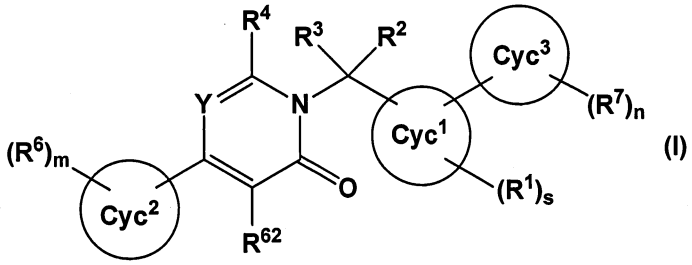
(I)

trong đó, các ký hiệu là như được xác định trong bản mô tả. Hợp chất có công thức (I) theo sáng chế là chất ức chế yếu tố XIa và do đó chúng hữu ích dùng để ngăn ngừa và/hoặc điều trị bệnh nghẽn mạch huyết khối.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất pyridinon và pyrimidinon hữu dụng làm chất ức chế yếu tố XIa.

Cụ thể hơn, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I):



(I)

trong đó tất cả các ký hiệu có cùng nghĩa như được mô tả dưới đây, hoặc muối dược dụng của nó, N-oxit của nó, solvat của nó, hoặc tiền dược chất của nó, được sử dụng để điều trị và/hoặc phòng bệnh nghẽn mạch huyết khối và quá trình điều chế hợp chất này.

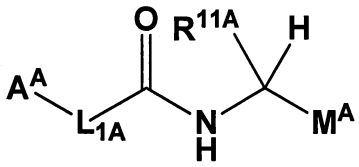
Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Sự nghẽn mạch huyết khối là nguyên nhân chính gây bệnh và tử vong. Nó xảy ra khi cục máu đông vỡ tự do và được vận chuyển bởi dòng máu làm tắc nghẽn mạch máu ở vùng khác. Bệnh nghẽn mạch huyết khối bao gồm nghẽn mạch tĩnh mạch huyết khối, ví dụ chứng huyết khối tĩnh mạch sâu hoặc chứng nghẽn mạch phổi, chứng huyết khối động mạch, chứng đột quỵ và chứng nhồi máu cơ tim.

Bệnh nghẽn mạch huyết khối có thể được điều trị bằng cách sử dụng thuốc chống đông máu. Một phương pháp là hướng đích đến sự ức chế yếu tố XIa (FXIa). Yếu tố XIa là serin proteaza huyết tương tham gia vào sự điều hòa hiện tượng đông máu. Yếu tố XIa là dạng được hoạt hóa yếu tố XI, mà dạng này được hoạt hóa theo yếu tố XIIa, thrombin, và nó cũng tự xúc tác. FXIa là thành viên của "con đường tiếp xúc" và hoạt hóa yếu tố IX bằng cách phân cắt chọn lọc liên kết peptit Arg-Ala và Arg-Val. Sau đó, yếu tố IXa hoạt hóa yếu tố X. Độ an toàn của việc hướng đích này là được hỗ trợ bởi sự thiếu hụt FXI ở người (bệnh rối loạn đông máu C) được quan sát thấy sự rối loạn máu chảy nhẹ. Ngoài ra, tính hiệu quả và tác dụng phụ của việc hướng đích này được xác định bằng cách sử dụng mẫu thí nghiệm tạo huyết khối và

máu chảy ở chuột thiếu FXI, và ở khỉ và thỏ được điều trị bằng kháng thể trung hòa kháng FXI. Các kết quả cho thấy rằng chất ức chế FXIa sẽ có tác dụng chống huyết khối hiệu quả mà không gây máu chảy. Do đó, yếu tố XIa là đích hấp dẫn đối với liệu pháp chống huyết khối mà không có tác dụng phụ máu chảy bất kỳ.

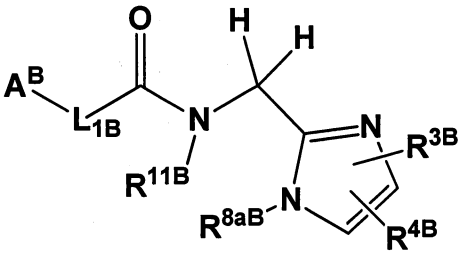
Tài liệu sáng chế 1mô tả hợp chất có công thức (A):



(A)

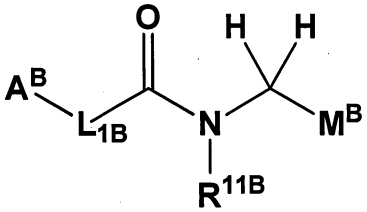
trong đó A^A là dị vòng có từ 5 đến 12 cạnh, v.v.; L_{1A} là -CH=CH-, v.v.; R^{11A} là benzyl, v.v.; M^A là imidazolyl, v.v.; hữu dụng làm chất ức chế chọn lọc yếu tố XIa hoặc chất ức chế tác dụng kép FXIa và kallikrein huyết tương.

Ngoài ra, tài liệu sáng chế 2 còn mô tả hợp chất có công thức (B-I):



(B-I)

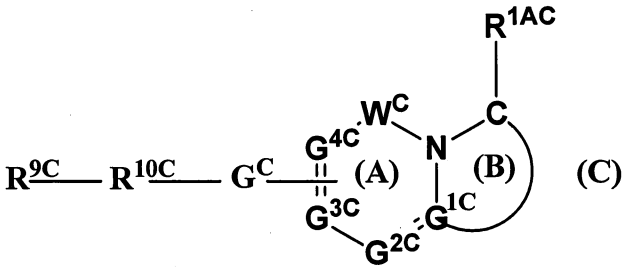
trong đó A^B là dị vòng có từ 5 đến 12 cạnh, v.v.; L_{1B} là -CH=CH-, v.v.; R^{11B} là benzyl, v.v.; R^{3B} là phenyl, v.v.; R^{4B} là clo, v.v.; R^{8aB} là hydro, v.v.; hoặc công thức (B-II):



(B-II)

trong đó MB là pyridyl, v.v.; và các ký hiệu khác nhau có cùng nghĩa như được mô tả trên đây; ức chế yếu tố XIa và/hoặc kallikrein huyết tương.

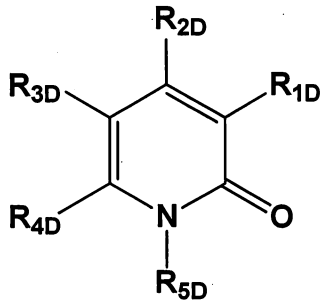
Ngoài ra, tài liệu sáng chế 3 còn mô tả hợp chất có công thức (C):



(C)

trong đó W^C là CO, v.v.; G^C là liên kết trực tiếp, v.v.; mỗi G^{1C}, G^{2C}, G^{3C} và G^{4C} độc lập là C hoặc N, v.v.; R^{9C} là aryl, v.v.; R^{10C} là heteroaryl, v.v.; R^{1AC} là heteroarylalkyl, v.v.; hữu dụng làm chất điều biến secretaza gamma, tuy nhiên, hợp chất có công thức (C) không được thông báo là có hoạt tính ức chế yếu tố XIa.

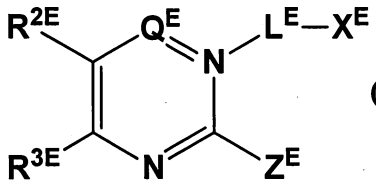
Ngoài ra, tài liệu sáng chế 4 còn mô tả hợp chất có công thức (D):



(D)

trong đó R_{1D} là hydro, v.v.; R_{2D} là aryl, v.v.; R_{3D} là hydro, v.v.; R_{4D} là hydro, v.v.; R_{5D} là heteroarylalkyl, v.v.; hữu dụng làm chất điều biến p38 MAP kinaza.

Ngoài ra, tài liệu sáng chế 5 còn mô tả hợp chất có công thức (E):



(E)

trong đó L^E là chất liên kết có từ 0 đến 6 nguyên tử, v.v.; X^E là heteroaryl, v.v.; Z^E là halogen, v.v.; Q^E là CO, v.v.; mỗi R^{2E} và R^{3E} độc lập là hydro, aryl, v.v.; hữu dụng làm chất ức chế dipeptidyl peptidaza.

Tài liệu sáng chế 1: WO2007070826

Tài liệu sáng chế 2: WO2008076805

Tài liệu sáng chế 3: WO2009076337

Tài liệu sáng chế 4: WO2003068230

Tài liệu sáng chế 5: EP1506967A1

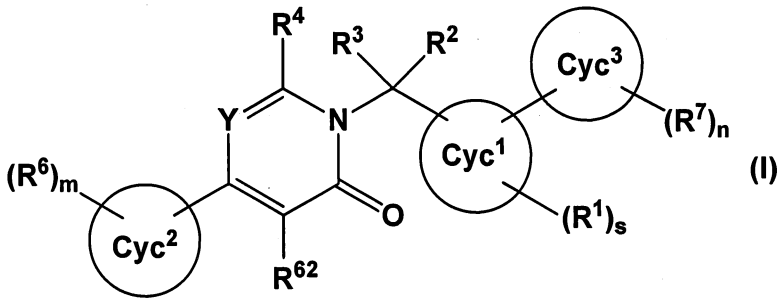
Bản chất kỹ thuật sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất hợp chất mà có thể hữu hiệu hơn để điều trị bệnh nghẽn mạch huyết khối. Tốt hơn là, hợp chất này có tính chọn lọc và hoạt tính ức chế cao đối với yếu tố XIa (và tốt hơn là với cả kallikrein huyết tương) với hoạt tính chống đông mạnh và/hoặc tính khả dụng sinh học dùng qua đường miệng cao.

Các tác giả sáng chế đã thực hiện các nghiên cứu sâu rộng để tìm ra hợp chất mà có thể dùng làm chất điều trị đối với bệnh nghẽn mạch huyết khối. Nhờ đó đã tìm ra hợp chất có công thức(I), muối của nó, N-oxit của nó, solvat của nó, hoặc tiền dược chất của nó (dưới đây, mà có thể được gọi là "hợp chất theo sáng chế") có hoạt tính ức chế yếu tố XIa cao, tính chọn lọc đối với yếu tố XIa, hoạt tính chống đông mạnh và/hoặc tính khả dụng sinh học dùng qua đường miệng cao, và nhờ đó đã được tạo ra sáng chế.

Cụ thể hơn, sáng chế đề xuất:

(1) Hợp chất có công thức (I):



(I)

trong đó Cyc^1 là C3-C8 xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 5 đến 10 cạnh, C5-C10 aryl hoặc heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh;

Cyc^2 là C3-C8 xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 5 đến 10 cạnh, C5-C10 aryl hoặc heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh;

Cyc^3 là C3-C8 xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 5 đến 10 cạnh, C5-C10 aryl hoặc heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh;

R^1 là (1) C1-8 alkyl, (2) C2-8 alkenyl, (3) C2-8 alkynyl, (4) halogen, (5) nitro, (6) xyano, (7) oxo, (8) amidino, (9) -C1-8 alkylen $-OR^8$, (10) $-OR^9$, (11) $-COOR^{10}$, (12) -C1-4 alkylen $-COOR^{11}$, (13) -NHC(O)-C1-4 alkyl, (14) -C1-4 alkylen-O-C(O)-C1-8 alkyl hoặc (15) $-NHC(O)O-R^{12}$,

mỗi trong số R^8, R^9, R^{10}, R^{11} và R^{12} độc lập là (1) hydro, (2) C1-8 alkyl, (3) C2-8 alkenyl, (4) C2-8 alkynyl, (5) C3-C8 xycloalkyl, (6) heteroxycloalkyl có từ 5 đến 10 cạnh, (7) C5-C10 aryl, (8) heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh hoặc (9) C1-4 alkyl được thế bằng từ 1 đến 5 nhóm được chọn từ C3-C8 xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 5 đến 10 cạnh, C5-C10 aryl và heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh;

s là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 6,

trong đó s là số nguyên nằm trong khoảng từ 2 đến 6, mỗi R^1 có thể giống nhau hoặc khác nhau;

R^2 là (1) hydro, (2) C1-8 alkyl, (3) C2-8 alkenyl, (4) C2-8 alkynyl, (5) Cyc^4 hoặc (6) C1-8 alkyl, C2-8 alkenyl hoặc C2-8 alkynyl, các hợp chất này được thế bằng từ 1 đến 5 nhóm được chọn từ halogen, nitro, triflo metyl, xyano, Cyc^5, -$NR^{13}R^{14}$, -OR^{15}, -SR^{16}, -NHC(O)-Cyc^6, -NHC(O)-C1-8 alkyl, -NHC(O)O-R^{17} và Cyc^5 được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm được chọn từ C1-8 alkyl, C2-8 alkenyl, C2-8 alkynyl, halogen, nitro, triflo metyl, xyano, oxo, amidino và -OR^{18},

mỗi trong số R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17} và R^{18} độc lập là (1) hydro, (2) C1-8 alkyl, (3) C2-8 alkenyl, (4) C2-8 alkynyl, (5) C3-C8 xycloalkyl, (6) heteroxycloalkyl có từ 5 đến 10 cạnh, (7) C5-C10 aryl, (8) heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh hoặc (9) C1-4 alkyl được thế bằng từ 1 đến 5 nhóm được chọn từ C3-C8 xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 5 đến 10 cạnh, C5-C10 aryl và heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh;

mỗi Cyc^4, Cyc^5 và Cyc^6 độc lập là C3-C8 xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 5 đến 10 cạnh, C5-C10 aryl hoặc heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh;

R^3 là (1) hydro, (2) C1-8 alkyl, (3) C2-8 alkenyl, (4) C2-8 alkynyl, (5) Cyc^7 hoặc (6) C1-8 alkyl, C2-8 alkenyl hoặc C2-8 alkynyl, mà được thế bằng từ 1 đến 5 nhóm được chọn từ halogen, nitro, triflo metyl, xyano, Cyc^8, -$NR^{19}R^{20}$, -OR^{21}, -SR^{22}, -NHC(O)-Cyc^9, -NHC(O)-C1-8 alkyl, -NHC(O)O-R^{23} và Cyc^8 được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm được chọn từ C1-8 alkyl, C2-8 alkenyl, C2-8 alkynyl, halogen, nitro, triflo metyl, xyano, oxo, amidino và -OR^{24},

trong đó mỗi R^{19}, R^{20}, R^{21}, R^{22}, R^{23} và R^{24} độc lập là (1) hydro, (2) C1-8 alkyl, (3) C2-8 alkenyl, (4) C2-8 alkynyl, (5) C3-C8 xycloalkyl, (6) heteroxycloalkyl có từ 5 đến 10 cạnh, (7) C5-C10 aryl, (8) heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh hoặc (9) C1-4 alkyl được thế bằng từ 1 đến 5 nhóm được chọn từ C3-C8 xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 5 đến 10 cạnh, C5-C10 aryl và heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh;

mỗi Cyc^7, Cyc^8 và Cyc^9 độc lập là C3-C8 xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 5 đến 10 cạnh, C5-C10 aryl hoặc heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh;

Y là N hoặc C(R^5);

mỗi R^4 và R^5 độc lập là (1) hydro, (2) halogen, (3) C1-4 alkyl, (4) C3-C8 xycloalkyl, (5) heteroxycloalkyl có từ 5 đến 10 cạnh, (6) C5-C10 aryl, (7) heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh hoặc (8) C1-4 alkyl được thế bằng từ 1 đến 5 nhóm được chọn từ

C3-C8 xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 5 đến 10 cạnh, C5-C10 aryl và heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh;

R^2 và R^3 có thể cùng nhau tạo ra C2-8 alkylen; hoặc

R^3 và R^4 có thể cùng nhau tạo ra C2-8 alkylen; trong đó một cacbon của chuỗi alkylen này có thể được thế bằng oxy hoặc lưu huỳnh;

R^6 là (1) C1-8 alkyl, (2) C2-8 alkenyl, (3) C2-8 alkynyl, (4) Cyc^{10}, (5) halogen, (6) nitro, (7) xyano, (8) oxo, (9) amidino, (10) -OR^{25}, (11) -$COOR^{26}$, (12) -C1-4 alkylen -$COOR^{27}$, (13) -NHC(O)-C1-4 alkyl, (14) -NHC(O)-H, (15) -NHC(O)O-R^{28}, (16) triflo metyl, (17) -$NHC(NH)NH_2$, (18) -C(O)-C1-4 alkyl hoặc (19) Cyc^{10} được thế bằng từ 1 đến 5 nhóm được chọn từ C1-8 alkyl, C2-8 alkenyl, C2-8 alkynyl, halogen, nitro, triflo metyl, xyano, oxo, amidino, -OR^{29}, -SR^{30}, -$NR^{31}R^{32}$, -$NHC(O)NR^{33}R^{34}$, -NHC(O)-C1-4 alkylen -COOH, -NH-S(O)-C1-4 alkyl, -NH-$S(O)_2$-C1-4 alkyl, -$COOR^{35}$, -NHC(O)-R^{36}, -NHC(O)O-R^{37}, -C(O)NH-R^{38} và –OC(O)NH-R^{39},

trong đó Cyc^{10} là C3-C8 xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 5 đến 10 cạnh, C5-C10 aryl hoặc heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh;

mỗi R^{25}, R^{26}, R^{27}, R^{28}, R^{29}, R^{30}, R^{31}, R^{32}, R^{33}, R^{34}, R^{35}, R^{36}, R^{37}, R^{38} và R^{39} độc lập là (1) hydro, (2) C1-8 alkyl, (3) C2-8 alkenyl, (4) C2-8 alkynyl, (5) C3-C8 xycloalkyl, (6) heteroxycloalkyl có từ 5 đến 10 cạnh, (7) C5-C10 aryl, (8) heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh hoặc (9) C1-4 alkyl được thế bằng từ 1 đến 5 nhóm được chọn từ C3-C8 xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 5 đến 10 cạnh, C5-C10 aryl và heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh;

m là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 6,

trong đó m là số nguyên nằm trong khoảng từ 2 đến 6, mỗi R^6 có thể giống nhau hoặc khác nhau;

R^7 là (1) C1-8 alkyl, (2) C2-8 alkenyl, (3) C2-8 alkynyl, (4) halogen, (5) nitro, (6) triflo metyl, (7) xyano, (8) oxo, (9) amidino, (10) -OR^{40}, (11) -SR^{41}, (12) -$NR^{42}R^{43}$, (13) -$NHC(O)NR^{44}R^{45}$, (14) -NHC(O)-C1-4 alkylen -$NR^{46}R^{47}$, (15) -NHC(O)-C1-4 alkylen -COOH, (16) -NH-S(O)-C1-4 alkyl, (17) -NH-$S(O)_2$-C1-4 alkyl, (18) -$COOR^{48}$, (19) -NHC(O)-R^{49}, (20) -NHC(O)-C1-4 alkylen -OR^{50}, (21) -NHC(O)O-R^{51}, (22) -NHC(O)O-C1-4 alkylen -OR^{52}, (23) -C(O)NH-R^{53}, (24) -OC(O)NH-R^{54}, (25) -OC(O)-R^{55}, (26) -C(O)-R^{56}, (27) -CH(OH)-R^{57}, (28) -C1-4

alkylen -NH_2, (29) -C1-4 alkylen -OH, (30) -C1-4 alkylen -OC(O)-C1-4 alkyl, (31) -C1-4 alkylen -NHC(O)-C1-4 alkyl, (32) -C1-4 alkylen -NHC(O)O-C1-4 alkyl, (33) -C1-4 alkylen -NHC(O)-CF_3, (34) -C1-4 alkylen -NHC(O)NH-C1-4 alkyl, (35) -CH=N-OR^{58}, (36) -C(O)N(C1-4 alkyl)$_2$, (37) -C(O)NH-R^{63}, (38) -$S(O)_2$-$NR^{64}R^{65}$, (39) -T-$COOR^{66}$, (40) -$B(OR^{67})(OR^{68})$, (41) C3-C8 xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 5 đến 10 cạnh, C5-C10 aryl hoặc heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, mà được thế bằng từ 1 đến 5 nhóm được chọn từ C1-8 alkyl, C2-8 alkenyl, C2-8 alkynyl, halogen, nitro, triflo metyl, -COOH, -COO-C1-4 alkyl, OH, oxo, và xyano, (42) C1-8 alkyl, C2-8 alkenyl hoặc C2-8 alkynyl, mà được thế bằng từ 1 đến 5 nhóm được chọn từ halogen, triflo metyl, OH, oxo, -O-C1-4 alkyl, NH_2, và xyano, (43) -N(OH)C(O)-C1-4 alkyl, (44) -NHC(=N-OR^{69})-C1-4 alkyl, (45) -NHC(S)-C1-4 alkyl, (46) -C(S)-C1-4 alkyl, (47) -S(O)$NR^{70}R^{71}$, (48) -C(O)NH(CO)NR^{72}, (49) -NHC(O)R^{73}, (50) -NHC(O)O-C1-4 alkyl được thế bằng từ 1 đến 5 nhóm được chọn từ -O-C1-4 alkylen-O-C1-4 alkyl, NH_2, và OH, (51) -NHC(O)-C1-4 alkyl được thế bằng từ 1 đến 5 nhóm được chọn từ -O-C1-4 alkylen-O-C1-4 alkyl, $NR^{74}R^{75}$, oxo, OH, halogen và -O-C1-4 alkylen-O-C1-4 alkyl được thế bằng từ 1 đến 2 nhóm được chọn từ OH, oxo và halogen, (52) -NH-C1-8 alkyl được thế bằng từ 1 đến 5 nhóm được chọn từ -O-C1-4 alkyl, oxo, $NR^{76}R^{77}$, C3-C8 xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 5 đến 10 cạnh, C5-C10 aryl và heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, (53) C3-C8 xycloalkyl, (54) heteroxycloalkyl có từ 5 đến 10 cạnh, (55) C5-C10 aryl hoặc (56) heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh;

trong đó mỗi R^{40}, R^{41}, R^{42}, R^{43}, R^{44}, R^{45}, R^{46}, R^{47}, R^{49}, R^{50}, R^{51}, R^{52}, R^{53}, R^{54}, R^{55}, R^{56}, R^{57}, R^{58}, R^{67}, R^{68}, R^{69}, R^{70}, R^{71}, R^{72}, R^{73}, R^{74}, R^{75}, R^{76} và R^{77} độc lập là (1) hydro, (2) triflo metyl, (3) C1-8 alkyl, (4) C2-8 alkenyl, (5) C2-8 alkynyl, (6) C3-C8 xycloalkyl, (7) heteroxycloalkyl có từ 5 đến 10 cạnh, (8) C5-C10 aryl, (9) heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh hoặc (10) C1-4 alkyl được thế bằng từ 1 đến 5 nhóm được chọn từ C3-C8 xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 5 đến 10 cạnh, C5-C10 aryl và heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh;

R^{63} là (1) -C1-4 alkylen-O-C1-4 alkyl, (2) -O-C1-4 alkyl, (3) xyano, (4) -C1-4 alkylen-O-C1-4 alkylen-O-C1-4 alkyl hoặc (5) -SO_2-C1-4 alkyl;

mỗi R^{64} và R^{65} độc lập là (1) hydro, (2) C1-8 alkyl, (3) C2-8 alkenyl, (5) C2-8 alkynyl, (6) -C(O)-C1-4 alkyl hoặc (7) C1-8 alkyl, C2-8 alkenyl hoặc C2-8

alkynyl, mà được thế bằng từ 1 đến 5 nhóm được chọn từ OH, oxo, -O-C1-4 alkyl, -O-C1-4 alkylen-O-C1-4 alkyl, halogen, nitro và xyano;

T là (1) C1-4 alkylen, (2) C2-4 alkenylen, (3) -O-C1-4 alkylen-, (4) -O-C2-4 alkenylen-, (5) -S-C1-4 alkylen-, (6) -S-C2-4 alkenylen-, (7) -NH-C1-4 alkylen-, (8) -NH-C2-4 alkenylen-, (9) -NH-C5-C10 aryl- hoặc (10) -NH-heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh-;

mỗi R^{48} và R^{66} độc lập là (1) hydro, (2) C1-8 alkyl, (3) C2-8 alkenyl, (4) C2-8 alkynyl, (5) C1-8 alkyl, C2-8 alkenyl hoặc C2-8 alkynyl, mà được thế bằng từ 1 đến 5 nhóm được chọn từ $-NH_2$, -NH-C1-4 alkyl, $-N(C1\text{-}4\ alkyl)_2$, OH, oxo, -O-C1-4 alkyl, -O-C1-4 alkylen-O-C1-4 alkyl, halogen, nitro, xyano, C3-C8 xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 5 đến 10 cạnh, C5-C10 aryl và heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh (6) C3-C10 xycloalkyl, (7) heteroxycloalkyl có từ 5 đến 10 cạnh, (8) C5-C10 aryl, (9) heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, (10) -C1-4 alkylen-C3-C8 xycloalkyl được thế bằng từ 1 đến 5 nhóm được chọn từ C1-4 alkyl, oxo, OH, triflo metyl và halogen, (11) -C1-4 alkylen-C5-C10 aryl được thế bằng từ 1 đến 5 nhóm được chọn từ C1-4 alkyl, OH, triflo metyl và halogen, (12) -C1-4 alkylen-heteroxycloalkyl có từ 5 đến 10 cạnh được thế bằng từ 1 đến 5 nhóm được chọn từ C1-4 alkyl, oxo, OH, triflo metyl và halogen, (13) -C1-4 alkylen-heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh được thế bằng từ 1 đến 5 nhóm được chọn từ C1-4 alkyl, OH, triflo metyl và halogen hoặc (14) -C1-4 alkylen-O-C1-8 alkyl được thế bằng từ 1 đến 5 nhóm được chọn từ OH, oxo, -O-C1-4 alkyl, -O-C1-4 alkylen-O-C1-4 alkyl, halogen, nitro, xyano, C3-C8 xycloalkyl, C5-C10 aryl, heteroxycloalkyl có từ 5 đến 10 cạnh, -O-heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, -O-C3-C8 xycloalkyl, -O-C5-C10 aryl, -O-heteroxycloalkyl có từ 5 đến 10 cạnh, -O-heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, -O-C1-4 alkylen-heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, -O-C1-4 alkylen-C3-C8 xycloalkyl, -O-C1-4 alkylen-C5-C10 aryl, -O-C1-4 alkylen-heteroxycloalkyl có từ 5 đến 10 cạnh và -O-C1-4 alkylen-heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh;

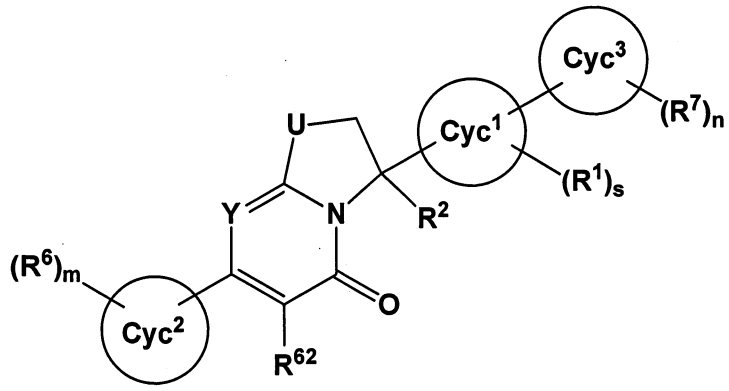
n là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 6,

trong đó n là số nguyên nằm trong khoảng từ 2 đến 6, mỗi R^7 có thể giống nhau hoặc khác nhau; và

R^{62} là hydro hoặc halogen,

muối của nó, N-oxit của nó, solvat của nó, hoặc tiền dược chất của nó.

(2) Hợp chất theo mục (1), trong đó hợp chất có công thức (I) là hợp chất có công thức (I-A):

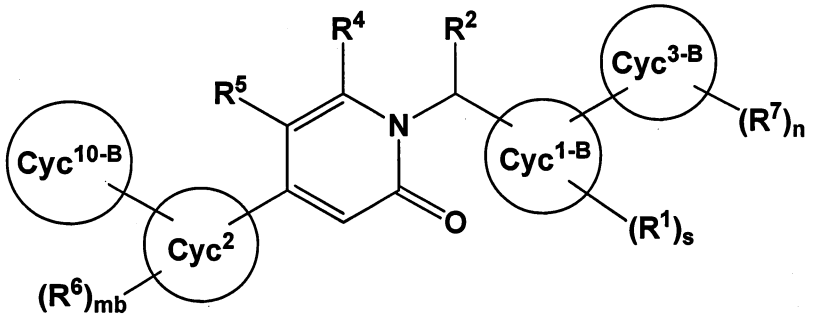


(I-A)

trong đó U là S hoặc CH_2; và

các ký hiệu còn lại khác có cùng nghĩa như được mô tả trên đây.

(3) Hợp chất theo mục (1), trong đó hợp chất có công thức (I) là hợp chất có công thức (I-B):



(I-B)

trong đó Cyc^{1-B} là heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh;

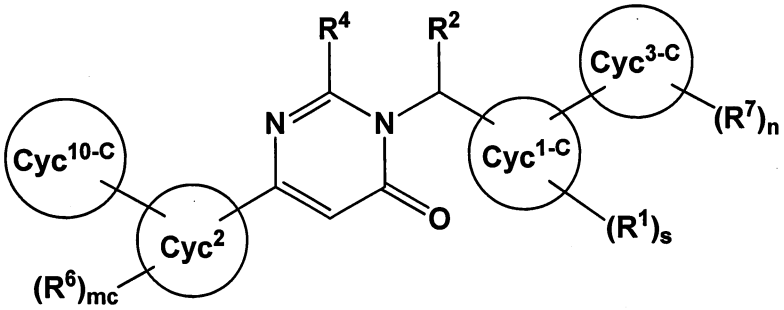
Cyc^{3-B} là C5-C10 aryl hoặc heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh;

Cyc^{10-B} là (1) heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, hoặc (2) heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh được thế bằng từ 1 đến 5 nhóm được chọn từ halogen, xyano, nitro, triflo metyl, -COOH, -COO-C1-4 alkyl và $-CONH_2$;

mb là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 5; và

các ký hiệu còn lại khác có cùng nghĩa như được mô tả trên đây.

(4) Hợp chất theo mục (1), trong đó hợp chất có công thức (I) là hợp chất có công thức (I-C):



(I-C)

trong đó Cyc^{1-C} là heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh;

Cyc^{3-C} là C5-C10 aryl hoặc heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh;

Cyc^{10-C} là (1) heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh hoặc (2) heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh được thế bằng từ 1 đến 5 nhóm được chọn từ halogen, xyano, nitro, triflo metyl, -COOH, -COO-C1-4 alkyl và $-CONH_2$;

mc là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 5; và

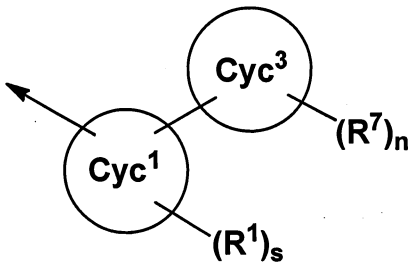
các ký hiệu còn lại khác có cùng nghĩa như được mô tả trên đây.

(5) Hợp chất theo mục (1) hoặc (2), trong đó Cyc^1 là phenyl, imidazolyl, triazolyl, pyrolyl, pyrazolyl, furanyl, oxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, furazanyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, thienyl, pyridazinyl, indazolyl hoặc benzimidazolyl.

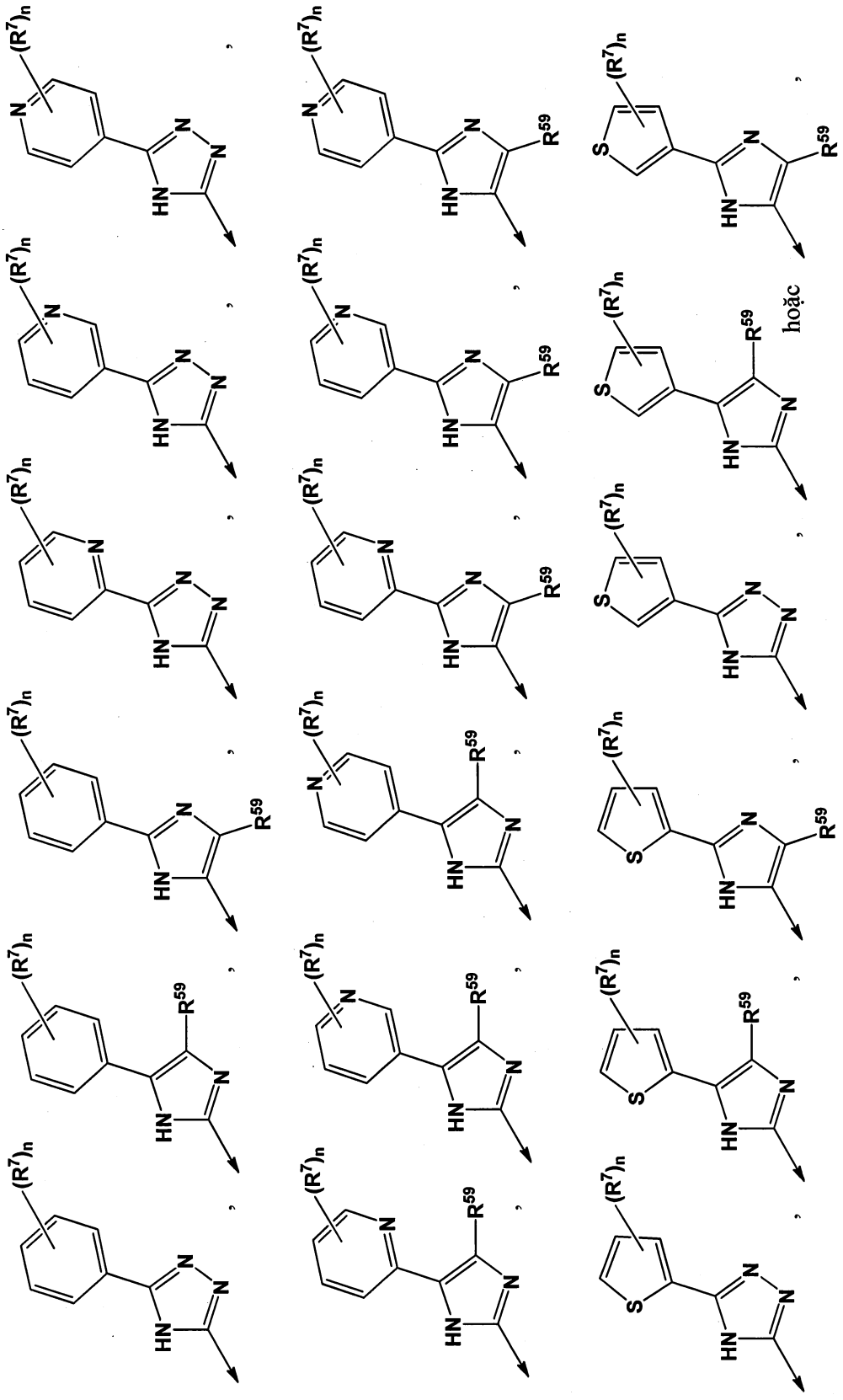
(6) Hợp chất theo mục (3), trong đó Cyc^{1-B} là imidazolyl, triazolyl, tetrazolyl, oxazolyl, pyridazinyl, indazolyl hoặc benzimidazolyl.

(7) Hợp chất theo mục (4), trong đó Cyc^{1-C} là imidazolyl, triazolyl, tetrazolyl, oxazolyl, pyridazinyl, indazolyl hoặc benzimidazolyl.

(8) Hợp chất theo mục (1) hoặc (2), trong đó:



là:



hoặc

11

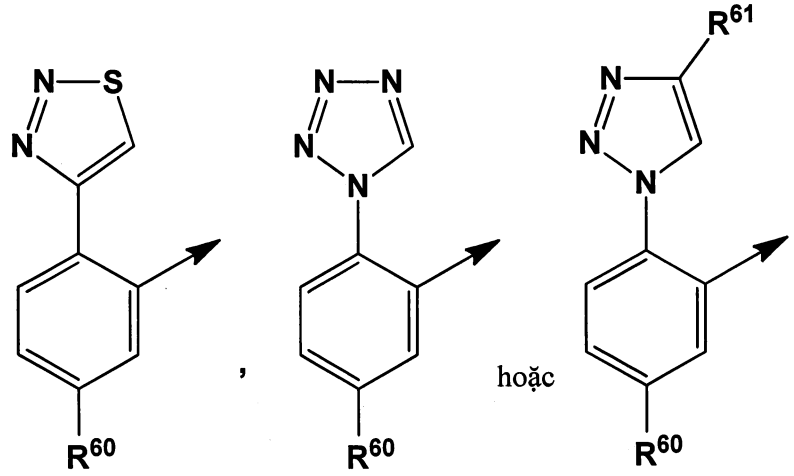
trong đó R^{59} là hydro, C1-4 alkyl hoặc halogen;

mũi tên chỉ vị trí liên kết; và

các ký hiệu còn lại khác có cùng nghĩa như được mô tả trên đây.

(9) Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ (1) đến (8), trong đó Cyc^2 là pyridyl hoặc phenyl.

(10) Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ (1) đến (9), trong đó -Cyc^2-$(R^6)_m$, $Cyc^2(-R^6)_{mb}Cyc^{10\text{-}B}$ hoặc $Cyc^2(-R^6)_{mc}Cyc^{10\text{-}C}$ là:



trong đó R^{60} là hydro, metyl hoặc halogen;

R^{61} là (1) hydro, (2) halogen, (3) nitro, (4) triflo metyl, (5) -COOH, (6) -COO-C1-4 alkyl, (7) xyano hoặc (8) -$CONH_2$; và mũi tên chỉ vị trí liên kết.

(11) Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ (1) đến (4), trong đó Cyc^2 là pyridyl hoặc phenyl.

(12) Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ (1) đến (11), trong đó R^7 là: (1) C1-8 alkyl, (2) halogen, (3) nitro, (4) triflo metyl, (5) xyano, (6) oxo, (7) -OR^{40}, (8) -$NR^{42}R^{43}$, (9) -$NHC(O)NR^{44}R^{45}$, (10) -NHC(O)-C1-4 alkylen-$NR^{46}R^{47}$, (11) -NHC(O)-C1-4 alkylen-COOH, (12) -NH-$S(O)_2$-C1-4 alkyl, (13) -$COOR^{48}$, (14) -$NHC(O)\text{-}R^{49}$, (15) -NHC(O)-C1-4 alkylen-OR^{50}, (16) -$NHC(O)O\text{-}R^{51}$, (17) -NHC(O)O-C1-4 alkylen -OR^{52}, (18) -$C(O)NH\text{-}R^{53}$, (19) -$OC(O)\text{-}R^{55}$, (20) -$C(O)\text{-}R^{56}$, (21) -$CH(OH)\text{-}R^{57}$, (22) -C1-4 alkylen -NH_2, (23) -C1-4 alkylen-OH, (24) -C1-4 alkylen-OC(O)-C1-4 alkyl, (25) -C1-4 alkylen-NHC(O)-C1-4 alkyl, (26) -C1-4 alkylen-NHC(O)O-C1-4 alkyl, (27) -C1-4 alkylen-$NHC(O)\text{-}CF_3$, (28) -C1-4 alkylen-NHC(O)NH-C1-4 alkyl, (29) -$CH{=}N\text{-}OR^{58}$ hoặc (30) -$T\text{-}COOR^{66}$.

(13) Hợp chất theo mục (1) hoặc (2), trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm bao gồm:

(1) metyl [4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-4-yl)phenyl]carbamat,

(2) metyl [4-(2-{7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-4-yl)phenyl]carbamat,

(3) 4-(2-{7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-4-yl)benzamit,

(4) 6-(2-{7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-4-yl)-3,4-dihydro-2(1H)-quinolinon,

(5) metyl [4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-5- metyl-1H-imidazol-4-yl)phenyl]carbamat,

(6) 6-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-3,4-dihydro-2(1H)-quinolinon,

(7) 4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)benzamit,

(8) 3-[5-(3-amino-1H-indazol-6-yl)-1H-imidazol-2-yl]-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon,

(9) (3S)-3-[5-(6-amino-3-pyridinyl)-4-clo-1H-imidazol-2-yl]-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon,

(10) (3S)-3-[5-(6-amino-2-clo-3-pyridinyl)-1H-imidazol-2-yl]-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon,

(11) (3S)-3-[5-(1-amino-6-isoquinolinyl)-1H-imidazol-2-yl]-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon,

(12) 4-(4-clo-2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)benzamit,

(13) etyl [4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat,

(14) metyl [4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-3- metylphenyl]carbamat,

(15) metyl [4-(2-{(6S)-2-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-yl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat,

(16) 2- metoxyetyl [4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat,

(17) 2- metoxyetyl [4-(2-{7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat,

(18) metyl [6-(4-clo-2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-3-pyridinyl]carbamat,

(19) (3S)-3-[5-(6-amino-2-flo-3-pyridinyl)-1H-imidazol-2-yl]-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon,

(20) (6S)-6-[5-(6-amino-2-clo-3-pyridinyl)-1H-imidazol-2-yl]-2-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-7,8-dihydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-4(6H)-on,

(21) 2- metoxyetyl [4-(2-{(6S)-2-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-yl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat,

(22) (3S)-3-[5-(6-amino-3-pyridinyl)-4-clo-1H-imidazol-2-yl]-7-[5-metyl-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon,

(23) 2- metoxyetyl [5-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-pyridinyl]carbamat,

(24) 2- metoxyetyl [4-(2-{(3S)-7-[5- metyl-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat,

(25) 2- metoxyetyl [5-(4-clo-2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-pyridinyl]carbamat,

(26) 2- metoxyetyl [6-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-3-pyridinyl]carbamat,

(27) 2- metoxyetyl [4-(4-clo-2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat,

(28) 2- metoxyetyl [4-(4- metyl-2-{(3S)-7-[5- metyl-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat,

(29) 2- metoxyetyl [6-(4-clo-2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-3-pyridinyl]carbamat,

(30) 2-etoxyetyl [4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat,

(31) 2- metoxyetyl [4-(2-{(6S)-2-[5- metyl-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-yl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat,

(32) 3- metoxypropyl [4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat,

(33) metyl [4-(2-{(6S)-2-[5- metyl-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-yl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat,

(34) 3-oxetanyl [4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat,

(35) 2- metoxyetyl [4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-4- metyl-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat,

(36) metyl [4-(4-clo-2-{(6S)-2-[5- metyl-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-yl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat,

(37) 2- metoxyetyl [4-(4-clo-2-{(6S)-2-[5- metyl-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-yl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat,

(38) (2S)-2- metoxypropyl [4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat,

(39) (6S)-6-[5-(6-amino-2-flo-3-pyridinyl)-1H-imidazol-2-yl]-2-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-7,8-dihydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-4(6H)-on,

(40) 2- metoxyetyl [4-(2-{(6S)-2-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-yl}-4- metyl-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat,

(41) 2-(2- metoxyetoxy)etyl [5-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-pyridinyl]carbamat,

(42) 2-(2- metoxyetoxy)etyl [5-(4-clo-2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-pyridinyl]carbamat,

(43) 2-(2- metoxyetoxy)etyl [5-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-4-flo-1H-imidazol-5-yl)-2-pyridinyl]carbamat,

(44) 2-(2-etoxyetoxy)etyl [5-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-pyridinyl]carbamat,

(45) 2-(2-etoxyetoxy)etyl [5-(4-clo-2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-pyridinyl]carbamat,

(46) 2-(2-etoxyetoxy)etyl [5-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-4-flo-1H-imidazol-5-yl)-2-pyridinyl]carbamat,

(47) 2- metoxyetyl [4-(4-clo-2-{(6S)-2-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-yl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat,

(48) 2- metoxyetyl [6-(4-clo-2-{(6S)-2-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-yl}-1H-imidazol-5-yl)-3-pyridinyl]carbamat,

(49) 2-etoxyetyl [4-(2-{(3S)-7-[5- metyl-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat,

(50) 2-etoxyetyl [4-(2-{(6S)-2-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-yl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat,

(51) 2-etoxyetyl [4-(2-{(6S)-2-[5- metyl-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-yl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat,

(52) tetrahydro-2-furanyl metyl [4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat,

(53) metyl [4-(5-{(6S)-2-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-yl}-1H-imidazol-2-yl)phenyl]carbamat,

(54) 3-hydroxy-3- metylbutyl [4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat,

(55) 2-(2-etoxyetoxy)etyl [4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat,

(56) 2-(2- metoxyetoxy)etyl [4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat,

(57) 2-floetyl [4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat,

(58) 2-hydroxyetyl [4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat,

(59) 2-hydroxy-2- metylpropyl [4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat,

(60) (3S)-3-(4-clo-5-{6-[(1,3-oxazol-2-yl metyl)amino]-3-pyridinyl}-1H-imidazol-2-yl)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon,

(61) 2- metoxyetyl [4-(5-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-4H-1,2,4-triazol-3-yl)phenyl]carbamat,

(62) (3S)-3-[5-(6-amino-3-pyridinyl)-4-flo-1H-imidazol-2-yl]-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon,

(63) N-[4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]axetamit,

(64) metyl [4-(5-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-4-flo-1H-imidazol-2-yl)phenyl]carbamat,

(65) 4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-N-(2- metoxyetoxy)benzamit,

(66) N-[4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-4-flo-1H-imidazol-5-yl)phenyl]axetamit,

(67) 2- metoxyetyl [6-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-4-flo-1H-imidazol-5-yl)-3-pyridinyl]carbamat,

(68) N-[4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]formamit,

(69) 2- metoxyetyl [6-(2-{(6S)-2-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-yl}-4-flo-1H-imidazol-5-yl)-3-pyridinyl]carbamat,

(70) (1E)-N-[4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]-N'-hydroxyetanimidamit,

(71) (6S)-6-[5-(6-amino-3-pyridinyl)-4-flo-1H-imidazol-2-yl]-2-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-7,8-dihydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-4(6H)-on,

(72) N-[4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]-2-floaxetamit,

(73) (3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-3-[5-(4-hydroxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon,

(74) etyl 5-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-thiophencarboxylat,

(75) axit 5-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-thiophencarboxylic,

(76) etyl 5-(4-clo-2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-thiophencarboxylat,

(77) axit 5-(4-clo-2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-thiophencarboxylic,

(78) 5-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-thiophencarboxamit,

(79) 5-(4-clo-2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-thiophencarboxamit,

(80) 2- metoxyetyl [4-(5-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-2-yl)phenyl]carbamat,

(81) 2-(2- metoxyetoxy)etyl [4-(5-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-2-yl)phenyl]carbamat,

(82) 2-(2- metoxyetoxy)etyl [4-(5-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-4-flo-1H-imidazol-2-yl)phenyl]carbamat,

(83) 2- metoxyetyl [4-(5-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-4-flo-1H-imidazol-2-yl)phenyl]carbamat,

(84) axit 4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-thiophencarboxylic,

(85) axit 4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-pyridincarboxylic,

(86) axit 5-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-4-flo-1H-imidazol-5-yl)-2-thiophencarboxylic,

(87) axit 5-(2-{(3S)-8-clo-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-thiophencarboxylic,

(88) axit 4-(2-{(3S)-8-clo-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-thiophencarboxylic,

(89) axit 4-(2-{(6S)-2-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-yl}-1H-imidazol-5-yl)-2-thiophencarboxylic,

(90) axit 4-(2-{(3S)-8-clo-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-pyridincarboxylic,

(91) 2-(2- metoxyetoxy)etyl [5-(5-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-4-flo-1H-imidazol-2-yl)-2-pyridinyl]carbamat,

(92) 2-(4- morpholinyl)etyl 5-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-thiophencarboxylat,

(93) 2-(4- morpholinyl)etyl 5-(4-clo-2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-thiophencarboxylat,

(94) 2- metoxyetyl [5-(5-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-4-flo-1H-imidazol-2-yl)-2-pyridinyl]carbamat,

(95) (3S)-3-[2-(6-amino-3-pyridinyl)-4-flo-1H-imidazol-5-yl]-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon,

(96) axit 4-(2-{(3S)-8-bromo-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-thiophencarboxylic,

(97) etyl 4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-thiophencarboxylat,

(98) 2-(4- morpholinyl)etyl 4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-thiophencarboxylat,

(99) axit 4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-4-flo-1H-imidazol-5-yl)-2-thiophencarboxylic,

(100) isobutyl 4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-thiophencarboxylat,

(101) 2-(di metylamino)-2-oxoetyl 4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-thiophencarboxylat,

(102) (5- metyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl) metyl 4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-thiophencarboxylat,

(103) [(2,2-dimetylpropanoyl)oxy] metyl 4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-thiophencarboxylat,

(104) metyl 4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-thiophencarboxylat,

(105) 3- metylbutyl 4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-thiophencarboxylat,

(106) isopropyl 4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-thiophencarboxylat,

(107) 2,3-dihydro-1H-inden-5-yl 4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-thiophencarboxylat,

(108) phenyl 4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-thiophencarboxylat,

(109) 2-(di metylamino)-2-oxoetyl 4-(2-{(6S)-2-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-yl}-1H-imidazol-5-yl)-2-thiophencarboxylat,

(110) metyl 4-(2-{(6S)-2-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-yl}-1H-imidazol-5-yl)-2-thiophencarboxylat,

(111) 2-(dietylamino)-2-oxoetyl 4-(2-{(6S)-2-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-yl}-1H-imidazol-5-yl)-2-thiophencarboxylat,

(112) 1-{[(xyclohexyloxy)cacbonyl]oxy}etyl 4-(2-{(6S)-2-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-yl}-1H-imidazol-5-yl)-2-thiophencarboxylat,

(113) xyclohexyl 2-{(6S)-2-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-yl}-5-{5-[(1-{[(xyclohexyloxy)cacbonyl]oxy}etoxy)cacbonyl]-3-thienyl}-1H-imidazol-1-carboxylat,

(114) axit 4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-3-flo-2-thiophencarboxylic,

(115) axit 4-(5-{7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-4-flo-1H-imidazol-2-yl)-2-thiophencarboxylic,

(116) axit 4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-3-flo-2-pyridincarboxylic,

(117) [(2,2-dimetylpropanoyl)oxy] metyl 4-(2-{(6S)-2-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-yl}-1H-imidazol-5-yl)-2-thiophencarboxylat,

(118) [(2,2-dimetylpropanoyl)oxy] metyl 4-(2-{(6S)-2-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-yl}-1-{[(2,2-dimetylpropanoyl)oxy] metyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-thiophencarboxylat,

(119) 2,3-dihydro-1H-inden-5-yl 4-(2-{(6S)-2-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-yl}-1H-imidazol-5-yl)-2-thiophencarboxylat,

(120) etyl 4-(2-{(6S)-2-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-yl}-1H-imidazol-5-yl)-2-thiophencarboxylat,

(121) 2-oxo-2-(1-pyrolidinyl)etyl 4-(2-{(6S)-2-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-yl}-1H-imidazol-5-yl)-2-thiophencarboxylat,

(122) 2-oxo-2-(1-piperidinyl)etyl 4-(2-{(6S)-2-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-yl}-1H-imidazol-5-yl)-2-thiophencarboxylat,

(123) 2-(4- morpholinyl)-2-oxoetyl 4-(2-{(6S)-2-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-yl}-1H-imidazol-5-yl)-2-thiophencarboxylat,

(124) isobutyl 4-(2-{(6S)-2-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-yl}-1H-imidazol-5-yl)-2-thiophencarboxylat,

(125) isopropyl 4-(2-{(6S)-2-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-yl}-1H-imidazol-5-yl)-2-thiophencarboxylat,

(126) (5- metyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl) metyl 4-(2-{(6S)-2-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-yl}-1H-imidazol-5-yl)-2-thiophencarboxylat, và

(127) 2-(4- morpholinyl)etyl 4-(2-{(6S)-2-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-yl}-1H-imidazol-5-yl)-2-thiophencarboxylat.

(14) Dược phẩm chứa hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ (1) đến (13), muối của nó, N-oxit của nó, solvat của nó, hoặc tiền dược chất của nó.

(15) Dược phẩm theo mục (14), trong đó dược phẩm này ức chế yếu tố Xia hoặc chất ức chế kép yếu tố XIa và kallikrein huyết tương.

(16) Dược phẩm theo mục (15), trong đó dược phẩm này dùng để điều trị hoặc phòng bệnh nghẽn mạch huyết khối.

(17) Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ (1) đến (13), muối của nó, N-oxit của nó, solvat của nó, hoặc tiền dược chất của nó, được dùng để điều trị bệnh ở cơ thể người và động vật bằng liệu pháp.

(18) Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ (1) đến (13), muối của nó, N-oxit của nó, solvat của nó, hoặc tiền dược chất của nó, được dùng để điều trị hoặc phòng bệnh nghẽn mạch huyết khối.

(19) Hợp chất để sử dụng theo mục (18), trong đó bệnh nghẽn mạch huyết khối được chọn từ nhóm bao gồm rối loạn huyết khối tắc động mạch chính, rối loạn huyết khối tắc hệ tim mạch chính, rối loạn nghẽn mạch huyết khối máu não

chính, rối loạn nghẽn mạch huyết khối máu não tĩnh mạch và rối loạn nghẽn mạch huyết khối trong khoang tim hoặc trong hệ tuần hoàn ngoại vi.

(20) Hợp chất để sử dụng theo (19), trong đó bệnh nghẽn mạch huyết khối được chọn từ bệnh đau thắt ngực không ổn định, hội chứng động mạch vành cấp tính, chứng rung tâm nhĩ, chứng nhồi máu cơ tim, chứng đột tử do thiếu máu cục bộ, chứng thiếu máu cục bộ thoáng qua, chứng đột quỵ, chứng vữa xơ động mạch, bệnh động mạch tác nghẽn ngoại vi, tĩnh mạch chứng huyết khối, chứng huyết khối tĩnh mạch sâu, viêm tim mạch huyết khối, chứng nghẽn mạch, chứng huyết khối động mạch vành, chứng huyết khối động mạch não, chứng nghẽn mạch não, chứng nghẽn mạch thận, chứng nghẽn mạch phổi, và chứng huyết khối gây ra từ thiết bị y tế cấy ghép, hoặc quá trình trong khi máu tiếp xúc với bề mặt nhân tạo gây ra chứng huyết khối.

Sáng chế còn mô tả:

(21) Phương pháp trị bệnh cho bệnh nhân bị hoặc dễ bị mắc bệnh nghẽn mạch huyết khối, mà bao gồm bước dùng lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị của hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ (1) đến (13), muối của nó, N-oxit của nó, solvat của nó, hoặc tiền dược chất của nó để điều trị bệnh cho bệnh nhân này.

(22) Sử dụng hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ (1) đến (13), muối của nó, N-oxit của nó, solvat của nó, hoặc tiền dược chất của nó, để bào chế dược phẩm sử dụng để điều trị hoặc phòng bệnh nghẽn mạch huyết khối.

(23) Phương pháp điều trị bệnh cho bệnh nhân bị hoặc dễ bị mắc bệnh nghẽn mạch huyết khối, mà bao gồm bước dùng lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị của hợp chất theo mục (1), muối của nó, N-oxit của nó, solvat của nó, hoặc tiền dược chất của nó để điều trị bệnh cho bệnh nhân này.

(24) Phương pháp theo mục (23), trong đó bệnh nghẽn mạch huyết khối được chọn từ nhóm bao gồm rối loạn huyết khối tắc động mạch chính, rối loạn huyết khối tắc hệ tim mạch chính, rối loạn nghẽn mạch huyết khối máu não chính, rối loạn nghẽn mạch huyết khối máu não tĩnh mạch và rối loạn nghẽn mạch huyết khối trong khoang tim hoặc trong hệ tuần hoàn ngoại vi.

(25) Phương pháp theo mục (24), trong đó bệnh nghẽn mạch huyết khối được chọn từ bệnh đau thắt ngực không ổn định, hội chứng động mạch vành cấp tính,

chứng rung tâm nhĩ, chứng nhồi máu cơ tim, chứng đột tử do thiếu máu cục bộ, chứng thiếu máu cục bộ thoáng qua, chứng đột quỵ, chứng vữa xơ động mạch, bệnh động mạch tác nghẽn ngoại vi, tĩnh mạch chứng huyết khối, chứng huyết khối tĩnh mạch sâu, viêm tim mạch huyết khối, chứng nghẽn mạch, chứng huyết khối động mạch vành, chứng huyết khối động mạch não, chứng nghẽn mạch não, chứng nghẽn mạch thận, chứng nghẽn mạch phổi, và chứng huyết khối gây ra từ thiết bị y tế cấy ghép, hoặc quá trình trong khi máu tiếp xúc với bề mặt nhân tạo gây ra chứng huyết khối.

Mô tả chi tiết sáng chế

Các định nghĩa

Như được sử dụng trong bản mô tả này, gốc hoặc nhóm C1-8 alkyl là nhóm alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh hoặc gốc chứa từ 1 đến 8 nguyên từ cacbon. Gốc hoặc nhóm C1-8 alkyl thường là gốc hoặc nhóm C1-4 alkyl. Gốc hoặc nhóm C1-4 alkyl là nhóm alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh hoặc gốc chứa từ 1 đến 4 nguyên từ cacbon. Ví dụ, nhóm hoặc gốc C1-8 alkyl bao gồm metyl, etyl, n-propyl, i-propyl, n-butyl, i-butyl, t-butyl, 3- metyl-butyl, pentyl, hexyl, heptyl, octyl, và chất đồng phân của nó. Ví dụ, nhóm và gốc C1-4 alkyl bao gồm metyl, etyl, n-propyl, i-propyl, n-butyl, i-butyl và t-butyl. Để tránh sự nghi ngờ, nếu 2 gốc alkyl là có mặt trong nhóm, các gốc alkyl này có thể giống nhau hoặc khác nhau.

Trong bản mô tả này, C2-8 alkenyl bao gồm, ví dụ, etenyl, propenyl, butenyl, pentenyl, hexenyl, heptenyl, octenyl và chất đồng phân của nó.

Trong bản mô tả này, C2-8 alkynyl bao gồm, ví dụ, etynyl, propynyl, butynyl, pentynyl, hexynyl, heptynyl, octynyl và chất đồng phân của nó.

Trong bản mô tả này, C1-4 alkylen bao gồm, ví dụ, metylen, etylen, propylen, butylen, và hợp chất tương tự.

Trong bản mô tả này, C1-8 alkylen bao gồm, ví dụ, metylen, etylen, propylen, isopropylen, butylen, isobutylen, penta metylen, hexa metylen, hepta metylen và octa metylen và chất đồng phân của nó.

Trong bản mô tả này, C2-4 alkenylen bao gồm, ví dụ, vinylen, propenylen, butenylen và chất đồng phân của nó.

Trong bản mô tả này, nguyên tử halogen bao gồm, ví dụ, florin, clo, brom và iodin, và tốt hơn nếu là florin, clo hoặc brom.

Trong bản mô tả này, C3-C10 xycloalkyl bao gồm, ví dụ,vòng xyclopropan, xyclobutan, xyclopentan, xyclohexan, xycloheptan, xyclooctan, xyclononan, xyclodexan, xyclobuten, xyclopenten, xyclohexen, xyclohepten, xycloocten, xyclobutadien, xyclopentadien, xyclohexadien, xycloheptadien, xyclooctadien, pentalen, perhydropentalen, perhydroazulen, inden, perhydroinden, indan, dihydronaphtalen, teterahydronaphtalen, perhydronaphtalen và vòng tương tự.

Cyc[1] là C3-C8 xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 5 đến 10 cạnh, C5-C10 aryl hoặc heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh.

"C3-C8 xycloalkyl" được dùng để chỉ hydrocacbon vòng C3-C8. Ví dụ, vòng C3-C8 xycloalkyl bao gồm xyclopropan, xyclobutan, xyclopentan, xyclohexan, xycloheptan, xyclooctan, xyclobuten, xyclopenten, xyclohexen, xyclohepten, xycloocten, xyclobutadien, xyclopentadien, xyclohexadien, xycloheptadien, xyclooctadien và các vòng tương tự.

"Heteroxycloalkyl có từ 5 đến 10 cạnh" được dùng để chỉ " dị vòng không thơm một hoặc hai vòng có từ 5 đến 10 cạnh có từ 1 đến 4 nguyên tử nitơ, 1 hoặc 2 nguyên tử oxy và/hoặc 1 hoặc 2 nguyên tử lưu huỳnh làm nguyên tử khác loại". Ví dụ, heteroxycloalkyl có từ 5 đến 10 cạnh bao gồm vòng pyrazolidin, dihydropyridin, tetrahydropyridin, piperidin, dihydropyrazin, tetrahydropyrazin, piperazin, dihydropyrimidin, tetrahydropyrimidin, perhydropyrimidin, dihydropyridazin, tetrahydropyridazin, perhydropyridazin, dihydroazepin, tetrahydroazepin, perhydroazepin, dihydrodiazepin, tetrahydrodiazepin, perhydrodiazepin, dihydrofuran, tetrahydrofuran, dihydropyran, tetrahydropyran, dihydroxepin, tetrahydroxepin, perhydroxepin, dihydrothiophen, tetrahydrothiophen, dihydrothiopyran, tetrahydrothiopyran, dihydrothiepin, tetrahydrothiepin, perhydrothiepin, dihydroxazol, tetrahydroxazol (oxazolidin), dihydroisoxazol, tetrahydroisoxazol (isoxazolidin), dihydrothiazol,

tetrahydrothiazol (thiazolidin), dihydroisothiazol, tetrahydroisothiazol (isothiazolidin), dihydrofurazan, tetrahydrofurazan, dihydroxadiazol, tetrahydroxadiazol (oxadiazolidin), dihydroxazin, tetrahydroxazin, dihydroxadiazin, tetrahydroxadiazin, dihydroxazepin, tetrahydroxazepin, perhydroxazepin, dihydroxadiazepin, tetrahydroxadiazepin, perhydroxadiazepin, dihydrothiadiazol, tetrahydrothiadiazol (thiadiazolidin), dihydrothiazin, tetrahydrothiazin, dihydrothiadiazin, tetrahydrothiadiazin, dihydrothiazepin, tetrahydrothiazepin, perhydrothiazepin, dihydrothiadiazepin, tetrahydrothiadiazepin, perhydrothiadiazepin, morpholin, thio morpholin, oxathian, indolin, isoindolin, dihydrobenzofuran, perhydrobenzofuran, dihydroisobenzofuran, perhydroisobenzofuran, dihydrobenzothiophen, perhydrobenzothiophen, dihydroisobenzothiophen, perhydroisobenzothiophen, dihydroindazol, perhydroindazol, dihydroquinolin, tetrahydroquinolin, perhydroquinolin, dihydroisoquinolin, tetrahydroisoquinolin, perhydroisoquinolin, dihydrophthalazin, tetrahydrophthalazin, perhydrophthalazin, dihydronaphtyridin, tetrahydronaphtyridin, perhydronaphtyridin, dihydroquinoxalin, tetrahydroquinoxalin, perhydroquinoxalin, dihydroquinazolin, tetrahydroquinazolin, perhydroquinazolin, dihydroxinnolin, tetrahydroxinnolin, perhydroxinnolin, benzoxathian, dihydrobenzoxazin, dihydrobenzothiazin, pyrazino morpholin, dihydrobenzoxazol, perhydrobenzoxazol, dihydrobenzothiazol, perhydrobenzothiazol, dihydrobenzimidazol, perhydrobenzimidazol, dioxolan, 1,3-dioxol, dioxan, dithiolan, dithian, dioxaindan, benzodioxan, chroman, benzodithiolan, benzodithian, 6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyrazin, 5H-xyclopenta[b]pyrazin, 2,4-dihydro-1H-benzo[d][1,3]oxazin và các hợp chất tương tự.

"C5-C10 aryl" được dùng để chỉ "vòng cacbon thơm một hoặc hai vòng C5-10". Ví dụ, C5-C10 aryl bao gồm vòng benzen, azulen, naphtalen và các vòng tương tự. Do đó, C5-C10 aryl có thể là, ví dụ, vòng phenyl và các vòng tương tự.

"Heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh" được dùng để chỉ "vòng dị vòng thơm một hoặc hai vòng có từ 5 đến 10 cạnh có từ 1 đến 4 nguyên tử nitơ, 1 hoặc 2 nguyên tử oxy và/hoặc 1 hoặc 2 nguyên tử lưu huỳnh làm nguyên tử khác loại". Ví dụ, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh bao gồm vòng pyrol, imidazol, triazol, tetrazol, pyrazol, pyridin, pyrazin, pyrimidin, pyridazin, furan, thiophen, oxazol, isoxazol, thiazol, isothiazol, furazan, oxadiazol, thiadiazol, indol, isoindol, benzofuran, isobenzofuran, benzothiophen, isobenzothiophen, indazol, quinolin, isoquinolin, purin, phthalazin, pteridin, naphtyridin, quinoxalin, quinazolin, xinnolin, benzoxazol, benzothiazol, benzimidazol, benzofurazan, benzothiadiazol, benzotriazol, isoxazolo[4,5-d]pyridazin và các vòng tương tự.

Theo một số phương án, Cyc^1 còn là Cyc^{1-B} hoặc Cyc^{1-C}. Cyc^{1-B} và Cyc^{1-C} độc lập là heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh. "Heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh" là Cyc^{1-B} hoặc Cyc^{1-C} có thể được chọn từ bất kỳ trong số các ví dụ được đề cập nêu trên đối với "heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh".

Cyc^2 là C3-C8 xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 5 đến 10 cạnh, C5-C10 aryl hoặc heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh.

"C3-C8 xycloalkyl" là Cyc^2 có thể được chọn từ bất kỳ trong số các ví dụ được đề cập nêu trên đối với "C3-C8 xycloalkyl".

"Heteroxycloalkyl có từ 5 đến 10 cạnh" là Cyc^2 có thể được chọn từ bất kỳ trong số các ví dụ được đề cập nêu trên đối với "heteroxycloalkyl có từ 5 đến 10 cạnh".

"C5-C10 aryl" là Cyc^2 có thể được chọn từ bất kỳ trong số các ví dụ được đề cập nêu trên đối với "C5-C10 aryl".

"Heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh" được dùng để chỉ "vòng dị vòng thơm một vòng có 5 đến 6 cạnh có từ 1 đến 4 nguyên tử nitơ, 1 hoặc 2 nguyên tử oxy và/hoặc 1 hoặc 2 nguyên tử lưu huỳnh làm nguyên tử khác loại". Ví dụ, heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh bao gồm vòng pyrol, imidazol, triazol, tetrazol, pyrazol, pyridin, pyrazin, pyrimidin, pyridazin, furan, thiophen, oxazol, isoxazol, thiazol, isothiazol, furazan, oxadiazol, thiadiazol và và một số vòng khác.

Cyc^3 là C3-C8 xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 5 đến 10 cạnh, C5-C10 aryl hoặc heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh.

"C3-C8 xycloalkyl" là Cyc^3 có thể được chọn từ bất kỳ trong số các ví dụ được đề cập nêu trên đối với "C3-C8 xycloalkyl".

"Heteroxycloalkyl có từ 5 đến 10 cạnh" là Cyc^3 có thể được chọn từ bất kỳ trong số các ví dụ được đề cập nêu trên đối với "heteroxycloalkyl có từ 5 đến 10 cạnh".

"C5-C10 aryl" là Cyc^3 có thể được chọn từ bất kỳ trong số các ví dụ được đề cập nêu trên đối với "C5-C10 aryl".

"Heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh" là Cyc^3 có thể được chọn từ bất kỳ trong số các ví dụ được đề cập nêu trên đối với "heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh".

Theo một số phương án, Cyc^3 còn là Cyc^{3-B} hoặc Cyc^{3-C}. Cyc^{3-B} là C5-C10 aryl hoặc heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh. "C5-C10 aryl" là Cyc^{3-B} có thể được chọn từ bất kỳ trong số các ví dụ được đề cập nêu trên đối với "C5-C10 aryl". " heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh" là Cyc^{3-B} có thể được chọn từ bất kỳ trong số các ví dụ được đề cập nêu trên đối với "heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh".

Cyc^{3-C} là C5-C10 aryl hoặc heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh. "C5-C10 aryl" là Cyc^{3-C} có thể được chọn từ bất kỳ trong số các ví dụ được đề cập nêu trên đối với "C5-C10 aryl". "Heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh" là Cyc^{3-C} có thể được chọn từ bất kỳ trong số các ví dụ được đề cập nêu trên đối với "heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh".

Mỗi Cyc^4, Cyc^6, Cyc^7 và Cyc^9 độc lập là C3-C8 xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 5 đến 10 cạnh, C5-C10 aryl hoặc heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh.

"C3-C8 xycloalkyl" là Cyc^4, Cyc^6, Cyc^7 hoặc Cyc^9 có thể được chọn từ bất kỳ trong số các ví dụ được đề cập nêu trên đối với "C3-C8 xycloalkyl".

"Heteroxycloalkyl có từ 5 đến 10 cạnh" là Cyc^4, Cyc^6, Cyc^7 hoặc Cyc^9 có thể được chọn từ bất kỳ trong số các ví dụ được đề cập nêu trên đối với "heteroxycloalkyl có từ 5 đến 10 cạnh".

"C5-C10 aryl" là Cyc^4, Cyc^6, Cyc^7 hoặc Cyc^9 có thể được chọn từ bất kỳ trong số các ví dụ được đề cập nêu trên đối với "C5-C10 aryl".

"Heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh" là Cyc^4, Cyc^6, Cyc^7 hoặc Cyc^9 có thể được chọn từ bất kỳ trong số các ví dụ được đề cập nêu trên đối với "heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh".

Cyc^5 là C3-C8 xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 5 đến 10 cạnh, C5-C10 aryl hoặc heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, bất kỳ trong số các hợp chất này có thể tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm được chọn từ C1-8 alkyl, C2-8 alkenyl, C2-8 alkynyl, halogen, nitro, triflo metyl, xyano, oxo, amidino và $-OR^{18}$.

Cyc^8 là C3-C8 xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 5 đến 10 cạnh, C5-C10 aryl hoặc heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, bất kỳ trong số các hợp chất này có thể tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm được chọn từ C1-8 alkyl, C2-8 alkenyl, C2-8 alkynyl, halogen, nitro, triflo metyl, xyano, oxo, amidino và $-OR^{24}$.

"C3-C8 xycloalkyl" tùy ý được thế là Cyc^5 hoặc Cyc^8 có thể được chọn từ bất kỳ trong số các ví dụ được đề cập nêu trên đối với "C3-C8 xycloalkyl".

"Heteroxycloalkyl có từ 5 đến 10 cạnh" tùy ý được thế là Cyc^5 hoặc Cyc^8 có thể được chọn từ bất kỳ trong số các ví dụ được đề cập nêu trên đối với "heteroxycloalkyl có từ 5 đến 10 cạnh".

"C5-C10 aryl" tùy ý được thế là Cyc^5 hoặc Cyc^8 có thể được chọn từ bất kỳ trong số các ví dụ được đề cập nêu trên đối với "C5-C10 aryl".

"Heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh" tùy ý được thế là Cyc^5 hoặc Cyc^8 có thể được chọn từ bất kỳ trong số các ví dụ được đề cập nêu trên đối với "heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh".

Cyc^{10} là C3-C8 xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 5 đến 10 cạnh, C5-C10 aryl hoặc heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, bất kỳ trong số các hợp chất này có thể tùy ý được thế bằng từ 1 đến 5 nhóm được chọn từ C1-8 alkyl, C2-8 alkenyl, C2-8 alkynyl, halogen, nitro, triflo metyl, xyano, oxo, amidino, $-OR^{29}$, $-SR^{30}$, $-NR^{31}R^{32}$, $-NHC(O)NR^{33}R^{34}$, -NHC(O)-C1-4 alkylen -COOH, -NH-S(O)-C1-4 alkyl, $-NH-S(O)_2$-C1-4 alkyl, $-COOR^{35}$, $-NHC(O)-R^{36}$, $-NHC(O)O-R^{37}$, $-C(O)NH-R^{38}$ và $-OC(O)NH-R^{39}$.

"C3-C8 xycloalkyl" tùy ý được thế là Cyc^{10} có thể được chọn từ bất kỳ trong số các ví dụ được đề cập nêu trên đối với "C3-C8 xycloalkyl".

"Heteroxycloalkyl có từ 5 đến 10 cạnh" tùy ý được thế là Cyc^{10} có thể được chọn từ bất kỳ trong số các ví dụ được đề cập nêu trên đối với "heteroxycloalkyl có từ 5 đến 10 cạnh".

"C5-C10 aryl" tùy ý được thế là Cyc^{10} có thể được chọn từ bất kỳ trong số các ví dụ được đề cập nêu trên đối với "C5-C10 aryl".

"heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh" tùy ý được thế là Cyc^{10} có thể được chọn từ bất kỳ trong số các ví dụ được đề cập nêu trên đối với "heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh".

Theo một số phương án, Cyc^{10} còn là Cyc^{10-B} hoặc Cyc^{10-C}. Mỗi Cyc^{10-B} và Cyc^{10-C} độc lập là (1) heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh hoặc (2) heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh được thế bằng từ 1 đến 5 nhóm được chọn từ halogen, xyano, nitro, triflo metyl, -COOH, -COO-C1-4 alkyl và $-CONH_2$. "Heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh" tùy ý được thế là (1) hoặc (2) trong số Cyc^{10-B} và Cyc^{10-C} có thể được chọn từ bất kỳ trong số các ví dụ được đề cập nêu trên đối với "heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh".

Tốt hơn nếu, Cyc^1 là C5-C10 aryl hoặc heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, tốt hơn nữa là phenyl, imidazolyl, triazolyl, tetrazolyl, pyrolyl, pyrazolyl, furanyl, oxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, furazanyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, thienyl, pyridazinyl, indazolyl hoặc benzimidazolyl, tốt hơn nữa nếu heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh như imidazolyl, triazolyl, oxazolyl, pyridazinyl, indazolyl hoặc benzimidazolyl. Theo một phương án, Cyc^1 tốt hơn là imidazolyl hoặc triazolyl.

Tốt hơn nếu, Cyc^{1-B} hoặc Cyc^{1-C} là imidazolyl, triazolyl, tetrazolyl, oxazolyl, pyridazinyl, indazolyl hoặc benzimidazolyl, tốt hơn nữa nếu imidazolyl, triazolyl, oxazolyl, pyridazinyl, indazolyl hoặc benzimidazolyl.

Tốt hơn nếu, Cyc^2 là C5-C10 aryl, tốt hơn nếu là C5-C6 aryl, tốt hơn nữa là phenyl, hoặc heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh như pyridyl.

Tốt hơn nếu, Cyc^3 là (i) C5-C6 xycloalkyl, như xyclohexan, (ii) heteroxycloalkyl có từ 5 đến 10 cạnh như indolin, isoindolin, dihydroquinolin, dihydroquinazolin, dihydrobenzoxazin hoặc dihydrobenzoxazol, (iii) C5-C10 aryl, ví dụ C5-C7 aryl, như phenyl, hoặc (iv) heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, như pyrazol, pyridin, pyrazin, thiophen, oxazol, thiazol, indazol, quinolin,

isoquinolin, quinoxalin hoặc benzimidazol. cụ thể, heteroxycloalkyl có từ 5 đến 10 cạnh như indolin, isoindolin, dihydroquinolin, dihydroquinazolin, dihydrobenzoxazin hoặc dihydrobenzoxazol, hoặc heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh như quinolin hoặc quinoxalin có thể được thế bằng nhóm oxo tạo ra, ví dụ, indolon, isoindolon, dihydroquinolinon, dihydroquinazolinon, benzoxazinon, benzoxazolon, quinolion hoặc quinoxalinon. Trong một phương án, Cyc^3 tốt hơn là phenyl hoặc pyridinyl.

Tốt hơn nếu, Cyc^{3-B} hoặc Cyc^{3-C} là C5-C10 aryl, ví dụ C5-C7 aryl như phenyl, hoặc heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, như pyrazol, pyridin, pyrazin, thiophen, oxazol, thiazol, indazol, quinolin, isoquinolin, quinoxalin hoặc benzimidazol, tốt hơn nữa nếu pyrazol hoặc pyridin.

Tốt hơn nếu, mỗi Cyc^4, Cyc^6, Cyc^7 và Cyc^9 độc lập là C5-C10 aryl, ví dụ C5-C7 aryl như phenyl.

Tốt hơn nếu, mỗi Cyc^5 và Cyc^8 độc lập là C5-C10 aryl, ví dụ C5-C7 aryl như phenyl, hoặc heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh như pyridyl, bất kỳ trong số các hợp chất này có thể tùy ý được thế bằng các hợp chất nêu trên. Tốt hơn nếu, Cyc^5 và Cyc^8 không được thế.

Tốt hơn nếu, Cyc^{10} là heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, tốt hơn nếu imidazolyl, pyrazolyl, triazolyl, tetrazolyl, oxazolyl, pyridazinyl, indazolyl, benzimidazolyl, thiazolyl hoặc thiadiazolyl, tốt hơn nữa nếu thiadiazolyl, triazolyl hoặc tetrazolyl, bất kỳ trong số các hợp chất này có thể tùy ý được thế bằng các hợp chất nêu trên.

Tốt hơn nếu, mỗi Cyc^{10-B} hoặc Cyc^{10-C} độc lập là imidazolyl, triazolyl, tetrazolyl, oxazolyl, pyridazinyl, indazolyl, benzimidazolyl, thiazolyl hoặc thiadiazolyl, tốt hơn nữa nếu thiadiazolyl, triazolyl hoặc tetrazolyl, bất kỳ trong số các hợp chất này có thể tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm được chọn từ halogen, nitro, triflo metyl, -COOH, -COO-C1-4 alkyl, xyano và $-CONH_2$.

Tốt hơn nếu, R^1 là C1-8 alkyl hoặc halogen, tốt hơn nữa là C1-4 alkyl hoặc halogen (tốt hơn là clo); và

s là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 6,

trong đó s là số nguyên nằm trong khoảng từ 2 đến 6, mỗi R^1 có thể giống nhau hoặc khác nhau.

Tốt hơn nếu, s là số nguyên nằm trong khoảng từ 0, 1 hoặc 2.

Tốt hơn nếu, mỗi R^8, R^9, R^{10} và R^{11} độc lập là hydro hoặc C1-8 alkyl, tốt hơn nữa là C1-4 alkyl.

Tốt hơn nếu, R^{12} là C1-8 alkyl, tốt hơn nữa là C1-4 alkyl.

Tốt hơn nếu, R^2 là (1) hydro, (2) C1-8 alkyl, (3) Cyc^4 hoặc (4) C1-8 alkyl được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm được chọn từ Cyc^5 và $-OR^{15}$, trong đó Cyc^4 và Cyc^5 tốt hơn nếu như được nêu trên. Tốt hơn nữa nếu, R^2 là (1) hydro, (2) C1-4 alkyl, (3) Cyc^4 hoặc (4) C1-4 alkyl được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm được chọn từ Cyc^5 và $-OR^{15}$, trong đó Cyc^4 và Cyc^5 tốt hơn nếu như được nêu trên và R^{15} được chọn từ hydro và C1-4 alkyl.

Tốt hơn nếu, mỗi R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16} và R^{18} độc lập là hydro hoặc C1-8 alkyl, tốt hơn nữa là C1-4 alkyl.

Tốt hơn nếu, R^{17} là C1-8 alkyl, tốt hơn nữa là C1-4 alkyl.

Khi không cùng với R^4 tạo ra C2-8 alkylen, R^3 tốt hơn là (1) hydro, (2) C1-8 alkyl, (3) Cyc^7 hoặc (4) C1-8 alkyl được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm được chọn từ Cyc^8 và OR^{21}, trong đó Cyc^7 và Cyc^8 tốt hơn nếu như được nêu trên. Tốt hơn nữa nếu, R^3 là (1) hydro, (2) C1-4 alkyl, (3) Cyc^7 hoặc (4) C1-4 alkyl được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm được chọn từ Cyc^8 và OR^{21}, trong đó Cyc^7 và Cyc^8 tốt hơn nếu như được nêu trên và R^{21} được chọn từ hydro và C1-4 alkyl. Tốt nhất nếu, R^3 là hydro.

Tốt hơn nếu, mỗi R^{19}, R^{20}, R^{21}, R^{22}, và R^{24} độc lập là hydro hoặc C1-8 alkyl, tốt hơn nữa là C1-4 alkyl.

Tốt hơn nếu, R^{23} là C1-8 alkyl, tốt hơn nữa là C1-4 alkyl.

Tốt hơn nếu, mỗi R^4 và R^5 độc lập là hydro hoặc C1-4 alkyl, tốt hơn nữa nếu hydro, metyl hoặc etyl.

Theo phương án khác, tốt hơn nếu R^3 và R^4 cùng nhau tạo ra C2-8 alkylen, tốt hơn nếu C2-4 alkylen, tốt hơn nữa nếu etylen.

Tốt hơn nếu, R^6 là (1) Cyc^{10}, (2) metyl, (3) halogen (tốt hơn là clo), (4) amidino, hoặc (5) Cyc^{10} được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm được chọn từ halogen

(tốt hơn là clo), nitro, triflo metyl, xyano, -OR^{29}, -$COOR^{35}$, -$NHC(O)-R^{36}$ và -$C(O)NH-R^{38}$, trong đó Cyc^{10} tốt hơn là như được nêu trên. Tốt hơn nữa nếu, R^6 là (1) Cyc^{10}, (2) metyl, (3) halogen (tốt hơn là clo), hoặc (4) Cyc^{10} được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm được chọn từ halogen (tốt hơn là clo), nitro, triflo metyl, -COOH, -COO-C1-4 alkyl, xyano hoặc -$CONH_2$, trong đó Cyc^{10} tốt hơn là như được nêu trên; và

m là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 6,

trong đó m là số nguyên nằm trong khoảng từ 2 đến 6, mỗi R^6 có thể giống nhau hoặc khác nhau.

Tốt hơn nếu, mỗi R^{25}, R^{26}, R^{27}, R^{29}, R^{30}, R^{31}, R^{32}, R^{33}, R^{34}, R^{35}, R^{36}, R^{38} và R^{39} độc lập là hydro hoặc C1-8 alkyl, tốt hơn nữa là C1-4 alkyl.

Tốt hơn nếu, mỗi R^{28} và R^{37} độc lập là C1-8 alkyl, tốt hơn nữa là C1-4 alkyl.

Tốt hơn nếu, m là số nguyênnằm trong khoảng từ 0, 1 hoặc 2.

Tốt hơn nếu, R^7 là (1) C1-8 alkyl, (2) halogen, (3) nitro, (4) triflo metyl, (5) xyano, (6) oxo, (7) -OR^{40}, (8) -$NR^{42}R^{43}$, (9) -$NHC(O)NR^{44}R^{45}$, (10) -NHC(O)-C1-4 alkylen-$NR^{46}R^{47}$, (11) -NHC(O)-C1-4 alkylen-COOH, (12) -NH-$S(O)_2$-C1-4 alkyl, (13) -$COOR^{48}$, (14) -$NHC(O)-R^{49}$, (15) -NHC(O)-C1-4 alkylen-OR^{50}, (16) -$NHC(O)O-R^{51}$, (17) -NHC(O)O-C1-4 alkylen -OR^{52}, (18) -$C(O)NH-R^{53}$, (19) -$OC(O)-R^{55}$, (20) -$C(O)-R^{56}$, (21) -$CH(OH)-R^{57}$, (22) -C1-4 alkylen -NH_2, (23) -C1-4 alkylen-OH, (24) -C1-4 alkylen-OC(O)-C1-4 alkyl, (25) -C1-4 alkylen-NHC(O)-C1-4 alkyl, (26) -C1-4 alkylen-NHC(O)O-C1-4 alkyl, (27) -C1-4 alkylen-$NHC(O)-CF_3$, (28) -C1-4 alkylen-NHC(O)NH-C1-4 alkyl, (29) -$CH=N-OR^{58}$ hoặc (30) -T-$COOR^{66}$. Tốt hơn nữa nếu, R^7 là (1) metyl, (2) etyl, (3) florin, (4) clo, (5) brom, (6) nitro, (7) triflo metyl, (8) xyano, (9) oxo, (10) -OR^{40}, (11) -$NR^{42}R^{43}$, (12) -$NHC(O)NR^{44}R^{45}$, (13) -NHC(O)-C1-4 alkylen -$NR^{46}R^{47}$, (14) -NHC(O)-C1-4 alkylen -COOH, (15) -NH-$S(O)_2$-C1-4 alkyl, (16) -$COOR^{48}$, (17) -$NHC(O)-R^{49}$, (18) -NHC(O)-C1-4 alkylen -OR^{50}, (19) -$NHC(O)O-R^{51}$, (20) -NHC(O)O-C1-4 alkylen -OR^{52}, (21) -$C(O)NH-R^{53}$, (22) -$OC(O)-R^{55}$, (23) -$C(O)-R^{56}$, (24) -$CH(OH)-R^{57}$, (25) -C1-4 alkylen -NH_2, (26) -C1-4 alkylen -OH, (27) -C1-4 alkylen -OC(O)-C1-4 alkyl, (28) -C1-4 alkylen -

NHC(O)-C1-4 alkyl, (29) -C1-4 alkylen -NHC(O)O-C1-4 alkyl, (30) -C1-4 alkylen -NHC(O)-CF_3, (31) -C1-4 alkylen -NHC(O)NH-C1-4 alkyl, (32) -CH=N-OR^{58} hoặc (33) -T-$COOR^{66}$, trong đó R^{40}, R^{41}, R^{42}, R^{43}, R^{44}, R^{45}, R^{46}, R^{47}, R^{49}, R^{50}, R^{52}, R^{53}, R^{54}, R^{55}, R^{56}, R^{57} và R^{58} độc lập được chọn từ hydro, C1-4 alkyl và triflo metyl;

R^{51} là C1-8 alkyl, tốt hơn nữa là C1-4 alkyl;

mỗi R^{48} và R^{66} độc lập là (1) hydro, (2) C1-8 alkyl, (3) C1-8 alkyl được thế bằng từ 1 đến 5 nhóm được chọn từ -N(C1-4 alkyl)$_2$, oxo, C3-C8 xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 5 đến 10 cạnh, C5-C10 aryl và heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, (4) C3-C10 xycloalkyl, (5) heteroxycloalkyl có từ 5 đến 10 cạnh, (6) C5-C10 aryl, (7) heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, (8) -C1-4 alkylen-C3-C8 xycloalkyl được thế bằng từ 1 đến 5 nhóm được chọn từ C1-4 alkyl, oxo, OH và halogen, (9) -C1-4 alkylen-C5-C10 aryl được thế bằng từ 1 đến 5 nhóm được chọn từ C1-4 alkyl, OH và halogen, (10) -C1-4 alkylen-heteroxycloalkyl có từ 5 đến 10 cạnh được thế bằng từ 1 đến 5 nhóm được chọn từ C1-4 alkyl, oxo, OH và halogen, (11) -C1-4 alkylen-heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh được thế bằng từ 1 đến 5 nhóm được chọn từ C1-4 alkyl, OH và halogen hoặc (12) -C1-4 alkylen-O-C1-8 alkyl được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm được chọn từ OH, oxo, -O-C1-4 alkyl, halogen, C3-C8 xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 5 đến 10 cạnh, -O-C3-C8 xycloalkyl và -O-heteroxycloalkyl có từ 5 đến 10 cạnh;

T là C1-4 alkylen hoặc C2-4 alkenylen; và

n là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 6,

trong đó n là số nguyên nằm trong khoảng từ 2 đến 6, mỗi R^7 có thể giống nhau hoặc khác nhau.

Tốt hơn nữa nếu, R^7 là (1) -NH_2, (2) -NHC(O)O-C1-4 alkyl, (3) -NHC(O)O-C1-4 alkylen-O-C1-4 alkyl, (4) halogen, (5) -COOH, (6) -COO-C1-8 alkyl, (7) -COO-C1-8 alkyl được thế bằng từ 1 đến 5 nhóm được chọn từ -N(C1-4 alkyl)$_2$, oxo và heteroxycloalkyl có từ 5 đến 10 cạnh, (8) -COO-C5-C10 aryl, (9) -COO-C1-4 alkylen -heteroxycloalkyl có từ 5 đến 10 cạnh được thế bằng từ 1 đến 5 nhóm được chọn từ C1-4 alkyl, oxo, OH và halogen, (10) -COO-C1-4 alkylen-O-C1-8 alkyl được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm được chọn từ OH, oxo, -O-

C1-4 alkyl, halogen, C3-C8 xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 5 đến 10 cạnh, -O-C3-C8 xycloalkyl và -O-heteroxycloalkyl có từ 5 đến 10 cạnh, (11) -C1-4 alkylen-COOH, (12) -C1-4 alkylen-COO-C1-8 alkyl hoặc (13) -C1-4 alkylen-COO-C1-8 alkyl được thế bằng từ 1 đến 5 nhóm được chọn từ -N(C1-4 alkyl)$_2$, oxo và heteroxycloalkyl có từ 5 đến 10 cạnh;

n là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 3,

trong đó n là số nguyên nằm trong khoảng từ 2 đến 3, mỗi R^7 có thể giống nhau hoặc khác nhau.

Tốt hơn nếu, mỗi R^{40}, R^{41}, R^{42}, R^{43}, R^{44}, R^{45}, R^{46}, R^{47}, R^{49}, R^{50}, R^{52}, R^{53}, R^{54}, R^{55}, R^{56}, R^{57} và R^{58} độc lập là hydro, triflo metyl hoặc C1-8 alkyl, tốt hơn nữa nếu hydro hoặc C1-4 alkyl.

Tốt hơn nếu R^{51} là C1-8 alkyl, tốt hơn nữa là C1-4 alkyl.

Tốt hơn nếu, mỗi R^{48} và R^{66} độc lập là (1) hydro, (2) C1-8 alkyl, (3) C1-8 alkyl được thế bằng từ 1 đến 5 nhóm được chọn từ -N(C1-4 alkyl)$_2$, oxo, C3-C8 xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 5 đến 10 cạnh, C5-C10 aryl và heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, (4) C3-C10 xycloalkyl, (5) heteroxycloalkyl có từ 5 đến 10 cạnh, (6) C5-C10 aryl, (7) heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, (8) -C1-4 alkylen-C3-C8 xycloalkyl được thế bằng từ 1 đến 5 nhóm được chọn từ C1-4 alkyl, oxo, OH và halogen, (9) -C1-4 alkylen-C5-C10 aryl được thế bằng từ 1 đến 5 nhóm được chọn từ C1-4 alkyl, OH và halogen, (10) -C1-4 alkylen-heteroxycloalkyl có từ 5 đến 10 cạnh được thế bằng từ 1 đến 5 nhóm được chọn từ C1-4 alkyl, oxo, OH và halogen, (11) -C1-4 alkylen-heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh được thế bằng từ 1 đến 5 nhóm được chọn từ C1-4 alkyl, OH và halogen hoặc (12) -C1-4 alkylen-O-C1-8 alkyl được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm được chọn từ OH, oxo, -O-C1-4 alkyl, halogen, C3-C8 xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 5 đến 10 cạnh, -O-C3-C8 xycloalkyl và -O-heteroxycloalkyl có từ 5 đến 10 cạnh, tốt hơn nữa nếu (1) hydro, (2) C1-8 alkyl, (3) C1-8 alkyl được thế bằng từ 1 đến 5 nhóm được chọn từ -N(C1-4 alkyl)$_2$, oxo và morpholin, (4) phenyl, (5) indan, (6) C1-4 alkylen - 1,3-dioxol được thế bằng từ 1 đến 5 nhóm được chọn từ C1-4 alkyl, oxo, OH và halogen, hoặc (7) -C1-4 alkylen-O-C1-8 alkyl được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm được chọn từ oxo và -O-xyclohexan.

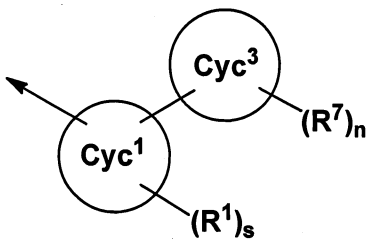
Tốt hơn nếu, T là C1-4 alkylen hoặc C2-4 alkenylen.

Tốt hơn nếu, n là số nguyên nằm trong khoảng từ 0, 1, 2 hoặc 3.

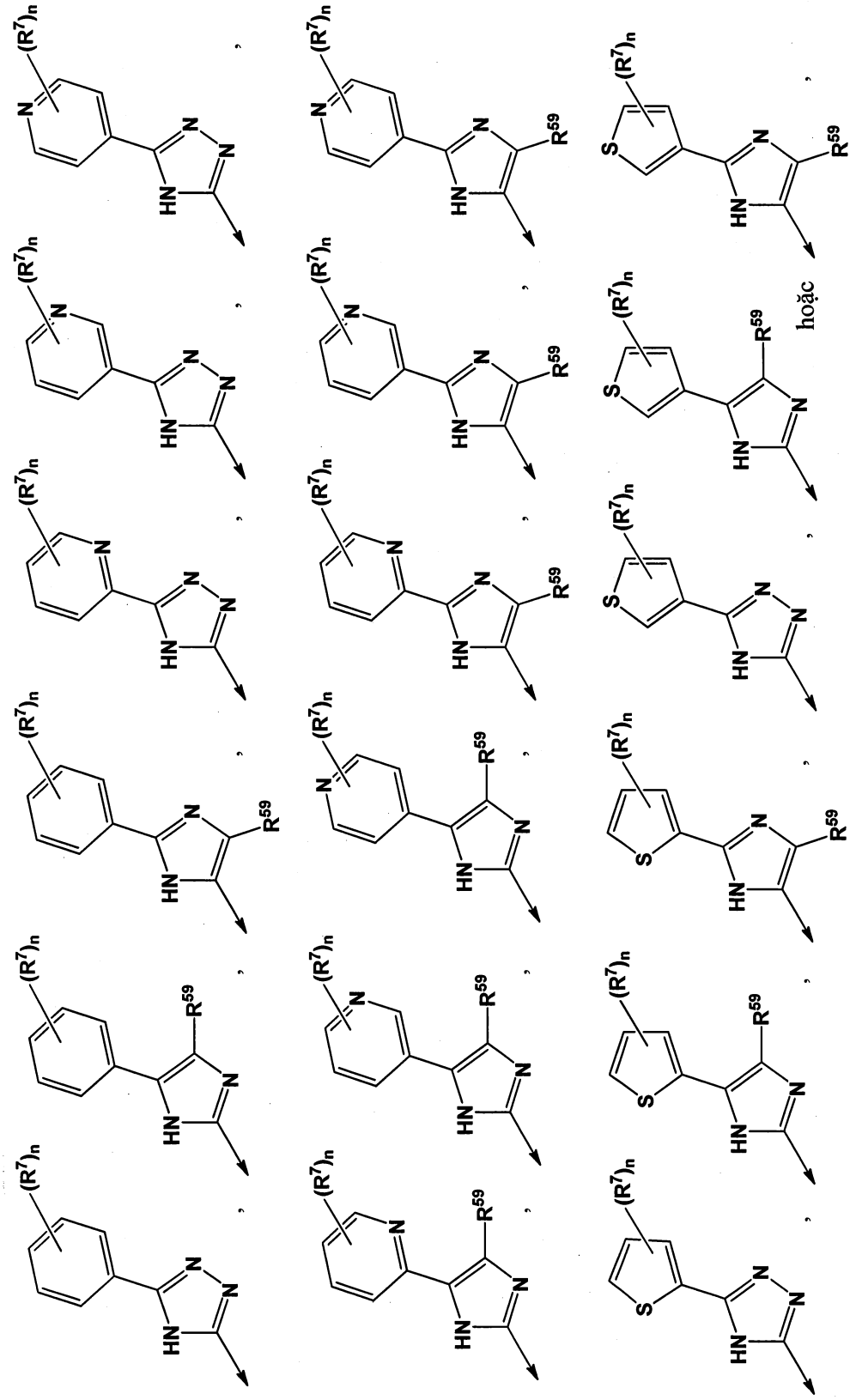
Tốt hơn nếu, R^{62} là hydro hoặc clo, tốt hơn nữa nếu hydro.

Theo phương án được ưu tiên, Cyc^3 là C5-C10 aryl hoặc heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, tốt hơn nữa là phenyl hoặc thiophen, n là 1 và R^7 là (1) $-NH_2$, (2) -NHC(O)O-C1-4 alkyl, (3) -NHC(O)O-C1-4 alkylen-O-C1-4 alkyl, (4) -COOH, (5) -COO-C1-8 alkyl, (6) -COO-C1-8 alkyl được thế bằng từ 1 đến 5 nhóm được chọn từ $-N(C1\text{-}4\ alkyl)_2$, oxo và heteroxycloalkyl có từ 5 đến 10 cạnh, (7) -COO-C5-C10 aryl, (8) -COO-C1-4 alkylen -heteroxycloalkyl có từ 5 đến 10 cạnh được thế bằng từ 1 đến 5 nhóm được chọn từ C1-4 alkyl, oxo, OH và halogen, (9) -COO- indan, (10) -COO-C1-4 alkylen - 1,3-dioxol được thế bằng từ 1 đến 5 nhóm được chọn từ C1-4 alkyl, oxo, OH và halogen, (11) -COO-C1-4 alkylen-O-C1-8 alkyl được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm được chọn từ oxo và -O-xyclohexan, (12) -C1-4 alkylen-COOH, (13) -C1-4 alkylen-COO-C1-8 alkyl hoặc (14) -C1-4 alkylen-COO-C1-8 alkyl được thế bằng từ 1 đến 5 nhóm được chọn từ $-N(C1\text{-}4\ alkyl)_2$, oxo và heteroxycloalkyl có từ 5 đến 10 cạnh, hoặc n là 2 và một R^7 là (1) $-NH_2$, (2) -NHC(O)O-C1-4 alkyl hoặc (3) -NHC(O)O-C1-4 alkylen -O-C1-4 alkyl và R^7 khác là halogen.

Theo phương án được ưu tiên,



là:



hoặc

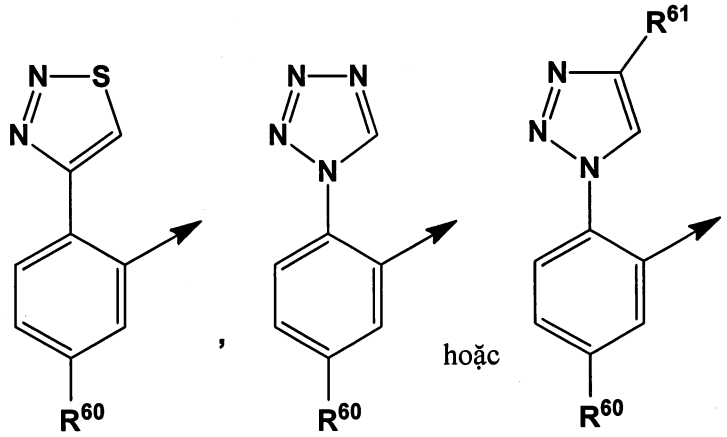
38

trong đó R^{59} là hydro, C1-4 alkyl hoặc halogen;

mũi tên chỉ vị trí liên kết; và

các ký hiệu còn lại khác có cùng nghĩa như được mô tả trên đây, tốt hơn nếu trong đó n là 1 và R^7 là (1) -NH_2, (2) -NHC(O)O-C1-4 alkyl, (3) -NHC(O)O-C1-4 alkylen -O-C1-4 alkyl, (4) -COOH, (5) -COO-C1-8 alkyl, (6) -COO-C1-8 alkyl được thế bằng từ 1 đến 5 nhóm được chọn từ -N(C1-4 alkyl)$_2$, oxo và heteroxycloalkyl có từ 5 đến 10 cạnh, (7) -COO-C5-C10 aryl, (8) -COO-C1-4 alkylen -heteroxycloalkyl có từ 5 đến 10 cạnh được thế bằng từ 1 đến 5 nhóm được chọn từ C1-4 alkyl, oxo, OH và halogen, (9) -COO- indan, (10) -COO-C1-4 alkylen - 1,3-dioxol được thế bằng từ 1 đến 5 nhóm được chọn từ C1-4 alkyl, oxo, OH và halogen, (11) -COO-C1-4 alkylen-O-C1-8 alkyl được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm được chọn từ oxo và -O-xyclohexan, (12) -C1-4 alkylen-COOH, (13) -C1-4 alkylen-COO-C1-8 alkyl hoặc (14) -C1-4 alkylen-COO-C1-8 alkyl được thế bằng từ 1 đến 5 nhóm được chọn từ -N(C1-4 alkyl)$_2$, oxo và heteroxycloalkyl có từ 5 đến 10 cạnh, hoặc n là 2 và một R^7 là (1) -NH_2, (2) -NHC(O)O-C1-4 alkyl hoặc (3) -NHC(O)O-C1-4 alkylen -O-C1-4 alkyl, (4) -COOH, (5) -COO-C1-8 alkyl, (6) -COO-C1-8 alkyl được thế bằng từ 1 đến 5 nhóm được chọn từ -N(C1-4 alkyl)$_2$, oxo và heteroxycloalkyl có từ 5 đến 10 cạnh, (7) -COO-C5-C10 aryl hoặc (8) -COO-C1-4 alkylen -heteroxycloalkyl có từ 5 đến 10 cạnh được thế bằng từ 1 đến 5 nhóm được chọn từ C1-4 alkyl, oxo, OH và halogen và R^7 khác là halogen.

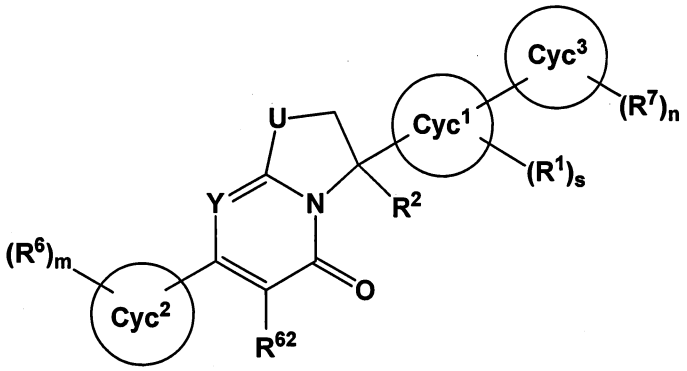
Theo phương án được ưu tiên, -Cyc^2-$(R^6)_M$ là:



trong đó R^{60} là hydro, metyl hoặc halogen;

R^{61} là (1) hydro, (2) halogen, (3) nitro, (4) triflo metyl, (5) -COOH, (6) -COO-C1-4 alkyl, (7) xyano hoặc (8) $-CONH_2$; và mũi tên chỉ vị trí liên kết.

Trong một phương án, hợp chất được ưu tiên theo sáng chế là hợp chất pyridinon hoặc pyrimidinon có công thức (I-A):



(I-A)

trong đó U là S hoặc CH_2; và

các ký hiệu còn lại khác có cùng nghĩa như được mô tả trên đây. Do đó, Cyc^1, Cyc^2, Cyc^3, R^1, s, R^2, R^5, R^6, M, R^7 và n trong công thức (I-A) được ưu tiên là phương án được ưu tiên tùy ý như được mô tả trên đây.

Hợp chất được ưu tiên có công thức (I-A) là các hợp chất trong đó:

Cyc^1 là C5-C10 aryl hoặc heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh;

Cyc^2 là C5-C10 aryl, tốt hơn là C5-C6 aryl;

Cyc^3 là xyclohexan, indolin, isoindolin, dihydroquinolin, dihydroquinazolin, dihydrobenzoxazin, dihydrobenzoxazol, phenyl, pyrazol, pyridin, pyrazin, thiophen, oxazol, thiazol, indazol, quinolin, isoquinolin, quinoxalin hoặc benzimidazol;

R^1 là C1-8 alkyl hoặc halogen;

s là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 hoặc 1;

R^2 là (1) hydro, (2) C1-8 alkyl, (3) Cyc^4 hoặc (4) C1-8 alkyl được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm được chọn từ Cyc^5 và $-OR^{15}$;

Cyc^4 là C5-C10 aryl;

Cyc^5 là C5-C10 aryl, ví dụ C5-C7 aryl, hoặc heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh;

R^{15} được chọn từ hydro và C1-4 alkyl;

Y là N hoặc =CH-;

U là S hoặc CH_2;

R^6 là (1) metyl, (2) Cyc^{10}, (3) halogen, (4) amidino, hoặc (5) Cyc^{10} được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm được chọn từ halogen, triflo metyl, xyano, $-OR^{29}$, $-COOR^{35}$, $-NHC(O)-R^{36}$ và $-C(O)NH-R^{38}$;

mỗi R^{29}, R^{35}, R^{36} và R^{38} độc lập là hydro hoặc C1-4 alkyl;

Cyc^{10} là imidazolyl, pyrazolyl, triazolyl, tetrazolyl, oxazolyl, pyridazinyl, indazolyl, benzimidazolyl, thiazolyl hoặc thiadiazolyl;

m là số nguyên nằm trong khoảng từ 0, 1 hoặc 2,

trong đó m là số nguyên nằm trong khoảng từ 2, mỗi R^6 có thể giống nhau hoặc khác nhau;

R^7 là (1) C1-8 alkyl, (2) halogen, (3) nitro, (4) triflo metyl, (5) xyano, (6) oxo, (7) $-OR^{40}$, (8) $-NR^{42}R^{43}$, (9) $-NHC(O)NR^{44}R^{45}$, (10) -NHC(O)-C1-4 alkylen $-NR^{46}R^{47}$, (11) -NHC(O)-C1-4 alkylen -COOH, (12) $-NH-S(O)_2$-C1-4 alkyl, (13) $-COOR^{48}$, (14) $-NHC(O)-R^{49}$, (15) -NHC(O)-C1-4 alkylen $-OR^{50}$, (16) $-NHC(O)O-R^{51}$, (17) -NHC(O)O-C1-4 alkylen $-OR^{52}$, (18) $-C(O)NH-R^{53}$, (19) $-OC(O)-R^{55}$, (20) $-C(O)-R^{56}$, (21) $-CH(OH)-R^{57}$, (22) -C1-4 alkylen $-NH_2$, (23) -C1-4 alkylen -OH, (24) -C1-4 alkylen -OC(O)-C1-4 alkyl, (25) -C1-4 alkylen -NHC(O)-C1-4 alkyl, (26) -C1-4 alkylen -NHC(O)O-C1-4 alkyl, (27) -C1-4 alkylen $-NHC(O)-CF_3$, (28) -C1-4 alkylen -NHC(O)NH-C1-4 alkyl, (29) $-CH=N-OR^{58}$ hoặc (30) $-T-COOR^{66}$;

mỗi R^{40}, R^{41}, R^{42}, R^{43}, R^{44}, R^{45}, R^{46}, R^{47}, R^{49}, R^{50}, R^{51}, R^{52}, R^{53}, R^{54}, R^{55}, R^{56}, R^{57} và R^{58} độc lập là hydro, C1-4 alkyl hoặc triflo metyl;

R^{51} là C1-8 alkyl;

T là C1-4 alkylen hoặc C2-4 alkenylen;

mỗi R^{48} và R^{66} độc lập là (1) hydro, (2) C1-8 alkyl, (3) C1-8 alkyl mà được thế bằng từ 1 đến 5 nhóm được chọn từ $-N(C1-4\ alkyl)_2$, oxo, C3-C8 xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 5 đến 10 cạnh, C5-C10 aryl và heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, (4) C3-C10 xycloalkyl, (5) heteroxycloalkyl có từ 5 đến 10 cạnh, (6) C5-C10 aryl, (7) heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, (8) -C1-4 alkylen -C3-C8 xycloalkyl được thế bằng từ 1 đến 5 nhóm được chọn từ C1-4 alkyl, oxo, OH và halogen, (9) -C1-4 alkylen -C5-C10 aryl được thế bằng từ 1 đến 5 nhóm được

chọn từ C1-4 alkyl, OH và halogen, (10) -C1-4 alkylen -heteroxycloalkyl có từ 5 đến 10 cạnh được thế bằng từ 1 đến 5 nhóm được chọn từ C1-4 alkyl, oxo, OH và halogen, (11) -C1-4 alkylen -heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh được thế bằng từ 1 đến 5 nhóm được chọn từ C1-4 alkyl, OH và halogen hoặc (12) -C1-4 alkylen-O-C1-8 alkyl được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm được chọn từ OH, oxo, -O-C1-4 alkyl, halogen, C3-C8 xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 5 đến 10 cạnh, -O-C3-C8 xycloalkyl và -O-heteroxycloalkyl có từ 5 đến 10 cạnh;

n là số nguyên nằm trong khoảng từ 0, 1, 2 hoặc 3,

trong đó n là số nguyên nằm trong khoảng từ 2 đến 3, mỗi R^7 có thể giống nhau hoặc khác nhau; và

R^{62} là hydro hoặc clo.

Hợp chất được ưu tiên có công thức (I-A) bao gồm các hợp chất trong đó:

Cyc^1 là phenyl, imidazolyl, triazolyl, tetrazolyl, pyrolyl, pyrazolyl, furanyl, oxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, furazanyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, thienyl, pyridazinyl, indazolyl hoặc benzimidazolyl;

Cyc^2 là pyridyl hoặc phenyl;

Cyc^3 là xyclohexan, indolin, isoindolin, dihydroquinolin, dihydroquinazolin, dihydrobenzoxazin, dihydrobenzoxazol, phenyl, pyrazol, pyridin, pyrazin, thiophen, oxazol, thiazol, indazol, quinolin, isoquinolin, quinoxalin hoặc benzimidazol;

R^1 là metyl, etyl hoặc clo;

s là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 hoặc 1;

R^2 là hydro;

Y là CH;

U là CH_2;

R^6 là (1) metyl, (2) Cyc^{10}, (3) halogen (tốt hơn là clo), hoặc (4) Cyc^{10} được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm được chọn từ halogen (tốt hơn là clo), nitro, triflo metyl, -COOH, -COO-C1-4 alkyl, xyano hoặc $-CONH_2$;

Cyc^{10} là pyrazolyl, thiadiazolyl, triazolyl hoặc tetrazolyl;

m là số nguyên nằm trong khoảng từ 0, 1 hoặc 2,

trong đó m là số nguyên nằm trong khoảng từ 2, mỗi R^6 có thể giống nhau hoặc khác nhau;

R^7 là (1) metyl, (2) etyl, (3) florin, (4) clo, (5) brom, (6) nitro, (7) triflo metyl, (8) xyano, (9) oxo, (10) $-OR^{40}$, (11) $-NR^{42}R^{43}$, (12) $-NHC(O)NR^{44}R^{45}$, (13) -NHC(O)-C1-4 alkylen $-NR^{46}R^{47}$, (14) -NHC(O)-C1-4 alkylen -COOH, (15) $-NH-S(O)_2$-C1-4 alkyl, (16) $-COOR^{48}$, (17) $-NHC(O)-R^{49}$, (18) -NHC(O)-C1-4 alkylen $-OR^{50}$, (19) $-NHC(O)O-R^{51}$, (20) -NHC(O)O-C1-4 alkylen $-OR^{52}$, (21) $-C(O)NH-R^{53}$, (22) $-OC(O)-R^{55}$, (23) $-C(O)-R^{56}$, (24) $-CH(OH)-R^{57}$, (25) -C1-4 alkylen $-NH_2$, (26) -C1-4 alkylen -OH, (27) -C1-4 alkylen -OC(O)-C1-4 alkyl, (28) -C1-4 alkylen -NHC(O)-C1-4 alkyl, (29) -C1-4 alkylen -NHC(O)O-C1-4 alkyl, (30) -C1-4 alkylen $-NHC(O)-CF_3$, (31) -C1-4 alkylen -NHC(O)NH-C1-4 alkyl, (32) $-CH=N-OR^{58}$, (33) -C1-4 alkylen-COOH, (34) -C1-4 alkylen-COO-C1-8 alkyl hoặc (35) -C1-4 alkylen-COO-C1-8 alkyl được thế bằng từ 1 đến 5 nhóm được chọn từ $-N(C1\text{-}4\ alkyl)_2$, oxo và heteroxycloalkyl có từ 5 đến 10 cạnh;

R^{40}, R^{41}, R^{42}, R^{43}, R^{44}, R^{45}, R^{46}, R^{47}, R^{49}, R^{50}, R^{52}, R^{53}, R^{54}, R^{55}, R^{56}, R^{57} và R^{58} độc lập được chọn từ hydro, C1-4 alkyl và triflo metyl;

R^{48} là (1) hydro, (2) C1-8 alkyl, (3) C1-8 alkyl được thế bằng từ 1 đến 5 nhóm được chọn từ $-N(C1\text{-}4\ alkyl)_2$, oxo và morpholin, (4) phenyl, (5) indan, (6) C1-4 alkylen - 1,3-dioxol được thế bằng từ 1 đến 5 nhóm được chọn từ C1-4 alkyl, oxo, OH và halogen hoặc (7) -C1-4 alkylen-O-C1-8 alkyl được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm được chọn từ oxo và -O-xyclohexan;

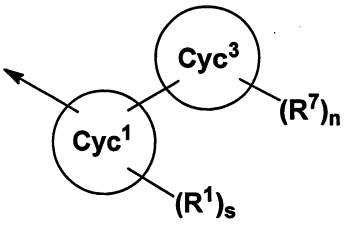
R^{51} là C1-4 alkyl;

n là số nguyên nằm trong khoảng từ 0, 1, 2 hoặc 3,

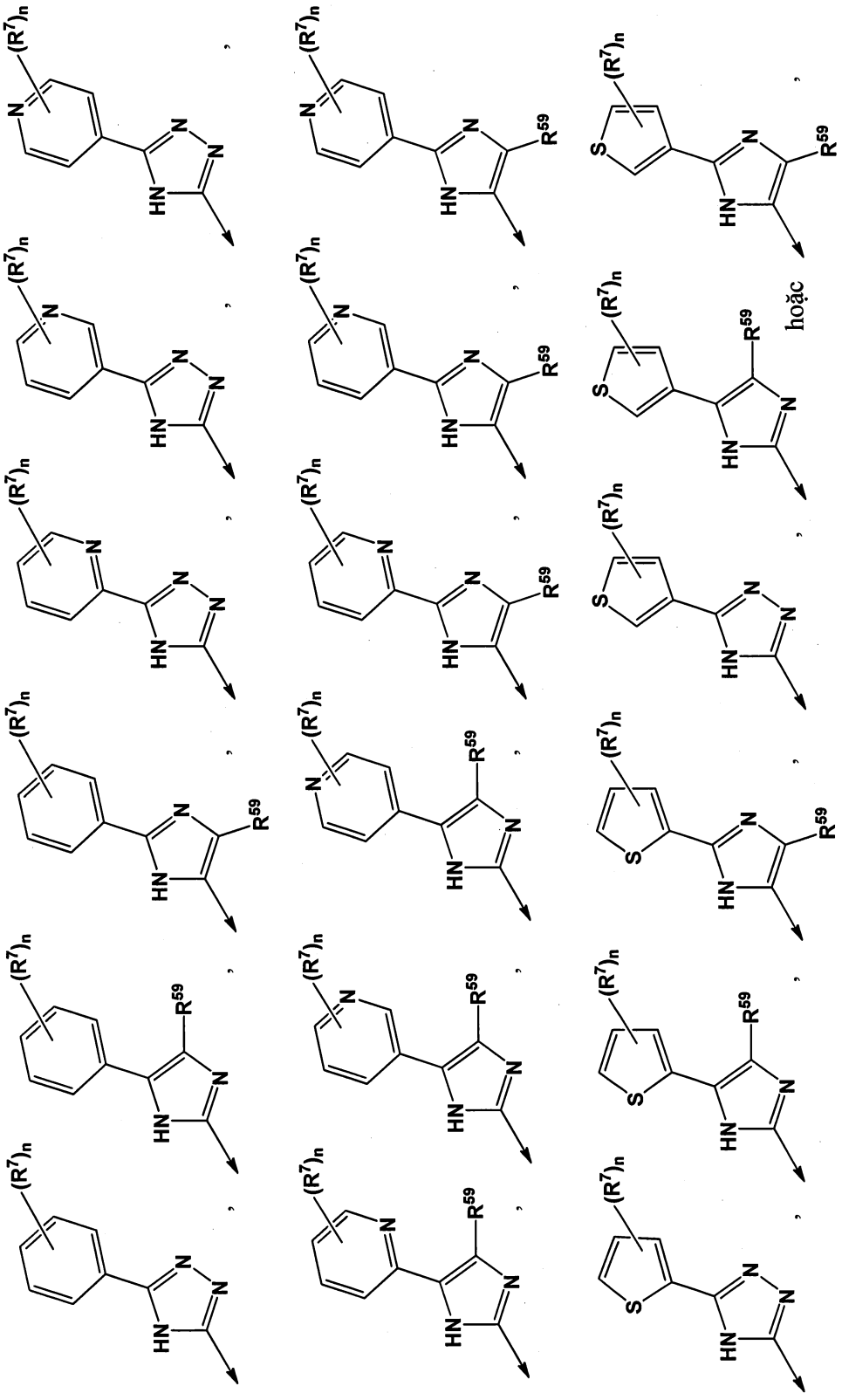
trong đó n là số nguyên nằm trong khoảng từ 2 đến 3, mỗi R^7 có thể giống nhau hoặc khác nhau; và

R^{62} là hydro.

Hợp chất được ưu tiên có công thức (I-A) bao gồm các hợp chất trong đó:



là:



hoặc

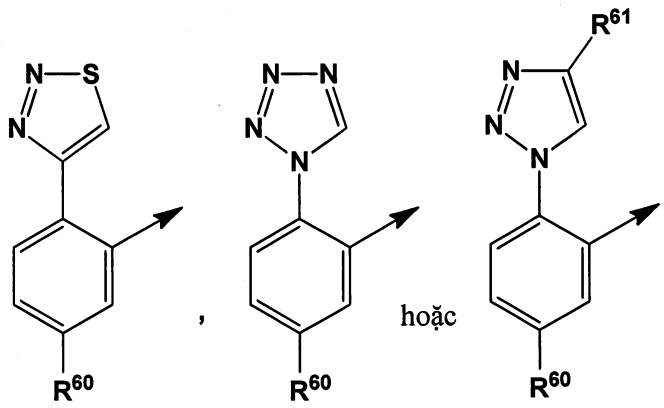
45

trong đó R^{59} là hydro, C1-4 alkyl hoặc halogen;

mũi tên chỉ vị trí liên kết; và

các ký hiệu còn lại khác có cùng nghĩa như được mô tả trên đây, tốt hơn nếu trong đó n là 1 và R^7 là (1) $-NH_2$, (2) -NHC(O)O-C1-4 alkyl hoặc (3) -NHC(O)O-C1-4 alkylen -O-C1-4 alkyl, (4) -COOH, (5) -COO-C1-8 alkyl, (6) -COO-C1-8 alkyl được thế bằng từ 1 đến 5 nhóm được chọn từ $-N(C1\text{-}4\ alkyl)_2$, oxo và heteroxycloalkyl có từ 5 đến 10 cạnh, (7) -COO-C5-C10 aryl, (8) -COO-C1-4 alkylen -heteroxycloalkyl có từ 5 đến 10 cạnh được thế bằng từ 1 đến 5 nhóm được chọn từ C1-4 alkyl, oxo, OH và halogen, (9) -COO- indan, (10) -COO-C1-4 alkylen - 1,3-dioxol được thế bằng từ 1 đến 5 nhóm được chọn từ C1-4 alkyl, oxo, OH và halogen, (11) -COO-C1-4 alkylen-O-C1-8 alkyl được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm được chọn từ oxo và -O-xyclohexan, (12) -C1-4 alkylen-COOH, (13) -C1-4 alkylen-COO-C1-8 alkyl hoặc (14) -C1-4 alkylen-COO-C1-8 alkyl được thế bằng từ 1 đến 5 nhóm được chọn từ $-N(C1\text{-}4\ alkyl)_2$, oxo và heteroxycloalkyl có từ 5 đến 10 cạnh, hoặc n là 2 và một R^7 là (1) $-NH_2$, (2) -NHC(O)O-C1-4 alkyl hoặc (3) -NHC(O)O-C1-4 alkylen -O-C1-4 alkyl, (4) -COOH, (5) -COO-C1-8 alkyl, (6) -COO-C1-8 alkyl được thế bằng từ 1 đến 5 nhóm được chọn từ $-N(C1\text{-}4\ alkyl)_2$, oxo và heteroxycloalkyl có từ 5 đến 10 cạnh, (7) -COO-C5-C10 aryl hoặc (8) -COO-C1-4 alkylen -heteroxycloalkyl có từ 5 đến 10 cạnh được thế bằng từ 1 đến 5 nhóm được chọn từ C1-4 alkyl, oxo, OH và halogen và R^7 khác là halogen.

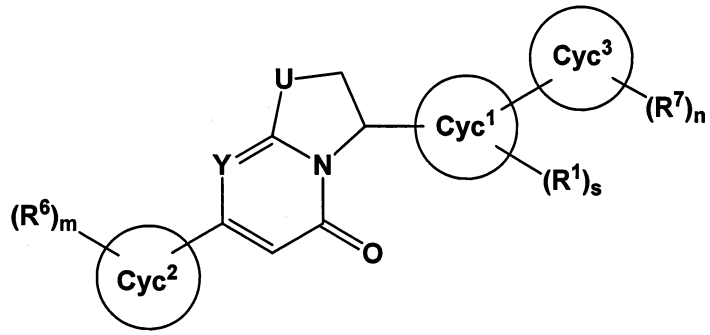
Hợp chất được ưu tiên có công thức (I-A) bao gồm các hợp chất trong đó -Cyc^2-$(R^6)_M$ là:



trong đó R^{60} là hydro, metyl hoặc halogen;

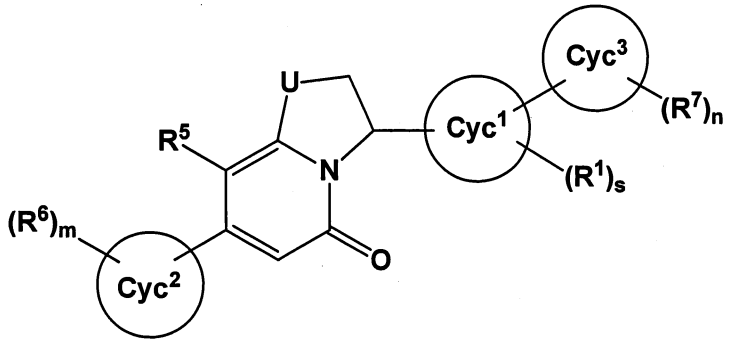
R^{61} là (1) hydro, (2) halogen, (3) nitro, (4) triflo metyl, (5) -COOH, (6) -COO-C1-4 alkyl, (7) xyano hoặc (8) $-CONH_2$; và mũi tên chỉ vị trí liên kết.

Hợp chất được ưu tiên có công thức (I-A) bao gồm hợp chất có công thức (I-A-1):



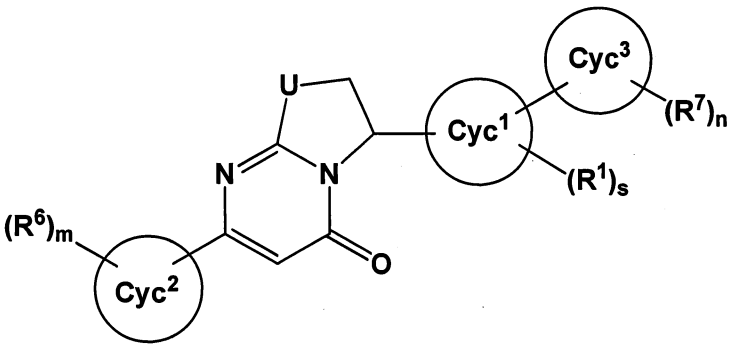
(I-A-1)

trong đó tất cả các ký hiệu có cùng nghĩa như được mô tả trên đây và cùng định nghĩa được ưu tiên như được nêu trên (ở dạng riêng rẽ hoặc kết hợp), hợp chất có công thức (I-A-1-1):



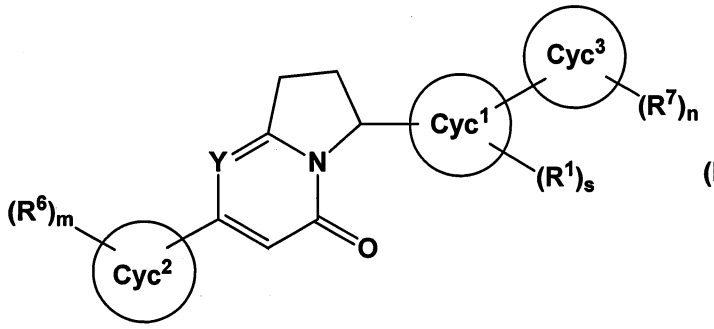
(I-A-1-1)

trong đó tất cả các ký hiệu có cùng nghĩa như được mô tả trên đây và cùng định nghĩa được ưu tiên như được nêu trên (ở dạng riêng rẽ hoặc kết hợp), hợp chất có công thức (I-A-1-2):



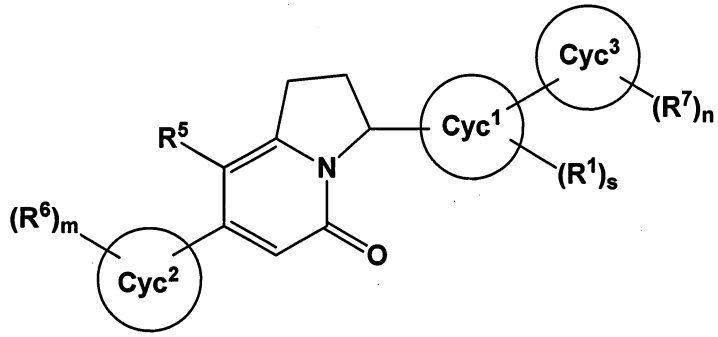
(I-A-1-2)

trong đó tất cả các ký hiệu có cùng nghĩa như được mô tả trên đây và cùng định nghĩa được ưu tiên như được nêu trên (ở dạng riêng rẽ hoặc kết hợp), hợp chất có công thức (I-A-2):



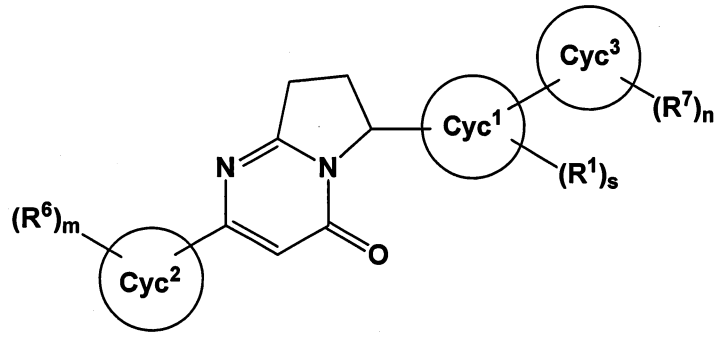
(I-A-2)

trong đó tất cả các ký hiệu có cùng nghĩa như được mô tả trên đây và cùng định nghĩa được ưu tiên như được nêu trên (ở dạng riêng rẽ hoặc kết hợp), hợp chất có công thức (I-A-2-1):



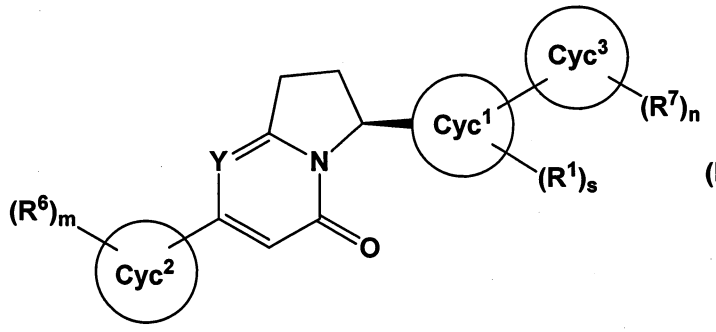
(I-A-2-1)

trong đó tất cả các ký hiệu có cùng nghĩa như được mô tả trên đây và cùng định nghĩa được ưu tiên như được nêu trên (ở dạng riêng rẽ hoặc kết hợp), hợp chất có công thức (I-A-2-2):



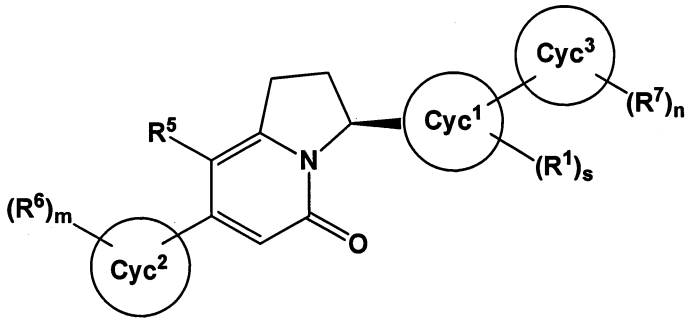
(I-A-2-2)

trong đó tất cả các ký hiệu có cùng nghĩa như được mô tả trên đây và cùng định nghĩa được ưu tiên như được nêu trên (ở dạng riêng rẽ hoặc kết hợp), hợp chất có công thức (I-A-3):



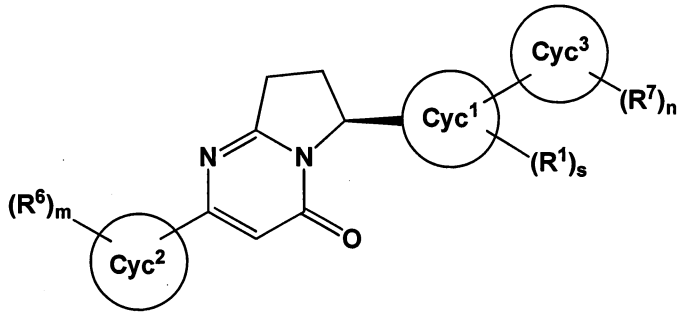
(I-A-3)

trong đó tất cả các ký hiệu có cùng nghĩa như được mô tả trên đây và cùng định nghĩa được ưu tiên như được nêu trên (ở dạng riêng rẽ hoặc kết hợp), hợp chất có công thức (I-A-3-1):



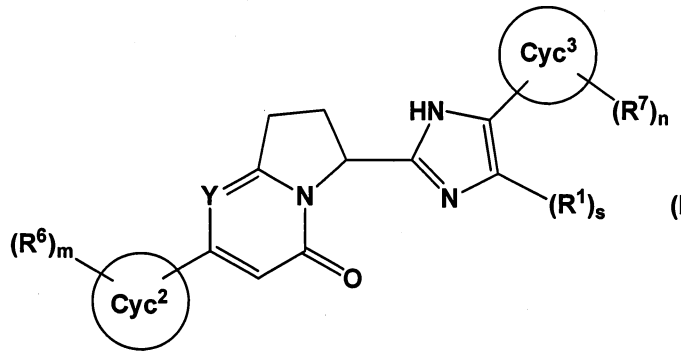
(I-A-3-1)

trong đó tất cả các ký hiệu có cùng nghĩa như được mô tả trên đây và cùng định nghĩa được ưu tiên như được nêu trên (ở dạng riêng rẽ hoặc kết hợp), hợp chất có công thức (I-A-3-2):



(I-A-3-2)

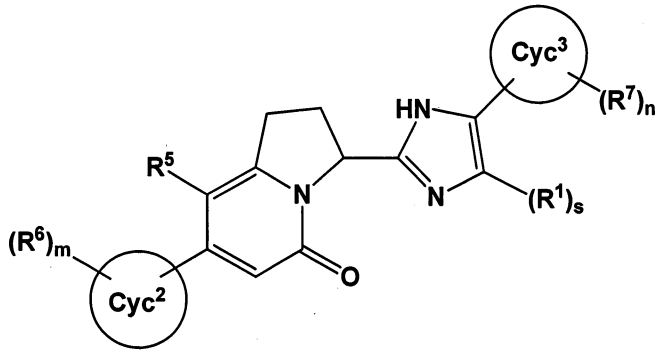
trong đó tất cả các ký hiệu có cùng nghĩa như được mô tả trên đây và cùng định nghĩa được ưu tiên như được nêu trên (ở dạng riêng rẽ hoặc kết hợp), hợp chất có công thức (I-A-4):



(I-A-4)

trong đó s là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 1; và

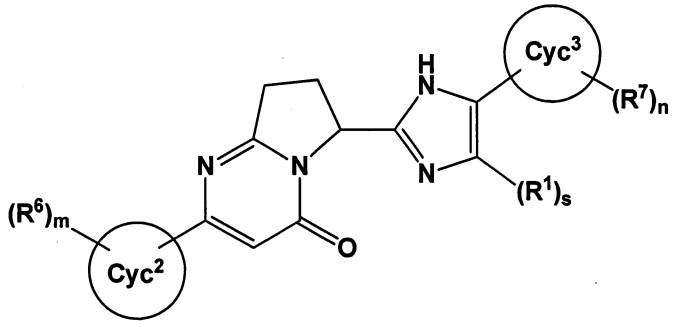
các ký hiệu còn lại khác có cùng nghĩa như được mô tả trên đây và cùng định nghĩa được ưu tiên như được nêu trên (ở dạng riêng rẽ hoặc kết hợp), hợp chất có công thức (I-A-4-1):



(I-A-4-1)

trong đó s là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 1; và

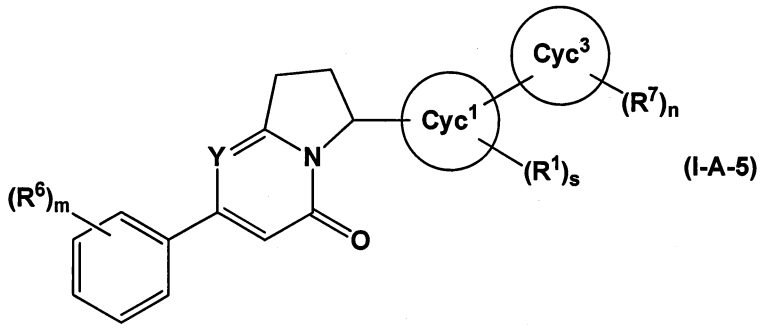
các ký hiệu còn lại khác có cùng nghĩa như được mô tả trên đây và cùng định nghĩa được ưu tiên như được nêu trên (ở dạng riêng rẽ hoặc kết hợp), hợp chất có công thức (I-A-4-2):



(I-A-4-2)

trong đó s là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 1; và

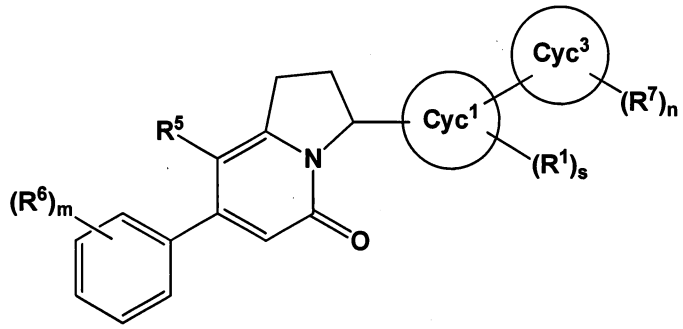
các ký hiệu còn lại khác có cùng nghĩa như được mô tả trên đây và cùng định nghĩa được ưu tiên như được nêu trên (ở dạng riêng rẽ hoặc kết hợp), hợp chất có công thức (I-A-5):



(I-A-5)

trong đó m là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 5; và

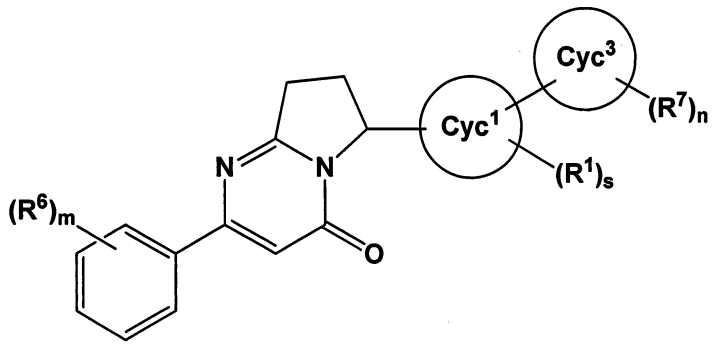
các ký hiệu còn lại khác có cùng nghĩa như được mô tả trên đây và cùng định nghĩa được ưu tiên như được nêu trên (ở dạng riêng rẽ hoặc kết hợp), hợp chất có công thức (I-A-5-1):



(I-A-5-1)

trong đó m là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 5; và

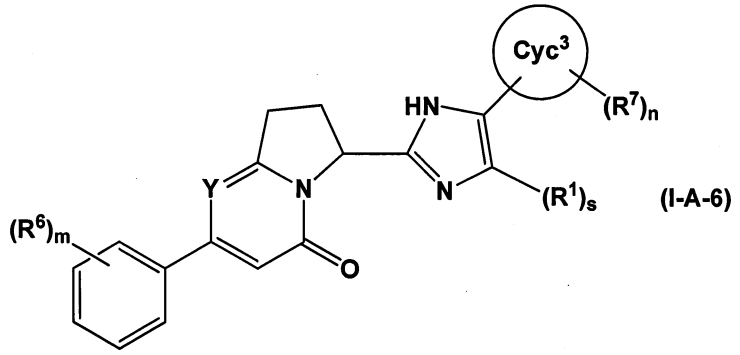
các ký hiệu còn lại khác có cùng nghĩa như được mô tả trên đây và cùng định nghĩa được ưu tiên như được nêu trên (ở dạng riêng rẽ hoặc kết hợp), hợp chất có công thức (I-A-5-2):



(I-A-5-2)

trong đó m là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 5; và

các ký hiệu còn lại khác có cùng nghĩa như được mô tả trên đây và cùng định nghĩa được ưu tiên như được nêu trên (ở dạng riêng rẽ hoặc kết hợp), hợp chất có công thức (I-A-6):

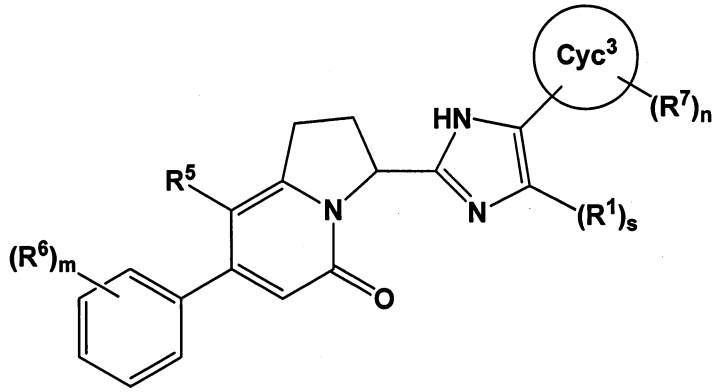


(I-A-6)

trong đó s là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 1;

m là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 5; và

các ký hiệu còn lại khác có cùng nghĩa như được mô tả trên đây và cùng định nghĩa được ưu tiên như được nêu trên (ở dạng riêng rẽ hoặc kết hợp), hợp chất có công thức (I-A-6-1):

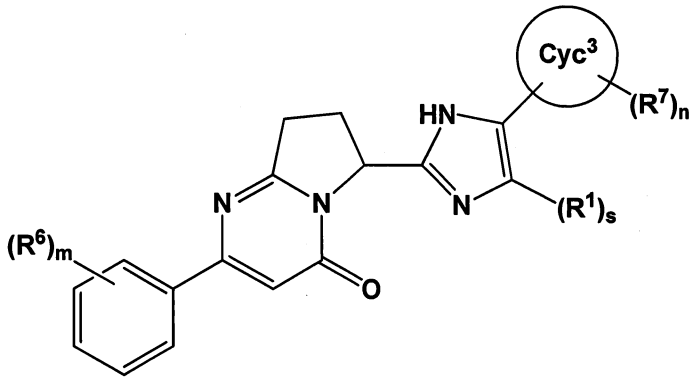


(I-A-6-1)

trong đó s là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 1;

m là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 5; và

các ký hiệu còn lại khác có cùng nghĩa như được mô tả trên đây và cùng định nghĩa được ưu tiên như được nêu trên (ở dạng riêng rẽ hoặc kết hợp), hợp chất có công thức (I-A-6-2):



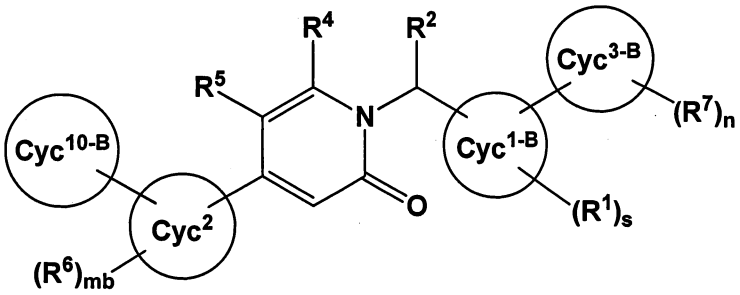
(I-A-6-2)

trong đó s là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 1;

m là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 5; và

các ký hiệu còn lại khác có cùng nghĩa như được mô tả trên đây và cùng định nghĩa được ưu tiên như được nêu trên (ở dạng riêng rẽ hoặc kết hợp), và các hợp chất khác.

Theo phương án khác, hợp chất được ưu tiên theo sáng chế là hợp chất pyridinon có công thức (I-B):



(I-B)

trong đó Cyc^{1-B} là heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh;

Cyc^{3-B} là C5-C10 aryl hoặc heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh;

Cyc^{10-B} là (1) heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh hoặc (2) heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh được thế bằng từ 1 đến 5 nhóm được chọn từ halogen, xyano, nitro, triflo metyl, -COOH, -COO-C1-4 alkyl và $-CONH_2$;

mb là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 5; và

các ký hiệu còn lại khác có cùng nghĩa như được mô tả trên đây. Do đó, được ưu tiên Cyc^{1-B}, Cyc^2, Cyc^{3-B}, R^1, s, R^2, R^4, R^5, R^6, Cyc^{10-B}, R^7 và n trong công thức (I-B) tùy ý được ưu tiên như được mô tả trên đây.

Hợp chất được ưu tiên có công thức (I-B) là các hợp chất trong đó:

Cyc^{1-B} là imidazolyl, triazolyl, tetrazolyl, oxazolyl, pyridazinyl, indazolyl hoặc benzimidazolyl;

Cyc^2 là C5-C10 aryl, tốt hơn là C5-C6 aryl;

Cyc^{3-B} là C5-C10 aryl, ví dụ C5-C7 aryl như phenyl, hoặc heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, như pyrazol, pyridin, pyrazin, thiophen, oxazol, thiazol, indazol, quinolin, isoquinolin, quinoxalin hoặc benzimidazol, tốt hơn nữa nếu pyrazol hoặc pyridin;

R^1 là halogen hoặc C1-4 alkyl;

s là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 hoặc 1;

R^2 là (1) hydro, (2) C1-8 alkyl, (3) Cyc^4 hoặc (4) C1-8 alkyl được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm được chọn từ Cyc^5 và $-OR^{15}$;

Cyc^4 là C5-C10 aryl;

Cyc^5 là C5-C10 aryl, ví dụ C5-C7 aryl hoặc heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh;

R^{15} được chọn từ hydro và C1-4 alkyl;

R^4 là hydro hoặc C1-4 alkyl;

R^5 là hydro;

R^6 là metyl, halogen hoặc amidino;

mb là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 hoặc 1;

Cyc^{10-B} là imidazolyl, triazolyl, tetrazolyl, oxazolyl, pyridazinyl, indazolyl, benzimidazolyl, thiazolyl hoặc thiadiazolyl, bất kỳ trong số hợp chất này tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm được chọn từ halogen, xyano, nitro, triflo metyl, -COOH, -COO-C1-4 alkyl và $-CONH_2$;

R^7 là (1) C1-8 alkyl, (2) halogen, (3) nitro, (4) triflo metyl, (5) xyano, (6) oxo, (7) $-OR^{40}$, (8) $-NR^{42}R^{43}$, (9) $-NHC(O)NR^{44}R^{45}$, (10) -NHC(O)-C1-4 alkylen $-NR^{46}R^{47}$, (11) -NHC(O)-C1-4 alkylen -COOH, (12) $-NH-S(O)_2$-C1-4 alkyl, (13) $-COOR^{48}$, (14) $-NHC(O)-R^{49}$, (15) -NHC(O)-C1-4 alkylen $-OR^{50}$, (16) $-NHC(O)O-R^{51}$, (17) -NHC(O)O-C1-4 alkylen $-OR^{52}$, (18) $-C(O)NH-R^{53}$, (19) $-OC(O)-R^{55}$, (20) $-C(O)-R^{56}$, (21) $-CH(OH)-R^{57}$, (22) -C1-4 alkylen $-NH_2$, (23) -C1-4 alkylen -OH, (24) -C1-4 alkylen -OC(O)-C1-4 alkyl, (25) -C1-4 alkylen -NHC(O)-C1-4 alkyl, (26) -C1-4 alkylen -NHC(O)O-C1-4 alkyl, (27) -C1-4

alkylen -NHC(O)-CF_3, (28) -C1-4 alkylen -NHC(O)NH-C1-4 alkyl, (29) -CH=N-OR^{58} hoặc (30) -T-$COOR^{66}$;

mỗi R^{40}, R^{41}, R^{42}, R^{43}, R^{44}, R^{45}, R^{46}, R^{47}, R^{49}, R^{50}, R^{52}, R^{53}, R^{54}, R^{55}, R^{56}, R^{57} và R^{58} độc lập là hydro, C1-4 alkyl hoặc triflo metyl;

T là C1-4 alkylen hoặc C2-4 alkenylen;

mỗi R^{48} và R^{66} độc lập là (1) hydro, (2) C1-8 alkyl, (3) C1-8 alkyl mà được thế bằng từ 1 đến 5 nhóm được chọn từ -N(C1-4 alkyl)$_2$, oxo, C3-C8 xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 5 đến 10 cạnh, C5-C10 aryl và heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, (4) C3-C10 xycloalkyl, (5) heteroxycloalkyl có từ 5 đến 10 cạnh, (6) C5-C10 aryl, (7) heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, (8) -C1-4 alkylen -C3-C8 xycloalkyl được thế bằng từ 1 đến 5 nhóm được chọn từ C1-4 alkyl, oxo, OH và halogen, (9) -C1-4 alkylen -C5-C10 aryl được thế bằng từ 1 đến 5 nhóm được chọn từ C1-4 alkyl, OH và halogen, (10) -C1-4 alkylen -heteroxycloalkyl có từ 5 đến 10 cạnh được thế bằng từ 1 đến 5 nhóm được chọn từ C1-4 alkyl, oxo, OH và halogen hoặc (11) -C1-4 alkylen -heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh được thế bằng từ 1 đến 5 nhóm được chọn từ C1-4 alkyl, OH và halogen;

R^{51} là C1-8 alkyl; và

n là số nguyên nằm trong khoảng từ 0, 1, 2 hoặc 3,

trong đó n là số nguyên nằm trong khoảng từ 2 đến 3, mỗi R^7 có thể giống nhau hoặc khác nhau.

Hợp chất được ưu tiên có công thức (I-B) bao gồm các hợp chất trong đó:

Cyc^{1-B} là imidazolyl, triazolyl, tetrazolyl, oxazolyl, pyridazinyl, indazolyl hoặc benzimidazolyl;

Cyc^2 là pyridyl hoặc phenyl;

Cyc^{3-B} là C5-C10 aryl, tốt hơn nữa là phenyl;

R^1 là halogen hoặc C1-4 alkyl;

s là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 hoặc 1;

R^2 là (1) hydro, (2) C1-4 alkyl, (3) Cyc^4 hoặc (4) C1-4 alkyl được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm được chọn từ Cyc^5 và -OR^{15};

Cyc^4 là phenyl;

Cyc^5 là phenyl hoặc pyridyl;

R^{15} được chọn từ hydro và C1-4 alkyl;

R^4 là hydro, metyl hoặc etyl;

R^5 là hydro;

R^6 là metyl hoặc halogen (tốt hơn là clo);

mb là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 hoặc 1;

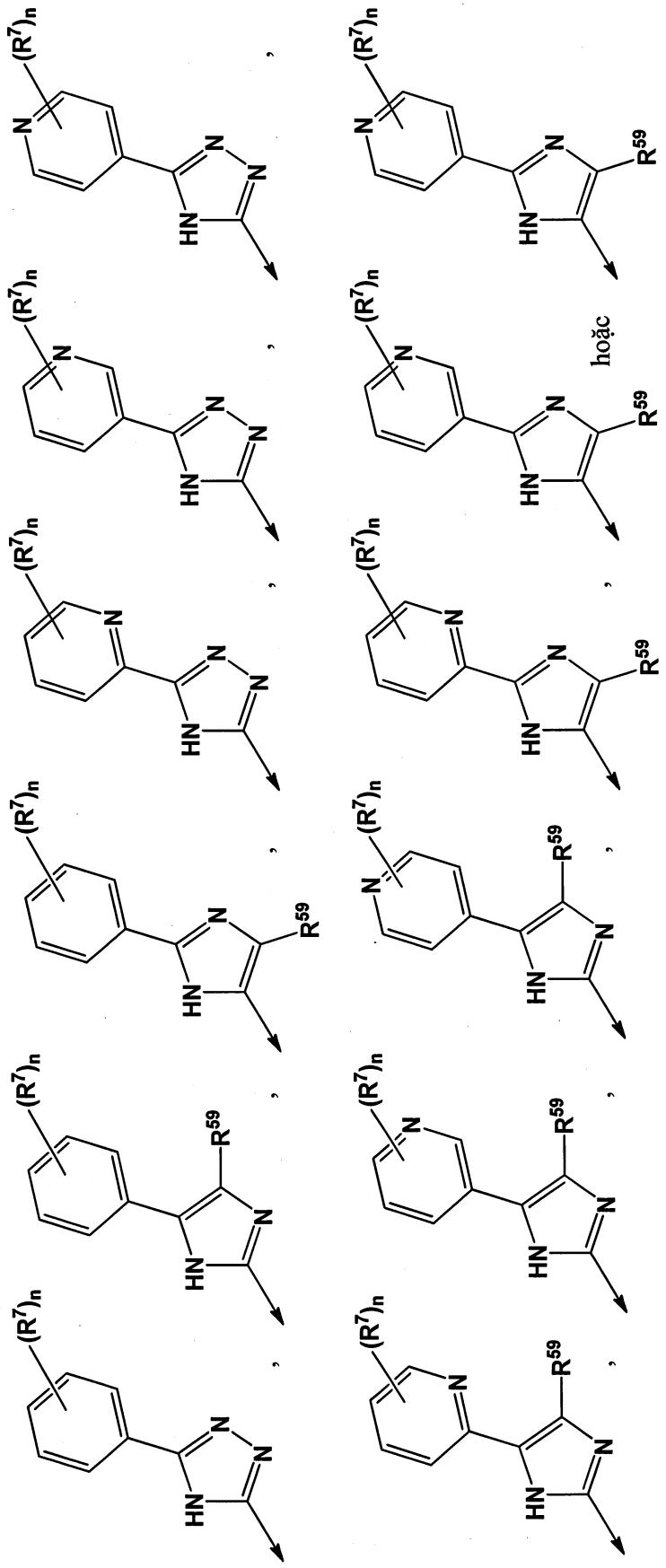
$Cyc^{10\text{-}B}$ là thiadiazolyl, triazolyl hoặc tetrazolyl, bất kỳ trong số hợp chất này tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm được chọn từ halogen (tốt hơn là clo), nitro, triflo metyl, -COOH, -COO-C1-4 alkyl, xyano hoặc $-CONH_2$;

R^7 là (1) $-NH_2$, (2) -NHC(O)O-C1-4 alkyl, (3) -NHC(O)O-C1-4 alkylen -O-C1-4 alkyl, (4) halogen, (5) -COOH, (6) -COO-C1-8 alkyl, (7) -COO-C1-8 alkyl được thế bằng từ 1 đến 5 nhóm được chọn từ $-N(C1\text{-}4\ alkyl)_2$, oxo và heteroxycloalkyl có từ 5 đến 10 cạnh, (8) -COO-C5-C10 aryl, (9) -COO-C1-4 alkylen -heteroxycloalkyl có từ 5 đến 10 cạnh được thế bằng từ 1 đến 5 nhóm được chọn từ C1-4 alkyl, oxo, OH và halogen, (10) -C1-4 alkylen-COOH hoặc (11) -C1-4 alkylen-COO-C1-8 alkyl hoặc (11) -C1-4 alkylen-COO-C1-8 alkyl được thế bằng từ 1 đến 5 nhóm được chọn từ $-N(C1\text{-}4\ alkyl)_2$, oxo và heteroxycloalkyl có từ 5 đến 10 cạnh; và

n là số nguyên nằm trong khoảng từ 0, 1, 2 hoặc 3,

trong đó n là số nguyên nằm trong khoảng từ 2 đến 3, mỗi R^7 có thể giống nhau hoặc khác nhau.

Hợp chất được ưu tiên có công thức (I-B) bao gồm các hợp chất trong đó -$Cyc^{1\text{-}B}(-R^1)_s$-$Cyc^{3\text{-}B}(-R^7)_n$ là:



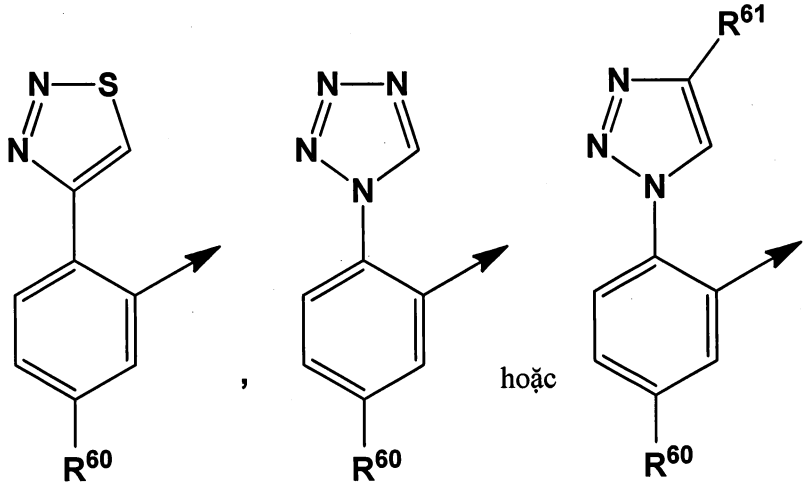
hoặc

trong đó R^{59} là hydro, C1-4 alkyl hoặc halogen;

mũi tên chỉ vị trí liên kết; và

các ký hiệu còn lại khác có cùng nghĩa như được mô tả trên đây, tốt hơn nếu trong đó n là 1 và R^7 là (1) $-NH_2$, (2) -NHC(O)O-C1-4 alkyl hoặc (3) -NHC(O)O-C1-4 alkylen -O-C1-4 alkyl, (4) -COOH, (5) -COO-C1-8 alkyl, (6) -COO-C1-8 alkyl được thế bằng từ 1 đến 5 nhóm được chọn từ $-N(C1\text{-}4\ alkyl)_2$, oxo và heteroxycloalkyl có từ 5 đến 10 cạnh, (7) -COO-C5-C10 aryl, (8) -COO-C1-4 alkylen -heteroxycloalkyl có từ 5 đến 10 cạnh được thế bằng từ 1 đến 5 nhóm được chọn từ C1-4 alkyl, oxo, OH và halogen, (9) -C1-4 alkylen-COOH, (10) -C1-4 alkylen-COO-C1-8 alkyl hoặc (11) -C1-4 alkylen-COO-C1-8 alkyl được thế bằng từ 1 đến 5 nhóm được chọn từ $-N(C1\text{-}4\ alkyl)_2$, oxo và heteroxycloalkyl có từ 5 đến 10 cạnh, hoặc n là 2 và một R^7 là (1) $-NH_2$, (2) -NHC(O)O-C1-4 alkyl, (3) -NHC(O)O-C1-4 alkylen -O-C1-4 alkyl, (4) -COOH, (5) -COO-C1-8 alkyl, (6) -COO-C1-8 alkyl được thế bằng từ 1 đến 5 nhóm được chọn từ $-N(C1\text{-}4\ alkyl)_2$, oxo và heteroxycloalkyl có từ 5 đến 10 cạnh, (7) -COO-C5-C10 aryl hoặc (8) -COO-C1-4 alkylen -heteroxycloalkyl có từ 5 đến 10 cạnh được thế bằng từ 1 đến 5 nhóm được chọn từ C1-4 alkyl, oxo, OH và halogen và R^7 khác là halogen.

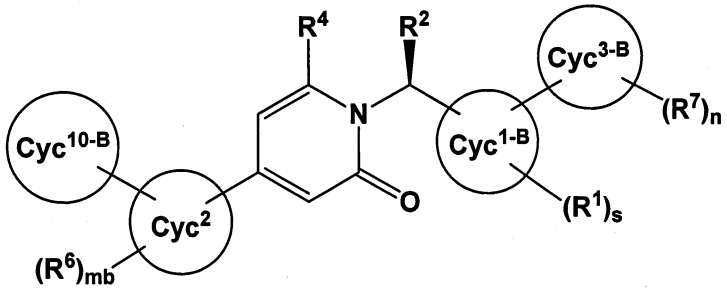
Hợp chất được ưu tiên có công thức (I-B) bao gồm các hợp chất trong đó $-Cyc^2(-R^6)_{Mb}Cyc^{10\text{-}B}$ là:



trong đó R^{60} là hydro, metyl hoặc halogen;

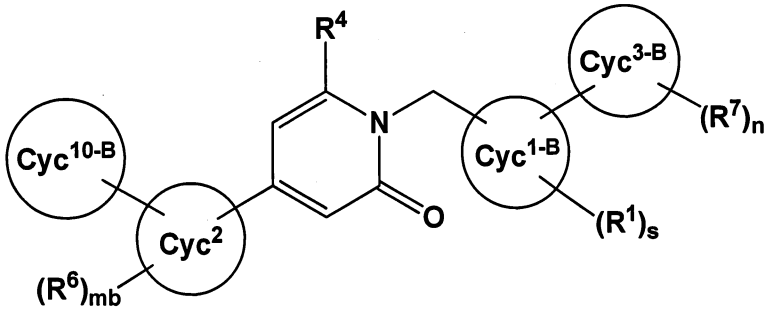
R^{61} là (1) hydro, (2) halogen, (3) nitro, (4) triflo metyl, (5) -COOH, (6) -COO-C1-4 alkyl, (7) xyano hoặc (8) $-CONH_2$; và mũi tên chỉ vị trí liên kết.

Hợp chất được ưu tiên có công thức (I-B) bao gồm hợp chất có công thức (I-B-1):



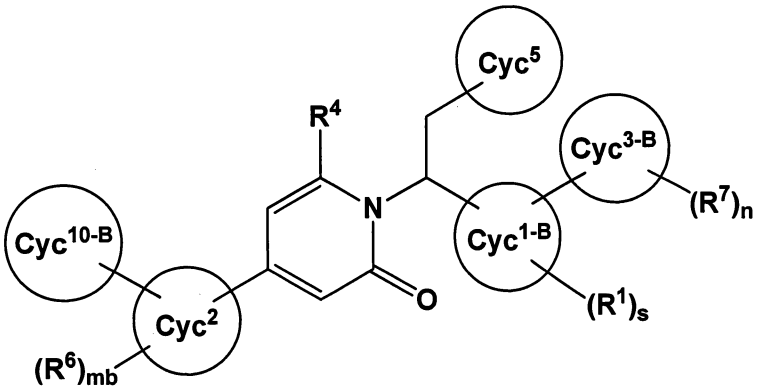
(I-B-1)

trong đó tất cả các ký hiệu có cùng nghĩa như được mô tả trên đây và cùng định nghĩa được ưu tiên như được nêu trên (ở dạng riêng rẽ hoặc kết hợp), hợp chất có công thức (I-B-2):



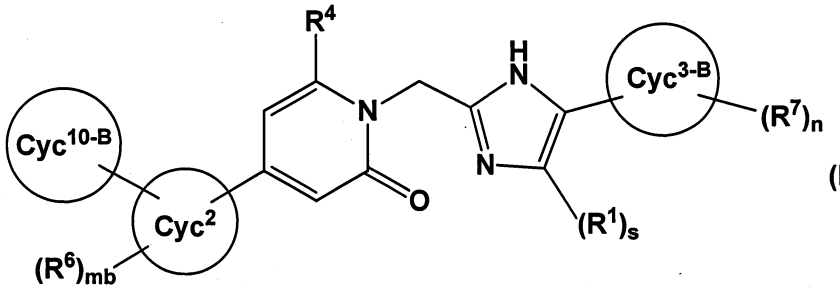
(I-B-2)

trong đó tất cả các ký hiệu có cùng nghĩa như được mô tả trên đây và cùng định nghĩa được ưu tiên như được nêu trên (ở dạng riêng rẽ hoặc kết hợp), hợp chất có công thức (I-B-3):



(I-B-3)

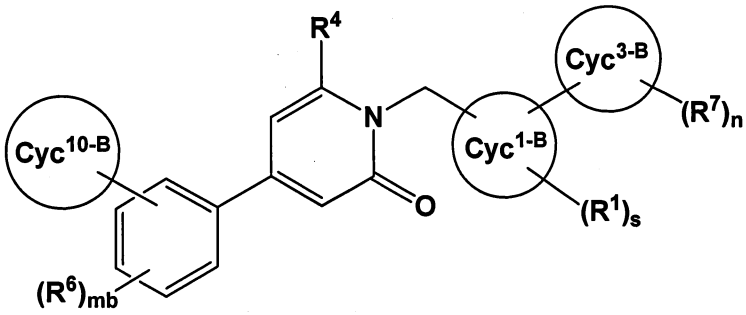
trong đó tất cả các ký hiệu có cùng nghĩa như được mô tả trên đây và cùng định nghĩa được ưu tiên như được nêu trên (ở dạng riêng rẽ hoặc kết hợp), hợp chất có công thức (I-B-4):



(I-B-4)

trong đó s là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 1; và

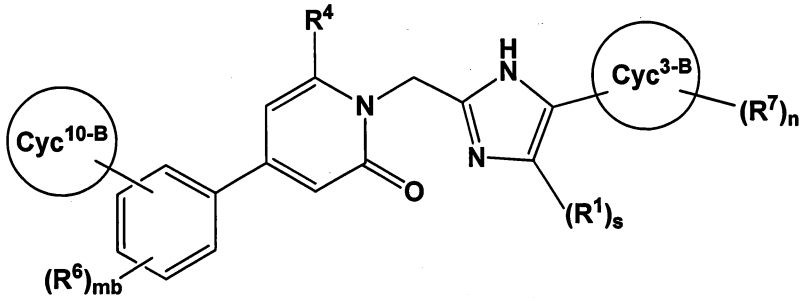
các ký hiệu còn lại khác có cùng nghĩa như được mô tả trên đây và cùng định nghĩa được ưu tiên như được nêu trên (ở dạng riêng rẽ hoặc kết hợp), hợp chất có công thức (I-B-5):



(I-B-5)

trong đó mb là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 4; và

các ký hiệu còn lại khác có cùng nghĩa như được mô tả trên đây và cùng định nghĩa được ưu tiên như được nêu trên (ở dạng riêng rẽ hoặc kết hợp), hợp chất có công thức (I-B-6):



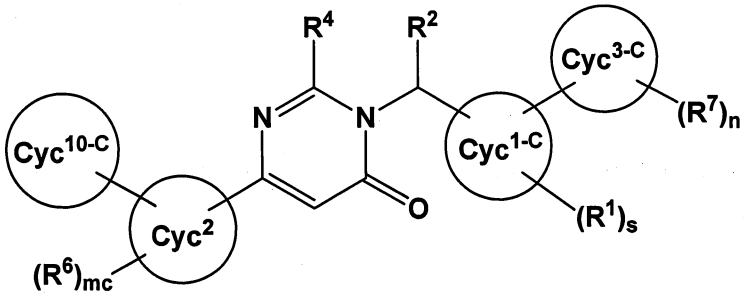
(I-B-6)

trong đó s là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 1;

mb là số nguyên 0 đến 4; và

các ký hiệu còn lại khác có cùng nghĩa như được mô tả trên đây và cùng định nghĩa được ưu tiên như được nêu trên (ở dạng riêng rẽ hoặc kết hợp), và các hợp chất khác.

Theo phương án khác, hợp chất được ưu tiên theo sáng chế là hợp chất pyrimidinon có công thức (I-C):



(I-C)

trong đó Cyc^{1-C} là heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh;

Cyc^{3-C} là C5-C10 aryl hoặc heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh;

Cyc^{10-C} là (1) heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh hoặc (2) heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh được thế bằng từ 1 đến 5 nhóm được chọn từ halogen, xyano, nitro, triflo metyl, -COOH, -COO-C1-4 alkyl và $-CONH_2$;

mc là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 5; và

các ký hiệu còn lại khác có cùng nghĩa như được mô tả trên đây. Do đó, được ưu tiên Cyc^{1-C}, Cyc^2, Cyc^{3-C}, R^1, s, R^2, R^4, R^6, Cyc^{10-C}, R^7 và n trong công thức (I-C) tùy ý được ưu tiên như được mô tả trên đây.

Hợp chất được ưu tiên có công thức (I-C) là các hợp chất trong đó:

Cyc^{1-C} là imidazolyl, triazolyl, tetrazolyl, oxazolyl, pyridazinyl, indazolyl hoặc benzimidazolyl;

Cyc^2 là C5-C10 aryl, tốt hơn là C5-C6 aryl như phenyl;

Cyc^{3-C} là C5-C10 aryl, ví dụ C5-C7 aryl như phenyl, hoặc heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, như pyrazol, pyridin, pyrazin, thiophen, oxazol, thiazol, indazol, quinolin, isoquinolin, quinoxalin hoặc benzimidazol, tốt hơn nữa nếu pyrazol hoặc pyridin;

R^1 là halogen hoặc C1-4 alkyl;

s là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 hoặc 1;

R^2 là hydro, (1) C1-8 alkyl, (2) Cyc^4 hoặc (3) C1-8 alkyl được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm được chọn từ Cyc^5 và $-OR^{15}$;

Cyc^4là C5-C10 aryl;

Cyc^5 là C5-C10 aryl, ví dụ C5-C7 aryl, hoặc heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh;

R^{15} được chọn từ hydro và C1-4 alkyl;

R^4 là hydro hoặc C1-4 alkyl;

R^6 là metyl, halogen hoặc amidino;

mc là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 hoặc 1;

Cyc^{10-C} là imidazolyl, triazolyl, tetrazolyl, oxazolyl, pyridazinyl, indazolyl, benzimidazolyl, thiazolyl hoặc thiadiazolyl, bất kỳ trong số hợp chất này tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm được chọn từ halogen, xyano, nitro, triflo metyl, -COOH, -COO-C1-4 alkyl và $-CONH_2$;

R^7 là (1) C1-8 alkyl, (2) halogen, (3) nitro, (4) triflo metyl, (5) xyano, (6) oxo, (7) $-OR^{40}$, (8) $-NR^{42}R^{43}$, (9) $-NHC(O)NR^{44}R^{45}$, (10) -NHC(O)-C1-4 alkylen $-NR^{46}R^{47}$, (11) -NHC(O)-C1-4 alkylen -COOH, (12) $-NH-S(O)_2$-C1-4 alkyl, (13) $-COOR^{48}$, (14) $-NHC(O)-R^{49}$, (15) -NHC(O)-C1-4 alkylen $-OR^{50}$, (16) $-NHC(O)O-R^{51}$, (17) -NHC(O)O-C1-4 alkylen $-OR^{52}$, (18) $-C(O)NH-R^{53}$, (19) $-OC(O)-R^{55}$, (20) $-C(O)-R^{56}$, (21) $-CH(OH)-R^{57}$, (22) -C1-4 alkylen $-NH_2$, (23) -C1-4 alkylen -OH, (24) -C1-4 alkylen -OC(O)-C1-4 alkyl, (25) -C1-4 alkylen -NHC(O)-C1-4 alkyl, (26) -C1-4 alkylen -NHC(O)O-C1-4 alkyl, (27) -C1-4 alkylen $-NHC(O)-CF_3$, (28) -C1-4 alkylen -NHC(O)NH-C1-4 alkyl, (29) $-CH=N-OR^{58}$ hoặc (30) $-T-COOR^{66}$;

mỗi R^{40}, R^{41}, R^{42}, R^{43}, R^{44}, R^{45}, R^{46}, R^{47}, R^{48}, R^{49}, R^{50}, R^{52}, R^{53}, R^{54}, R^{55}, R^{56}, R^{57} và R^{58} độc lập là hydro, C1-4 alkyl hoặc triflo metyl;

R^{51} là C1-8 alkyl;

T là C1-4 alkylen hoặc C2-4 alkenylen;

mỗi R^{48} và R^{66} độc lập là (1) hydro, (2) C1-8 alkyl, (3) C1-8 alkyl mà được thế bằng từ 1 đến 5 nhóm được chọn từ $-N(C1\text{-}4\ alkyl)_2$, oxo, C3-C8 xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 5 đến 10 cạnh, C5-C10 aryl và heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, (4) C3-C10 xycloalkyl, (5) heteroxycloalkyl có từ 5 đến 10

cạnh, (6) C5-C10 aryl, (7) heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, (8) -C1-4 alkylen -C3-C8 xycloalkyl được thế bằng từ 1 đến 5 nhóm được chọn từ C1-4 alkyl, oxo, OH và halogen, (9) -C1-4 alkylen -C5-C10 aryl được thế bằng từ 1 đến 5 nhóm được chọn từ C1-4 alkyl, OH và halogen, (10) -C1-4 alkylen -heteroxycloalkyl có từ 5 đến 10 cạnh được thế bằng từ 1 đến 5 nhóm được chọn từ C1-4 alkyl, oxo, OH và halogen hoặc (11) -C1-4 alkylen -heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh được thế bằng từ 1 đến 5 nhóm được chọn từ C1-4 alkyl, OH và halogen; và

n là số nguyên nằm trong khoảng từ 0, 1, 2 hoặc 3,

trong đó n là số nguyên nằm trong khoảng từ 2 đến 3, mỗi R^7 có thể giống nhau hoặc khác nhau.

Hợp chất được ưu tiên có công thức (I-C) bao gồm các hợp chất trong đó:

Cyc^{1-C} là imidazolyl, triazolyl, tetrazolyl, oxazolyl, pyridazinyl, indazolyl hoặc benzimidazolyl;

Cyc^2 là pyridyl hoặc phenyl;

Cyc^{3-C} là C5-C10 aryl, tốt hơn nữa là phenyl;

mỗi R^1 độc lập là halogen hoặc C1-4 alkyl;

s là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 hoặc 1;

R^2 là (1) hydro, (2) C1-4 alkyl, (3) Cyc^4 hoặc (4) C1-4 alkyl được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm được chọn từ Cyc^5 và $-OR^{15}$;

Cyc^4 là phenyl;

Cyc^5 là phenyl hoặc pyridyl;

R^{15} được chọn từ hydro và C1-4 alkyl;

R^4 là hydro, metyl hoặc etyl;

mỗi R^6 độc lập là metyl hoặc halogen;

Cyc^{10-C} là là thiadiazolyl, triazolyl hoặc tetrazolyl, bất kỳ trong số hợp chất này tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm được chọn từ halogen (tốt hơn là clo), nitro, triflo metyl, -COOH, -COO-C1-4 alkyl, xyano hoặc $-CONH_2$;

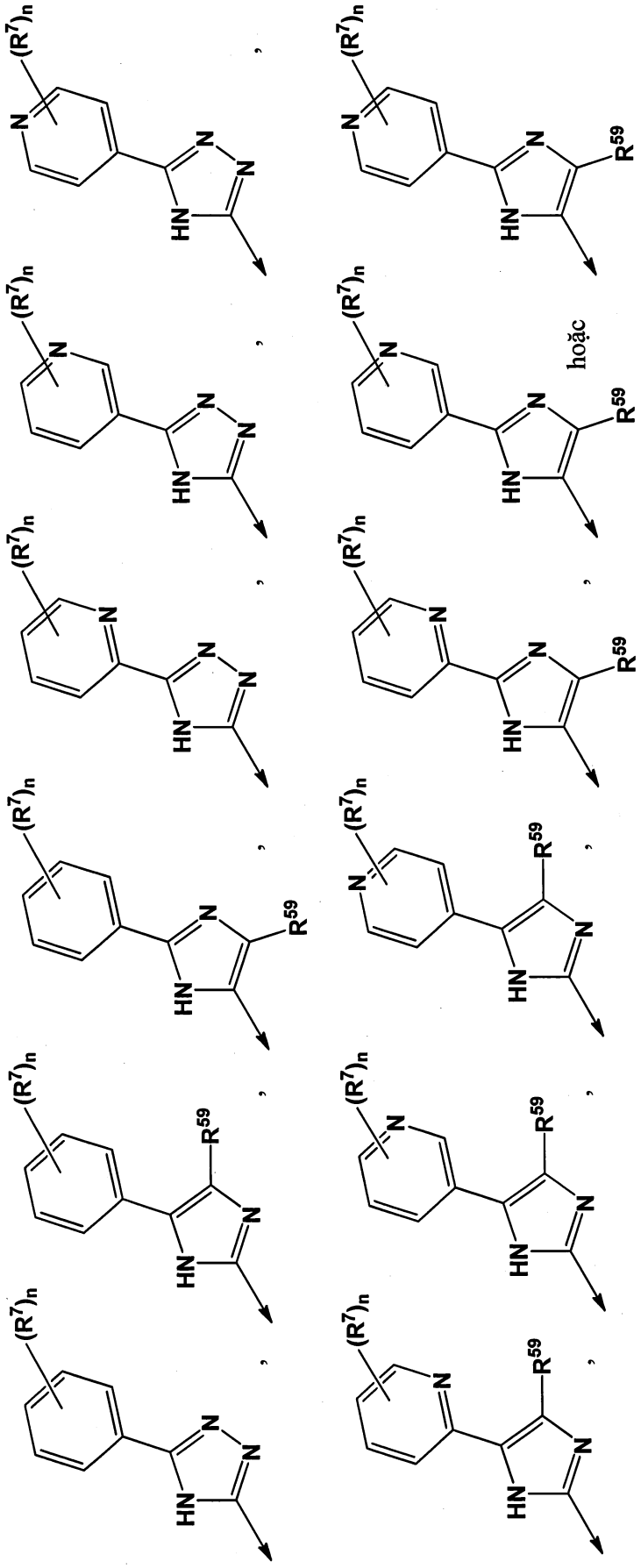
R^7 là (1) $-NH_2$, (2) -NHC(O)O-C1-4 alkyl, (3) -NHC(O)O-C1-4 alkylen -O-C1-4 alkyl, (4) halogen, (5) -COOH, (6) -COO-C1-8 alkyl, (7) -COO-C1-8 alkyl được thế bằng từ 1 đến 5 nhóm được chọn từ $-N(C1\text{-}4\ alkyl)_2$, oxo và heteroxycloalkyl có từ 5 đến 10 cạnh, (8) -COO-C5-C10 aryl, (9) -COO-C1-4

alkylen -heteroxycloalkyl có từ 5 đến 10 cạnh được thế bằng từ 1 đến 5 nhóm được chọn từ C1-4 alkyl, oxo, OH và halogen, (10) -C1-4 alkylen-COOH, (11) -C1-4 alkylen-COO-C1-8 alkyl hoặc (12) -C1-4 alkylen-COO-C1-8 alkyl được thế bằng từ 1 đến 5 nhóm được chọn từ -N(C1-4 alkyl)$_2$, oxo và heteroxycloalkyl có từ 5 đến 10 cạnh; và

n là số nguyên nằm trong khoảng từ 0, 1, 2 hoặc 3,

trong đó n là số nguyên nằm trong khoảng từ 2 đến 3, mỗi R^7 có thể giống nhau hoặc khác nhau.

Hợp chất được ưu tiên có công thức (I-C) bao gồm các hợp chất trong đó -$Cyc^{1-C}(-R^1)_s$-$Cyc^{3-C}(-R^7)_n$ là:



hoặc

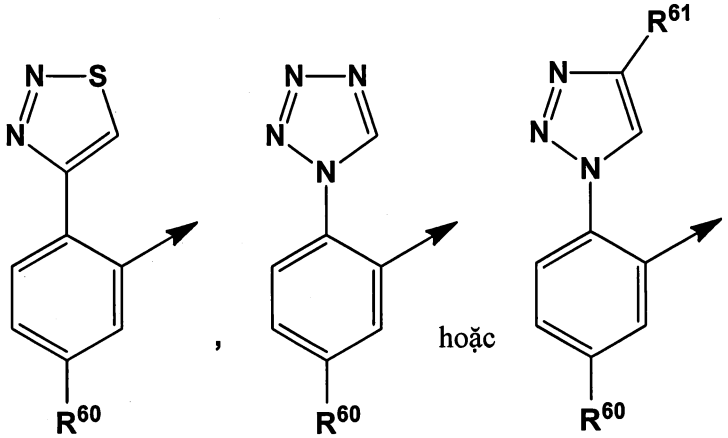
65

trong đó R^{59} là hydro, C1-4 alkyl hoặc halogen;

mũi tên chỉ vị trí liên kết; và

các ký hiệu còn lại khác có cùng nghĩa như được mô tả trên đây, tốt hơn nếu trong đó n là 1 và R^7 là (1) $-NH_2$, (2) -NHC(O)O-C1-4 alkyl, (3) -NHC(O)O-C1-4 alkylen -O-C1-4 alkyl, (4) -COOH, (5) -COO-C1-8 alkyl, (6) -COO-C1-8 alkyl được thế bằng từ 1 đến 5 nhóm được chọn từ $-N(C1\text{-}4\ alkyl)_2$, oxo và heteroxycloalkyl có từ 5 đến 10 cạnh, (7) -COO-C5-C10 aryl, (8) -COO-C1-4 alkylen -heteroxycloalkyl có từ 5 đến 10 cạnh được thế bằng từ 1 đến 5 nhóm được chọn từ C1-4 alkyl, oxo, OH và halogen, (9) -C1-4 alkylen-COOH, (10) -C1-4 alkylen-COO-C1-8 alkyl hoặc (11) -C1-4 alkylen-COO-C1-8 alkyl được thế bằng từ 1 đến 5 nhóm được chọn từ $-N(C1\text{-}4\ alkyl)_2$, oxo và heteroxycloalkyl có từ 5 đến 10 cạnh, hoặc n là 2 và một R^7 là (1) $-NH_2$, (2) -NHC(O)O-C1-4 alkyl, (3) -NHC(O)O-C1-4 alkylen -O-C1-4 alkyl, (4) -COOH, (5) -COO-C1-8 alkyl, (6) -COO-C1-8 alkyl được thế bằng từ 1 đến 5 nhóm được chọn từ $-N(C1\text{-}4\ alkyl)_2$, oxo và heteroxycloalkyl có từ 5 đến 10 cạnh, (7) -COO-C5-C10 aryl hoặc (8) -COO-C1-4 alkylen -heteroxycloalkyl có từ 5 đến 10 cạnh được thế bằng từ 1 đến 5 nhóm được chọn từ C1-4 alkyl, oxo, OH và halogen và R^7 khác là halogen.

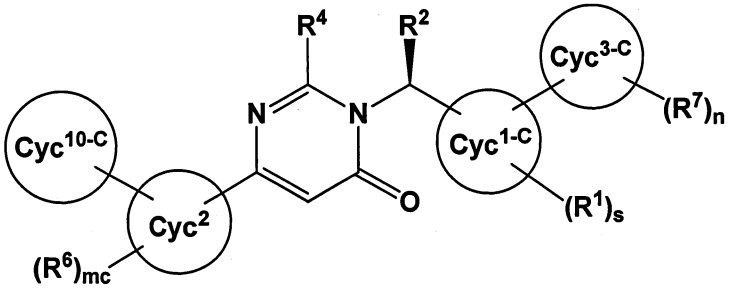
Hợp chất được ưu tiên có công thức (I-C) bao gồm các hợp chất trong đó $-Cyc^2(-R^6)_{mc}Cyc^{10\text{-}C}$ là:



trong đó R^{60} là hydro, metyl hoặc halogen;

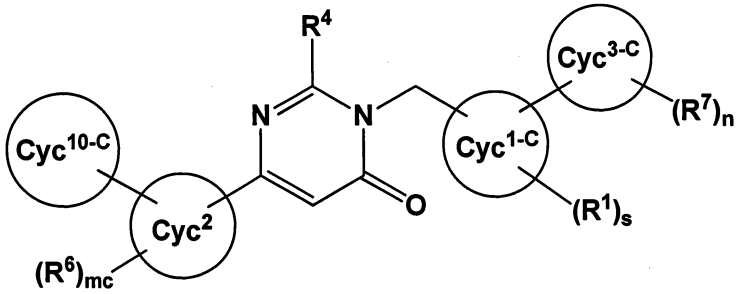
R^{61} là (1) hydro, (2) halogen, (3) nitro, (4) triflo metyl, (5) -COOH, (6) -COO-C1-4 alkyl, (7) xyano hoặc (8) $-CONH_2$; và mũi tên chỉ vị trí liên kết.

Hợp chất được ưu tiên có công thức (I-C) bao gồm hợp chất có công thức (I-C-1):



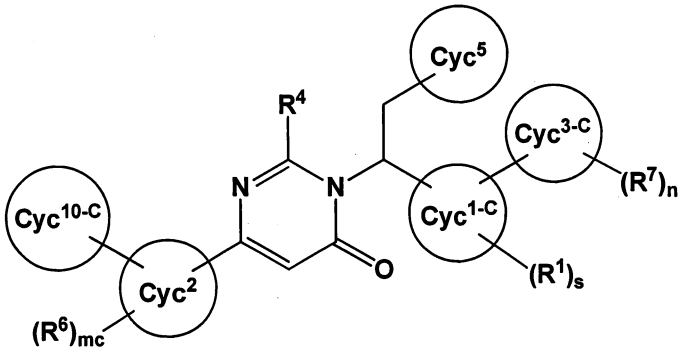
(I-C-1)

trong đó tất cả các ký hiệu có cùng nghĩa như được mô tả trên đây và cùng định nghĩa được ưu tiên như được nêu trên (ở dạng riêng rẽ hoặc kết hợp), hợp chất có công thức (I-C-2):



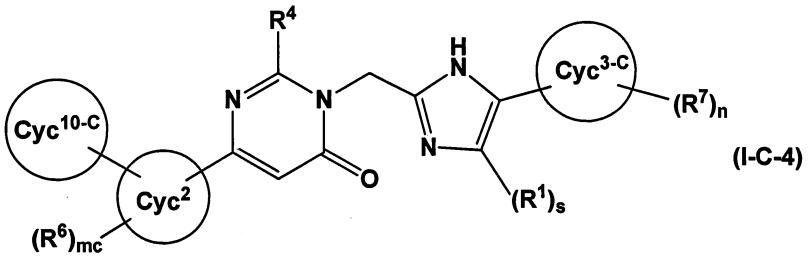
(I-C-2)

trong đó tất cả các ký hiệu có cùng nghĩa như được mô tả trên đây và cùng định nghĩa được ưu tiên như được nêu trên (ở dạng riêng rẽ hoặc kết hợp), hợp chất có công thức (I-C-3):



(I-C-3)

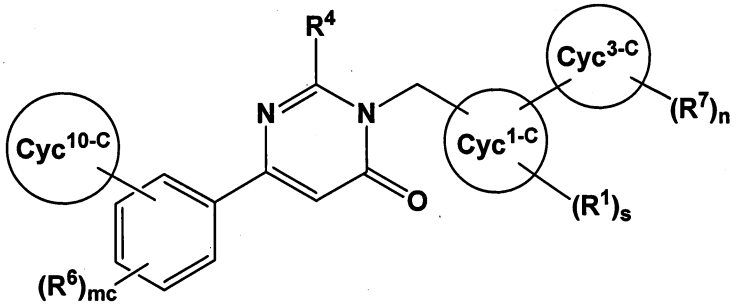
trong đó tất cả các ký hiệu có cùng nghĩa như được mô tả trên đây và cùng định nghĩa được ưu tiên như được nêu trên (ở dạng riêng rẽ hoặc kết hợp), hợp chất có công thức (I-C-4):



(I-C-4)

trong đó s là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 1; và

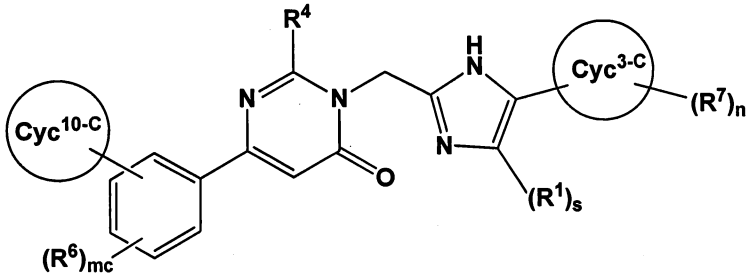
các ký hiệu còn lại khác có cùng nghĩa như được mô tả trên đây và cùng định nghĩa được ưu tiên như được nêu trên (ở dạng riêng rẽ hoặc kết hợp), hợp chất có công thức (I-C-5):



(I-C-5)

trong đó mc là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 4; và

các ký hiệu còn lại khác có cùng nghĩa như được mô tả trên đây và cùng định nghĩa được ưu tiên như được nêu trên (ở dạng riêng rẽ hoặc kết hợp), hợp chất có công thức (I-C-6):



(I-C-6)

trong đó s là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 1;

mc là số nguyên 0 đến 4; và

các ký hiệu còn lại khác có cùng nghĩa như được mô tả trên đây và cùng định nghĩa được ưu tiên như được nêu trên (ở dạng riêng rẽ hoặc kết hợp), và các hợp chất khác.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, phần mô tả chung liên quan đến "hợp chất có công thức (I)" bao gồm hợp chất có công thức (I-A), (I-B) và (I-C).

Hợp chất được ưu tiên cụ thể có công thức (I) bao gồm:

axit 4-(4-clo-2-{(1S)-1-[4-(2,5-diclophenyl)-2-oxo-1(2H)-pyridinyl]-2-phenyletyl}-1H-imidazol-5-yl)benzoic,

axit 4-(2-{(1S)-1-[4-(2,5-diclophenyl)-2-oxo-1(2H)-pyridinyl]-2-phenyletyl}-1H-imidazol-5-yl)benzoic,

axit 3-(4-clo-2-{(1S)-1-[4-(2,5-diclophenyl)-2-oxo-1(2H)-pyridinyl]-2-phenyletyl}-1H-imidazol-5-yl)benzoic,

axit 3-{2-[(S)-[4-(2,5-diclophenyl)-2-oxo-1(2H)-pyridinyl](phenyl) metyl]-1H-imidazol-5-yl}benzoic,

muối của nó, N-oxit của nó, solvat của nó, và tiền dược chất của nó.

Hợp chất được ưu tiên cụ thể có công thức (I-A) bao gồm:

metyl [4-(2-{2-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-yl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat,

metyl [4-(2-{7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-4-yl)phenyl]carbamat,

metyl [4-(4-clo-2-{7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat,

axit 3-(4-clo-2-{7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)benzoic,

(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-3-(5-phenyl-1H-imidazol-2-yl)-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon,

metyl [4-(2-{7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-4- metyl-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat,

metyl [4-(2-{7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-4-etyl-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat,

metyl (4-{2-[7-(5-clo-2-for Mamidophenyl)-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl]-4-etyl-1H-imidazol-5-yl}phenyl)carbamat,

5-(2-{7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-4-yl)-1,3-dihydro-2H-indol-2-on,

6-(2-{7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-4-yl)-3,4-dihydro-2(1H)-quinolinon,

6-(4-clo-2-{7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-3,4-dihydro-2(1H)-quinolinon,

metyl [4-(2-{7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-flophenyl]carbamat,

metyl [4-(4-clo-2-{7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-flophenyl]carbamat,

metyl [4-(2-{7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-3-flophenyl]carbamat,

metyl [4-(4-clo-2-{7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-3-flophenyl]carbamat,

metyl [4-(2-{7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-3- metylphenyl]carbamat,

metyl [4-(4-clo-2-{7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-3- metylphenyl]carbamat,

metyl [4-(2-{7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-3-etylphenyl]carbamat,

metyl [4-(4-clo-2-{7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-3-etylphenyl]carbamat,

metyl [3-clo-4-(2-{7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat,

metyl [4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-3- metoxyphenyl]carbamat,

metyl [2-bromo-4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-5- metoxyphenyl]carbamat,

metyl [4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-3-(triflo metyl)phenyl]carbamat,

metyl [4-(4-clo-2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-3-(triflo metyl)phenyl]carbamat,

axit 4-(2-{7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-4-yl)benzoic,

4-(2-{7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-4-yl)benzamit,

4-(4-clo-2-{7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)benzamit,

4-(2-{7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-flobenzamit,

4-(2-{7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-4-yl)-N- metylbenzamit,

4-(5-clo-2-{7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-4-yl)-N- metylbenzamit,

4-(2-{7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-4-yl)-N-etylbenzamit,

4-(4-clo-2-{7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-N-etylbenzamit,

7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-3-[5-(4-nitrophenyl)-1H-imidazol-2-yl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon,

3-[5-(4-aminophenyl)-1H-imidazol-2-yl]-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon,

etyl [4-(2-{7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat,

isopropyl [4-(2-{7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat,

2- metoxyetyl [4-(2-{7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat,

N-[4-(2-{7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]axetamit,

N-[4-(2-{7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]-2- metoxyaxetamit,

N-[4-(2-{7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]-3- metoxypropanamit,

N-[4-(2-{7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl] metansulfonamit,

etyl [4-(4-clo-2-{7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat,

isopropyl [4-(4-clo-2-{7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat,

N-[4-(4-clo-2-{7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]axetamit,

N-[4-(4-clo-2-{7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl] metansulfonamit,

1-[4-(2-{7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]-3-etylure,

3-[4-(2-{7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]-1,1-dimetylure,

N-[4-(2-{7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]-2-(di metylamino)axetamit,

axit 3-{[4-(2-{7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]amino}-3-oxopropanoic,

6-(2-{7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-4-hydroxy-2(1H)-quinolinon,

4-(2-{7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-flobenzonitril,

3-[5-(3-amino-1H-indazol-6-yl)-1H-imidazol-2-yl]-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon,

7-(2-{7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on,

7-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-4- metyl-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on,

7-(4-clo-2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-4- metyl-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on,

6-(2-{7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazin-2-on,

6-(4-clo-2-{7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazin-2-on,

6-(2-{7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-1,3-benzoxazol-2(3H)-on,

6-(4-clo-2-{7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-1,3-benzoxazol-2(3H)-on,

6-(2-{7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-1-isoindolinon,

6-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-3- metyl-3,4-dihydro-2(1H)-quinazolinon,

6-(2-{7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2(1H)-quinoxalinon,

(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-3-[5-(1- metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-imidazol-2-yl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon,

3-[4-clo-5-(1- metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-imidazol-2-yl]-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon,

(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-3-[5-(1H-indazol-5-yl)-1H-imidazol-2-yl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon,

7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-3-{5-[4-(hydroxy metyl)phenyl]-1H-imidazol-2-yl}-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon,

4-(2-{7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)benzyl axetat,

4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)benzaldehyt oxim,

4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)benzaldehyt O- metyloxim,

(3S)-3-[5-(4-axetylphenyl)-1H-imidazol-2-yl]-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon,

(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-3-{5-[4-(1-hydroxyetyl)phenyl]-1H-imidazol-2-yl}-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon,

2- metyl-2-propanyl [4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)benzyl]carbamat,

(3S)-3-{5-[4-(amino metyl)phenyl]-1H-imidazol-2-yl}-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon,

metyl [4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)benzyl]carbamat,

N-[4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)benzyl]axetamit,

N-[4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)benzyl]-2,2,2-trifloaxetamit,

1-[4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)benzyl]-3-etylure,

(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-3-[5-(4-pyridinyl)-1H-imidazol-2-yl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon,

(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-3-[5-(3-pyridinyl)-1H-imidazol-2-yl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon,

(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-3-[5-(2-pyridinyl)-1H-imidazol-2-yl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon,

(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-3-[5-(1,3-thiazol-2-yl)-1H-imidazol-2-yl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon,

(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-3-[5-(2-pyrazinyl)-1H-imidazol-2-yl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon,

(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-3-[5-(2-metoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon,

(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-3-[5-(3-metoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon,

(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-3-[5-(4-metoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon,

(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-3-[5-(3-flophenyl)-1H-imidazol-2-yl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon,

(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-3-[5-(4-flophenyl)-1H-imidazol-2-yl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon,

(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-3-[5-(2,4-dimetyl-1,3-oxazol-5-yl)-1H-imidazol-2-yl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon,

(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-3-[5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazol-2-yl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon,

metyl [5-(2-{7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-thienyl]carbamat,

2-metyl-2-propanyl [trans-4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)xyclohexyl]carbamat,

(3S)-3-[5-(trans-4-aminoxyclohexyl)-1H-imidazol-2-yl]-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon,

metyl [trans-4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)xyclohexyl]carbamat,

(3S)-3-[5-(trans-4-aminoxyclohexyl)-4-clo-1H-imidazol-2-yl]-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon,

(3S)-3-[5-(2-amino-4-pyridinyl)-1H-imidazol-2-yl]-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon,

3-[4-(6-amino-3-pyridinyl)-1H-imidazol-2-yl]-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon,

metyl [5-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-pyridinyl]carbamat,

metyl [5-(4-clo-2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-pyridinyl]carbamat,

etyl [5-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-pyridinyl]carbamat,

(3S)-3-[5-(6-amino-3-pyridinyl)-4-clo-1H-imidazol-2-yl]-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon,

(3S)-3-[5-(6-amino-3-pyridinyl)-4- metyl-1H-imidazol-2-yl]-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon,

metyl [5-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-4- metyl-1H-imidazol-5-yl)-2-pyridinyl]carbamat,

(3S)-3-[5-(6-amino-2-clo-3-pyridinyl)-1H-imidazol-2-yl]-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon,

(3S)-3-[5-(6-amino-2- metyl-3-pyridinyl)-1H-imidazol-2-yl]-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon,

metyl [5-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-6- metyl-2-pyridinyl]carbamat,

(3S)-3-[5-(6-amino-2-flo-3-pyridinyl)-1H-imidazol-2-yl]-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon,

(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-3-[5-(6- metyl-3-pyridinyl)-1H-imidazol-2-yl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon,

(3S)-3-[4-clo-5-(6- metyl-3-pyridinyl)-1H-imidazol-2-yl]-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon,

2- metyl-2-propanyl [6-(2-{7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-3-pyridinyl]carbamat,

3-[5-(5-amino-2-pyridinyl)-1H-imidazol-2-yl]-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon,

3-[5-(5-amino-2-pyridinyl)-4-clo-1H-imidazol-2-yl]-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon,

metyl [6-(2-{7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-3-pyridinyl]carbamat,

metyl [6-(4-clo-2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-3-pyridinyl]carbamat,

isopropyl [6-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-3-pyridinyl]carbamat,

isobutyl [6-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-3-pyridinyl]carbamat,

N-[6-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-3-pyridinyl]axetamit,

(3S)-3-[5-(5-amino-2-pyridinyl)-4- metyl-1H-imidazol-2-yl]-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon,

N-[6-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-4- metyl-1H-imidazol-5-yl)-3-pyridinyl]axetamit,

metyl [6-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-4- metyl-1H-imidazol-5-yl)-3-pyridinyl]carbamat,

(3S)-3-[5-(2-amino-1,3-thiazol-5-yl)-1H-imidazol-2-yl]-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon,

(3S)-3-[5-(1-amino-6-isoquinolinyl)-1H-imidazol-2-yl]-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon,

metyl [4-(5-{7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-2-yl)phenyl]carbamat,

metyl [4-(4-clo-5-{7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-2-yl)phenyl]carbamat,

3-[5-(4-aminophenyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon,

metyl [4-(5-{7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-4H-1,2,4-triazol-3-yl)phenyl]carbamat,

metyl [4-(6-{7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-3-oxo-2,3-dihydro-4-pyridazinyl)phenyl]carbamat,

metyl [4-(4-{7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]carbamat,

metyl [4-(5-{7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1,2-oxazol-3-yl)phenyl]carbamat,

metyl [4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-4-yl)phenyl]carbamat,

metyl [4-(2-{(3R)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-2,3-dihydro-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyridin-3-yl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat,

metyl [3-clo-4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-4-yl)phenyl]carbamat,

6-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-3,4-dihydro-2(1H)-quinolinon,

etyl [4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat,

4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)benzamit,

4-(4-clo-2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)benzamit,

metyl [4-(2-{(3R)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat,

metyl [4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-5- metyl-1H-imidazol-4-yl)phenyl]carbamat,

metyl [4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-5- metyl-1,3-oxazol-4-yl)phenyl]carbamat,

2- metyl-2-propanyl 1-{4-clo-2-[(3S)-3-(5-{4-[(metoxycacbonyl)amino]phenyl}-1H-imidazol-2-yl)-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-7-indolizinyl]phenyl}-1H-1,2,3-triazol-4-carboxylat,

metyl 1-{4-clo-2-[(3S)-3-(5-{4-[(metoxycacbonyl)amino]phenyl}-1H-imidazol-2-yl)-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-7-indolizinyl]phenyl}-1H-1,2,3-triazol-4-carboxylat,

1-{4-clo-2-[(3S)-3-(5-{4-[(metoxycacbonyl)amino]phenyl}-1H-imidazol-2-yl)-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-7-indolizinyl]phenyl}-1H-1,2,3-triazol-4-carboxylic,

metyl [4-(2-{(3S)-7-[2-(4-carba Moyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-5-clophenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat,

metyl [4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(4-xyano-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat,

metyl [4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(3-hydroxy-1H-1,2,4-triazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat,

metyl [4-(2-{(3S)-7-[5- metyl-2-(1H-tetrazol-1-yl)-3-pyridinyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat,

metyl [4-(2-{(3S)-7-[5- metyl-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat,

metyl [4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat,

metyl [4-(2-{(3S)-7-[5-flo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat,

metyl [4-(2-{(3S)-5-oxo-7-[2-(1H-tetrazol-1-yl)-5-(triflo metyl)phenyl]-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat,

(6S)-6-[5-(6-amino-2-flo-3-pyridinyl)-1H-imidazol-2-yl]-2-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-7,8-dihydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-4(6H)-on,

(6S)-6-[5-(6-amino-3-pyridinyl)-4-clo-1H-imidazol-2-yl]-2-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-7,8-dihydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-4(6H)-on,

(6S)-6-[5-(6-amino-2-clo-3-pyridinyl)-1H-imidazol-2-yl]-2-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-7,8-dihydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-4(6H)-on,

2- metoxyetyl [6-(4-clo-2-{(6S)-2-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-yl}-1H-imidazol-5-yl)-3-pyridinyl]carbamat,

axit 3-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)benzoic,

axit 3-(4-clo-2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)benzoic,

metyl [4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]axetat,

axit [4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]axetic,

axit [4-(4-clo-2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]axetic,

axit [3-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]axetic,

axit [3-(4-clo-2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]axetic,

axit 5-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-thiophencarboxylic,

axit 5-(4-clo-2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-thiophencarboxylic,

5-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-thiophencarboxamit,

5-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-N- metyl-2-thiophencarboxamit,

5-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-N-etyl-2-thiophencarboxamit,

5-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-N,N-dimetyl-2-thiophencarboxamit,

5-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-N-(2- metoxyetyl)-2-thiophencarboxamit,

5-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-N-[2-(2- metoxyetoxy)etyl]-2-thiophencarboxamit,

5-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-N-[2-(4- morpholinyl)etyl]-2-thiophencarboxamit,

5-(4-clo-2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-thiophencarboxamit,

5-(4-clo-2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-N- metyl-2-thiophencarboxamit,

5-(4-clo-2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-N-etyl-2-thiophencarboxamit,

5-(4-clo-2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-N,N-dimetyl-2-thiophencarboxamit,

5-(4-clo-2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-N-(2- metoxyetyl)-2-thiophencarboxamit,

5-(4-clo-2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-N-[2-(2- metoxyetoxy)etyl]-2-thiophencarboxamit,

5-(4-clo-2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-N-[2-(4- morpholinyl)etyl]-2-thiophencarboxamit,

5-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-N- metoxy-2-thiophencarboxamit,

5-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-N-xyano-2-thiophencarboxamit,

2-(4- morpholinyl)etyl 5-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-thiophencarboxylat,

5-(4-clo-2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-N- metoxy-2-thiophencarboxamit,

5-(4-clo-2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-N-xyano-2-thiophencarboxamit,

2-(4- morpholinyl)etyl 5-(4-clo-2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-thiophencarboxylat,

metyl [5-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-thienyl]axetat,

axit [5-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-thienyl]axetic,

metyl [5-(4-clo-2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-thienyl]axetat,

axit [5-(4-clo-2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-thienyl]axetic,

2- metyl-2-propanyl 4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-thiophencarboxylat,

axit 4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-thiophencarboxylic,

axit 4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-4-flo-1H-imidazol-5-yl)-2-thiophencarboxylic,

4-(4-clo-2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-thiophencarboxylic,

etyl 4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-thiophencarboxylat,

isopropyl 4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-thiophencarboxylat,

3- metylbutyl 4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-thiophencarboxylat,

2-(4- morpholinyl)etyl 4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-thiophencarboxylat,

(5- metyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl) metyl 4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-thiophencarboxylat,

phenyl 4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-thiophencarboxylat,

2,3-dihydro-1H-inden-5-yl 4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-thiophencarboxylat,

isobutyl 4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-thiophencarboxylat,

2-(di metylamino)-2-oxoetyl 4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-thiophencarboxylat,

4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-N,N-dimetyl-2-thiophencarboxamit,

metyl 4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-thiophencarboxylat,

(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-3-{5-[5-(hydroxy metyl)-3-thienyl]-1H-imidazol-2-yl}-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon,

[(2,2-dimetylpropanoyl)oxy] metyl 4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-thiophencarboxylat,

axit 5-(2-{7-[5- metyl-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-thiophencarboxylic,

axit 5-(4-clo-2-{7-[5- metyl-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-thiophencarboxylic,

axit 5-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-1H-indol-3-carboxylic,

axit 5-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-1H-indazol-3-carboxylic,

axit 4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-pyridincarboxylic,

axit 4-(2-{(3S)-8-clo-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-pyridincarboxylic,

axit 5-(2-{(3S)-8-clo-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-thiophencarboxylic,

axit 5-(4-clo-2-{(3S)-8-clo-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-thiophencarboxylic,

axit 5-(4-clo-2-{(3S)-6-clo-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-thiophencarboxylic,

axit 5-(2-{(3S)-6,8-diclo-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-thiophencarboxylic,

axit 4-(2-{(3S)-8-clo-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-thiophencarboxylic,

axit 4-(2-{(6S)-2-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-yl}-1H-imidazol-5-yl)-2-thiophencarboxylic,

axit 4-(2-{(3S)-8-bromo-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-thiophencarboxylic,

axit (2E)-3-[3-(2-{7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]acrylic,

axit acrylic (2E)-3-[4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl],

axit 5-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-4-flo-1H-imidazol-5-yl)-2-thiophencarboxylic,

etyl 5-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-thiophencarboxylat,

(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-3-[5-(1-oxido-4-pyridinyl)-1H-imidazol-2-yl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon,

(3S)-3-[5-(3-aminophenyl)-1H-imidazol-2-yl]-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon,

2- metoxyetyl [3-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat,

metyl [3-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat,

N-[3-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]axetamit,

metyl 3-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)benzoat,

(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-3-{5-[3-(metylsunfonyl)phenyl]-1H-imidazol-2-yl}-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon,

(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-3-{5-[3-(metoxy metyl)phenyl]-1H-imidazol-2-yl}-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon,

(3S)-3-[5-(3-axetylphenyl)-1H-imidazol-2-yl]-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon,

3-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)benzaldehyt O- metyloxim,

3-(2-{7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)benzamit,

3-(4-clo-2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)benzonitril,

(3S)-3-[4-clo-5-(3-hydroxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl]-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon,

(3S)-3-[5-(2-aminophenyl)-1H-imidazol-2-yl]-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon,

metyl [2-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat,

N-[2-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]axetamit,

axit benzoic 2-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl),

axit boronic [3-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl],

axit boronic [3-(4-clo-2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl],

etyl [3-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]axetat,

etyl [3-(4-clo-2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]axetat,

2-[3-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]axetamit,

2-[3-(4-clo-2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]axetamit,

2-[3-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]-N- metylaxetamit,

2-[3-(4-clo-2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]-N- metylaxetamit,

axit 2-[3-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]-2- metylpropanoic,

axit 2-[3-(4-clo-2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]-2- metylpropanoic,

4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-N- metoxybenzamit,

4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-N-etoxybenzamit,

4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-N-(2- metoxyetyl)benzamit,

4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-N-(3- metoxypropyl)benzamit,

4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-N-(2- metoxyetoxy)benzamit,

4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-N-(2-floetyl)benzamit,

4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-N-(2,2-difloetyl)benzamit,

4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-N-(3-flopropyl)benzamit,

4-(4-clo-2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-N-(2- metoxyetyl)benzamit,

4-(4-clo-2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-N-(2- metoxyetoxy)benzamit,

4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-4- metyl-1H-imidazol-5-yl)benzamit,

4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-3- metylbenzamit,

4-(2-{7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-3-flobenzamit,

5-(2-{7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-pyridincarboxamit,

4-(2-{7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)benzencarbothioamit,

(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-3-{5-[4-(hydroxy metyl)phenyl]-1H-imidazol-2-yl}-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon,

(3S)-3-{4-clo-5-[4-(hydroxy metyl)phenyl]-1H-imidazol-2-yl}-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon,

(3S)-3-{4-clo-5-[4-(1-hydroxyetyl)phenyl]-1H-imidazol-2-yl}-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon,

(3S)-3-{5-[2-clo-4-(hydroxy metyl)phenyl]-1H-imidazol-2-yl}-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon,

(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-3-{5-[6-(hydroxy metyl)-3-pyridinyl]-1H-imidazol-2-yl}-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon,

(3S)-3-{4-clo-5-[6-(hydroxy metyl)-3-pyridinyl]-1H-imidazol-2-yl}-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon,

(3S)-3-{5-[2-clo-6-(hydroxy metyl)-3-pyridinyl]-1H-imidazol-2-yl}-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon,

N-[4-(2-{7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]-4- metoxybutanamit,

N-[4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]axetamit,

N-[4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]-2-floaxetamit,

N-[4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]-2,2-difloaxetamit,

N-[4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]tetrahydro-3-furancarboxamit,

N-[4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]tetrahydro-2H-pyran-4-carboxamit,

N-[4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-4-flo-1H-imidazol-5-yl)phenyl]axetamit,

N-[4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]etanethioamit,

N-[4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]formamit,

N-[4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]-N-hydroxyaxetamit,

(1E)-N-[4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]-N'-hydroxyetanimidamit,

(1E)-N-[4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]-N'- metoxyetanimidamit,

N-[4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]-3-hydroxy-3-metylbutanamit,

axit 3-{[4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]amino}-3-oxopropanoic,

axit 4-{[4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]amino}-4-oxobutanoic,

axit 4-{[4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]amino}-2,2-dimetyl-4-oxobutanoic,

axit 4-{[4-(4-clo-2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]amino}-2,2-dimetyl-4-oxobutanoic,

N-[4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]-2-(2- metoxyetoxy)axetamit,

N-[4-(4-clo-2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]-2-(2- metoxyetoxy)axetamit,

axit 5-{[4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]amino}-5-oxopentanoic,

axit 5-{[4-(4-clo-2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]amino}-5-oxopentanoic,

metyl 5-{[4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]amino}-5-oxopentanoat,

N-[4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]-N'- metylpentandiamit,

axit (2-{[4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]amino}-2-oxoetoxy)axetic,

axit (2-{[4-(4-clo-2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]amino}-2-oxoetoxy)axetic,

metyl (2-{[4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]amino}-2-oxoetoxy)axetat,

metyl [4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-4-flo-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat,

metyl [4-(4-bromo-2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat,

2- metoxyetyl [4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-4- metyl-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat,

2- metoxyetyl [4-(4-clo-2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat,

2-floetyl [4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat,

2-etoxyetyl [4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat,

3- metoxypropyl [4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat,

2-(2- metoxyetoxy)etyl [4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat,

2-(2-etoxyetoxy)etyl [4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat,

(2S)-2- metoxypropyl [4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat,

1- metoxy-2-propanyl [4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat,

tetrahydro-3-furanyl [4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat,

tetrahydro-3-furanyl metyl [4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat,

tetrahydro-2-furanyl metyl [4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat,

3-oxetanyl [4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat,

2-(di metylamino)etyl [4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat,

3-hydroxy-3- metylbutyl [4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat,

2-hydroxyetyl [4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat,

2-hydroxy-2- metylpropyl [4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat,

2-hydroxy-2- metylpropyl [4-(4-clo-2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat,

3-[4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]-1,1-dimetylure,

3-[4-(4-clo-2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]-1,1-dimetylure,

3-[4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]-1- metoxy-1- metylure,

3-[4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]-1-(2- metoxyetyl)-1-metylure,

3-[4-(4-clo-2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]-1-(2- metoxyetyl)-1-metylure,

(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-3-[5-(1,2,3,4-tetrahydro-6-quinolinyl)-1H-imidazol-2-yl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon,

6-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-4- metyl-1H-imidazol-5-yl)-3- metyl-3,4-dihydro-2(1H)-quinazolinon,

axit 2-amino-5-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)benzoic,

axit 5-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-hydroxybenzoic,

axit 5-(4-clo-2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-hydroxybenzoic,

axit 5-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2- metylbenzoic,

axit 5-(4-clo-2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2- metylbenzoic,

(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-3-{5-[4-(metylsunfonyl)phenyl]-1H-imidazol-2-yl}-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon,

(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-3-(5-{4-[(S)-metylsulfinyl]phenyl}-1H-imidazol-2-yl)-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon,

(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-3-(5-{4-[(R)-metylsulfinyl]phenyl}-1H-imidazol-2-yl)-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon,

(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-3-{5-[4-(S- metylsulfoni midoyl)phenyl]-1H-imidazol-2-yl}-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon,

(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-3-{5-[4-(S- metylsulfoni midoyl)phenyl]-1H-imidazol-2-yl}-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon,

(3S)-3-[5-(6-amino-2- metoxy-3-pyridinyl)-1H-imidazol-2-yl]-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon,

(3S)-3-[5-(6-amino-2-flo-3-pyridinyl)-4-clo-1H-imidazol-2-yl]-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon,

metyl [5-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-6-flo-2-pyridinyl]carbamat,

N-[6-clo-5-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-pyridinyl]axetamit,

2- metoxyetyl [5-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-pyridinyl]carbamat,

2- metoxyetyl [5-(4-clo-2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-pyridinyl]carbamat,

2- metoxyetyl [6-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-3-pyridinyl]carbamat,

2- metoxyetyl [6-(4-clo-2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-3-pyridinyl]carbamat,

(3S)-3-[5-(6-amino-4- metyl-3-pyridinyl)-1H-imidazol-2-yl]-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon,

(3S)-3-[5-(6-amino-4- metyl-3-pyridinyl)-4-clo-1H-imidazol-2-yl]-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon,

(3S)-3-[5-(6-amino-3-pyridazinyl)-1H-imidazol-2-yl]-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon,

(3S)-3-[5-(6-amino-3-pyridazinyl)-4-clo-1H-imidazol-2-yl]-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon,

(3S)-3-[5-(2-amino-5-pyrimidinyl)-1H-imidazol-2-yl]-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon,

(3S)-3-[5-(2-amino-5-pyrimidinyl)-4-clo-1H-imidazol-2-yl]-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon,

(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-3-[5-(5-hydroxy-2-pyridinyl)-1H-imidazol-2-yl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon,

(3S)-3-[4-clo-5-(5-hydroxy-2-pyridinyl)-1H-imidazol-2-yl]-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon,

(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-3-[5-(6-flo-3-pyridinyl)-1H-imidazol-2-yl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon,

(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-3-[5-(6-oxo-1,6-dihydro-3-pyridinyl)-1H-imidazol-2-yl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon,

(3S)-3-[4-clo-5-(6-oxo-1,6-dihydro-3-pyridinyl)-1H-imidazol-2-yl]-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon,

(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-3-{5-[6-(metylamino)-3-pyridinyl]-1H-imidazol-2-yl}-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon,

(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-3-{5-[2-flo-6-(metylamino)-3-pyridinyl]-1H-imidazol-2-yl}-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon,

(3S)-3-{5-[2-clo-6-(metylamino)-3-pyridinyl]-1H-imidazol-2-yl}-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon,

(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-3-{5-[6-(di metylamino)-3-pyridinyl]-1H-imidazol-2-yl}-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon,

(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-3-{5-[6-(etylamino)-3-pyridinyl]-1H-imidazol-2-yl}-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon,

(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-3-(5-{6-[(2-metoxyetyl)amino]-3-pyridinyl}-1H-imidazol-2-yl)-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon,

(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-3-(5-{6-[(2-etoxyetyl)amino]-3-pyridinyl}-1H-imidazol-2-yl)-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon,

(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-3-(5-{6-[(3-metoxypropyl)amino]-3-pyridinyl}-1H-imidazol-2-yl)-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon,

(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-3-(5-{6-[(3-hydroxy-3-metylbutyl)amino]-3-pyridinyl}-1H-imidazol-2-yl)-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon,

(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-3-(5-{6-[(1,3-oxazol-2-yl metyl)amino]-3-pyridinyl}-1H-imidazol-2-yl)-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon,

3-{[5-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-pyridinyl]amino}-N,N-dimetylpropanamit,

3-{[5-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-pyridinyl]amino}propanamit,

(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-3-{5-[6-(2-oxo-1-pyrolidinyl)-3-pyridinyl]-1H-imidazol-2-yl}-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon,

(3S)-3-{4-clo-5-[6-(metylamino)-3-pyridinyl]-1H-imidazol-2-yl}-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon,

(3S)-3-{4-clo-5-[6-(di metylamino)-3-pyridinyl]-1H-imidazol-2-yl}-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon,

(3S)-3-(4-clo-5-{6-[(2- metoxyetyl)amino]-3-pyridinyl}-1H-imidazol-2-yl)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon,

(3S)-3-{4-clo-5-[6-(etylamino)-3-pyridinyl]-1H-imidazol-2-yl}-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon,

(3S)-3-(4-clo-5-{6-[(2-etoxyetyl)amino]-3-pyridinyl}-1H-imidazol-2-yl)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon,

(3S)-3-(4-clo-5-{6-[(3- metoxypropyl)amino]-3-pyridinyl}-1H-imidazol-2-yl)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon,

(3S)-3-(4-clo-5-{6-[(3-hydroxy-3- metylbutyl)amino]-3-pyridinyl}-1H-imidazol-2-yl)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon,

(3S)-3-(4-clo-5-{6-[(1,3-oxazol-2-yl metyl)amino]-3-pyridinyl}-1H-imidazol-2-yl)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon,

3-{[5-(4-clo-2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-pyridinyl]amino}-N,N-dimetylpropanamit,

(3S)-3-{4-clo-5-[6-(2-oxo-1-pyrolidinyl)-3-pyridinyl]-1H-imidazol-2-yl}-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon,

(3S)-3-[5-(2-amino-1,3-thiazol-5-yl)-4-clo-1H-imidazol-2-yl]-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon,

(3S)-3-[5-(2-amino-4-clo-1,3-thiazol-5-yl)-1H-imidazol-2-yl]-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon,

N-[4-(4-clo-2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-pyridinyl]axetamit,

metyl [4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-pyridinyl]carbamat,

(3S)-3-[5-(2-amino-3-clo-4-pyridinyl)-1H-imidazol-2-yl]-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon,

(3S)-3-[5-(2-amino-5-clo-4-pyridinyl)-1H-imidazol-2-yl]-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon,

(3S)-3-[5-(2-amino-5-clo-4-pyridinyl)-4-clo-1H-imidazol-2-yl]-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon,

(3S)-3-[5-(2-amino-4-pyridinyl)-4-clo-1H-imidazol-2-yl]-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon,

(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-3-{5-[2-(metylamino)-4-pyridinyl]-1H-imidazol-2-yl}-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon,

(3S)-3-{4-clo-5-[2-(metylamino)-4-pyridinyl]-1H-imidazol-2-yl}-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon,

(3S)-3-[5-(3-amino-4-pyridinyl)-1H-imidazol-2-yl]-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon,

(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-3-[5-(2- metyl-4-pyridinyl)-1H-imidazol-2-yl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon,

(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-3-[5-(2,6-dimetyl-4-pyridinyl)-1H-imidazol-2-yl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon,

(3S)-3-[4-clo-5-(2,6-dimetyl-4-pyridinyl)-1H-imidazol-2-yl]-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon,

(3S)-3-[5-(6-amino-2-pyridinyl)-1H-imidazol-2-yl]-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon,

(3S)-3-[5-(6-amino-2-pyridinyl)-4-clo-1H-imidazol-2-yl]-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon,

(3S)-3-[5-(6-amino-3-pyridinyl)-4-flo-1H-imidazol-2-yl]-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon,

2- metoxyetyl [6-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-4-flo-1H-imidazol-5-yl)-3-pyridinyl]carbamat,

(3R)-3-[5-(6-amino-3-pyridinyl)-1H-imidazol-2-yl]-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon,

(3R)-3-[5-(6-amino-3-pyridinyl)-4-clo-1H-imidazol-2-yl]-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon,

axit 2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-5-phenyl-1H-imidazol-4-carboxylic,

2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-5-phenyl-1H-imidazol-4-cacbonitril,

4-(5-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-2-yl)benzamit,

4-(4-clo-5-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-2-yl)benzamit,

(3S)-3-[2-(6-amino-3-pyridinyl)-1H-imidazol-5-yl]-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon,

(3S)-3-[2-(6-amino-3-pyridinyl)-4-clo-1H-imidazol-5-yl]-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon,

metyl [5-(4-clo-5-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-2-yl)-2-pyridinyl]carbamat,

metyl [6-(4-clo-5-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-2-yl)-3-pyridinyl]carbamat,

metyl [4-(5-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-4-flo-1H-imidazol-2-yl)phenyl]carbamat,

(3S)-3-[2-(4-aminophenyl)-4-clo-1H-imidazol-5-yl]-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon,

(3S)-3-[2-(4-aminophenyl)-1H-imidazol-5-yl]-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon,

2- metoxyetyl [4-(5-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-2-yl)phenyl]carbamat,

2-(2- metoxyetoxy)etyl [4-(5-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-2-yl)phenyl]carbamat,

(1E)-N-[4-(5-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-2-yl)phenyl]-N'-hydroxyetanimidamit,

N-[4-(4-clo-5-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-2-yl)phenyl]axetamit,

2- metoxyetyl [4-(4-clo-5-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-2-yl)phenyl]carbamat,

3- metoxypropyl [4-(4-clo-5-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-2-yl)phenyl]carbamat,

2-(2- metoxyetoxy)etyl [4-(4-clo-5-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-2-yl)phenyl]carbamat,

3-oxetanyl [4-(4-clo-5-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-2-yl)phenyl]carbamat,

(1E)-N-[4-(4-clo-5-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-2-yl)phenyl]-N'-hydroxyetanimidamit,

2- metoxyetyl [4-(5-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-4-flo-1H-imidazol-2-yl)phenyl]carbamat,

2-(2- metoxyetoxy)etyl [4-(5-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-4-flo-1H-imidazol-2-yl)phenyl]carbamat,

(3S)-3-[2-(6-amino-2-clo-3-pyridinyl)-1H-imidazol-5-yl]-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon,

(3S)-3-[2-(6-amino-2-flo-3-pyridinyl)-1H-imidazol-5-yl]-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon,

(3S)-3-[2-(6-amino-2-flo-3-pyridinyl)-4-clo-1H-imidazol-5-yl]-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon,

2-(2- metoxyetoxy)etyl [5-(5-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-4-flo-1H-imidazol-2-yl)-2-pyridinyl]carbamat,

2-(2- metoxyetoxy)etyl [5-(4-clo-5-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-2-yl)-2-pyridinyl]carbamat,

2- metoxyetyl [5-(5-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-2-yl)-2-pyridinyl]carbamat,

2- metoxyetyl [5-(5-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-4-flo-1H-imidazol-2-yl)-2-pyridinyl]carbamat,

2- metoxyetyl [5-(4-clo-5-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-2-yl)-2-pyridinyl]carbamat,

(3S)-3-[2-(6-amino-3-pyridinyl)-4-flo-1H-imidazol-5-yl]-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon,

metyl [4-(5-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-4H-1,2,4-triazol-3-yl)phenyl]carbamat,

2-floetyl [4-(5-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-4H-1,2,4-triazol-3-yl)phenyl]carbamat,

2- metoxyetyl [4-(5-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-4H-1,2,4-triazol-3-yl)phenyl]carbamat,

N-[4-(5-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-4H-1,2,4-triazol-3-yl)phenyl]axetamit,

3-oxetanyl [4-(5-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-4H-1,2,4-triazol-3-yl)phenyl]carbamat,

2- metoxyetyl [3-clo-4-(5-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-4H-1,2,4-triazol-3-yl)phenyl]carbamat,

(3S)-3-[5-(6-amino-2-flo-3-pyridinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon,

(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-3-(5-phenyl-1H-pyrol-2-yl)-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon,

(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-3-[5-(4-nitrophenyl)-1H-pyrol-2-yl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon,

(3S)-3-[5-(4-aminophenyl)-1H-pyrol-2-yl]-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon,

metyl [4-(5-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-pyrol-2-yl)phenyl]carbamat,

2- metoxyetyl [4-(5-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-pyrol-2-yl)phenyl]carbamat,

(3S)-3-[5-(6-amino-2-flo-3-pyridinyl)-1H-pyrol-2-yl]-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon,

(3S)-3-[1-(4-aminophenyl)-5-oxo-2,5-dihydro-1H-pyrazol-3-yl]-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon,

metyl [4-(3-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-5-oxo-2,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)phenyl]carbamat,

2- metoxyetyl [4-(3-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-5-oxo-2,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)phenyl]carbamat,

2-(2- metoxyetoxy)etyl [4-(3-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-5-oxo-2,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)phenyl]carbamat,

metyl [4-(2-{(3S)-7-[5- metoxy-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat,

2- metoxyetyl [4-(2-{(3S)-7-[5- metoxy-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat,

2- metoxyetyl [4-(4-clo-2-{(3S)-7-[5- metoxy-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat,

(3S)-3-[5-(6-amino-3-pyridinyl)-4-clo-1H-imidazol-2-yl]-7-[5- metoxy-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon,

metyl [4-(2-{(3S)-7-[6- metyl-3-(1H-tetrazol-1-yl)-2-pyridinyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat,

(3S)-3-[5-(6-amino-3-pyridinyl)-1H-imidazol-2-yl]-7-[5-flo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon,

(3S)-3-[5-(6-amino-3-pyridinyl)-4-clo-1H-imidazol-2-yl]-7-[5-flo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon,

(3S)-3-[5-(6-amino-3-pyridinyl)-1H-imidazol-2-yl]-7-[2,3-diflo-6-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon,

(3S)-3-[5-(6-amino-3-pyridinyl)-4-clo-1H-imidazol-2-yl]-7-[2,3-diflo-6-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon,

(3S)-3-[5-(6-amino-3-pyridinyl)-1H-imidazol-2-yl]-7-[3,5-diflo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon,

(3S)-3-[5-(6-amino-3-pyridinyl)-4-clo-1H-imidazol-2-yl]-7-[3,5-diflo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon,

(3S)-3-[5-(6-amino-3-pyridinyl)-1H-imidazol-2-yl]-7-[5-(diflo metoxy)-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon,

(3S)-3-[5-(6-amino-3-pyridinyl)-4-clo-1H-imidazol-2-yl]-7-[5-(diflo metoxy)-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon,

(3S)-3-[5-(6-amino-2-flo-3-pyridinyl)-1H-imidazol-2-yl]-7-[5-(diflo metoxy)-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon,

3-{(3S)-3-[5-(6-amino-3-pyridinyl)-1H-imidazol-2-yl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-7-indolizinyl}-4-(1H-tetrazol-1-yl)benzonitril,

3-{(3S)-3-[5-(6-amino-3-pyridinyl)-4-clo-1H-imidazol-2-yl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-7-indolizinyl}-4-(1H-tetrazol-1-yl)benzonitril,

3-{(3S)-3-[5-(6-amino-2-flo-3-pyridinyl)-1H-imidazol-2-yl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-7-indolizinyl}-4-(1H-tetrazol-1-yl)benzonitril,

(6S)-6-[5-(4-aminophenyl)-1H-imidazol-2-yl]-2-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-7,8-dihydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-4(6H)-on,

3-oxetanyl [4-(2-{(6S)-2-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-yl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat,

2- metoxyetyl [4-(2-{(6S)-2-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-yl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat,

2-etoxyetyl [4-(2-{(6S)-2-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-yl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat,

3- metoxypropyl [4-(2-{(6S)-2-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-yl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat,

metyl [4-(2-{(6S)-2-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-yl}-4- metyl-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat,

2- metoxyetyl [4-(2-{(6S)-2-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-yl}-4- metyl-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat,

(6S)-6-[5-(6-amino-3-pyridinyl)-1H-imidazol-2-yl]-2-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-7,8-dihydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-4(6H)-on,

(6S)-2-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-6-{5-[6-(metylamino)-3-pyridinyl]-1H-imidazol-2-yl}-7,8-dihydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-4(6H)-on,

(6S)-2-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-6-(5-{6-[(2-metoxyetyl)amino]-3-pyridinyl}-1H-imidazol-2-yl)-7,8-dihydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-4(6H)-on,

metyl [6-(2-{(6S)-2-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-yl}-1H-imidazol-5-yl)-3-pyridinyl]carbamat,

2- metoxyetyl [6-(2-{(6S)-2-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-yl}-1H-imidazol-5-yl)-3-pyridinyl]carbamat,

metyl [4-(2-{(6S)-2-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-yl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat,

metyl [5-(2-{(6S)-2-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-yl}-1H-imidazol-5-yl)-2-pyridinyl]carbamat,

2- metoxyetyl [5-(2-{(6S)-2-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-yl}-1H-imidazol-5-yl)-2-pyridinyl]carbamat,

2- metoxyetyl [6-(2-{(6S)-2-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-yl}-4-flo-1H-imidazol-5-yl)-3-pyridinyl]carbamat,

2- metoxyetyl [4-(4-clo-2-{(6S)-2-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-yl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat,

2-etoxyetyl [4-(4-clo-2-{(6S)-2-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-yl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat,

3- metoxypropyl [4-(4-clo-2-{(6S)-2-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-yl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat,

(6S)-6-{4-clo-5-[6-(metylamino)-3-pyridinyl]-1H-imidazol-2-yl}-2-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-7,8-dihydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-4(6H)-on,

(6S)-6-(4-clo-5-{6-[(2- metoxyetyl)amino]-3-pyridinyl}-1H-imidazol-2-yl)-2-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-7,8-dihydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-4(6H)-on,

(6S)-6-[5-(6-amino-2-flo-3-pyridinyl)-4-clo-1H-imidazol-2-yl]-2-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-7,8-dihydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-4(6H)-on,

metyl [6-(4-clo-2-{(6S)-2-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-yl}-1H-imidazol-5-yl)-3-pyridinyl]carbamat,

metyl [5-(4-clo-2-{(6S)-2-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-yl}-1H-imidazol-5-yl)-2-pyridinyl]carbamat,

2- metoxyetyl [5-(4-clo-2-{(6S)-2-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-yl}-1H-imidazol-5-yl)-2-pyridinyl]carbamat,

(6S)-6-[5-(6-amino-3-pyridinyl)-4-flo-1H-imidazol-2-yl]-2-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-7,8-dihydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-4(6H)-on,

metyl [4-(5-{(6S)-2-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-yl}-1H-imidazol-2-yl)phenyl]carbamat,

metyl [4-(4-clo-5-{(6S)-2-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-yl}-1H-imidazol-2-yl)phenyl]carbamat,

(3S)-3-[5-(4-aminophenyl)-1H-imidazol-2-yl]-7-[5- metyl-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon,

2- metoxyetyl [4-(2-{(3S)-7-[5- metyl-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat,

3-oxetanyl [4-(2-{(3S)-7-[5- metyl-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat,

metyl [4-(4- metyl-2-{(3S)-7-[5- metyl-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat,

metyl [4-(5- metyl-2-{(3S)-7-[5- metyl-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1,3-oxazol-4-yl)phenyl]carbamat,

2- metoxyetyl [4-(4- metyl-2-{(3S)-7-[5- metyl-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat,

2-etoxyetyl [4-(2-{(3S)-7-[5- metyl-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat,

3- metoxypropyl [4-(2-{(3S)-7-[5- metyl-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat,

(3S)-3-[5-(6-amino-3-pyridinyl)-1H-imidazol-2-yl]-7-[5- metyl-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon,

(3S)-3-{5-[6-(metylamino)-3-pyridinyl]-1H-imidazol-2-yl}-7-[5- metyl-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon,

(3S)-3-[5-(6-amino-2-flo-3-pyridinyl)-1H-imidazol-2-yl]-7-[5- metyl-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon,

(3S)-3-[5-(6-amino-2-clo-3-pyridinyl)-1H-imidazol-2-yl]-7-[5- metyl-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon,

metyl [6-(2-{(3S)-7-[5- metyl-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-3-pyridinyl]carbamat,

2- metoxyetyl [6-(2-{(3S)-7-[5- metyl-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-3-pyridinyl]carbamat,

6-(2-{(3S)-7-[5- metyl-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-3,4-dihydro-2(1H)-quinolinon,

metyl [5-(2-{(3S)-7-[5- metyl-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-pyridinyl]carbamat,

2- metoxyetyl [5-(2-{(3S)-7-[5- metyl-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-pyridinyl]carbamat,

2-etoxyetyl [4-(4-clo-2-{(3S)-7-[5- metyl-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat,

3- metoxypropyl [4-(4-clo-2-{(3S)-7-[5- metyl-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat,

2- metoxyetyl [6-(4-clo-2-{(3S)-7-[5- metyl-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-3-pyridinyl]carbamat,

(3S)-3-[5-(6-amino-3-pyridinyl)-4-clo-1H-imidazol-2-yl]-7-[5- metyl-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon,

(3S)-3-{4-clo-5-[6-(metylamino)-3-pyridinyl]-1H-imidazol-2-yl}-7-[5-metyl-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon,

metyl [6-(4-clo-2-{(3S)-7-[5- metyl-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-3-pyridinyl]carbamat,

metyl [5-(4-clo-2-{(3S)-7-[5- metyl-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-pyridinyl]carbamat,

2- metoxyetyl [5-(4-clo-2-{(3S)-7-[5- metyl-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-pyridinyl]carbamat,

metyl [4-(2-{(6S)-2-[5- metyl-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-yl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat,

2- metoxyetyl [4-(2-{(6S)-2-[5- metyl-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-yl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat,

2-etoxyetyl [4-(2-{(6S)-2-[5- metyl-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-yl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat,

3- metoxypropyl [4-(2-{(6S)-2-[5- metyl-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-yl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat,

metyl [4-(4- metyl-2-{(6S)-2-[5- metyl-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-yl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat,

2- metoxyetyl [4-(4- metyl-2-{(6S)-2-[5- metyl-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-yl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat,

(6S)-6-[5-(6-amino-3-pyridinyl)-1H-imidazol-2-yl]-2-[5- metyl-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-7,8-dihydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-4(6H)-on,

(6S)-6-{5-[6-(metylamino)-3-pyridinyl]-1H-imidazol-2-yl}-2-[5- metyl-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-7,8-dihydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-4(6H)-on,

(6S)-6-[5-(6-amino-2-clo-3-pyridinyl)-1H-imidazol-2-yl]-2-[5- metyl-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-7,8-dihydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-4(6H)-on,

metyl [6-(2-{(6S)-2-[5- metyl-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-yl}-1H-imidazol-5-yl)-3-pyridinyl]carbamat,

2- metoxyetyl [6-(2-{(6S)-2-[5- metyl-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-yl}-1H-imidazol-5-yl)-3-pyridinyl]carbamat,

metyl [5-(2-{(6S)-2-[5- metyl-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-yl}-1H-imidazol-5-yl)-2-pyridinyl]carbamat,

2- metoxyetyl [5-(2-{(6S)-2-[5- metyl-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-yl}-1H-imidazol-5-yl)-2-pyridinyl]carbamat,

metyl [4-(4-clo-2-{(6S)-2-[5- metyl-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-yl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat,

2- metoxyetyl [4-(4-clo-2-{(6S)-2-[5- metyl-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-yl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat,

2-etoxyetyl [4-(4-clo-2-{(6S)-2-[5- metyl-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-yl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat,

3- metoxypropyl [4-(4-clo-2-{(6S)-2-[5- metyl-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-yl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat,

(6S)-6-{4-clo-5-[6-(metylamino)-3-pyridinyl]-1H-imidazol-2-yl}-2-[5-metyl-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-7,8-dihydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-4(6H)-on,

2- metoxyetyl [6-(4-clo-2-{(6S)-2-[5- metyl-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-yl}-1H-imidazol-5-yl)-3-pyridinyl]carbamat,

metyl [5-(4-clo-2-{(6S)-2-[5- metyl-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-yl}-1H-imidazol-5-yl)-2-pyridinyl]carbamat,

2- metoxyetyl [5-(4-clo-2-{(6S)-2-[5- metyl-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-yl}-1H-imidazol-5-yl)-2-pyridinyl]carbamat,

metyl [6-(4-clo-2-{(6S)-2-[5- metyl-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-yl}-1H-imidazol-5-yl)-3-pyridinyl]carbamat,

(6S)-6-[5-(6-amino-3-pyridinyl)-4-clo-1H-imidazol-2-yl]-2-[5- metyl-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-7,8-dihydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-4(6H)-on,

2- metoxyetyl [4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat,

(3S)-3-[5-(6-amino-3-pyridinyl)-1H-imidazol-2-yl]-7-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon,

(3S)-7-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-3-{5-[6-(metylamino)-3-pyridinyl]-1H-imidazol-2-yl}-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon,

(3S)-3-[5-(6-amino-2-flo-3-pyridinyl)-1H-imidazol-2-yl]-7-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon,

(3S)-3-[5-(6-amino-2-clo-3-pyridinyl)-1H-imidazol-2-yl]-7-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon,

metyl [6-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-3-pyridinyl]carbamat,

2- metoxyetyl [6-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-3-pyridinyl]carbamat,

6-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-3,4-dihydro-2(1H)-quinolinon,

4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)benzamit,

metyl [5-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-pyridinyl]carbamat,

2- metoxyetyl [5-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-pyridinyl]carbamat,

(3S)-3-[5-(6-amino-3-pyridinyl)-4-clo-1H-imidazol-2-yl]-7-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon,

(3S)-7-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-3-{4-clo-5-[6-(metylamino)-3-pyridinyl]-1H-imidazol-2-yl}-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon,

metyl [6-(4-clo-2-{(3S)-7-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-3-pyridinyl]carbamat,

2- metoxyetyl [6-(4-clo-2-{(3S)-7-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-3-pyridinyl]carbamat,

metyl [4-(2-{(6S)-2-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-yl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat,

2- metoxyetyl [4-(2-{(6S)-2-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-yl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat,

metyl [4-(2-{(6S)-2-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-yl}-4- metyl-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat,

2- metoxyetyl [4-(2-{(6S)-2-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-yl}-4- metyl-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat,

(6S)-6-[5-(6-amino-3-pyridinyl)-1H-imidazol-2-yl]-2-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-7,8-dihydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-4(6H)-on,

(6S)-2-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-{5-[6-(metylamino)-3-pyridinyl]-1H-imidazol-2-yl}-7,8-dihydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-4(6H)-on,

metyl [6-(2-{(6S)-2-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-yl}-1H-imidazol-5-yl)-3-pyridinyl]carbamat,

2- metoxyetyl [6-(2-{(6S)-2-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-yl}-1H-imidazol-5-yl)-3-pyridinyl]carbamat,

4-(2-{(6S)-2-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-yl}-1H-imidazol-5-yl)benzamit,

metyl [5-(2-{(6S)-2-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-yl}-1H-imidazol-5-yl)-2-pyridinyl]carbamat,

2- metoxyetyl [5-(2-{(6S)-2-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-yl}-1H-imidazol-5-yl)-2-pyridinyl]carbamat,

metyl [4-(4-clo-2-{(6S)-2-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-yl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat,

2- metoxyetyl [4-(4-clo-2-{(6S)-2-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-yl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat,

(6S)-2-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-{4-clo-5-[6-(metylamino)-3-pyridinyl]-1H-imidazol-2-yl}-7,8-dihydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-4(6H)-on,

metyl [6-(4-clo-2-{(6S)-2-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-yl}-1H-imidazol-5-yl)-3-pyridinyl]carbamat,

2- metoxyetyl [6-(4-clo-2-{(6S)-2-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-yl}-1H-imidazol-5-yl)-3-pyridinyl]carbamat,

metyl [5-(4-clo-2-{(6S)-2-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-yl}-1H-imidazol-5-yl)-2-pyridinyl]carbamat,

2- metoxyetyl [5-(4-clo-2-{(6S)-2-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-yl}-1H-imidazol-5-yl)-2-pyridinyl]carbamat,

(6S)-6-[5-(6-amino-3-pyridinyl)-4-clo-1H-imidazol-2-yl]-2-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-7,8-dihydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-4(6H)-on,

metyl [4-(2-{(3S)-7-[2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-5- metylphenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat,

2- metoxyetyl [4-(2-{(3S)-7-[2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-5-metylphenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat,

metyl [4-(2-{(3S)-7-[2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-5- metylphenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-4- metyl-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat,

2- metoxyetyl [4-(2-{(3S)-7-[2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-5-metylphenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-4- metyl-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat,

(3S)-3-[5-(6-amino-3-pyridinyl)-1H-imidazol-2-yl]-7-[2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-5- metylphenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon,

metyl [5-(2-{(3S)-7-[2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-5- metylphenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-pyridinyl]carbamat,

2- metoxyetyl [5-(2-{(3S)-7-[2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-5-metylphenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-pyridinyl]carbamat,

metyl [4-(4-clo-2-{(3S)-7-[2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-5-metylphenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat,

2- metoxyetyl [4-(4-clo-2-{(3S)-7-[2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-5-metylphenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat,

(3S)-3-[5-(6-amino-3-pyridinyl)-4-clo-1H-imidazol-2-yl]-7-[2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-5- metylphenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon,

metyl [5-(4-clo-2-{(3S)-7-[2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-5-metylphenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-pyridinyl]carbamat,

2- metoxyetyl [5-(4-clo-2-{(3S)-7-[2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-5-metylphenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-pyridinyl]carbamat,

N-carba Moyl-5-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-thiophencarboxamit,

(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-3-{5-[5-(metylsunfonyl)-2-thienyl]-1H-imidazol-2-yl}-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon,

(3S)-3-{4-clo-5-[5-(metylsunfonyl)-2-thienyl]-1H-imidazol-2-yl}-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon,

5-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-N-(metylsunfonyl)-2-thiophencarboxamit,

5-(4-clo-2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-N-(metylsunfonyl)-2-thiophencarboxamit,

axit 5-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-furoic,

5-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-furamit,

5-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-N- metyl-2-furamit,

axit 5-(4-clo-2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-furoic,

5-(4-clo-2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-furamit,

5-(4-clo-2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-N- metyl-2-furamit,

axit 4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-furoic,

axit 4-(4-clo-2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-furoic,

2- metyl-2-propanyl 5-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-3-furoat,

axit 5-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-3-furoic,

axit 2-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-1,3-oxazol-4-carboxylic,

axit 5-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-1H-pyrol-2-carboxylic,

axit 4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-1H-pyrol-2-carboxylic,

axit 5-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-1H-pyrol-3-carboxylic,

(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-3-[5-(1- metyl-1H-pyrol-2-yl)-1H-imidazol-2-yl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon,

axit 5-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-1- metyl-1H-pyrol-2-carboxylic,

(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-3-[5-(3-hydroxy-1- metyl-1H-pyrazol-5-yl)-1H-imidazol-2-yl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon,

etyl [4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-thienyl]axetat,

axit [4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-thienyl]axetic,

etyl [4-(4-clo-2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-thienyl]axetat,

axit [4-(4-clo-2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-thienyl]axetic,

4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)benzenulfonamit,

4-(4-clo-2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)benzenulfonamit,

3-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)benzenulfonamit,

(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-3-{5-[4-(5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl]-1H-imidazol-2-yl}-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon,

(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-3-{5-[3-(5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl]-1H-imidazol-2-yl}-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon,

(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-3-{5-[4-(trifloaxetyl)phenyl]-1H-imidazol-2-yl}-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon,

(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-3-{5-[4-(2,2,2-triflo-1-hydroxyetyl)phenyl]-1H-imidazol-2-yl}-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon,

axit [3-(2-{(3S)-8-clo-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]axetic,

2- metyl-2-propanyl {[4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]thio}axetat,

axit {[4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]thio}axetic,

axit {[3-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]thio}axetic,

axit {[3-(4-clo-2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]thio}axetic,

2- metyl-2-propanyl {[4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]amino}axetat,

axit {[4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]amino}axetic,

4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-thiophencacbonitril,

4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-N-(metylsunfonyl)-2-thiophencarboxamit,

axit 4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-3-flo-2-thiophencarboxylic,

axit 4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-3-flo-2-pyridincarboxylic,

axit 4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-3-thiophencarboxylic,

axit 4-(5-{7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-pyrol-2-yl)-2-thiophencarboxylic,

etyl 4-(5-{7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-4-flo-1H-imidazol-2-yl)-2-thiophencarboxylat,

etyl 4-(4-clo-5-{7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-2-yl)-2-thiophencarboxylat,

axit 4-(5-{7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-2-yl)-2-thiophencarboxylic,

axit 4-(5-{7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-4-flo-1H-imidazol-2-yl)-2-thiophencarboxylic,

axit 4-(4-clo-5-{7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-2-yl)-2-thiophencarboxylic,

axit 4-(4-clo-5-{7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-2-yl)-2-thiophencarboxylic,

(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-3-[5-(4-pyrimidinyl)-1H-imidazol-2-yl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon,

(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-3-[5-(2-flophenyl)-1H-imidazol-2-yl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon,

(3S)-3-[5-(4-clophenyl)-1H-imidazol-2-yl]-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon,

(3S)-3-[5-(3-clophenyl)-1H-imidazol-2-yl]-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon,

(3S)-3-[5-(2-clophenyl)-1H-imidazol-2-yl]-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon,

(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-3-{5-[4-(metylthio)phenyl]-1H-imidazol-2-yl}-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon,

(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-3-[5-(4- metylphenyl)-1H-imidazol-2-yl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon,

4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)benzonitril,

3-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)benzonitril,

(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-3-{5-[3-(triflo metyl)phenyl]-1H-imidazol-2-yl}-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon,

(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-3-[5-(3-hydroxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon,

(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-3-[5-(3-nitrophenyl)-1H-imidazol-2-yl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon,

2- metoxyetyl [4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(4-xyano-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat,

2- metoxyetyl [4-(4-clo-2-{(3S)-7-[5-clo-2-(4-xyano-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat,

1-(2-{(3S)-3-[5-(6-amino-3-pyridinyl)-4-clo-1H-imidazol-2-yl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-7-indolizinyl}-4-clophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-cacbonitril,

2-hydroxy-2- metylpropyl [5-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-pyridinyl]carbamat,

2-(2- metoxyetoxy)etyl [5-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-pyridinyl]carbamat,

2-(2-etoxyetoxy)etyl [5-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-pyridinyl]carbamat,

3-hydroxy-3- metylbutyl [5-(4-clo-2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-pyridinyl]carbamat,

2-(2- metoxyetoxy)etyl [5-(4-clo-2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-pyridinyl]carbamat,

2-(2-etoxyetoxy)etyl [5-(4-clo-2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-pyridinyl]carbamat,

2-(2- metoxyetoxy)etyl [5-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-4-flo-1H-imidazol-5-yl)-2-pyridinyl]carbamat,

2-(2-etoxyetoxy)etyl [5-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-4-flo-1H-imidazol-5-yl)-2-pyridinyl]carbamat,

2-(2- metoxyetoxy)etyl [5-(2-{(6S)-2-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-yl}-1H-imidazol-5-yl)-2-pyridinyl]carbamat,

2-(2-etoxyetoxy)etyl [5-(2-{(6S)-2-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-yl}-1H-imidazol-5-yl)-2-pyridinyl]carbamat,

2-(2- metoxyetoxy)etyl [5-(4-clo-2-{(6S)-2-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-yl}-1H-imidazol-5-yl)-2-pyridinyl]carbamat,

2-(2-etoxyetoxy)etyl [5-(4-clo-2-{(6S)-2-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-yl}-1H-imidazol-5-yl)-2-pyridinyl]carbamat,

2-(2- metoxyetoxy)etyl [5-(2-{(6S)-2-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-yl}-4-flo-1H-imidazol-5-yl)-2-pyridinyl]carbamat,

2-(2-etoxyetoxy)etyl [5-(2-{(6S)-2-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-yl}-4-flo-1H-imidazol-5-yl)-2-pyridinyl]carbamat,

(3S)-3-[5-(5-amino-2-pyridinyl)-4-clo-1H-imidazol-2-yl]-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon,

(6S)-6-[5-(5-amino-2-pyridinyl)-4-clo-1H-imidazol-2-yl]-2-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-7,8-dihydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-4(6H)-on,

metyl [4-(4-clo-2-{(6S)-2-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-yl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat,

metyl [4-(4-clo-2-{(3S)-7-[5- metyl-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat,

metyl [4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-3- metylphenyl]carbamat,

2- metoxyetyl [4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat,

(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-3-[5-(4-hydroxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon,

(3S)-3-[4-clo-5-(4-hydroxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl]-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon,

etyl 5-(4-clo-2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-thiophencarboxylat,

3- metoxypropyl [6-(4-clo-2-{(6S)-2-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-yl}-1H-imidazol-5-yl)-3-pyridinyl]carbamat,

(3S)-3-[5-(6-amino-5-flo-3-pyridinyl)-4-clo-1H-imidazol-2-yl]-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon,

axit 3-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-flobenzoic,

axit 5-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-flobenzoic,

axit 3-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2- metylbenzoic,

axit benzoic 2-clo-5-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl),

axit 1-[4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]xyclopropancarboxylic,

axit 1-[3-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]xyclopropancarboxylic,

axit 1-[3-(4-clo-2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]xyclopropancarboxylic,

axit 3-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2,6-diflobenzoic,

axit 2-clo-3-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)benzoic,

axit (2E)-3-[4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-thienyl]acrylic,

axit 3-[4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-thienyl]propanoic,

axit 5-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)nicotinic,

axit 2-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-1,3-thiazol-5-carboxylic,

axit 6-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-pyridincarboxylic,

axit 4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-1,3-thiazol-2-carboxylic,

axit 4-clo-3-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)benzoic,

axit [5-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-1-benzothiophen-3-yl]axetic,

axit [4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenoxy]axetic,

axit [3-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenoxy]axetic,

axit 2-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-1,3-thiazol-4-carboxylic,

axit 3-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-4-flobenzoic,

axit [6-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-1-benzothiophen-3-yl]axetic,

axit isonicotinic 2-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl),

axit 5-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-3-thiophencarboxylic,

axit 3-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-1H-pyrazol-5-carboxylic,

axit 5-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-1H-indol-2-carboxylic,

axit 5-(2-{(6S)-2-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-yl}-1H-imidazol-5-yl)-1H-indol-2-carboxylic,

axit [5-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-1H-indol-3-yl]axetic,

axit [6-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-1H-indol-3-yl]axetic,

axit [5-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-1H-indazol-3-yl]axetic,

axit {[3-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]amino}axetic,

axit [5-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-1H-indol-1-yl]axetic,

axit [5-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-1H-benzimidazol-1-yl]axetic,

axit 5-(2-{(3S)-6-clo-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-thiophencarboxylic,

axit 4-(2-{(6S)-2-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-yl}-1H-imidazol-5-yl)-2-pyridincarboxylic,

axit 4-(4-clo-2-{(6S)-2-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-yl}-1H-imidazol-5-yl)-2-pyridincarboxylic,

axit 4-(4-clo-2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-pyridincarboxylic,

axit 4-(4-clo-2-{(3S)-8-clo-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-pyridincarboxylic,

axit 4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-thiophencarboxylic,

axit 4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-pyridincarboxylic,

(3S)-3-[5-(6-amino-3-pyridinyl)-4-clo-1H-imidazol-2-yl]-7-[5-clo-2-(1,2,3-thiadiazol-4-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon,

metyl 4-(2-{(6S)-2-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-yl}-1H-imidazol-5-yl)-2-thiophencarboxylat,

2-oxo-2-(1-pyrolidinyl)etyl 4-(2-{(6S)-2-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-yl}-1H-imidazol-5-yl)-2-thiophencarboxylat,

4-(2-{(6S)-2-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-yl}-1H-imidazol-5-yl)-N,N-dimetyl-2-thiophencarboxamit,

etyl 4-(2-{(6S)-2-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-yl}-1H-imidazol-5-yl)-2-thiophencarboxylat,

isobutyl 4-(2-{(6S)-2-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-yl}-1H-imidazol-5-yl)-2-thiophencarboxylat,

2,3-dihydro-1H-inden-5-yl 4-(2-{(6S)-2-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-yl}-1H-imidazol-5-yl)-2-thiophencarboxylat,

(5- metyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl) metyl 4-(2-{(6S)-2-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-yl}-1H-imidazol-5-yl)-2-thiophencarboxylat,

2-(4- morpholinyl)etyl 4-(2-{(6S)-2-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-yl}-1H-imidazol-5-yl)-2-thiophencarboxylat,

2-(di metylamino)-2-oxoetyl 4-(2-{(6S)-2-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-yl}-1H-imidazol-5-yl)-2-thiophencarboxylat,

2-(dietylamino)-2-oxoetyl 4-(2-{(6S)-2-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-yl}-1H-imidazol-5-yl)-2-thiophencarboxylat,

2-oxo-2-(1-piperidinyl)etyl 4-(2-{(6S)-2-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-yl}-1H-imidazol-5-yl)-2-thiophencarboxylat,

2-(4- morpholinyl)-2-oxoetyl 4-(2-{(6S)-2-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-yl}-1H-imidazol-5-yl)-2-thiophencarboxylat,

isopropyl 4-(2-{(6S)-2-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-yl}-1H-imidazol-5-yl)-2-thiophencarboxylat,

1-{[(xyclohexyloxy)cacbonyl]oxy}etyl 4-(2-{(6S)-2-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-yl}-1H-imidazol-5-yl)-2-thiophencarboxylat,

xyclohexyl 2-{(6S)-2-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-yl}-5-{5-[(1-{[(xyclohexyloxy)cacbonyl]oxy}etoxy)cacbonyl]-3-thienyl}-1H-imidazol-1-carboxylat,

[(2,2-dimetylpropanoyl)oxy] metyl 4-(2-{(6S)-2-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-yl}-1H-imidazol-5-yl)-2-thiophencarboxylat,

[(2,2-dimetylpropanoyl)oxy] metyl 4-(2-{(6S)-2-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-yl}-1-{[(2,2-dimetylpropanoyl)oxy] metyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-thiophencarboxylat,

axit 4-(2-{(6S)-2-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-yl}-1H-imidazol-5-yl)-3-flo-2-thiophencarboxylic,

axit 5-(2-{(6S)-2-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-yl}-1H-imidazol-5-yl)-2-thiophencarboxylic,

axit 5-(2-{(6S)-2-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-yl}-4-flo-1H-imidazol-5-yl)-2-thiophencarboxylic, và

metyl [6-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-3-pyridinyl]carbamat,

muối của nó, N-oxit của nó, solvat của nó, và tiền dược chất của nó.

Hợp chất được ưu tiên cụ thể có công thức (I-B) bao gồm:

4-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-1-[(5-phenyl-1H-imidazol-2-yl) metyl]-2(1H)-pyridinon,

metyl {4-[2-({4-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2-oxo-1(2H)-pyridinyl} metyl)-1H-imidazol-4-yl]phenyl}carbamat,

metyl {4-[5-clo-2-({4-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2-oxo-1(2H)-pyridinyl} metyl)-1H-imidazol-4-yl]phenyl}carbamat,

metyl {4-[2-(1-{4-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2-oxo-1(2H)-pyridinyl}propyl)-1H-imidazol-4-yl]phenyl}carbamat,

metyl {4-[5-clo-2-(1-{4-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2-oxo-1(2H)-pyridinyl}propyl)-1H-imidazol-4-yl]phenyl}carbamat,

metyl {4-[2-(1-{4-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2-oxo-1(2H)-pyridinyl}etyl)-1H-imidazol-5-yl]phenyl}carbamat,

metyl {4-[2-(1-{4-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2-oxo-1(2H)-pyridinyl}xyclopropyl)-1H-imidazol-5-yl]phenyl}carbamat,

metyl {4-[2-(1-{4-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2-oxo-1(2H)-pyridinyl}-2-phenyletyl)-1H-imidazol-4-yl]phenyl}carbamat,

metyl [4-(2-{1-[4-(2-carbamimidamido-5-clophenyl)-2-oxo-1(2H)-pyridinyl]-2-phenyletyl}-1H-imidazol-4-yl)phenyl]carbamat,

metyl {4-[5-clo-2-(1-{4-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2-oxo-1(2H)-pyridinyl}-2-phenyletyl)-1H-imidazol-4-yl]phenyl}carbamat,

4-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-1-{2-phenyl-1-[5-(1H-pyrazol-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]etyl}-2(1H)-pyridinon,

1-{1-[5-(4-aminophenyl)-1H-imidazol-2-yl]-2-phenyletyl}-4-(2,5-diclophenyl)-2(1H)-pyridinon,

metyl [4-(2-{1-[4-(2,5-diclophenyl)-2-oxo-1(2H)-pyridinyl]-2-phenyletyl}-1H-imidazol-4-yl)phenyl]carbamat,

metyl [4-(5-clo-2-{1-[4-(2,5-diclophenyl)-2-oxo-1(2H)-pyridinyl]-2-phenyletyl}-1H-imidazol-4-yl)phenyl]carbamat,

metyl {4-[2-({4-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2-oxo-1(2H)-pyridinyl} metyl)-4- metyl-1H-imidazol-5-yl]phenyl}carbamat,

metyl {4-[2-({4-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2-oxo-1(2H)-pyridinyl} metyl)-4-etyl-1H-imidazol-5-yl]phenyl}carbamat,

6-[2-({4-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2-oxo-1(2H)-pyridinyl} metyl)-1H-imidazol-5-yl]-3,4-dihydro-2(1H)-quinolinon,

6-[4-clo-2-({4-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2-oxo-1(2H)-pyridinyl} metyl)-1H-imidazol-5-yl]-3,4-dihydro-2(1H)-quinolinon,

metyl {3-clo-4-[2-({4-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2-oxo-1(2H)-pyridinyl} metyl)-1H-imidazol-5-yl]phenyl}carbamat,

4-[2-({4-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2-oxo-1(2H)-pyridinyl} metyl)-1H-imidazol-5-yl]benzamit,

4-[4-clo-2-({4-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2-oxo-1(2H)-pyridinyl} metyl)-1H-imidazol-5-yl]benzamit,

6-[2-({4-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2-oxo-1(2H)-pyridinyl} metyl)-1H-imidazol-5-yl]-3- metyl-3,4-dihydro-2(1H)-quinazolinon,

6-[4-clo-2-({4-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2-oxo-1(2H)-pyridinyl} metyl)-1H-imidazol-5-yl]-3- metyl-3,4-dihydro-2(1H)-quinazolinon,

1-{[5-(6-amino-3-pyridinyl)-1H-imidazol-2-yl] metyl}-4-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2(1H)-pyridinon,

metyl {5-[2-({4-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2-oxo-1(2H)-pyridinyl} metyl)-1H-imidazol-5-yl]-2-pyridinyl}carbamat,

1-{[5-(6-amino-2-clo-3-pyridinyl)-1H-imidazol-2-yl] metyl}-4-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2(1H)-pyridinon,

metyl {6-[2-({4-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2-oxo-1(2H)-pyridinyl} metyl)-1H-imidazol-5-yl]-3-pyridinyl}carbamat,

metyl {4-[2-(1-{4-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2-oxo-1(2H)-pyridinyl}-3- metoxypropyl)-1H-imidazol-5-yl]phenyl}carbamat,

metyl {4-[4-clo-2-(1-{4-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2-oxo-1(2H)-pyridinyl}-3- metoxypropyl)-1H-imidazol-5-yl]phenyl}carbamat,

metyl (4-{2-[(1S)-1-{4-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2-oxo-1(2H)-pyridinyl}-2-phenyletyl]-1H-imidazol-4-yl}phenyl)carbamat,

metyl {4-[2-({4-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2-oxo-1(2H)-pyridinyl} metyl)-4- metyl-1H-imidazol-5-yl]phenyl}carbamat,

metyl (4-{2-[1-{4-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2-oxo-1(2H)-pyridinyl}-2-(3-pyridinyl)etyl]-1H-imidazol-5-yl}phenyl)carbamat,

metyl (4-{4-clo-2-[1-{4-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2-oxo-1(2H)-pyridinyl}-2-(3-pyridinyl)etyl]-1H-imidazol-5-yl}phenyl)carbamat,

metyl 1-(4-clo-2-{1-[(1S)-1-(5-{4-[(metoxycacbonyl)amino]phenyl}-1H-imidazol-2-yl)-2-phenyletyl]-2-oxo-1,2-dihydro-4-pyridinyl}phenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxylat,

metyl [4-(2-{(1S)-1-[4-{5-clo-2-[4-(triflo metyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-2-oxo-1(2H)-pyridinyl]-2-phenyletyl}-1H-imidazol-4-yl)phenyl]carbamat,

metyl (4-{2-[(1S)-1-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-2-oxo-1(2H)-pyridinyl}-2-phenyletyl]-1H-imidazol-5-yl}phenyl)carbamat,

metyl (4-{2-[(1S)-1-{4-[5-clo-2-(4-flo-1H-pyrazol-1-yl)phenyl]-2-oxo-1(2H)-pyridinyl}-2-phenyletyl]-1H-imidazol-5-yl}phenyl)carbamat,

metyl [4-(2-{(1S)-1-[4-{5-clo-2-[4-(triflo metyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl}-2-oxo-1(2H)-pyridinyl]-2-phenyletyl}-1H-imidazol-4-yl)phenyl]carbamat,

metyl {4-[2-(1-{4-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-6- metyl-2-oxo-1(2H)-pyridinyl}etyl)-1H-imidazol-5-yl]phenyl}carbamat,

metyl {4-[2-({4-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-6- metyl-2-oxo-1(2H)-pyridinyl} metyl)-1H-imidazol-5-yl]phenyl}carbamat,

metyl {4-[2-({4-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-6-etyl-2-oxo-1(2H)-pyridinyl} metyl)-1H-imidazol-5-yl]phenyl}carbamat,

axit 4-[2-({4-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-6- metyl-2-oxo-1(2H)-pyridinyl} metyl)-1H-imidazol-5-yl]-2-thiophencarboxylic,

metyl {4-[2-({4-[5- metyl-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2-oxo-1(2H)-pyridinyl} metyl)-1H-imidazol-5-yl]phenyl}carbamat,

metyl {4-[4-clo-2-({4-[5- metyl-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2-oxo-1(2H)-pyridinyl} metyl)-1H-imidazol-5-yl]phenyl}carbamat,

1-{[5-(4-aminophenyl)-1H-imidazol-2-yl] metyl}-4-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-6- metyl-2(1H)-pyridinon,

2- metoxyetyl {4-[2-({4-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-6- metyl-2-oxo-1(2H)-pyridinyl} metyl)-1H-imidazol-5-yl]phenyl}carbamat,

metyl {4-[2-({4-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-6- metyl-2-oxo-1(2H)-pyridinyl} metyl)-4- metyl-1H-imidazol-5-yl]phenyl}carbamat,

2- metoxyetyl {4-[2-({4-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-6- metyl-2-oxo-1(2H)-pyridinyl} metyl)-4- metyl-1H-imidazol-5-yl]phenyl}carbamat,

1-{[5-(6-amino-3-pyridinyl)-1H-imidazol-2-yl] metyl}-4-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-6- metyl-2(1H)-pyridinon,

4-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-6- metyl-1-({5-[6-(metylamino)-3-pyridinyl]-1H-imidazol-2-yl} metyl)-2(1H)-pyridinon,

1-{[5-(6-amino-2-flo-3-pyridinyl)-1H-imidazol-2-yl] metyl}-4-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-6- metyl-2(1H)-pyridinon,

1-{[5-(6-amino-2-clo-3-pyridinyl)-1H-imidazol-2-yl] metyl}-4-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-6- metyl-2(1H)-pyridinon,

metyl {6-[2-({4-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-6- metyl-2-oxo-1(2H)-pyridinyl} metyl)-1H-imidazol-5-yl]-3-pyridinyl}carbamat,

2- metoxyetyl {6-[2-({4-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-6- metyl-2-oxo-1(2H)-pyridinyl} metyl)-1H-imidazol-5-yl]-3-pyridinyl}carbamat,

metyl {5-[2-({4-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-6- metyl-2-oxo-1(2H)-pyridinyl} metyl)-1H-imidazol-5-yl]-2-pyridinyl}carbamat,

2- metoxyetyl {5-[2-({4-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-6- metyl-2-oxo-1(2H)-pyridinyl} metyl)-1H-imidazol-5-yl]-2-pyridinyl}carbamat,

2- metoxyetyl {4-[4-clo-2-({4-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-6-metyl-2-oxo-1(2H)-pyridinyl} metyl)-1H-imidazol-5-yl]phenyl}carbamat,

1-({4-clo-5-[6-(metylamino)-3-pyridinyl]-1H-imidazol-2-yl} metyl)-4-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-6- metyl-2(1H)-pyridinon,

metyl {6-[4-clo-2-({4-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-6- metyl-2-oxo-1(2H)-pyridinyl} metyl)-1H-imidazol-5-yl]-3-pyridinyl}carbamat,

2- metoxyetyl {6-[4-clo-2-({4-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-6-metyl-2-oxo-1(2H)-pyridinyl} metyl)-1H-imidazol-5-yl]-3-pyridinyl}carbamat,

2- metoxyetyl {5-[4-clo-2-({4-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-6-metyl-2-oxo-1(2H)-pyridinyl} metyl)-1H-imidazol-5-yl]-2-pyridinyl}carbamat,

1-{[5-(6-amino-3-pyridinyl)-4-clo-1H-imidazol-2-yl] metyl}-4-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-6- metyl-2(1H)-pyridinon,

1-{[5-(6-amino-2-flo-3-pyridinyl)-4-clo-1H-imidazol-2-yl] metyl}-4-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-6- metyl-2(1H)-pyridinon, và

metyl {4-[4-clo-2-({4-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-6- metyl-2-oxo-1(2H)-pyridinyl} metyl)-1H-imidazol-5-yl]phenyl}carbamat,

muối của nó, N-oxit của nó, solvat của nó, và tiền dược chất của nó.

Hợp chất được ưu tiên cụ thể có công thức (I-C) bao gồm:

metyl {4-[2-({4-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2- metyl-6-oxo-1(6H)-pyrimidinyl} metyl)-1H-imidazol-5-yl]phenyl}carbamat,

2- metoxyetyl {4-[2-({4-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2- metyl-6-oxo-1(6H)-pyrimidinyl} metyl)-1H-imidazol-5-yl]phenyl}carbamat,

2- metoxyetyl {4-[4-clo-2-({4-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2-metyl-6-oxo-1(6H)-pyrimidinyl} metyl)-1H-imidazol-5-yl]phenyl}carbamat,

3-{[5-(6-amino-3-pyridinyl)-1H-imidazol-2-yl] metyl}-6-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2- metyl-4(3H)-pyrimidinon,

3-{[5-(6-amino-3-pyridinyl)-4-clo-1H-imidazol-2-yl] metyl}-6-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2- metyl-4(3H)-pyrimidinon,

metyl {4-[2-({4-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2-isopropyl-6-oxo-1(6H)-pyrimidinyl} metyl)-1H-imidazol-5-yl]phenyl}carbamat,

metyl {4-[4-clo-2-({4-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2-isopropyl-6-oxo-1(6H)-pyrimidinyl} metyl)-1H-imidazol-5-yl]phenyl}carbamat,

metyl {4-[2-({4-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2-xyclopropyl-6-oxo-1(6H)-pyrimidinyl} metyl)-1H-imidazol-5-yl]phenyl}carbamat,

metyl {4-[4-clo-2-({4-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2-xyclopropyl-6-oxo-1(6H)-pyrimidinyl} metyl)-1H-imidazol-5-yl]phenyl}carbamat,

metyl {4-[2-({4-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2-xyclopropyl-6-oxo-1(6H)-pyrimidinyl} metyl)-4-flo-1H-imidazol-5-yl]phenyl}carbamat,

metyl {4-[2-({4-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1(6H)-pyrimidinyl} metyl)-1H-imidazol-5-yl]phenyl}carbamat,

metyl {4-[2-({4-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2-(metoxy metyl)-6-oxo-1(6H)-pyrimidinyl} metyl)-1H-imidazol-5-yl]phenyl}carbamat,

metyl {4-[4-clo-2-({4-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2-(metoxy metyl)-6-oxo-1(6H)-pyrimidinyl} metyl)-1H-imidazol-5-yl]phenyl}carbamat, và

metyl {4-[4-clo-2-({4-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2- metyl-6-oxo-1(6H)-pyrimidinyl} metyl)-1H-imidazol-5-yl]phenyl}carbamat,

muối của nó, N-oxit của nó, solvat của nó, và tiền dược chất của nó.

Hợp chất theo sáng chế chứa một hoặc nhiều tâm đối xứng có thể được sử dụng ở dạng tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh hoặc đồng phân không đối quang, hoặc ở dạng hỗn hợp các chất đồng phân. Để tránh sự nghi ngờ, hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng ở dạng hỗ biến bất kỳ.

Trừ khi được chỉ ra theo cách cụ thể khác, tất cả các chất đồng phân đều nằm trong phạm vi của sáng chế. Ví dụ, alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy và alkylthio có thể là chuỗi mạch thẳng hoặc phân nhánh. Ngoài ra, tất cả các chất đồng phân do liên kết đôi, vòng và vòng ngưng tụ (dạng E-, Z-, cis- và trans), chất đồng phân do sự có mặt của cacbon không đối xứng v.v. (cấu hình R-, S-, α- và β-, chất đồng phân đối quang và chất đồng phân đối ảnh), chất quang hoạt có sự quay quang học (dạng D-, L-, d- và 1-), hợp chất phân cực bằng sự phân tách sắc ký (hợp chất phân cực nhiều hơn và hợp chất phân cực ít phân cực hơn), các hợp chất ở trạng thái cân bằng, chất đồng phân quay, hỗn hợp của chúng ở tỷ lệ bất kỳ và hỗn hợp triệt quang đều nằm trong phạm vi của sáng chế.

Theo sáng chế, ký hiệu  là cấu hình α, ký hiệu  là cấu hình β và ký hiệu  là cấu hình α, cấu hình β hoặc hỗn hợp của chúng. Không giới hạn cụ thể bất kỳ đối với tỷ lệ của cấu hình α và cấu hình β trong hỗn hợp.

Muối

Muối của hợp chất có công thức (I) bao gồm tất cả muối không độc hoặc muối dược dụng. Đối với muối dược dụng, các muối dược dụng được ưu tiên có độ độc thấp và có thể tan trong nước. Ví dụ, các muối phù hợp của hợp chất có công thức (I) là muối kim loại kiềm (như kali, natri và lithi), muối kim loại kiềm thổ (như canxi và magie), muối amoni (như muối amoni, muối tetra metylamoni và muối tetrabutylamoni), muối amin hữu cơ (như trietylamin, metylamin, dimetylamin, xyclopentylamin, benzylamin, phenetylamin, piperidin,

monoetanolamin, dietanolamin, tris(hydroxy metyl) metylamin, lysin, arginin và N- metyl-D-glucamin) và muối cộng axit (như muối axit vô cơ (ví dụ, hydroclorua, hydrobromit, hydroiodit, sunfat, phosphat và nitrat) và muối axit hữu cơ (ví dụ, format, axetat, trifloaxetat, lactat, tartrat, oxalat, fumarat, maleat, benzoat, xitrat, metansunfonat, etansulfonat, benzensulfonat, toluensulfonat, isothionat, glucuronat và gluconat), v.v.). Muối của hợp chất theo sáng chế cũng bao gồm solvat và cũng solvat với muối kim loại kiềm (thổ) được nêu trên, muối amoni, muối amin hữu cơ và muối cộng axit. Solvat tốt hơn nếu độ độc và có thể hòa trong tan nước. Ví dụ, solvat phù hợp là solvat có nước và dung môi có rượu (như etanol). Hợp chất theo sáng chế được biến đổi thành muối có độ độc thấp hoặc muối dược dụng theo phương pháp đã biết.

Ngoài ra, muối bao gồm muối amoni hóa trị bốn. Muối amoni hóa trị bốn của hợp chất có công thức (I) là hợp chất trong đó nitơ của hợp chất có công thức (I) được tạo bậc bốn bởi R^0 (R^0 là C1-8 alkyl hoặc C 1-8 alkyl được thế bằng phenyl).

Muối cũng bao gồm N-oxit. Hợp chất theo sáng chế có thể được biến đổi thành N-oxit theo phương pháp đã biết. N-oxit là hợp chất trong đó nitơ của hợp chất có công thức (I) bị oxy hóa.

Tiền dược chất

Tiền dược chất của hợp chất có công thức (I) có nghĩa là hợp chất mà được biến đổi thành hợp chất có công thức (I) bằng phản ứng với enzym, axit dạ dày hoặc các chất khác trong cơ thể sống. Ví dụ, đối với tiền dược chất của hợp chất có công thức (I), khi hợp chất có công thức (I) có nhóm amin, hợp chất trong đó nhóm amin được, ví dụ, axyl hóa, alkyl hóa hoặc phosphoryl hóa (ví dụ, hợp chất trong đó nhóm amin của hợp chất có công thức (I) được eicosanoyl hóa, alanyl hóa, pentylaminocacbonyl hóa, (5- metyl-2-oxo-1,3-dioxoln-4-yl) metoxycacbonyl hóa, tetrahydrofuranyl hóa, pyrolidylmetyl hóa, pivaloyloxymetyl hóa, axetoxymetyl hóa, tert-butyl hóa, v.v.); khi hợp chất có công thức (I) có nhóm hydroxyl, hợp chất trong đó nhóm hydroxyl được, ví dụ, axyl hóa, alkyl hóa, phosphoryl hóa hoặc borat hóa (ví dụ, hợp chất trong đó nhóm hydroxy của hợp chất có công thức (I) được axetyl hóa, được palmitoyl

hóa, được propanoyl hóa, được pivaloyl hóa, được sucxinyl hóa, được fumaryl hóa, được alanyl hóa hoặc được dimetylaminometylcacbonyl hóa); và khi hợp chất có công thức (I) có nhóm carboxyl, hợp chất trong đó nhóm carboxyl, ví dụ, được este hóa hoặc được amit hóa (ví dụ, hợp chất trong đó nhóm carboxyl của hợp chất có công thức (I) được chuyển hóa thành etyl este, phenyl este, phenyletyl este, carboxy metyl este, dimetylamino metyl este, pivaloyloxy metyl este, etoxycacbonyloxyetyl este, phtalidyl este, (5- metyl-2-oxo-1,3-dioxoln-4-yl) metyl este, xyclohexyloxycacbonyletyl este hoặc metylamit). Các hợp chất này có thể được điều chế theo mỗi phương pháp đã biết. Tiền dược chất của hợp chất có công thức (I) có thể cũng là hydrat hoặc không phải hydrat. Tiền dược chất của hợp chất có công thức (I) có thể còn là hợp chất mà được biến đổi thành hợp chất có công thức (I) dưới điều kiện sinh lý học như được mô tả trong tài liệu "*Iyakuhin no kaihatsu*, Vol. 7 (Bunshi-sekkei), pp.163-198 (Hirokawa-Shoten), 1990". Ngoài ra, hợp chất có công thức (I) có thể cũng được đánh dấu bằng chất đồng vị phóng xạ (như ^{2}H, ^{3}H, ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{13}N, ^{15}N, ^{15}O, ^{17}O, ^{18}O, ^{35}S, ^{18}F, ^{36}Cl, ^{123}I, ^{125}I, v.v.).

Quá trình điều chế hợp chất theo sáng chế

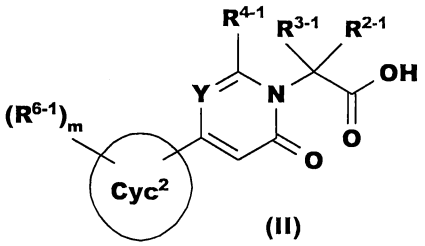
Hợp chất theo sáng chế có thể, ví dụ, được điều chế theo sơ đồ phản ứng sau.

Hợp chất theo sáng chế có công thức (I) có thể được điều chế theo phương pháp đã biết, ví dụ, phương pháp kết hợp các phương pháp sau, phương pháp theo các phương pháp này, các phương pháp được mô tả trong ví dụ thực hiện sáng chế và/hoặc phương pháp được mô tả trong tài liệu Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2nd Edition (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc, 1999), v.v., mà được biến đổi phù hợp theo mỗi phương pháp điều chế sau đây. Muối của nguyên liệu ban đầu có thể được sử dụng.

Cần phải hiểu rằng, việc xem xét lựa chọn phương pháp bất kỳ dùng để tổng hợp trong lĩnh vực này là sự lựa chọn đúng nhóm bảo vệ được sử dụng để bảo vệ nhóm chức phản ứng có trong hợp chất được mô tả theo sáng chế. Phản ứng bảo vệ có thể được tiến hành theo các phương pháp, ví dụ, được mô tả trong

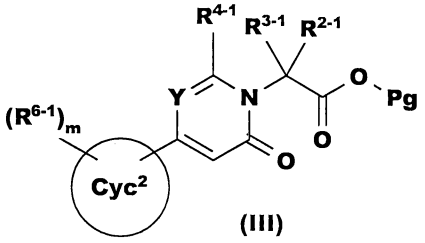
T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley, New York, 1999.

Hợp chất có công thức (I) trong đó R^{62} là hydro có thể được điều chế từ hợp chất có công thức (II):



(II)

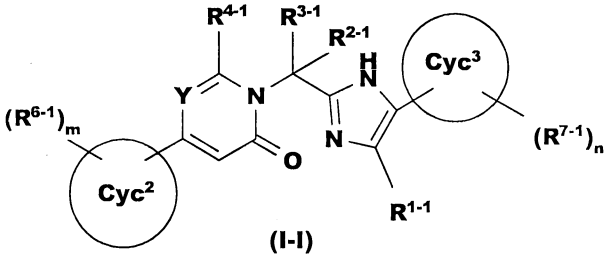
trong đó R^{2-1}, R^{3-1}, R^{4-1} và R^{6-1} lần lượt có nghĩa giống như R^2, R^3, R^4 và R^6, với điều kiện carboxyl, hydroxyl, amin hoặc thiol ở R^{2-1}, R^{3-1}, R^{4-1} và R^{6-1} có thể được bảo vệ, nếu cần, hoặc hợp chất có công thức (III):



(III)

trong đó Pg là nhóm bảo vệ carboxyl, như C1-4 alkyl, và các ký hiệu khác có nghĩa giống như được mô tả trên đây, bằng phản ứng tạo ra Cyc^1 được mô tả dưới đây.

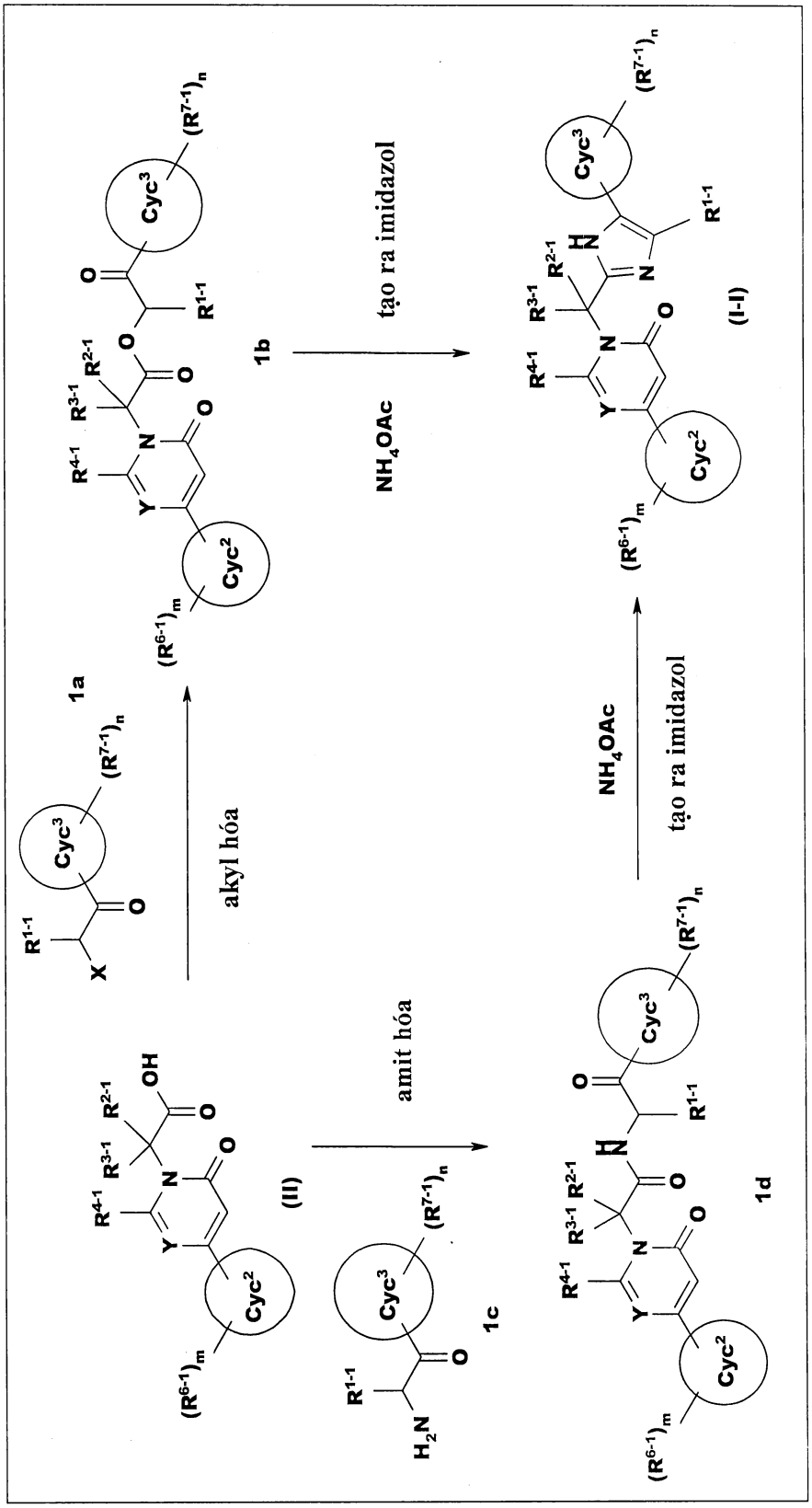
1) Hợp chất có công thức (I) trong đó R^{62} là hydro, Cyc^1 là vòng imidazol mà được gắn vào Cyc^3 tại 4 vị trí và có R^{1-1}, cụ thể là, hợp chất có công thức (I-I):



(I-I)

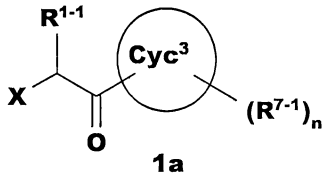
trong đó R^{1-1} và R^{7-1} lần lượt có nghĩa giống như R^1 và R^7, với điều kiện, carboxyl, hydroxyl, amin hoặc thiol ở R^{1-1} và R^{7-1} có thể được bảo vệ, nếu cần, và các ký hiệu khác có nghĩa giống như được mô tả trên đây, có thể được điều chế như được minh họa theo Sơ đồ phản ứng 1:

Sơ đồ phản ứng 1



Theo Sơ đồ phản ứng 1, phản ứng từ hợp chất có công thức (II) với hợp chất có công thức 1b là phản ứng alkyl hóa.

Phản ứng Alkyl hóa đã biết. Ví dụ, hợp chất có công thức (II) với hợp chất có công thức 1a:



1a

trong đó X là flo, clo, brom hoặc iot, và các ký hiệu khác có nghĩa giống như được mô tả trên đây, có thể được tiến hành trong dung môi như dimetylformamit, tetrahydrofuran, diclometan, axeton hoặc axetonitril với sự có mặt của bazơ như natri cacbonat, kali cacbonat, xesi cacbonat, natri bicacbonat, kali bicacbonat, *N,N*-diisopropyletylamin hoặc trietylamin, ở -20°C đến nhiệt độ hồi lưu tạo ra hợp chất có công thức 1b trong đó tất cả ký hiệu có nghĩa giống như được mô tả trên đây.

Phản ứng từ hợp chất có công thức 1b với hợp chất có công thức (I-I) là phản ứng tạo ra imidazol.

Phản ứng tạo ra imidazol là đã biết. Ví dụ, hợp chất có công thức 1b và amoni axetat hoặc amoni trifloaxetat trong dung môi phù hợp như xylen, toluen hoặc axit axetic, với việc gia nhiệt và/hoặc chiếu xạ vi sóng, có thể tạo ra hợp chất có công thức (I-I).

Theo một cách khác, hợp chất có công thức 1d có thể được điều chế từ hợp chất có công thức (II). Phản ứng từ hợp chất có công thức (II) với hợp chất có công thức 1d là phản ứng amit hóa.

Phản ứng amit hóa là đã biết. Ví dụ, phản ứng của hợp chất có công thức (II) với hợp chất có công thức 1c trong đó tất cả ký hiệu có nghĩa giống như được mô tả trên đây được minh họa bởi:

(1) Quy trình phản ứng với cách sử dụng halogenua axit,

(2) Quy trình phản ứng với cách sử dụng anhydrit axit hỗn hợp, và

(3) Quy trình phản ứng bằng cách sử dụng chất ngưng tụ.

Cụ thể hơn, đối với các quy trình phản ứng này,

(1) Quy trình phản ứng dùng halogenua axit được tiến hành theo phương pháp, ví dụ, bằng phản ứng axit carboxylic với chất halogenua axit hóa (ví dụ, oxalyl clorua, thionyl clorua, v.v.) trong dung môi hữu cơ (ví dụ, clorofom, diclometan, dietyl ete, tetrahydrofuran, dimetoxyetan, v.v.) ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -20 °C đến nhiệt độ hồi lưu, tiếp theo bằng phản ứng halogenua axit thu được với amin trong dung môi hữu cơ (ví dụ, clorofom, diclometan, dietyl ete, tetrahydrofuran, axetonitril, etyl axetat, v.v.) hoặc không có dung môi với sự có mặt của bazơ (ví dụ, pyridin, trietylamin, dimetylanilin, dimetylaminopyridin, diisopropyletylamin, v.v.) ở nhiệt độ phù hợp nằm trong khoảng từ 0 đến 40° C. Theo một cách khác, quy trình có thể được tiến hành bằng phản ứng halogenua axit thu được với amin trong dung môi hữu cơ (ví dụ, dioxan, tetrahydrofuran, diclometan, v.v.) với sự có mặt hoặc không có chất xúc tác chuyển pha (ví dụ, tetrabutylamoni clorua, trietylbenzylamoni clorua, tri-n-octyl metylamoni clorua, trimetyldexylamoni clorua, tetra metylamoni clorua, trimetyldexylamoni clorua, tetra metylamoni clorua, v.v.) ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 40 °C, đồng thời sử dụng dung dịch kiềm trong nước (ví dụ, dung dịch nước natri bicacbonat hoặc dung dịch natri hydroxit, v.v.).

(2) Quy trình phản ứng dùng anhydrit axit hỗn hợp được tiến hành theo phương pháp, ví dụ, bằng phản ứng axit carboxylic với halogenua axit (pivaloyl clorua, tosyl clorua, mesyl clorua, v.v.) hoặc hợp chất axit (ví dụ, etyl clorofomat, isobutyl clorofomat, v.v.) trong dung môi hữu cơ (ví dụ, clorofom, diclometan, dietyl ete, tetrahydrofuran, v.v.) hoặc không có dung môi với sự có mặt của bazơ (ví dụ, pyridin, trietylamin, dimetylanilin, dimetylaminopyridin, diisopropyletylamin, v.v.) ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 40 °C, tiếp theo bằng phản ứng của anhydrit axit hỗn hợp với amin trong dung môi hữu cơ (ví dụ, clorofom, dicloetan, dietyl ete, tetrahydrofuran, v.v.) ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 40 °C.

(3) Quy trình phản ứng bằng cách sử dụng chất ngưng tụ được tiến hành, ví

dụ, bằng phản ứng axit carboxylic với amin trong dung môi hữu cơ (ví dụ, clorofom, diclometan, dimetylformamit, dietyl ete, tetrahydrofuran, v.v.) không có dung môi với sự có mặt hoặc không có mặt của bazơ (ví dụ, pyridin, trietylamin, dimetylanilin, dimetylaminopyridin, v.v.), bằng cách sử dụng chất ngưng tụ (ví dụ, 1,3-dixyclohexylcarbodiimit (DCC), 1-etyl-3-[3-(di metylamino)propyl]carbodiimit (EDC), 1,1'-cacbonyldiimidazol (CDI), 2-clo-1- metylpyridini iodua, anhydrit axit 1,1'-propylphosphonic (anhydrit axit 1-propanphosphonic vòng, PPA), v.v.) và sử dụng hoặc không sử dụng 1-hydroxybenztriazol (HOBt), ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 40 °C.

Phản ứng chuyển hóa hợp chất có công thức 1d thành hợp chất có công thức (I-I) là phản ứng tạo ra imidazol. Phản ứng tạo ra imidazol có thể được tiến hành theo như phương pháp như được mô tả trên đây theo Sơ đồ phản ứng 1.

Trong quá trình tổng hợp hợp chất theo sáng chế có công thức (I-I), phản ứng khử bảo vệ có thể được tiến hành ở giai đoạn tổng hợp phù hợp, khi có nhóm bảo vệ carboxy, hydroxy, amin hoặc mercapto.

Phản ứng khử bảo vệ nhóm bảo vệ của nhóm carboxy, hydroxy, amin hoặc mercapto là đã biết và bao gồm, ví dụ,

(1) phản ứng khử bảo vệ bằng sự thủy phân kiềm,

(2) khử bảo vệ dưới điều kiện có tính axit,

(3) phản ứng khử bảo vệ bằng cách hydro phân,

(4) phản ứng khử bảo vệ của nhóm silyl,

(5) phản ứng khử bảo vệ bằng cách sử dụng kim loại,

(6) phản ứng khử bảo vệ bằng cách sử dụng phức kim loại, v.v.

Đối với các phương pháp này, cụ thể hơn:

(1) Phản ứng khử bảo vệ bằng sự thủy phân kiềm được tiến hành, ví dụ, trong dung môi hữu cơ (metanol, tetrahydrofuran, 1,4-dioxan, v.v.) bằng cách sử dụng hydroxit của kim loại kiềm (natri hydroxit, kali hydroxit, lithi hydroxit, v.v.), hydroxit của kim loại kiềm thổ (bari hydroxit, canxi hydroxit, v.v.), cacbonat (natri cacbonat, kali cacbonat, v.v.) hoặc dung dịch của nó hoặc hỗn hợp của chúng ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 40 °C.

(2) Phản ứng khử bảo vệ dưới điều kiện có tính axit được tiến hành, ví dụ, trong dung môi hữu cơ (diclometan, clorofom, dioxan, etyl axetat, anisol, v.v.), axit hữu cơ (axit axetic, axit trifloaxetic, axit metansulfonic, axit p-toluensulfonic, v.v.) hoặc axit vô cơ (axit clohydric, axit sulfuric, v.v.) hoặc hỗn hợp của chúng (axit bromhydric/axit axetic, v.v.) với sự có mặt hoặc không có 2,2,2-trifloetanol ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 100 °C.

(3) Phản ứng khử bảo vệ bằng cách hydro phân, ví dụ, được tiến hành trong dung môi (ví dụ, ete như tetrahydrofuran, 1,4-dioxan, di metoxyetan, dietyl ete, v.v.; rượu như metanol, etanol, v.v.; benzen như benzen, toluen, v.v.; keton như axeton, metyl etyl keton, v.v.; nitril như axetonitril v.v.; amit như N,N-dimetylformamit, N,N-dimetylaxetamit v.v.; nước, etyl axetat, axit axetic hoặc hỗn hợp của hai hoặc nhiều hợp chất của nó, v.v.) với sự có mặt củchất xúc tác (paladi-cacbon, paladi đen, paladi hydroxit, platin oxit, Raney niken, v.v.) dưới dòng khí hydro ở áp suất bình thường hoặc cao, hoặc với sự có mặt của amoni format ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 200 °C.

(4) Phản ứng khử bảo vệ nhóm silyl, ví dụ, được tiến hành trong dung môi hữu cơ trộn lẫn được trong nước (tetrahydrofuran, axetonitril, v.v.) bằng cách sử dụng tetrabutylamoni florua ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 40 °C.

(5) Phản ứng khử bảo vệ bằng cách sử dụng kim loại được tiến hành, ví dụ, trong dung môi có tính axit (axit axetic, dung dịch đệm có độ pH nằm trong khoảng từ 4,2 đến 7,2 hoặc hỗn hợp dung dịch của nó và dung môi hữu cơ như tetrahydrofuran v.v.) với sự có mặt của bột kẽm ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 40 °C, tùy ý dưới điều kiện siêu âm.

(6) Phản ứng khử bảo vệ bằng cách sử dụng phức kim loại được tiến hành, ví dụ, trong dung môi hữu cơ (diclometan, N,N-dimetylformamit, tetrahydrofuran, etyl axetat, axetonitril, dioxan, etanol, v.v.), nước hoặc hỗn hợp của chúng, với sự có mặt của thuốc thử xử lý (tributyltin hydrit, trietylsilan, dimedon, morpholin, dietylamin, pyrolidin, axit 1,3-dimetylbarbituric, v.v.), axit hữu cơ (axit axetic, axit formic, axit 2-etylhexancarboxylic, v.v.) và/hoặc muối của axit hữu cơ (natri 2-etylhexanoat, kali 2-etylhexanoat, v.v.) với sự có mặt hoặc không có thuốc thử phosphin (triphenylphosphin v.v.) bằng cách sử dụng phức kim loại

(tetrakis(triphenylphosphin)paladi (0), paladi(II) bis(triphenylphosphosphin) diclorua, paladi(II) axetat, rodi (I) tris(triphenylphosphin) clorua, v.v.) ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 40 °C.

Ngoài ra như được nêu trên, phản ứng khử bảo vệ có thể được tiến hành theo các phương pháp, ví dụ, được mô tả trong T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley, New York, 1999.

Nhóm bảo vệ cho carboxy bao gồm, ví dụ, metyl, etyl, allyl, tert- butyl, tricloetyl, benzyl (Bn), phenacyl, p- metoxybenzyl, trityl, 2-clotrityl hoặc chất mang rắn chứa các cấu trúc này, v.v.

Nhóm bảo vệ cho hydroxy bao gồm, ví dụ, metyl, trityl, metoxy metyl (MO M), 1-etoxyetyl (EE), metoxyetoxy metyl (MEM), 2-tetrahydropyranyl (THP), trimetylsilyl (TMS), trietylsilyl (TES), tert-butyldi metylsilyl (TBDMS), tert-butyidiphenylsilyl (TBDPS), axetyl (Ac), pivaolyl, benzoyl, benzyl (Bn), p-metoxybenzyl, allyloxycacbonyl (Alloc) hoặc 2,2,2-tricloetoxycacbonyl (Troc), v.v.

Nhóm bảo vệ cho amin bao gồm, ví dụ, benzyloxycacbonyl, tert-butoxycacbonyl, allyloxycacbonyl (Alloc), 1-metyl-1-(4-biphenyl)etoxycacbonyl (Bpoc), trifloaxetyl, 9-florenyl metoxycacbonyl (FMoc), benzyl (Bn), p-metoxybenzyl, benzyloxy metyl (BOM), 2-(trimetylsilyl)etoxy metyl (SEM), v.v.

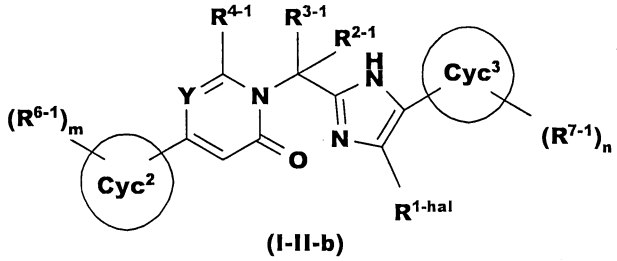
Nhóm bảo vệ cho mercapto bao gồm, ví dụ, benzyl, metoxybenzyl, metoxy metyl (MOM), 2-tetrahydropyranyl (THP), diphenyl metyl, axetyl (Ac), v.v.

Nhóm bảo vệ cho nhóm carboxy, hydroxy, amin hoặc mercapto không bị giới hạn bởi những chất được mô tả trên đây, nhưng bao gồm nhóm mà được khử bảo vệ dễ dàng và có tính chọn lọc. Ví dụ, các nhóm này được mô tả trong T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley, New York, 1999.

Như có thể dễ dàng xác định bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này, hợp chất đích theo sáng chế có thể được điều chế dễ dàng bằng cách cách chọn những phản ứng khử bảo vệ này.

2) Hợp chất có công thức (I) trong đó R^{62} là hydro, Cyc^1 là vòng imidazol mà

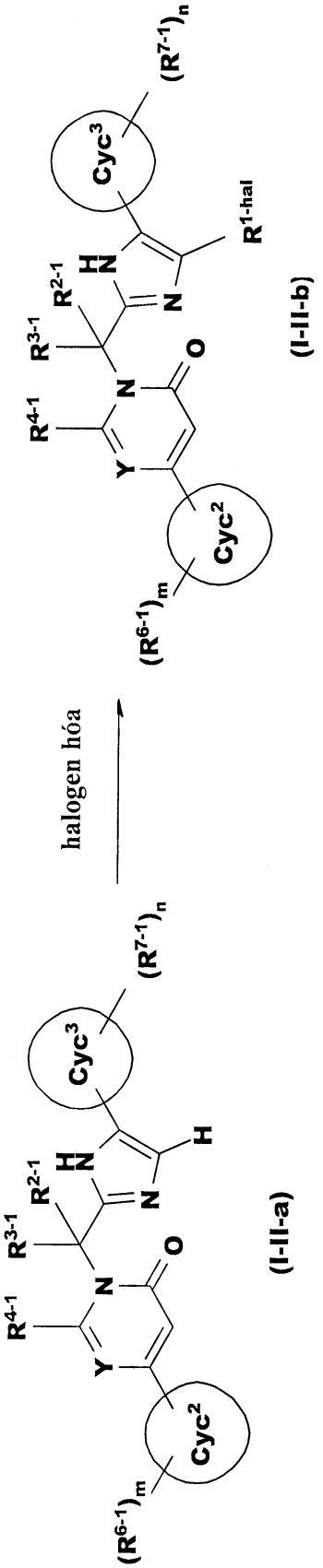
được gắn vào Cyc^3 tại 4 vị trí và có $R^{1\text{-hal}}$, cụ thể là, hợp chất có công thức (I-II-b):



(I-II-b)

trong đó $R^{1\text{-hal}}$ là flo, clo, brom hoặc iot, và các ký hiệu khác có nghĩa giống như được mô tả trên đây, có thể được điều chế như được minh họa theo Sơ đồ phản ứng 2 sau đây:

Sơ đồ phản ứng 2



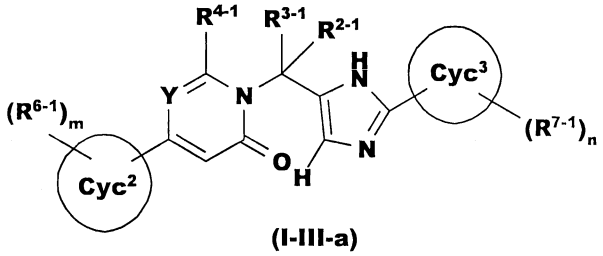
139

trong đó tất cả ký hiệu có nghĩa giống như được mô tả trên đây.

Theo Sơ đồ phản ứng 2, phản ứng từ hợp chất có công thức (I-II-a) với hợp chất có công thức (I-II-b) là phản ứng halogen hóa.

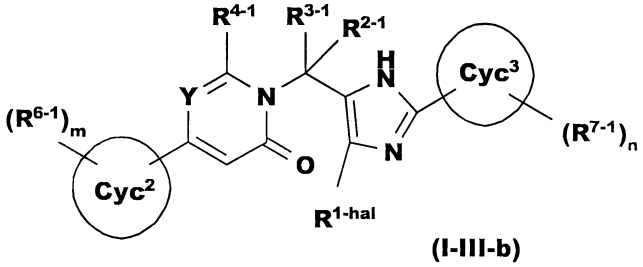
Phản ứng halogen hóa như đã biết. Ví dụ, phản ứng của hợp chất có công thức (I-II-a) với chất brom hóa hoặc clo, như N-bromosucxinimit, N-closucxinimit hoặc 1,3-diclo-5,5-dimetyl-hydantoin trong dung môi phù hợp như axetonitril, clorofom hoặc tetrahydrofuran từ -20 °C đến nhiệt độ hồi lưu tạo ra hợp chất có công thức (I-II-b).

3) Hợp chất có công thức (I) trong đó R^{62} là hydro, Cyc^1 là vòng imidazol mà được gắn vào Cyc^3 ở 2 vị trí, cụ thể là, hợp chất có công thức (I-III-a):



(I-III-a)

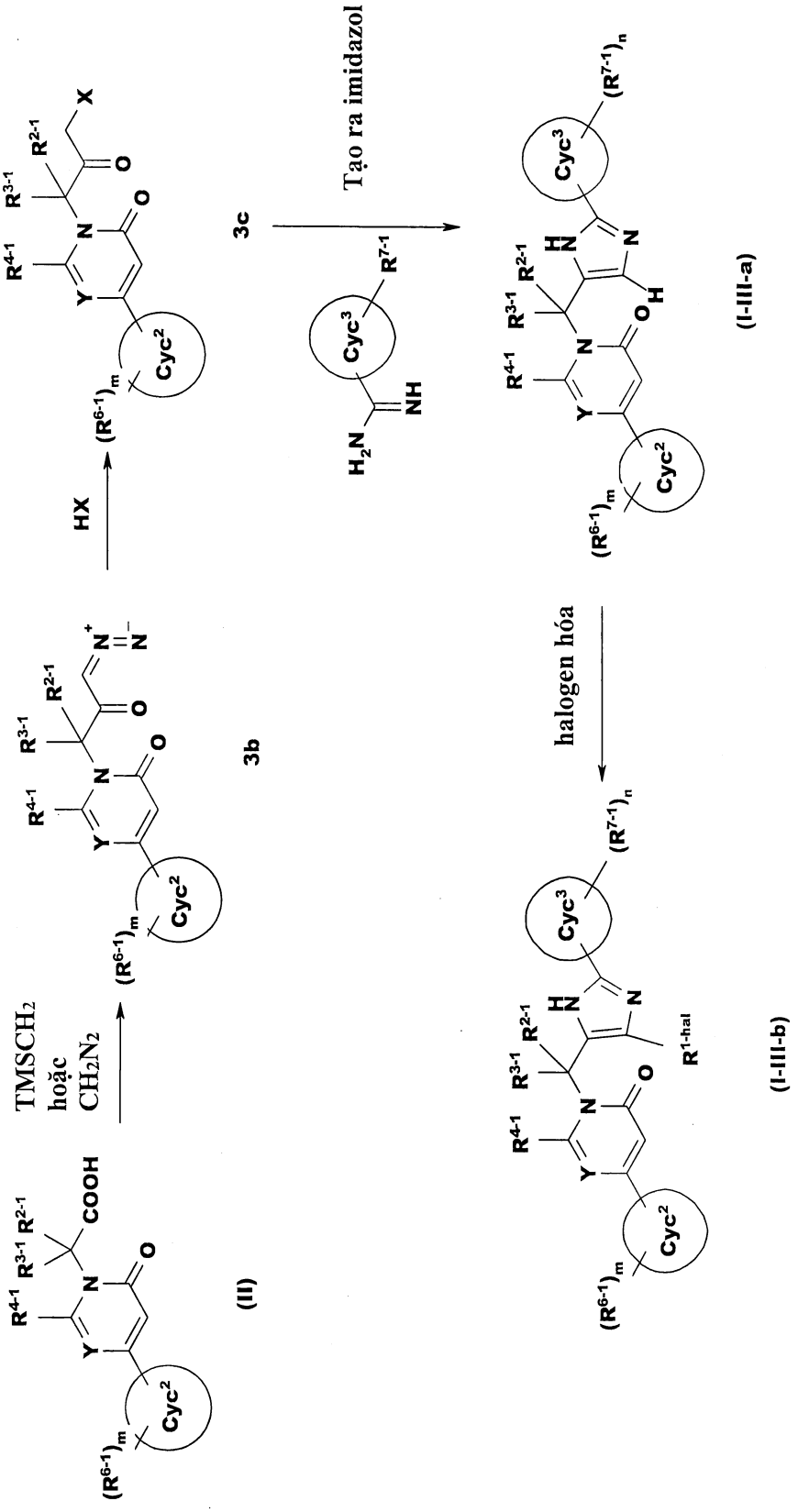
trong đó tất cả ký hiệu có nghĩa giống như được mô tả trên đây, và hợp chất có công thức (I-III-b):



(I-III-b)

trong đó tất cả ký hiệu có nghĩa giống như được mô tả trên đây, có thể được điều chế như được minh họa theo Sơ đồ phản ứng 3 sau đây:

Sơ đồ phản ứng 3



141

trong đó tất cả ký hiệu có nghĩa giống như được mô tả trên đây.

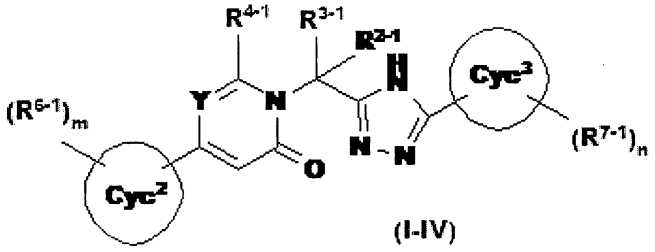
Theo Sơ đồ phản ứng 3, phản ứng từ hợp chất có công thức (II) đến hợp chất có công thức 3c có thể được điều chế như được mô tả dưới đây.

Hợp chất có công thức 3b có thể được điều chế bằng cách xử lý hợp chất được tạo chức phù hợp có công thức (II) bằng chất halogenat hóa (ví dụ, oxalyl clorua, thionyl clorua, 1-clo-N,N,2-trimetyl-1-propenylamin v.v.) trong dung môi hữu cơ (ví dụ, clorofom, diclometan, dietyl ete, tetrahydrofuran, di metoxyetan, v.v.) ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -20 °C đến nhiệt độ hồi lưu, tiếp theo bằng phản ứng của halogenua axit thu được với diazo metan hoặc (trimetylsilyl)diazo metan trong dung môi hữu cơ (ví dụ, clorofom, diclometan, hexan, dietyl ete, tetrahydrofuran, axetonitril, v.v.). Hợp chất có công thức 3c có thể được điều chế bằng cách xử lý hợp chất có công thức 3b bằng HX (ví dụ, axit clohydric, axit bromhydric v.v.) trong dung môi hữu cơ (ví dụ, clorofom, diclometan, hexan, dietyl ete, tetrahydrofuran, axetonitril, v.v.).

Phản ứng chuyển hóa từ hợp chất có công thức 3c thành hợp chất có công thức (I-III-a) phản ứng tạo ra imidazol. Phản ứng tạo ra imidazol có thể được tiến hành theo như phương pháp như được mô tả trong Sơ đồ phản ứng 1 nêu trên.

Phản ứng chuyển hóa từ hợp chất có công thức (I-III-a) thành hợp chất có công thức (I-III-b) là phản ứng halogen hóa. Phản ứng halogen hóa có thể được tiến hành theo như phương pháp như được mô tả trong Sơ đồ phản ứng 2.

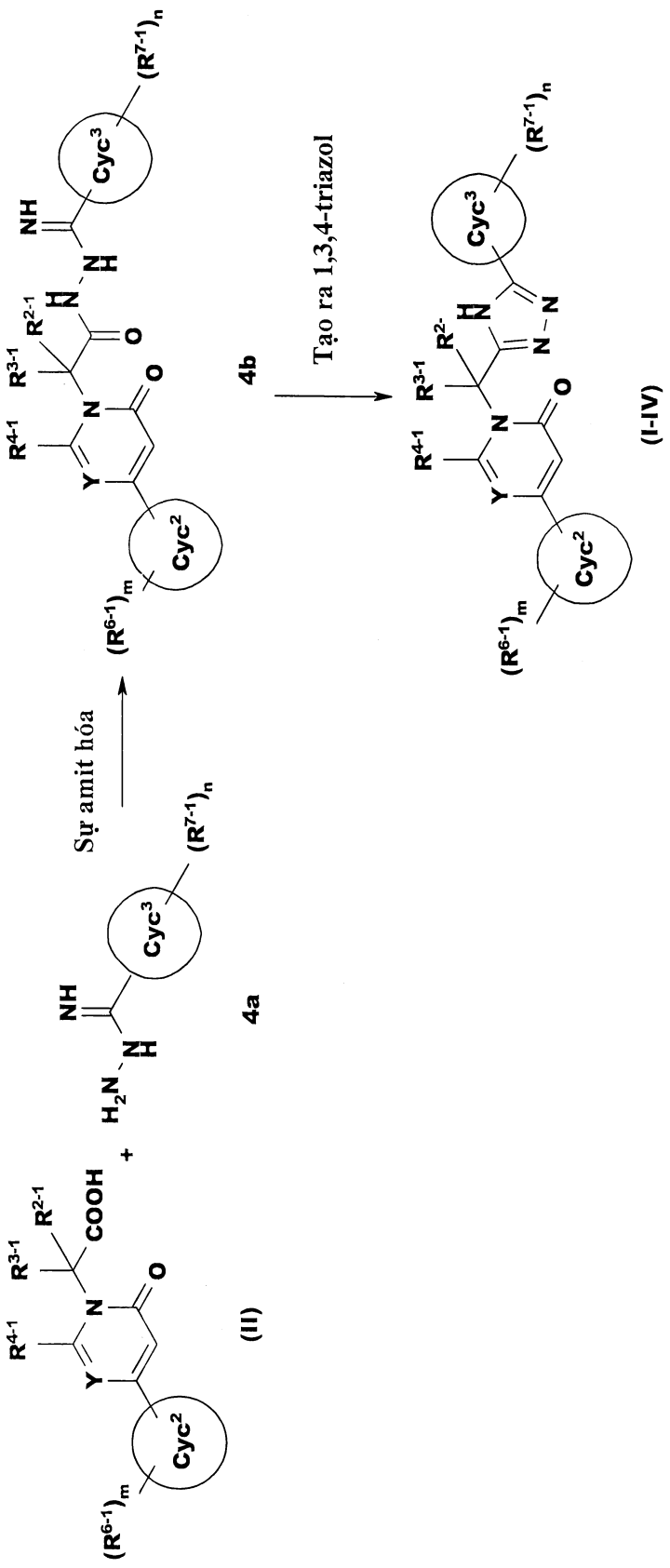
4) Hợp chất có công thức (I) trong đó R^{62} là hydro, Cyc^1 là vòng 1,3,4-triazol, cụ thể là, hợp chất có công thức (I-IV):



(I-IV)

trong đó tất cả ký hiệu có nghĩa giống như được mô tả trên đây, có thể được điều chế như được minh họa theo Sơ đồ phản ứng 4:

Sơ đồ phản ứng 4

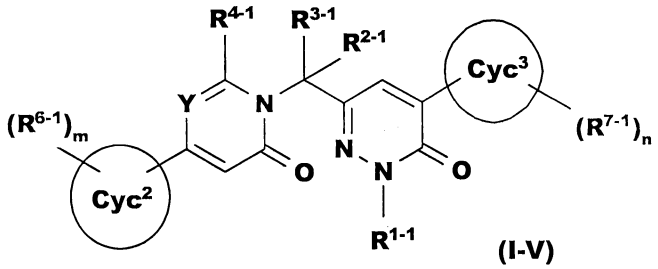


143

trong đó tất cả ký hiệu có nghĩa giống như được mô tả trên đây.

Theo Sơ đồ phản ứng 4, phản ứng chuyển hóa từ hợp chất có công thức (II) thành hợp chất có công thức 4b là phản ứng amit hóa. Phản ứng amit hóa có thể được tiến hành theo như phương pháp như được mô tả trong Sơ đồ phản ứng 1. Phản ứng chuyển hóa từ hợp chất có công thức 4b với hợp chất có công thức (I-IV) là phản ứng tạo ra 1,3,4-triazol. Phản ứng tạo ra 1,3,4-triazol là đã biết. Ví dụ, phản ứng có thể được tiến hành bằng cách gia nhiệt hợp chất có công thức 4b trong dung môi phù hợp như axit axetic, xylen hoặc toluen để tạo ra hợp chất có công thức (I-IV).

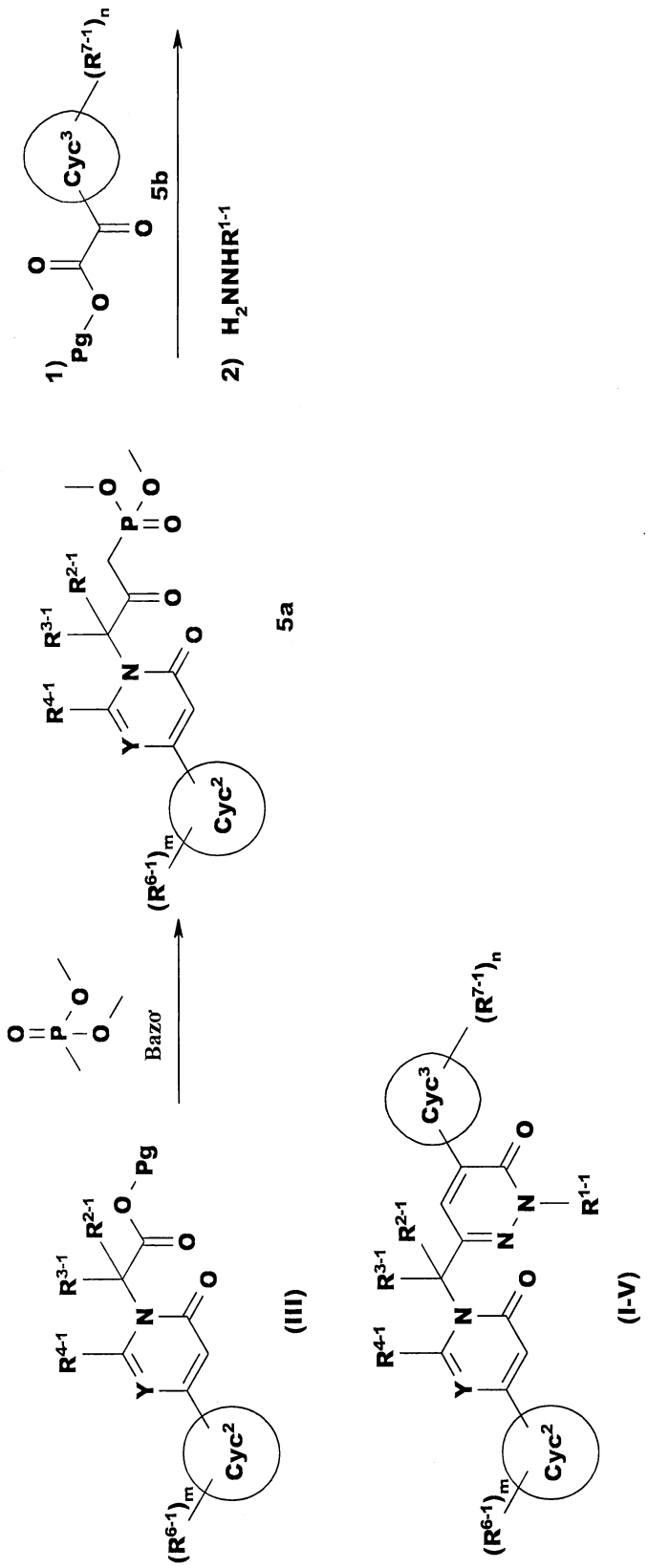
5) Hợp chất có công thức (I) trong đó R^{62} là hydro, Cyc^1 là vòng pyridazinon, cụ thể là hợp chất có công thức (I-V):



(I-V)

trong đó tất cả ký hiệu có nghĩa giống như được mô tả trên đây, có thể được điều chế như được minh họa theo Sơ đồ phản ứng 5:

Sơ đồ phản ứng 5



145

trong đó tất cả ký hiệu có nghĩa giống như được mô tả trên đây.

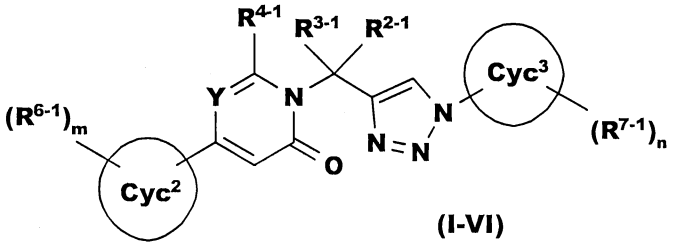
Theo Sơ đồ phản ứng 5, phản ứng chuyển hóa từ hợp chất có công thức (III) thành hợp chất có công thức 5a có thể được điều chế như được mô tả dưới đây.

Hợp chất có công thức 5a có thể được điều chế bằng cách xử lý hợp chất được tạo chức phù hợp có công thức (III) với dimetyl metylphosphonat với sự có mặt của bazơ như n-butyllithi trong dung môi như tetrahydrofuran.

Phản ứng chuyển hóa từ hợp chất có công thức 5a thành hợp chất có công thức (I-V) là phản ứng Horner-Wadsworth-Emmons.

Phản ứng Horner-Wadsworth-Emmons đã biết. Ví dụ, hợp chất có công thức 5a và hợp chất có công thức 5b với sự có mặt của bazơ như kali cacbonat trong dung môi như etanol hoặc tetrahydrofuran tạo ra hợp chất chưa bão hòa keton α, β, mà sau đó có thể được ngưng tụ với hợp chất hydrazin được thế phù hợp có công thức H_2NNHR^{1-1} để tạo ra hợp chất có công thức (I-V).

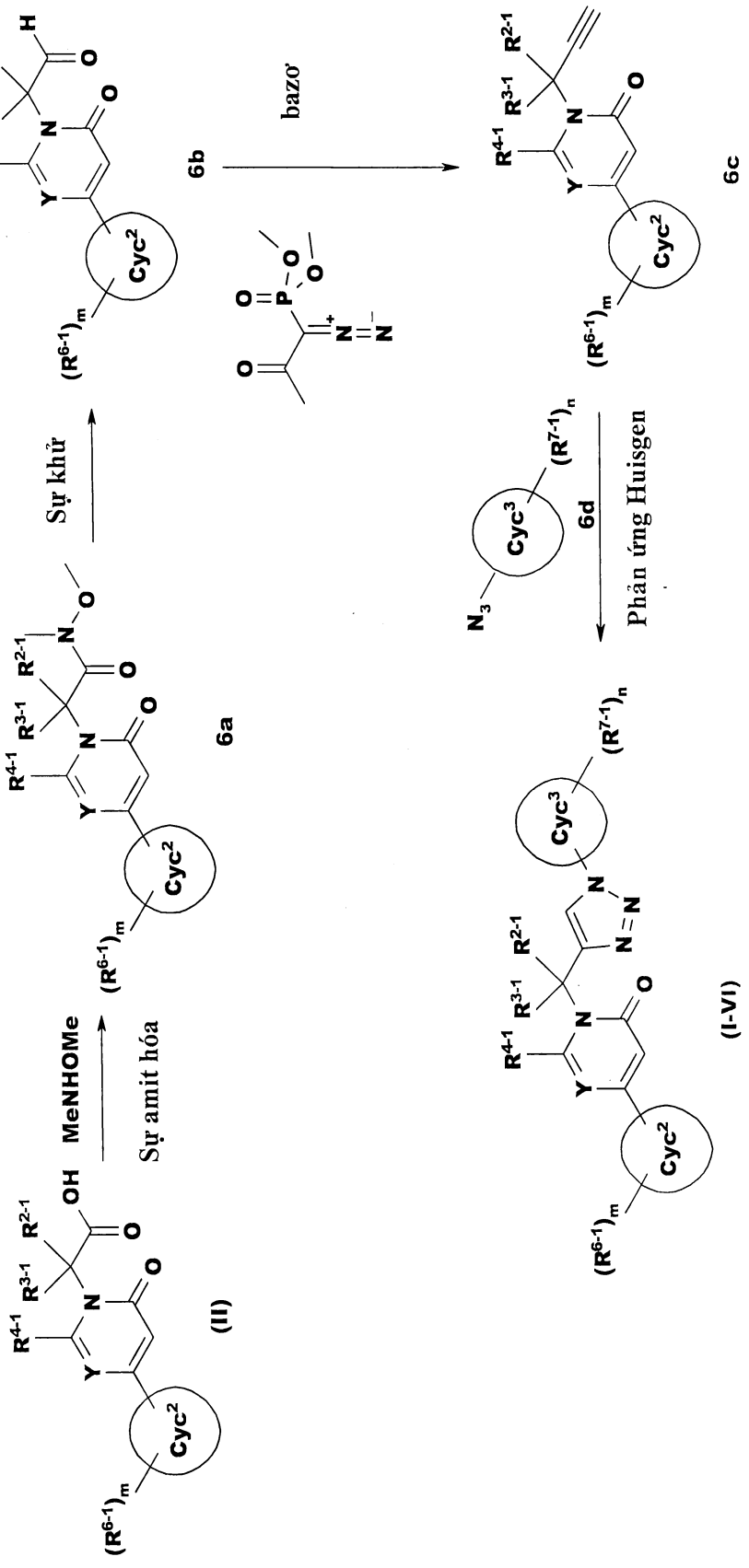
6) Hợp chất có công thức (I) trong đó R^{62} là hydro, Cyc^1 là vòng 1,2,3-triazol, cụ thể là, hợp chất có công thức (I-VI):



(I-VI)

trong đó tất cả ký hiệu có nghĩa giống như được mô tả trên đây, có thể được điều chế như được minh họa theo Sơ đồ phản ứng 6:

Sơ đồ phản ứng 6



trong đó tất cả ký hiệu có nghĩa giống như được mô tả trên đây.

Theo Sơ đồ phản ứng 6, phản ứng chuyển hóa từ hợp chất có công thức (II) thành hợp chất có công thức 6a là phản ứng amit hóa. Phản ứng amit hóa có thể được tiến hành theo như phương pháp như được mô tả trong Sơ đồ phản ứng 1 bằng cách sử dụng N,O-dimetylhydroxylamin thay cho hợp chất có công thức 1c.

Phản ứng chuyển hóa từ hợp chất có công thức 6a với hợp chất có công thức 6b có thể được điều chế như được mô tả dưới đây.

Hợp chất có công thức 6b có thể được điều chế bằng cách xử lý hợp chất được tạo chức phù hợp có công thức 6a với lithi nhôm hydrua hoặc diisobutylalumini hydrua trong tetrahydrofuran để tạo ra hợp chất có công thức 6b.

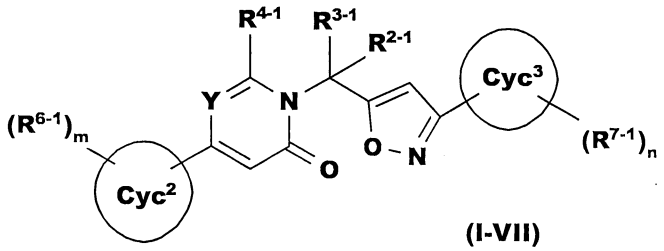
Phản ứng chuyển hóa từ hợp chất có công thức 6b với hợp chất có công thức 6c có thể được điều chế như được mô tả dưới đây.

Hợp chất có công thức 6c có thể được điều chế bằng cách xử lý hợp chất được tạo chức phù hợp có công thức 6b với dimetyl (1-diazo-2-oxopropyl) phosphonat với sự có mặt của bazơ như kali cacbonat trong dung môi như metanol.

Phản ứng chuyển hóa từ hợp chất có công thức 6c với hợp chất có công thức (I-VI) là phản ứng Huisgen. Phản ứng Huisgen có thể được điều chế như được mô tả dưới đây.

Hợp chất có công thức (I-VI) có thể được điều chế bằng cách xử lý hợp chất được tạo chức phù hợp có công thức 6c và hợp chất được thế phù hợp có công thức 6d với sự có mặt của muối đồng (II) như đồng (II) sulfat, ascorbat như natri ascorbat và bazơ như natri hydroxit kèm theo gia nhiệt và/hoặc chiếu xạ vi sóng tạo ra hợp chất có công thức (I-VI).

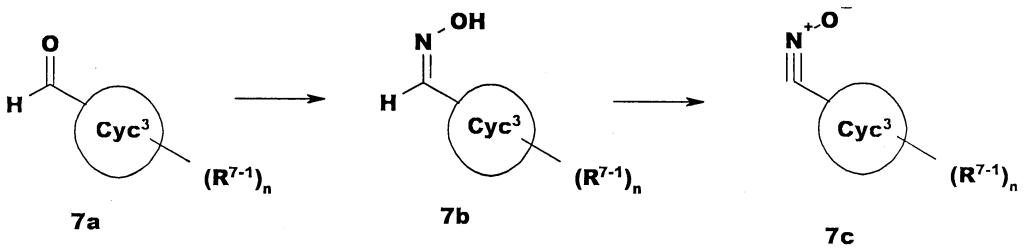
7) Hợp chất có công thức (I) trong đó R^{62} là hydro, Cyc^1 là vòng 1,2-oxazol, cụ thể là, hợp chất có công thức (I-VII):



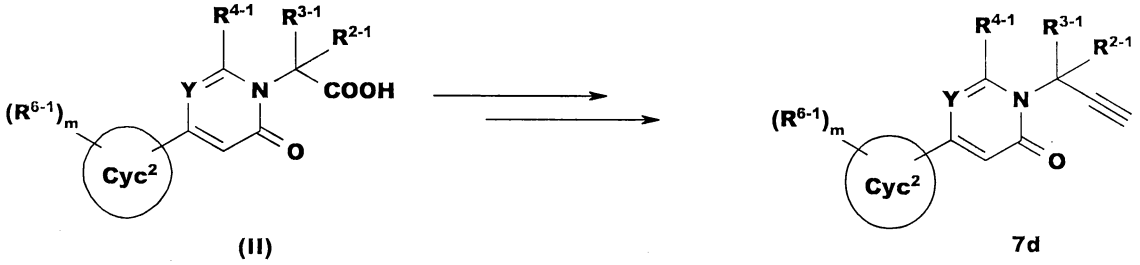
(I-VII)

trong đó tất cả ký hiệu có nghĩa giống như được mô tả trên đây, có thể được điều chế như được minh họa theo Sơ đồ phản ứng 7:

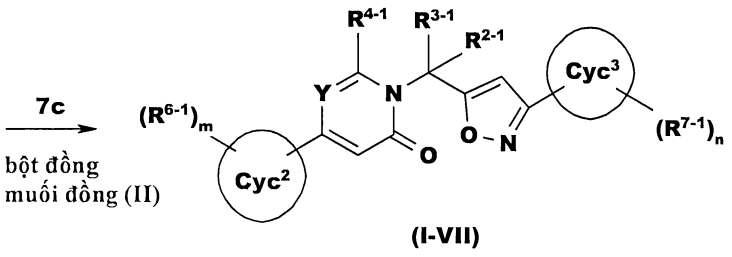
Sơ đồ phản ứng 7



7a 7b 7c



(II) 7d



(I-VII)

trong đó tất cả ký hiệu có nghĩa giống như được mô tả trên đây.

Theo Sơ đồ phản ứng 7, phản ứng chuyển hóa từ hợp chất có công thức 7a thành hợp chất có công thức 7c có thể được điều chế như được mô tả dưới đây.

Hợp chất có công thức 7c có thể được điều chế bằng cách xử lý hợp chất được tạo chức phù hợp có công thức 7a với hydroxylamin hydroclorua trong dung môi như tert-butanol và nước để tạo ra hợp chất oxim tương ứng có công

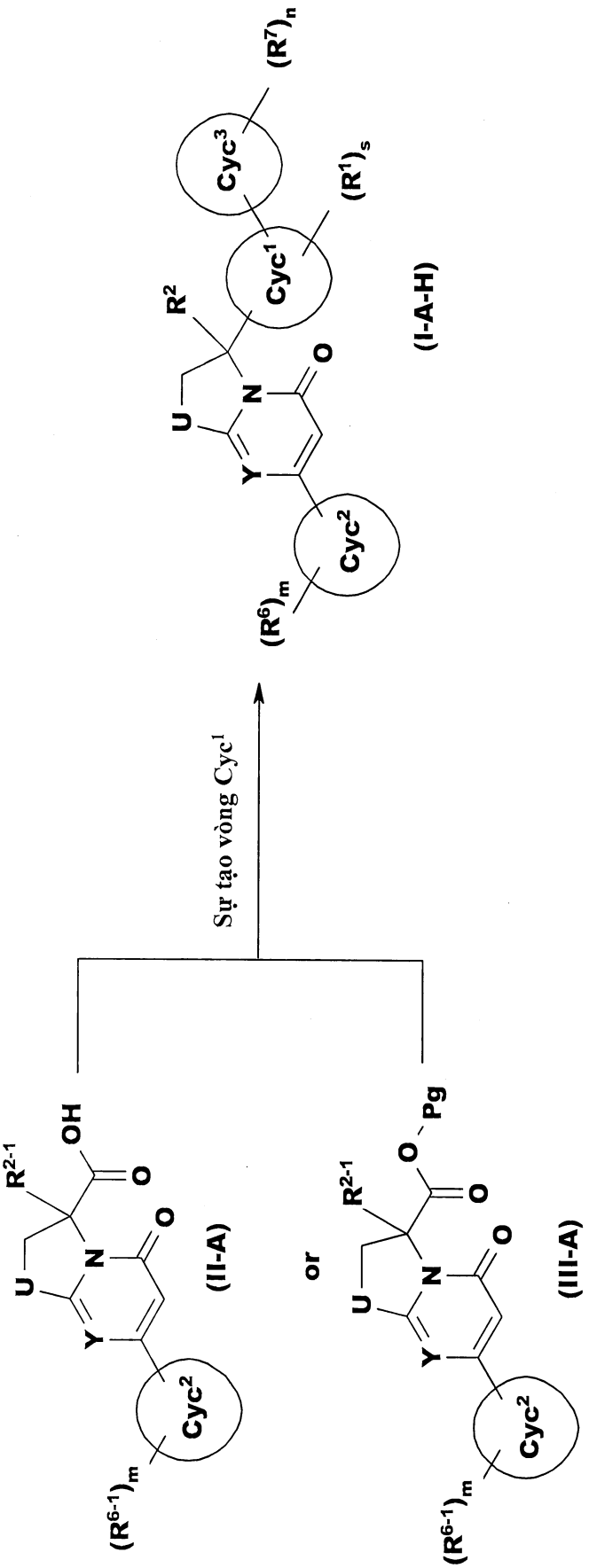
thức 7b, mà có thể được biến đổi thành hợp chất oxit nitril có công thức 7c bằng cách xử lý với chất oxy hóa như chloramin-T trihydrat.

Phản ứng chuyển hóa từ hợp chất có công thức (II) với hợp chất có công thức 7d có thể được điều chế theo như phương pháp như được mô tả trong Sơ đồ phản ứng 6.

Phản ứng chuyển hóa từ hợp chất có công thức 7d với hợp chất có công thức (I-VII) có thể được điều chế như được mô tả dưới đây.

Hợp chất có công thức (I-VII) có thể được điều chế bằng cách kết hợp hợp chất có công thức 7c và hợp chất có công thức 7d với sự có mặt của muối đồng (II) như đồng (II) sulfat và bột đồng trong dung môi như tert-butanol và nước, ở nhiệt độ phù hợp nằm trong khoảng từ 20 °C đến nhiệt độ hồi lưu có hoặc không có chiếu xạ vi sóng.

8) Hợp chất có công thức (I-A) trong đó R^{62} là hydro, cụ thể là, hợp chất có công thức (I-A-H) có thể được điều chế từ hợp chất có công thức (II-A) hoặc hợp chất có công thức (III-A) bằng cách phản ứng tạo ra vòng Cyc^1 theo như phương pháp được mô tả trong Sơ đồ phản ứng từ 1 đến 7.

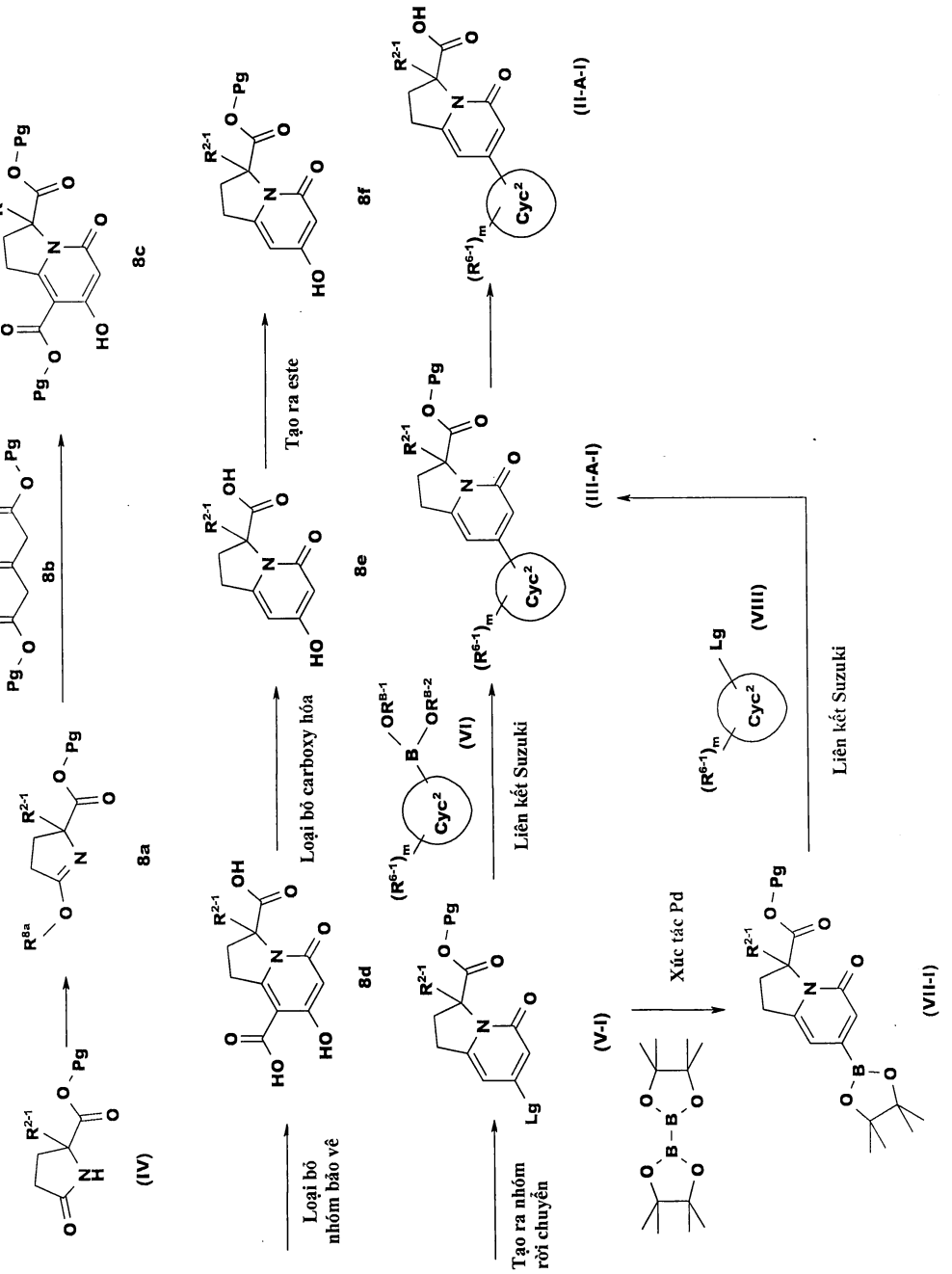


151

trong đó tất cả ký hiệu có nghĩa giống như được mô tả trên đây.

Hợp chất có công thức (II-A) và công thức (III-A) trong đó R^{62} là hydro, Y là C(H) và U là CH_2, cụ thể là, hợp chất có công thức (II-A-I) và (III-A-I) tương ứng, có thể được điều chế như được minh họa theo Sơ đồ phản ứng 8 sau đây:

Sơ đồ phản ứng 8



153

trong đó Lg là triflat, tosylat, clo hoặc brom, R^{8a} là C1-4 alkyl, R^{B-1} và R^{B-2} là hydro, hoặc R^{B-1} và R^{B-2} có thể cùng nhau tạo ra $-C(CH_3)_2C(CH_3)_2-$ và các ký hiệu khác có nghĩa giống như được mô tả trên đây.

Theo Sơ đồ phản ứng 8, việc tạo ra imidat của hợp chất được bảo vệ phù hợp có công thức (IV) có thể được tiến hành bằng cách sử dụng chất alkyl hóa như trimetyloxoni tetrafloborat, trietyloxoni tetrafloborat hoặc dimetyl sulfat trong dung môi như diclometan, axetonitril hoặc dimetyl cacbonat hoặc không có dung môi để tạo ra hợp chất imidat có công thức 8a.

Hợp chất imidat có công thức 8a có thể được ngưng tụ với axit 1,3-axetondicarboxylic được bảo vệ phù hợp có công thức 8b trong bazơ hữu cơ như trietylamin, N,N-diisopropyletylamin hoặc N- metyl morpholin ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20 °C đến nhiệt độ hồi lưu để tạo ra hợp chất dieste có công thức 8c.

Hợp chất dieste có công thức 8c có thể được biến đổi thành axit dicarboxylic tương ứng có công thức 8d theo như phương pháp như được mô tả trên đây đối với phản ứng khử bảo vệ carboxyl.

Sự tách cacboxyl của axit dicarboxylic có công thức 8d có thể được tiến hành bằng cách xử lý với axit như axit clohydric hoặc 2,4,6-triclophenol ở nhiệt độ hồi lưu để tạo ra axit carboxylic có công thức 8e.

Este hóa hợp chất có công thức 8e có thể được tiến hành trong dung môi như metanol hoặc etanol với sự có mặt của axit như axit clohydric, axit sulfuric hoặc axit p-toluensulfonic ở nhiệt độ hồi lưu để tạo ra hợp chất este có công thức 8f.

Hợp chất este có công thức 8f có thể được biến đổi thành hợp chất có công thức (V-I) bằng cách xử lý với triflo metansulfonic anhydrit, N-phenyltriflo metansulfoni Mit, 2-[N,N-bis(triflo metansulfonyl)amino]pyridin, p-toluensulfonyl clorua, phosphoro oxyclorua, phosphoro oxybromit ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 °C đến nhiệt độ hồi lưu trong dung môi như dimetylformamit hoặc tetrahydrofuran hoặc không có dung môi với sự có mặt của bazơ như trietylamin hoặc diisopropyletylamin hoặc không có bazơ.

Phản ứng liên kết Suzuki giữa hợp chất có công thức (V-I) và axit boronic

aryl hoặc hợp chất este được tạo chức phù hợp có công thức (VI) với sự có mặt của bazơ như khan xesi cacbonat, xesi florua, natri cacbonat hoặc kali phosphat trong dung môi như 1,4-dioxan, dimetylformamit hoặc dimetylsulfoxit bằng cách sử dụng chất xúc tác như tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0), 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen paladi(II) clorua, paladi(II) axetat hoặc bis(dibenzylidenaxeton)paladi(0), có hoặc không có phối tử phosphin như triphenylphosphin, tri-t-butylphosphin hoặc 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 70 °C đến nhiệt độ hồi lưu tạo ra hợp chất có công thức (III-A-I).

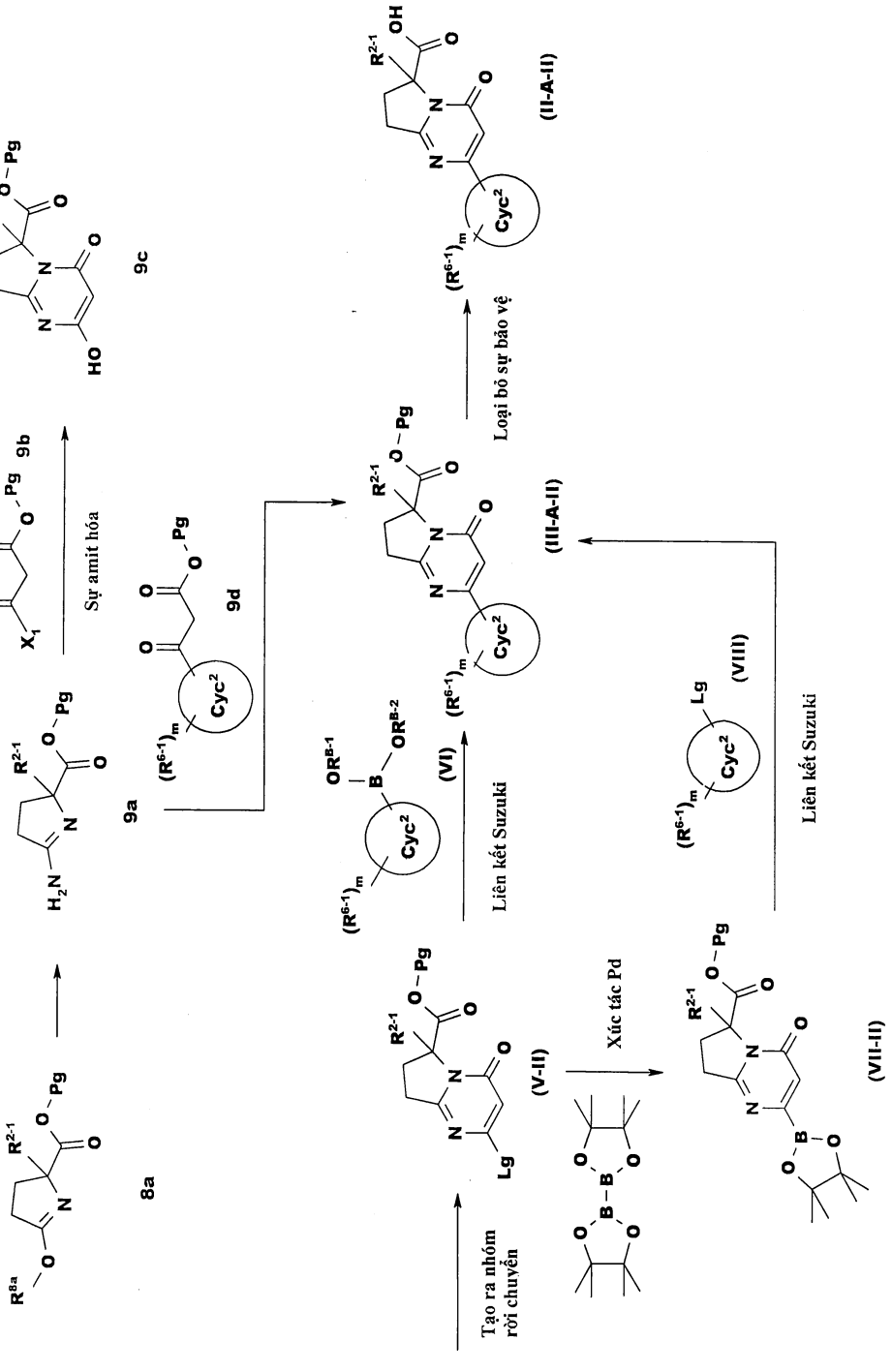
Trường hợp trong đó axit boronic hoặc este được thế phù hợp không được bán sẵn trên thị trường, hợp chất trung gian 4,4,5,5-tetra metyl-[1,3,2]dioxaborolan có thể được điều chế từ aryl halogenua hoặc aryl triflat tương ứng bằng cách liên kết qua trung gian paladi với hợp chất diboron như bis(pinacolato)diboron bằng cách sử dụng phương pháp trong Ishiya Ma, T. *et al.* (*J. Org. Chem.* 1995, 60(23), 7508). Theo một cách khác, axit boronic tương ứng có thể được điều chế bằng cách trao đổi halogen với kim loại của aryl/heteroaryl halogenua, dập tắt phản ứng bằng chất phản ứng trialkoxyborat và có nước để tạo ra axit boronic (Miyaura, N.; Suzuki, A. Chem. *Review*, 1995, *95*, 2457). Theo một cách khác, hợp chất có công thức (V-I) có thể được biến đổi thành hợp chất trung gian 4,4,5,5-tetra metyl-[1,3,2]dioxaborolan tương ứng có công thức (VII-I) theo như phương pháp được mô tả trên đây.

Phản ứng liên kết Suzuki giữa hợp chất có công thức (VII-I) và hợp chất aryl halogenua hoặc triflat aryl được tạo chức phù hợp có công thức (VIII) tạo ra hợp chất có công thức (III-A-I).

Hợp chất có công thức (III-A-I) có thể được biến đổi thành hợp chất có công thức (II-A-I) bằng phản ứng khử bảo vệ như được mô tả trên đây.

9) Hợp chất có công thức (II-A) và công thức (III-A) trong đó Y là N và U là CH_2, cụ thể là, hợp chất có công thức (II-A-II) và công thức (III-A-II) tương ứng, có thể được điều chế như được minh họa theo Sơ đồ phản ứng 9:

Sơ đồ phản ứng 9



156

trong đó X_1 là hydroxyl, clo hoặc -O-C1-4 alkyl và các ký hiệu khác có nghĩa giống như được mô tả trên đây.

Theo Sơ đồ phản ứng 9, việc xử lý hợp chất imidat có công thức 8a với muối amoni như amoni clorua trong dung môi như etanol ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20 °C đến nhiệt độ hồi lưu tạo ra hợp chất amidin có công thức 9a.

Hợp chất amidin có công thức 9a có thể được ngưng tụ với hợp chất axit malonic có công thức 9b như mono-etyl malonat hoặc etyl malonyl clorua theo như phương pháp như được mô tả trên đây đối với phản ứng amit hóa tạo ra hợp chất trung gian amidin được axyl hóa, hợp chất này sau đó đóng vòng để tạo ra hợp chất pyrimidinon có công thức 9c.

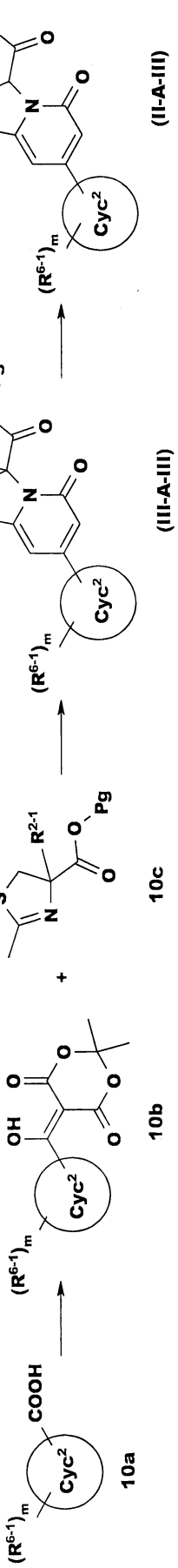
Hợp chất pyrimidinon có công thức 9c có thể được biến đổi thành hợp chất có công thức (II-A-II) hoặc công thức (III-A-II) theo như phương pháp được mô tả trong Sơ đồ phản ứng 8.

Theo một cách khác, hợp chất amidin có công thức 9a có thể được ngưng tụ với hợp chất beta-ketoeste được thế phù hợp có công thức 9d với sự có mặt của bazơ như trietylamin trong dung môi như toluen ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20 °C đến nhiệt độ hồi lưu để tạo ra hợp chất có công thức (III-A-II).

Hợp chất có công thức (III-A-II) có thể được biến đổi thành hợp chất có công thức (II-A-II) bằng phản ứng khử bảo vệ như được mô tả trên đây.

10) Hợp chất có công thức (II-A) và công thức (III-A) trong đó Y là C(H) và U là S, cụ thể là, hợp chất lần lượt có công thức (II-A-III) và công thức (III-A-III), có thể được điều chế như được minh họa theo Sơ đồ phản ứng 10:

Sơ đồ phản ứng 10

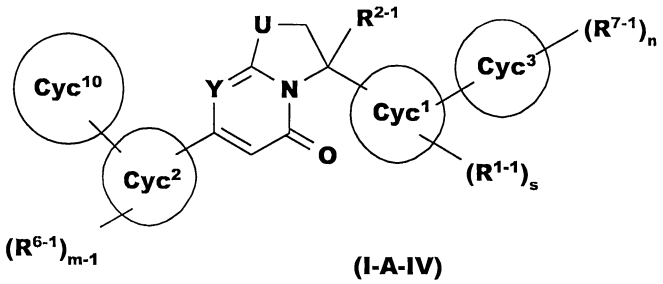


trong đó tất cả ký hiệu có nghĩa giống như được mô tả trên đây.

Theo Sơ đồ phản ứng 10, hợp chất có công thức (III-A-III) có thể được điều chế từ axit của meldrum axyl hóa có công thức 10b, hợp chất này được điều chế từ hợp chất có công thức 10a bằng cách sử dụng phương pháp của Hans, E. et al.(*J. Org. Chem.* 2001, *66,* 6756).

Hợp chất có công thức (III-A-III) có thể được biến đổi thành hợp chất có công thức (II-A-III) bằng phản ứng khử bảo vệ như được mô tả trên đây.

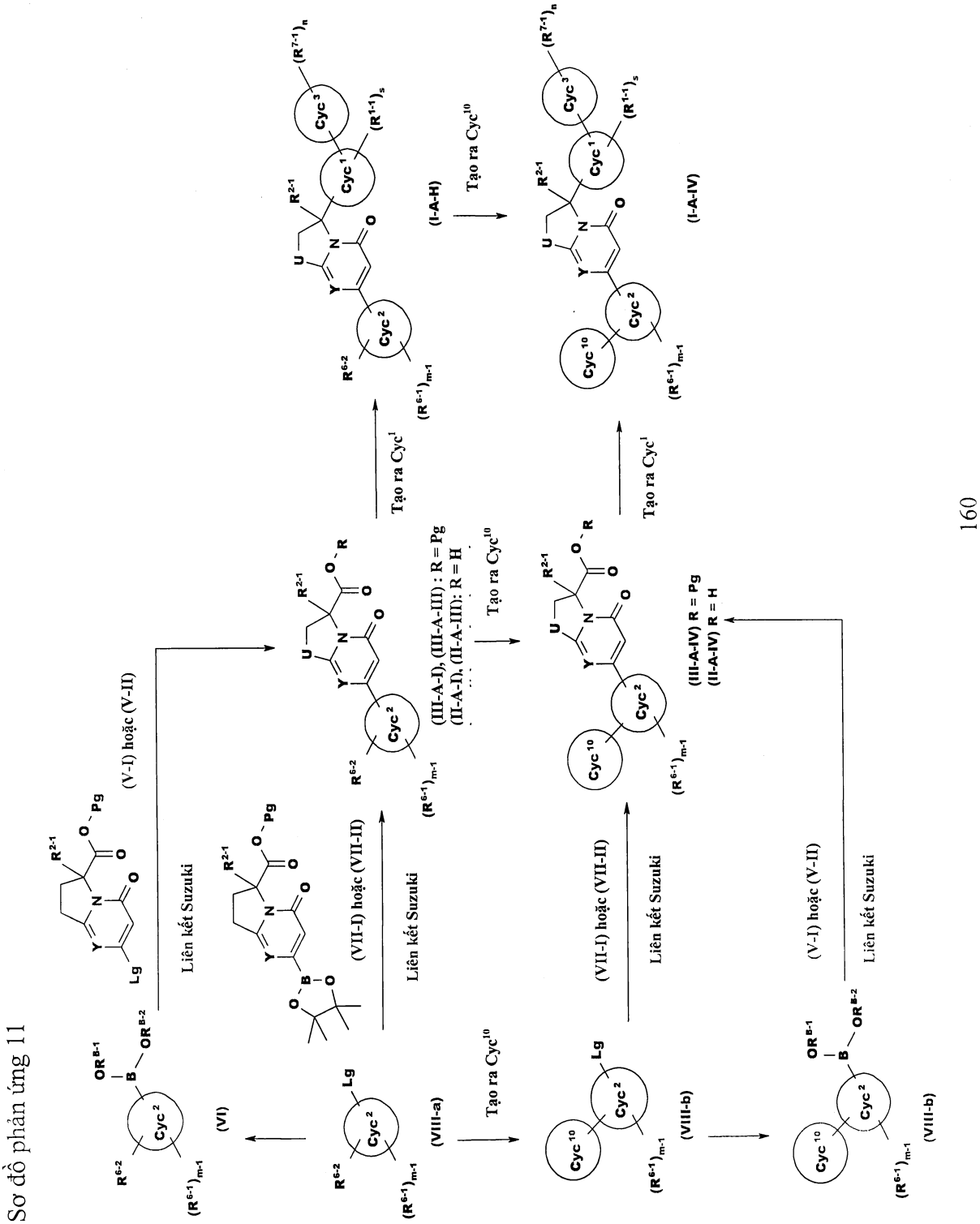
11) Hợp chất có công thức (I-A) trong đó R^{62} là hydro, Y là C(H) hoặc N, U là CH_2 hoặc S và ít nhất một R^6 là Cyc^{10}, cụ thể là, hợp chất có công thức (I-A-IV):



(I-A-IV)

trong đó tất cả ký hiệu có nghĩa giống như được mô tả trên đây, có thể được điều chế như được minh họa theo Sơ đồ phản ứng 11 sau đây:

Sơ đồ phản ứng 11



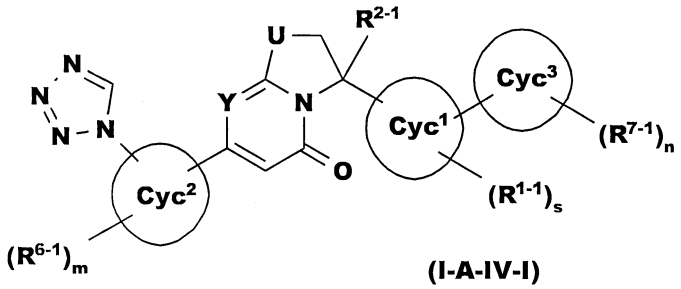
160

trong đó R^{6-2} là amin, flo, clo, brom hoặc iot và các ký hiệu còn lại khác có cùng nghĩa như được mô tả trên đây.

Theo Sơ đồ phản ứng 11, Cyc^{10} có thể được tạo cấu trúc ở giai đoạn phù hợp bằng phản ứng tạo ra Cyc^{10}. Phản ứng tạo ra Cyc^{10} có thể được điều chế theo phương pháp được mô tả trong Sơ đồ phản ứng từ 12 đến 16 được mô tả dưới đây.

Phản ứng như phản ứng liên kết Suzuki, tạo ra Cyc^1, v.v. được mô tả trong Sơ đồ phản ứng 11 có thể được điều chế theo như phương pháp như được mô tả trên đây.

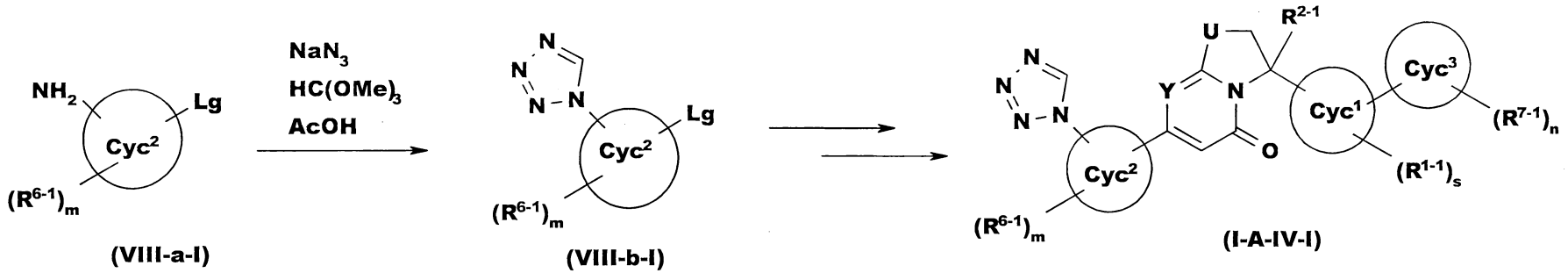
12) Hợp chất có công thức (I-A-IV) trong đó Cyc^2 là aryl hoặc heteroaryl và Cyc^{10} là vòng tetrazol mà được gắn vào Cyc^2 ở vị trí thứ nhất, cụ thể là, hợp chất có công thức (I-A-IV-I):



(I-A-IV-I)

trong đó tất cả ký hiệu có nghĩa giống như được mô tả trên đây, có thể được điều chế như được minh họa theo Sơ đồ phản ứng 12 sau đây:

Sơ đồ phản ứng 12



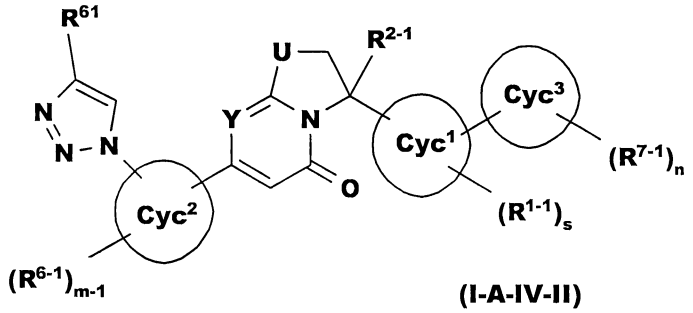
trong đó tất cả ký hiệu có nghĩa giống như được mô tả trên đây.

Theo Sơ đồ phản ứng 12, heteroaryl amin hoặc aryl được thế phù hợp có công thức (VIII-a-I) có thể được biến đổi thành hợp chất tetrazol có công thức (VIII-b-I) bằng cách xử lý với natri azit và trimetylorthoformat hoặc trietylorthoformat trong axit axetic ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 °C đến 95 °C.

Hợp chất có công thức (VIII-b-I) có thể được biến đổi thành hợp chất có công thức (I-A-IV-I) theo như phương pháp như được mô tả trong Sơ đồ phản ứng 11.

Theo một cách khác, việc tạo ra vòng tetrazol có thể được tiến hành ở giai đoạn phù hợp bằng cách sử dụng hợp chất trung gian có nhóm heteroaryl amin hoặc aryl như thể hiện trong Sơ đồ phản ứng 11.

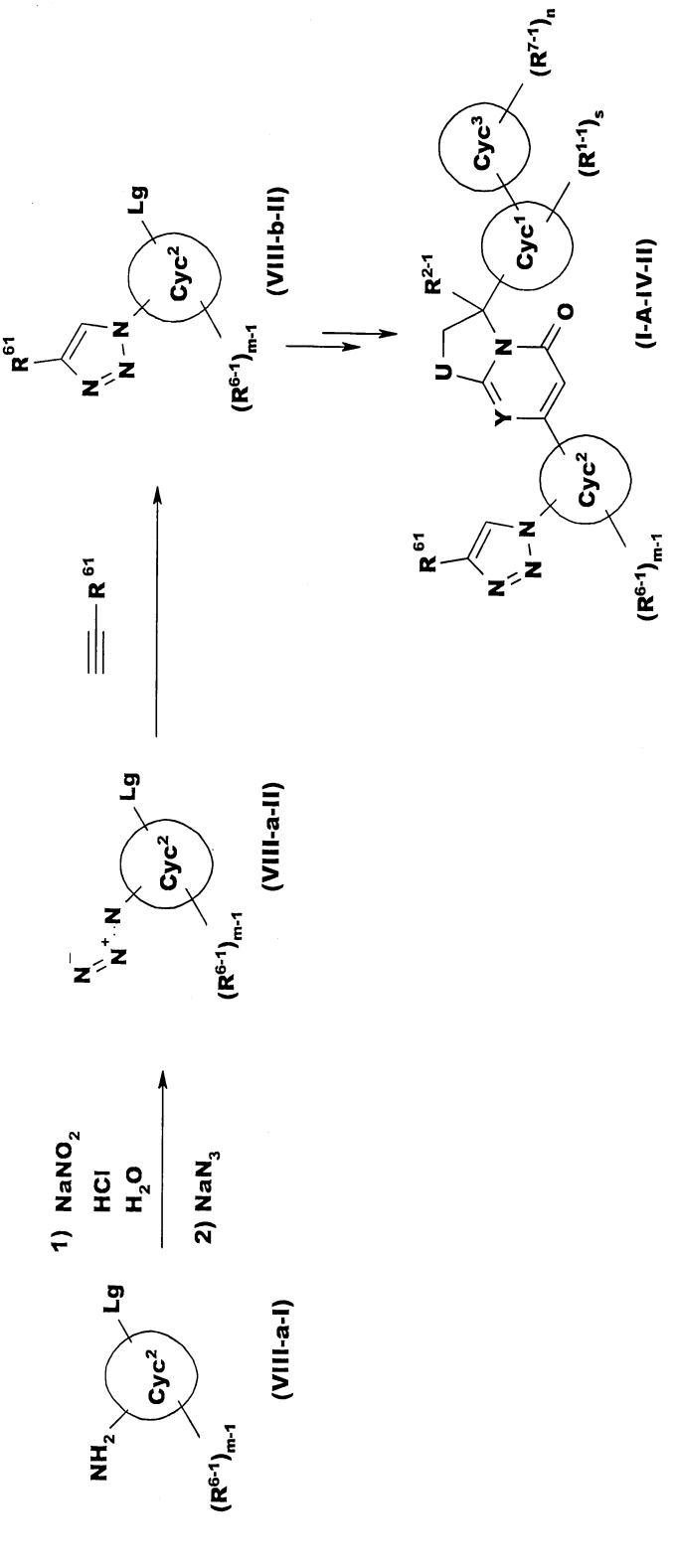
13) Hợp chất có công thức (I-A-IV) trong đó Cyc^2 là aryl hoặc heteroaryl và Cyc^{10} là vòng 1,2,3-triazol mà được gắn vào Cyc^2 ở vị trí thứ nhất, cụ thể là, hợp chất có công thức (I-A-IV-II):



(I-A-IV-II)

trong đó tất cả ký hiệu có nghĩa giống như được mô tả trên đây, có thể được điều chế như được minh họa theo Sơ đồ phản ứng 13:

Sơ đồ phản ứng 13



164

trong đó tất cả ký hiệu có nghĩa giống như được mô tả trên đây.

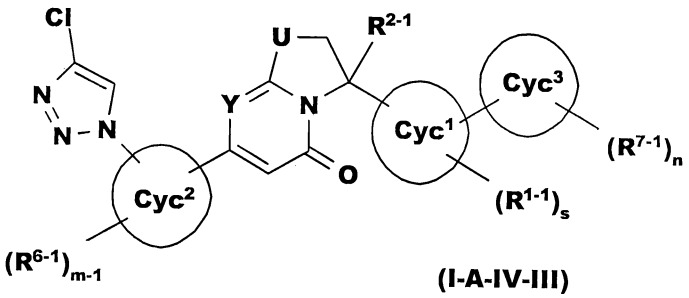
Theo Sơ đồ phản ứng 13, hợp chất amin heteroaryl hoặc aryl được thế phù hợp có công thức (VIII-a-I) có thể được xử lý bằng natri nitrit với sự có mặt của axit như axit clohydric trong nước để tạo ra muối diazoni tương ứng, mà có thể được xử lý bằng natri azit trong nước tạo ra hợp chất azit tương ứng có công thức (VIII-a-II). Theo một cách khác, hợp chất amin heteroaryl hoặc aryl được thế phù hợp có công thức (VIII-a-I) có thể được biến đổi thành hợp chất azit tương ứng có công thức (VIII-a-II) xử lý với trimetylsilyl azit và tert-butyl nitrit trong axetonitril ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 °C đến 40 °C.

Hợp chất azit có công thức (VIII-a-II) có thể được xử lý bằng alkyn được thế phù hợp trong dung môi như toluen ở nhiệt độ hồi lưu tạo ra hợp chất 1,2,3-triazol có công thức (VIII-b-II).

Hợp chất có công thức (VIII-b-II) có thể được biến đổi thành hợp chất có công thức (I-A-IV-II) theo như phương pháp như được mô tả trong Sơ đồ phản ứng 11.

Theo một cách khác, tạo ra vòng 1,2,3-triazol có thể được tiến hành ở giai đoạn phù hợp bằng cách sử dụng hợp chất trung gian có nhóm heteroaryl amin hoặc aryl như thể hiện trong Sơ đồ phản ứng 11.

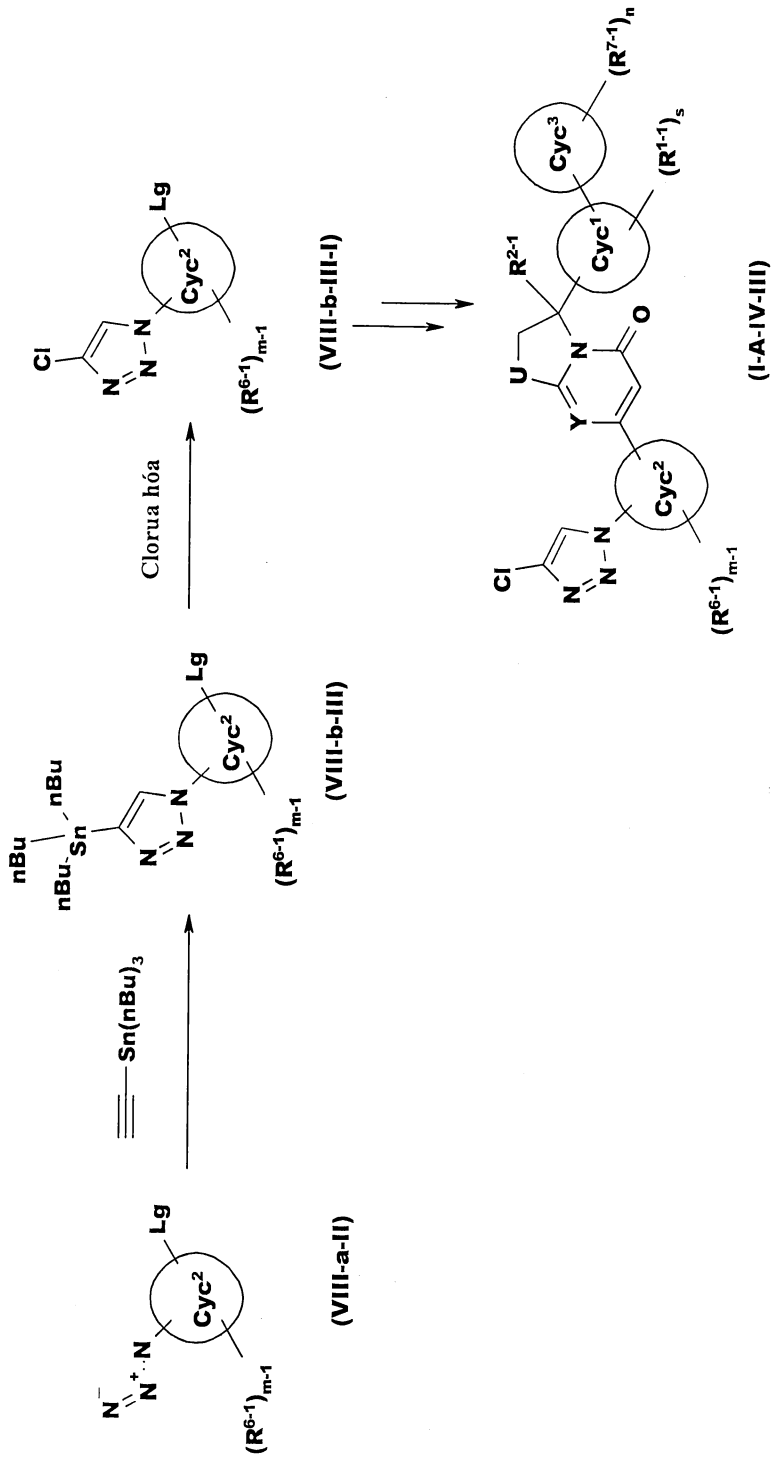
14) Hợp chất có công thức (I-A-IV) trong đó Cyc^2 là aryl hoặc heteroaryl và Cyc^{10} là 4-clo-1,2,3-triazol được gắn vào Cyc^2 ở vị trí thứ nhất, cụ thể là, hợp chất có công thức (I-A-IV-III):



(I-A-IV-III)

trong đó tất cả ký hiệu có nghĩa giống như được mô tả trên đây, có thể được điều chế như được minh họa theo Sơ đồ phản ứng 14:

Sơ đồ phản ứng 14



166

trong đó tất cả ký hiệu có nghĩa giống như được mô tả trên đây.

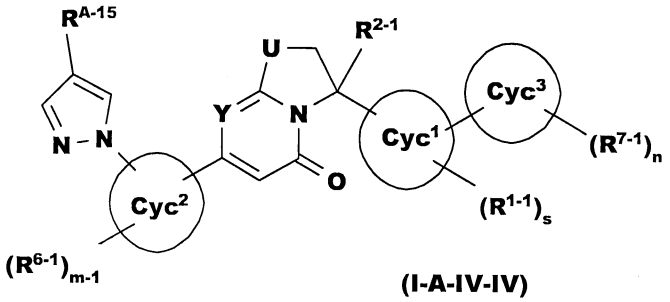
Theo Sơ đồ phản ứng 14, heteroaryl hoặc aryl azit được thế phù hợp có công thức (VIII-a-II) có thể được xử lý bằng etynyl-tri-n-butyltin trong dung môi như toluen ở nhiệt độ hồi lưu tạo ra 4-tributylstannyl-1,2,3-triazol có công thức (VIII-b-III).

Hợp chất có công thức (VIII-b-III-I) có thể được điều chế từ hợp chất tiền chất có công thức (VIII-b-III) bằng cách xử lý với N-closucxinimit hoặc 1,3-diclo-5,5-dimetyl-hydantoin trong dung môi như axetonitril ở nhiệt độ phù hợp nằm trong khoảng từ 20 °C đến nhiệt độ hồi lưu.

Hợp chất có công thức (VIII-b-III-I) có thể được biến đổi thành hợp chất có công thức (I-A-IV-III) theo như phương pháp như được mô tả trong Sơ đồ phản ứng 11.

Theo một cách khác, 4-Clo-tạo ra vòng 1,2,3-triazol có thể được tiến hành ở giai đoạn phù hợp bằng cách sử dụng hợp chất trung gian có nhóm heteroaryl amin hoặc aryl như thể hiện trong Sơ đồ phản ứng 11.

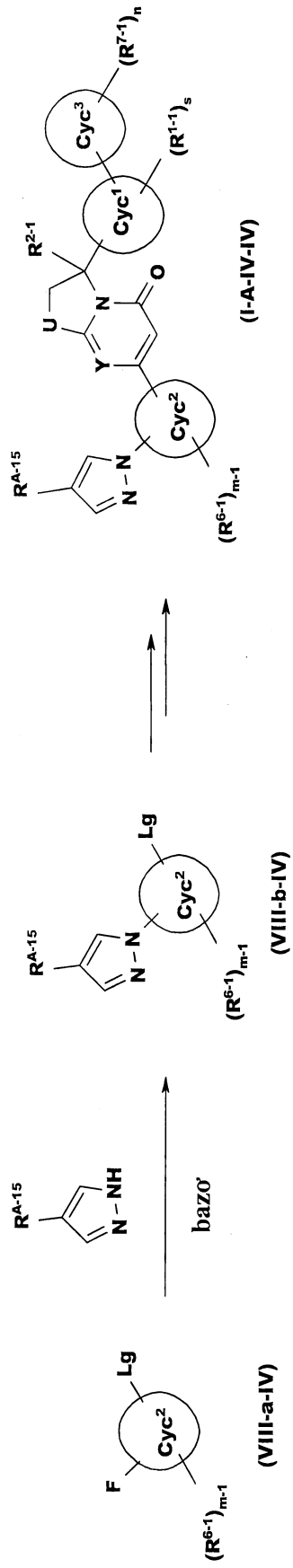
15) Hợp chất có công thức (I-A-IV) trong đó Cyc^2 là aryl hoặc heteroaryl và Cyc^{10} là 1,2-pyrazol mà được gắn vào Cyc^2 ở vị trí thứ nhất, cụ thể là, hợp chất có công thức (I-A-IV-IV):



(I-A-IV-IV)

trong đó R^{A-15} là hydro hoặc C1-4 alkyl và các ký hiệu khác có nghĩa giống như được mô tả trên đây, có thể được điều chế như được minh họa theo Sơ đồ phản ứng 15 sau đây:

Sơ đồ phản ứng 15



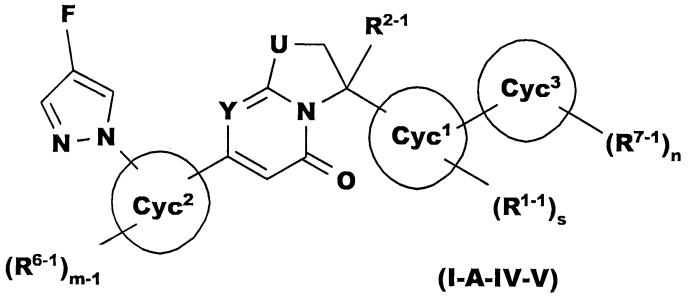
168

trong đó tất cả ký hiệu có nghĩa giống như được mô tả trên đây.

Theo Sơ đồ phản ứng 15, heteroaryl hoặc aryl florua được thế phù hợp có công thức (VIII-a-IV) có thể được biến đổi thành hợp chất 1,2-pyrazol có công thức (VIII-b-IV) bằng cách xử lý với 1, 2-pyrazol được thế phù hợp với sự có mặt của bazơ như xesi cacbonat trong dung môi như N,N-dimetylaxetamit ở nhiệt độ phù hợp nằm trong khoảng từ 20 °C đến 100 °C.

Hợp chất có công thức (VIII-b-IV) có thể được biến đổi thành hợp chất có công thức (I-A-IV-IV) theo như phương pháp như được mô tả trong Sơ đồ phản ứng 11.

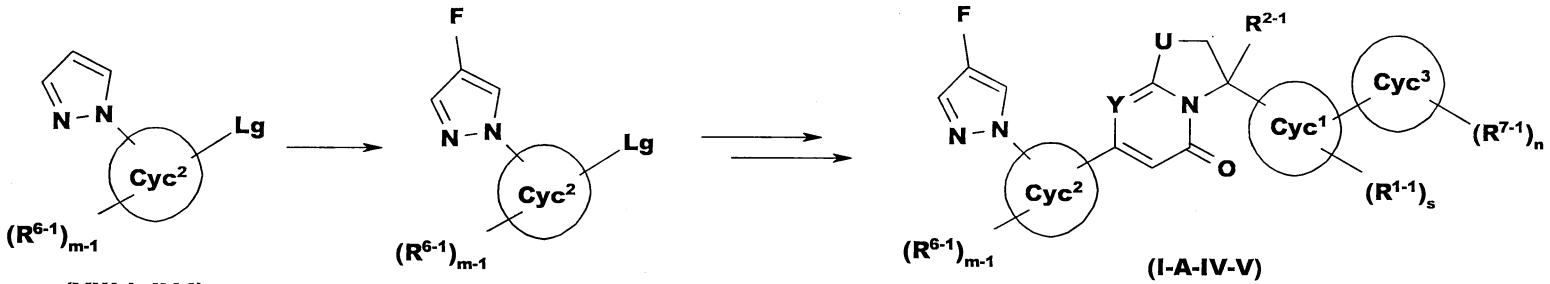
16) Hợp chất có công thức (I-A-IV) trong đó Cyc^{10} là 4-flo-1,2-pyrazol, cụ thể là, hợp chất có công thức (I-A-IV-V):



(I-A-IV-V)

trong đó tất cả ký hiệu có nghĩa giống như được mô tả trên đây, có thể được điều chế như được minh họa theo Sơ đồ phản ứng 16:

Sơ đồ phản ứng 16



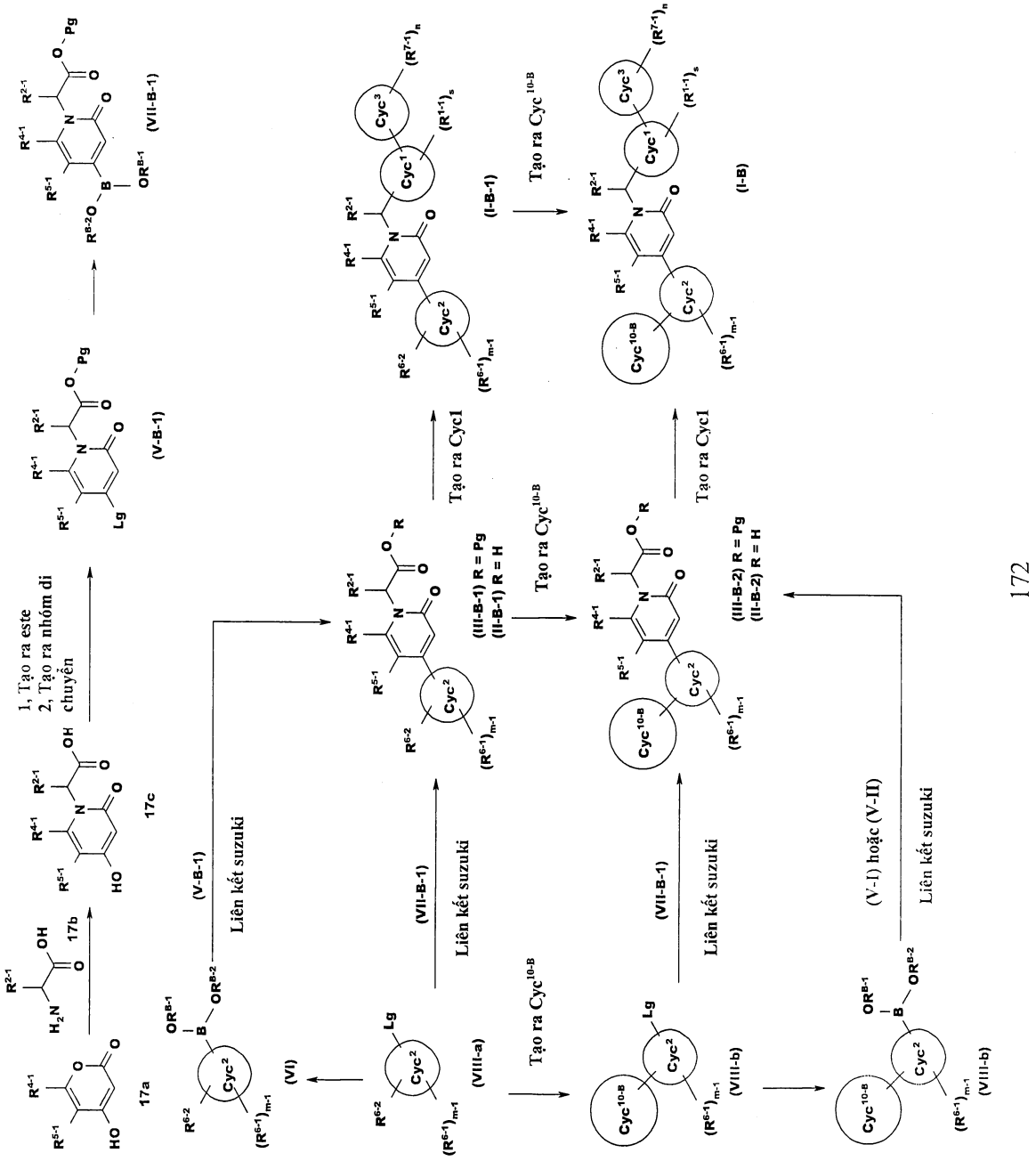
trong đó tất cả ký hiệu có nghĩa giống như được mô tả trên đây.

Theo Sơ đồ phản ứng 16, hợp chất có công thức (VIII-b-IV-I) có thể được biến đổi thành hợp chất 4-flo-1,2-pyrazol có công thức (VIII-b-IV-II) bằng cách xử lý với chất flo hóa như 1-clo metyl-4-flo-1,4-diazoniabixyclo[2,2,2]octan bis(tetrafloborat) trong dung môi như axetonitril ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20 °C đến 100 °C.

Hợp chất có công thức (VIII-b-IV-II) có thể được biến đổi thành hợp chất có công thức (I-A-IV-V) theo như phương pháp như được mô tả trong Sơ đồ phản ứng 11.

17) Hợp chất có công thức (I-B) có thể được điều chế như được minh họa theo Sơ đồ phản ứng 17 sau đây:

Sơ đồ phản ứng 17



172

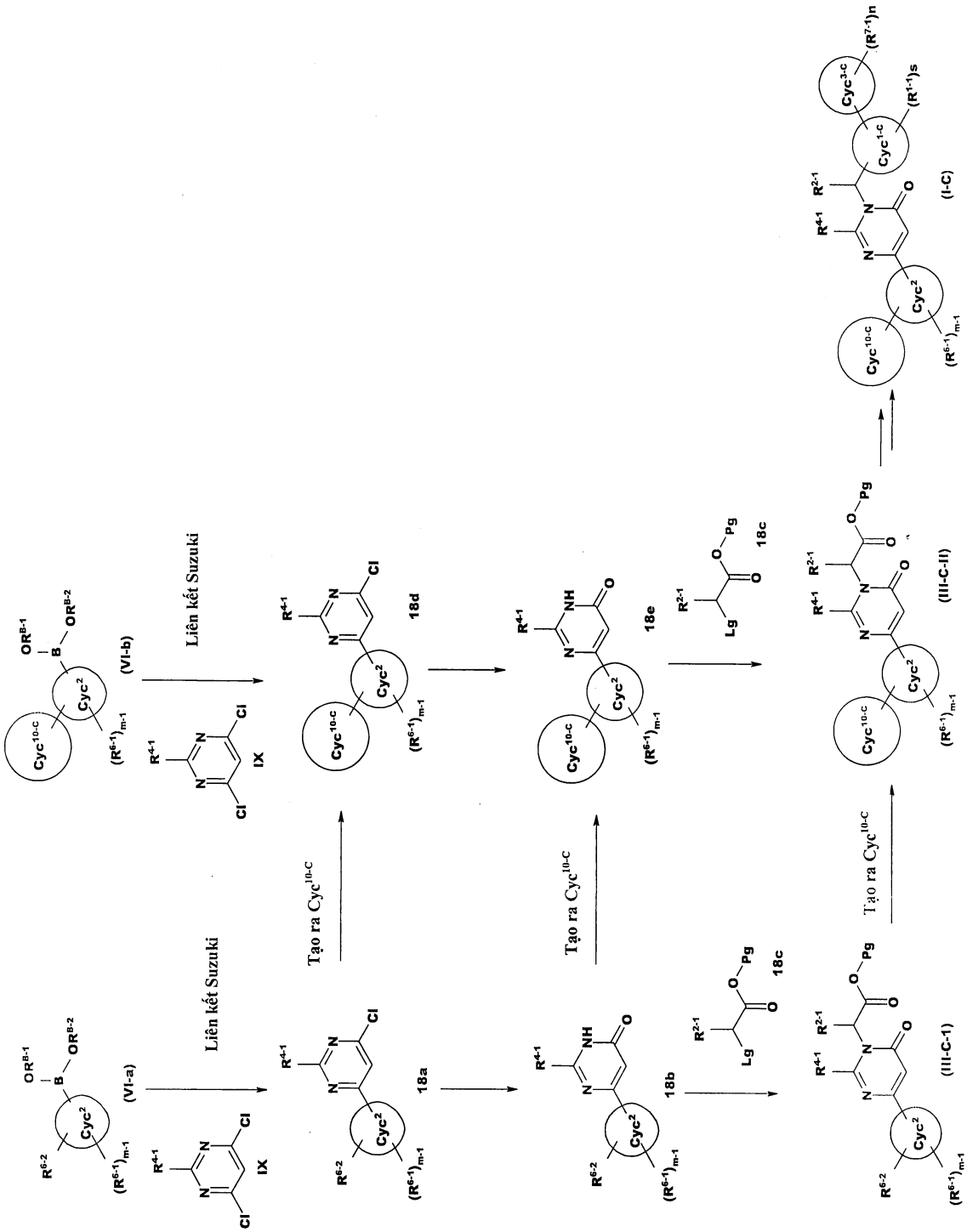
trong đó tất cả ký hiệu có nghĩa giống như được mô tả trên đây.

Theo Sơ đồ phản ứng 17, hợp chất 4-hydroxy-2-pyron có công thức 17a được thế phù hợp có thể được xử lý với hợp chất axit amin có công thức 17b được thế phù hợp với sự có mặt của alkali như natri hydroxit hoặc kali hydroxit trong nước ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20 °C đến nhiệt độ hồi lưu để tạo ra hợp chất axit carboxylic có công thức 17c.

Axit carboxylic có công thức 17c có thể được biến đổi thành hợp chất este tương ứng có công thức (V-B-1) bằng cách tạo ra este và tạo ra nhóm còn lại như được mô tả trên đây. Hợp chất este có công thức (V-B-1) có thể được biến đổi thành hợp chất có công thức (I-B) theo phương pháp như được mô tả trên đây.

18) Hợp chất có công thức (I-C) có thể được điều chế như được minh họa theo Sơ đồ phản ứng 18 sau đây:

Sơ đồ phản ứng 18



174

trong đó tất cả ký hiệu có nghĩa giống như được mô tả trên đây.

Theo Sơ đồ phản ứng 18, boronic este được thế phù hợp có công thức (VI-a), hợp chất này có bán sẵn trên thị trường hoặc có thể được điều chế theo phương pháp được mô tả trên đây, có thể được biến đổi thành hợp chất 4-Aryl-6-clopyrimidin có công thức 18a bằng cách sử dụng hợp chất 2,4-diclopyrimidin có công thức IX theo phản ứng phản ứng liên kết Suzuki như được mô tả trên đây.

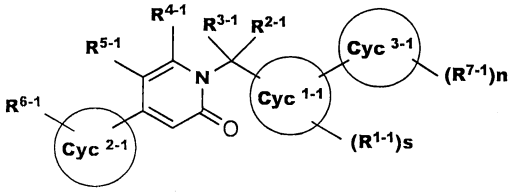
Hợp chất 4-aryl-6-clopyrimidin có công thức 18a có thể được thủy phân thành hợp chất 4-aryl-pyrimidinon có công thức 18b bằng cách xử lý với axit như axit clohydric ở nhiệt độ phù hợp nằm trong khoảng từ 20 °C đến nhiệt độ hồi lưu.

Hợp chất 4-aryl-pyrimidinon có công thức 18b có thể được biến đổi thành hợp chất este có công thức (III-C-I) bằng cách xử lý với chất alkyl hóa có công thức 18c theo như phương pháp như được mô tả trên đây.

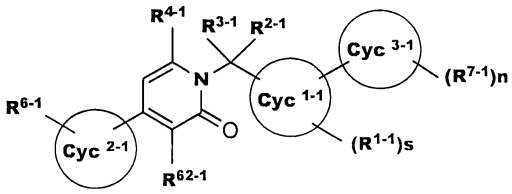
Hợp chất este có công thức (III-C-I) có thể được biến đổi thành hợp chất có công thức (III-C-II) bằng phản ứng tạo ra Cyc^{10-C}. Phản ứng tạo ra Cyc^{10-C} có thể được tiến hành theo như phương pháp như được mô tả trên đây.

Hợp chất có công thức (III-C-II) có thể được biến đổi thành hợp chất có công thức (I-C) theo như phương pháp như được mô tả trên đây đối với phản ứng tạo ra Cyc^{1}.

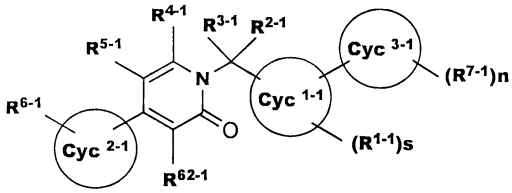
19) Hợp chất có công thức (I) trong đó Y là $C(R^5)$ và ít nhất một trong số R^5 hoặc R^{62} là halogen, cụ thể là, hợp chất có công thức (I-II-1), (I-II-2) hoặc (I-II-3):



(I-II-1)



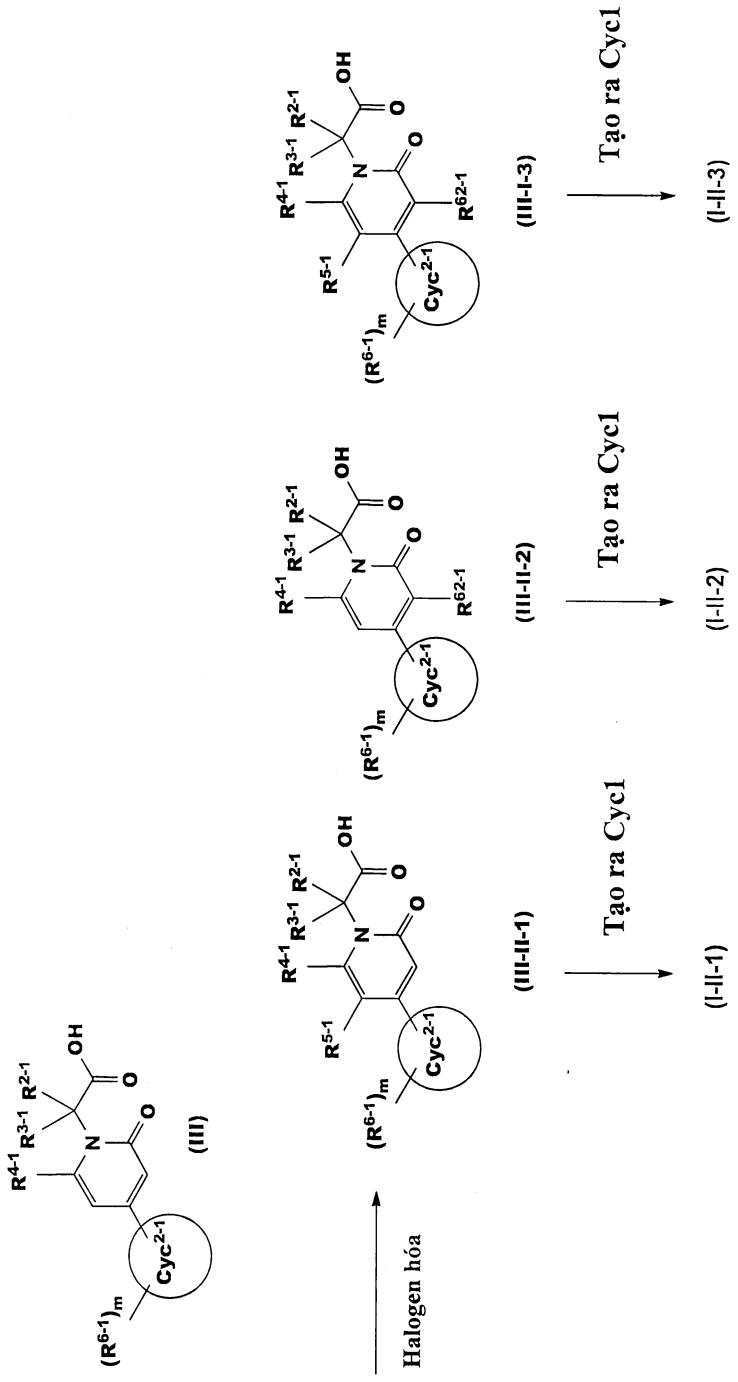
(I-II-2)



(I-II-3)

trong đó R^{5-1} và R^{62-1} là clo hoặc brom và các ký hiệu còn lại khác có cùng nghĩa như được mô tả trên đây, có thể được điều chế như được minh họa theo Sơ đồ phản ứng 19 sau đây:

Sơ đồ phản ứng 19



177

Theo Sơ đồ phản ứng 19, phản ứng chuyển hóa từ hợp chất có công thức (III) với hợp chất có công thức (III-II-1), (III-II-2) và (III-II-3) là phản ứng halogen hóa.

Phản ứng halogen hóa là đã biết. Ví dụ, phản ứng của hợp chất có công thức (III) với chất brom hóa hoặc clo, như N-bromosucxinimit, N-closucxinimit hoặc 1,3-diclo-5,5-dimetyl-hydantoin trong dung môi phù hợp như axetonitril, clorofom hoặc tetrahydrofuran từ -20 °C đến nhiệt độ hồi lưu tạo ra hợp chất có công thức (III-II-1), (III-II-2) và (III-II-3). Axit carboxylic có công thức (III-II-1), (III-II-2) và (III-II-3) có thể được biến đổi hợp chất có công thức (I-II-1), (I-II-2) và (I-II-3) tương ứng theo phương pháp như được mô tả trên đây.

Hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế bằng phản ứng hoặc phương án biến đổi của phản ứng được mô tả trên đây.

Hợp chất ban đầu khác hoặc hợp chất được sử dụng làm chất phản ứng là hợp chất đã biết mà có thể được điều chế dễ dàng bằng cách kết hợp phương pháp đã biết, ví dụ, các phương pháp được mô tả trong Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2nd Edition (Richard C. Larock, John Willey & Sons Inc, 1999) hoặc Elmer J. Rauckman et al., J. Org. Chem., vol. 41, No. 3, 1976, p564-565 v.v.

Trong mỗi phản ứng được mô tả trong bản mô tả này, phản ứng kèm gia nhiệt, như được hiểu bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này, có thể được tiến hành bằng cách sử dụng bể nước, bể dầu, bể cát, khối gia nhiệt hoặc lò vi sóng.

Trong mỗi phản ứng được mô tả trong bản mô tả này, chất phản ứng pha rắn có thể được sử dụng mà được mang bằng polyme (ví dụ, polystyren, polyacrylamit, polypropylen hoặc polyetylenglycol v.v.).

Trong mỗi phản ứng được mô tả trong bản mô tả này, sản phẩm thu được có thể được tinh chế bằng kỹ thuật thông thường. Ví dụ, quá trình làm sạch có thể được tiến hành bằng sự chứng cất ở áp suất khí quyển hoặc áp suất giảm, sắc ký lỏng hiệu năng cao bằng silicagen hoặc magie silicat, bằng phép sắc ký lớp mỏng, bằng nhựa trao đổi ion, bằng nhựa chống muội, bằng sắc ký cột, bằng cách làm sạch, sự nghiền hoặc sự kết tinh. Quá trình làm sạch có thể được tiến hành

sau mỗi bước phản ứng hoặc sau một vài bước phản ứng.

Trong phản ứng được mô tả trong bản mô tả này trong đó nhựa polystyren được sử dụng, sản phẩm thu được có thể được tinh chế bằng kỹ thuật thông thường. Ví dụ, quá trình làm sạch có thể được tiến hành bằng cách rửa nhiều lần bằng dung môi (ví dụ, dimetylformamit, diclometan, metanol, tetrahydrofuran, toluen, axit axetic/toluen, v.v.).

Độc tố

Độc tố của hợp chất có công thức (I), muối của nó, N-oxit của nó hoặc solvat của nó, hoặc tiền dược chất của nó là rất thấp và do đó hợp chất này có thể được xem là an toàn để sử dụng làm dược phẩm.

Ứng dụng của dược phẩm

Hợp chất theo sáng chế là hợp chất hữu dụng có tác dụng trị liệu. Do đó, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), như được mô tả trên đây, hoặc muối dược dụng của nó, N-oxit của nó, solvat của nó hoặc tiền dược chất của nó, để sử dụng trong việc điều trị trên cơ thể người và động vật bằng liệu pháp.

Sáng chế còn đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I), như được mô tả trên đây, hoặc muối dược dụng của nó, N-oxit của nó, solvat của nó hoặc tiền dược chất của nó, và chất mang dược dụng hoặc chất pha loãng.

Dược phẩm này thường chứa hợp chất theo sáng chế lên đến 85 % theo trọng lượng. Ngoài ra, dược phẩm này chứa hợp chất theo sáng chế lên đến 50% theo trọng lượng. Dược phẩm được ưu tiên là vô trùng và không chứa chất gây sốt (pyrogen). Ngoài ra, dược phẩm theo sáng chế thường chứa hợp chất theo sáng chế mà là chất đồng phân quang học gần như tinh khiết.

Hợp chất theo sáng chế có thể thường được dùng toàn thân hoặc cục bộ, thường được dùng qua đường miệng hoặc ngoài đường tiêu hóa.

Lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị của hợp chất theo sáng chế được dùng cho bệnh nhân. Lượng hữu hiệu này được dùng được xác định phụ thuộc vào, ví dụ, độ tuổi, thể trạng, triệu chứng, tác dụng điều trị được mong muốn, cách dùng, và thời gian xử lý. Ở người trưởng thành, lượng hữu hiệu này đối với mỗi người

thường nằm trong khoảng từ 1mg đến 1000 mg, bằng cách dùng qua đường miệng, lên đến vài giờ mỗi ngày, và nằm trong khoảng từ 1mg đến 100 mg, bằng cách dùng ngoài đường tiêu hóa (tốt hơn nếu dùng qua đường tĩnh mạch), lên đến vài giờ mỗi ngày, hoặc dùng liên tục từ 1 đến 24 giờ mỗi ngày từ mạch.

Như được nêu trên, lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị điều trị này được sử dụng phụ thuộc vào các điều kiện khác nhau. Do đó, trong trường hợp lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị điều trị này thấp hơn hoặc lớn hơn khoảng nêu trên cụ thể có thể được sử dụng.

Hợp chất hoặc dược phẩm theo sáng chế có thể được dùng ví dụ, ở dạng rắn để dùng qua đường miệng, dạng lỏng để dùng qua đường miệng, tiêm, xoa bóp hoặc thuốc đạn để dùng ngoài đường tiêu hóa. Tốt hơn nếu, hợp chất hoặc dược phẩm theo sáng chế được dùng qua đường miệng.

Dược phẩm dạng rắn để dùng qua đường miệng bao gồm viên nén, viên tròn, viên nang, dạng bột có thể phân tán, và dạng hạt. Viên nang bao gồm viên nang cứng và viên nang mềm.

Ở dạng rắn này, một hoặc nhiều hoạt chất có thể được trộn với dung môi (như lactoza, mannitol, glucozo, microcrystallin xenluloza hoặc tinh bột), chất kết dính (như hydroxypropyl xenluloza, polyvinylpyrolidon hoặc magie metasilicat aluminat), chất làm phân hủy (như xenluloza canxi glycolat), chất làm trơn (như magie stearat), chất làm ổn định, chất phụ gia hòa tan (như axit glutamic hoặc axit aspartic, chất làm gây rã, ví dụ, tinh bột, axit alginic, alginat hoặc natri tinh bột glycolat; hỗn hợp sủi bọt, chất nhuộm, chất làm ngọt, chất làm ẩm, như lexithin, polysorbat, laurylsulphat; và, cụ thể, chất không có hoạt tính dược lý và không độc tố được sử dụng trong các dược phẩm, và được bào chế theo phương pháp đã biết trong thực tiễn bào chế dược phẩm thông thường, ví dụ, bằng cách trộn, tán nhỏ, ép viên, phủ đường, hoặc tiến hành phủ màng. Dược phẩm dạng rắn, nếu được mong muốn, có thể được bao bằng chất bao (như đường, keo, hydroxypropyl xenluloza hoặc hydroxypropyl metyl xenluloza phthalat), hoặc được bao bằng hai hoặc nhiều lớp. Ngoài ra, lớp bao có thể bao gồm ngăn chứa trong viên nang của nguyên liệu có thể hấp thụ được như keo.

Dược phẩm dạng lỏng để dùng qua đường miệng bao gồm dung dịch dược dụng, dạng huyền phù, dạng nhũ tương, xirô và cồn ngọt. Ở các dạng này, một hoặc nhiều hoạt chất có thể được hòa tan, được tạo huyền phù hoặc được tạo nhũ tương trong (các)chất pha loãng thường được sử dụng trong lĩnh vực kỹ thuật (như được tinh chế nước, etanol hoặc hỗn hợp của chúng). Ngoài ra, dược phẩm dạng lỏng này có thể cũng bao gồm một số chất phụ gia, như chất làm ẩm, chất tạo huyền phù, chất tạo nhũ tương, chất làm ẩm, chất tạo mùi thơm, hương vị, chất đệm hoặc khử trùng. Xirô có chứa như chất mang, ví dụ, saccharoza hoặc saccharoza với glyxerin và/hoặc mannitol và/hoặc sorbitol.

Huyền phù và dạng nhũ tương có thể chứa như chất mang, ví dụ gôm tự nhiên, thạch trắng, natri alginat, pectin, metylxenluloza, carboxy metylxenluloza, hoặc rượu polyvinyl. Huyền phù hoặc dung dịch dùng để tiêm trong cơ có thể chứa, cùng với hoạt chất, chất mang dược dụng, ví dụ, nước vô trùng, dầu oliu, etyl oleat, glycol, ví dụ, propylen glycol, và nếu được mong muốn, lượng phù hợp của lidocain hydroclorua.

Dung dịch dùng để tiêm hoặc để pha có thể chứa như chất mang, ví dụ, nước vô trùng hoặc tốt hơn nếu chúng có thể ở dạng dung dịch nước muối đẳng trương vô trùng.

Các dung dịch tiêm dùng ngoài đường tiêu hóa bao gồm huyền phù, nhũ tương trong nước vô trùng và dạng rắn mà được hòa tan hoặc được tạo huyền phù trong dung môi dùng để tiêm tức thời trước khi sử dụng. Trong dung dịch tiêm, một hoặc nhiều hoạt chất có thể được hòa tan, được tạo huyền phù hoặc được tạo nhũ tương trong dung môi. Dung môi có thể bao gồm nước được chưng cất dùng để tiêm, nước muối, dầu thực vật, propylen glycol, polyetylen glycol, rượu như etanol, hoặc hỗn hợp của chúng. Dung dịch tiêm có thể bao gồm một số chất phụ gia, như chất làm ổn định, chất phụ gia hòa tan (như axit glutamic, axit aspartic hoặc POLYSORBATE80 (nhãn hiệu đã đăng ký), chất tạo huyền phù, chất tạo nhũ tương, chất làm dịu, chất đệm, chất bảo quản. Chúng có thể được khử trùng ở bước cuối cùng, hoặc có thể bào điều chế theo phương pháp vô trùng. Chúng có thể còn được bào chế ở dạng rắn vô trùng như sản phẩm được đông khô, mà

có thể được hòa tan trong nước vô trùng hoặc một số chất pha loãng vô trùng khác dùng để tiêm tức thời trước khi sử dụng.

Các dược phẩm khác dùng ngoài đường tiêu hóa bao gồm chất lỏng để sử dụng bên ngoài, thuốc mỡ và thuốc xoa da, thuốc xông hít, phun, thuốc đạn và thuốc đặt âm đạo mà chứa một hoặc nhiều hoạt chất và có thể được điều chế theo phương pháp đã biết.

Dạng thuốc phun có thể bao gồm chất bổ sung hoặc chất pha loãng, thường được sử dụng, chất làm ổn định như natri hydrosulfit và dung dịch đệm có thể tạo ra tính đẳng trương, ví dụ, dung dịch đệm đẳng trương như natri clorua, natri xitrat hoặc axit xitric.

Hiệu quả đạt được theo sáng chế

Hợp chất theo sáng chế có công thức (I) có tác dụng mạnh và chất ức chế chọn lọc yếu tố XIa, có hoạt tính chống đông máu tốt và/hoặc đô hấp thu qua đường miệng tốt. Cụ thể, hợp chất theo sáng chế hữu dụng dùng làm chất ức chế yếu tố XIa hoặc chất ức chế kép yếu tố XIa và kallikrein huyết tương. Do đó hợp chất theo sáng chế hữu dụng để phòng và/hoặc điều trị bệnh nghẽn mạch huyết khối. Một ưu điểm của hợp chất theo sáng chế là chúng có thể tạo ra hoạt tính ức chế cao đối với FXIa và hoạt tính chống đông máu tốt và/hoặc mức tiếp xúc huyết tương cao sau khi dùng qua đường miệng.

Do đó, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), như được mô tả trên đây, hoặc muối dược dụng của nó, N-oxit của nó, solvat của nó hoặc tiền dược chất của nó, sử dụng để điều trị hoặc phòng bệnh nghẽn mạch huyết khối. Sáng chế còn mô tả phương pháp điều trị bệnh cho bệnh nhân bị hoặc dễ bị mắc bệnh nghẽn mạch huyết khối, mà phương pháp này bao gồm bước dùng cho bệnh nhân này lượng hữu hiệu của hợp chất có công thức (I), như được mô tả trên đây, hoặc muối dược dụng của nó, N-oxit của nó, solvat của nó hoặc tiền dược chất của nó. Ngoài ra, sáng chế còn mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức (I), như được mô tả trên đây, hoặc muối dược dụng của nó, N-oxit của nó, solvat của nó hoặc tiền dược chất của nó, để bào chế dược phẩm sử dụng để điều trị hoặc phòng bệnh nghẽn mạch huyết khối.

Bệnh nghẽn mạch huyết khối có thể, ví dụ, được chọn từ nhóm bao gồm rối loạn huyết khối tắc động mạch chính, rối loạn huyết khối tắc hệ tim mạch chính , rối loạn nghẽn mạch huyết khối máu não chính, rối loạn nghẽn mạch huyết khối máu não tĩnh mạch và rối loạn nghẽn mạch huyết khối trong khoang tim hoặc trong hệ tuần hoàn ngoại vi.

Cụ thể, rối loạn huyết khối tắc động mạch chính có thể được minh họa bằng bệnh động mạch vành, bệnh cơ tim thiếu máu, hội chứng động mạch vành cấp tính, chứng huyết khối động mạch vành, biến chứng thiếu máu của bệnh đau thắt ngực không ổn định và chứng nhồi máu cơ tim không có sóng Q, chứng nhồi máu cơ tim hạ đoạn ST cấp tính được kiểm soát y tế hoặc sau đó can thiệp vòng tán qua da, chứng đau thắt ngực như chứng đau thắt ngực gắng sức ổn định, chứng đau thắt ngực biến thể, bệnh đau thắt ngực không ổn định, chứng nhồi máu cơ tim (ví dụ, chứng nhồi máu cơ tim thứ nhất hoặc chứng nhồi máu cơ tim tái phát), chứng nhồi máu cơ tim cấp tính, chứng tắc và chứng hẹp sau khi giải phẫu bắc cầu động mạch vành, chứng tắc và chứng hẹp sau đó chứng tạo hình mạch vành/ phẫu thuật động mạch vành đặt ống đỡ động mạch vành hoặc sau đó điều trị tán cục huyết đối với chứng động mạch vành, chứng đột tử do thiếu máu cục bộ. Rối loạn huyết khối tắc hệ tim mạch chính có thể được minh họa bằng chứng huyết khối tĩnh mạch sâu (deep vein thrombosis-DVT) và/hoặc chứng nghẽn mạch phổi (pulmonary embolism-PE) trong phẫu thuật đại cương, phẫu thuật ổ bụng, phẫu thuật thay thế khớp hông, phẫu thuật thay thế khớp khớp gối, phẫu thuật gãy xương hông, đa gẫy xương, đã chấn thương, sự chấn thương, tổn thương tủy sống, burns, bộ phận chăm sóc đặc biệt, DVT và/hoặc PE ở bệnh nhân y học có hoạt tính được hạn chế nghiêm trọng trong khi mắc bệnh cấp tính, DVT và/hoặc PE ở bệnh nhân mắc hóa học trị liệu ung thư, DVT và/hoặc PE ở bệnh nhân mắc chứng đột quỵ, triệu chứng hoặc không có triệu chứng DVT có hoặc không có PE, chứng nghẽn mạch phổi. Rối loạn nghẽn mạch huyết khối máu não chính có thể được minh họa bằng chứng đột quỵ, chứng đột quỵ thiếu máu, chứng đột quỵ cấp tính, chứng đột quỵ ở bệnh nhân không có van hoặc mắc chứng rung tâm nhĩ van, chứng huyết khối động mạch não, chứng nhồi máu não, chứng thiếu máu cục bộ thoáng qua (TIA), chứng nhồi máu chỗ hổng, chứng

nhồi máu não huyết khối xơ vữa động mạch, chứng nghẽn mạch động mạch não, chứng huyết khối não, rối loạn mạch não, không có triệu chứng chứng nhồi máu não. Rối loạn nghẽn mạch huyết khối máu não tĩnh mạch có thể được minh họa bằng chứng huyết khối tĩnh mạch não, chứng nghẽn mạch não, chứng khối xoang hang, chứng huyết khối hang, chứng huyết khối xoang tĩnh mạch não, chứng huyết khối xoang hang. Rối loạn nghẽn mạch huyết khối trong khoang tim hoặc trong hệ tuần hoàn ngoại vi có thể được minh họa bằng tĩnh mạch chứng huyết khối, chứng nghẽn mạch tĩnh mạch huyết khối toàn thân, viêm tim mạch huyết khối, chứng không van hoặc chứng rung tâm nhĩ van, chứng đông máu rải rác nội mạch (chứng đông máu rải rác nội mạch - DIC), chứng nghẽn mạch thận, chứng vữa xơ động mạch, chứng huyết khối, bệnh động mạch vành (peripheral artery occlusive disease - PAOD), bệnh động mạch ngoại biên, chứng nghẽn mạch, và chứng huyết khối gây ra từ thiết bị y tế cấy ghép, hoặc quá trình trong khi máu tiếp xúc với bề mặt nhân tạo (như ống thông, ống đỡ động mạch, van tim nhân tạo, hoặc thiết bị lọc máu ngoài thận) gây ra chứng huyết khối.

Tốt hơn nếu, rối loạn huyết khối tĩnh mạch được chọn từ bệnh đau thắt ngực không ổn định, hội chứng động mạch vành cấp tính, chứng rung tâm nhĩ, chứng nhồi máu cơ tim (ví dụ, chứng nhồi máu cơ tim thứ nhất hoặc chứng nhồi máu cơ tim tái phát), chứng đột tử do thiếu máu cục bộ, chứng thiếu máu cục bộ thoáng qua, chứng đột quỵ, chứng vữa xơ động mạch, bệnh động mạch tác nghẽn ngoại vi, tĩnh mạch chứng huyết khối, chứng huyết khối tĩnh mạch sâu, viêm tim mạch huyết khối, chứng nghẽn mạch, chứng huyết khối động mạch vành, chứng huyết khối động mạch não, chứng nghẽn mạch não, chứng nghẽn mạch thận, chứng nghẽn mạch phổi, và chứng huyết khối gây ra từ thiết bị y tế cấy ghép, hoặc quá trình trong khi máu tiếp xúc với bề mặt nhân tạo (như ống thông, ống đỡ động mạch hoặc van tim nhân tạo) gây ra chứng huyết khối.

Hợp chất theo sáng chế có thể còn được dùng kết hợp với một hoặc nhiều chất điều trị khác. Do đó, theo phương án khác, sáng chế còn mô tả phương pháp điều trị rối loạn huyết khối tĩnh mạch, bao gồm bước dùng cho bệnh nhân cần điều trị lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị của chất điều trị thứ nhất và chất điều trị thứ hai, trong đó chất điều trị thứ nhất là hợp chất có công thức (I), như được

mô tả trên đây, hoặc muối dược dụng của nó, N-oxit của nó, solvat của nó hoặc tiền dược chất của nó, và chất điều trị thứ hai ít nhất là một chất được chọn từ chất ức chế yếu tố XIa thứ hai, chất chống đông tụ, chất kháng tiểu cầu, chất ức chế thrombin, chất tan cục huyết, và chất hủy tơ huyết. Tốt hơn là, chất điều trị thứ hai là ít nhất một chất được chọn từ wacfarin, heparin không được cắt phân đoạn, phân tử lượng thấp (ví dụ, danaparoid, enoxaparin, bemiparin, dalteparin, nadroparin, parnaparin, reviparin, tinzaparin, ardeparin, adomiparin, semuloparin, RO-14, RO-16, GCC-4401C), pentasacarit tổng hợp (ví dụ, fondaparinux, idraparinux, idrabiotaparinux, EP-42675, EP-217609, EP-224283), hexadecasacarit tổng hợp (ví dụ, SSR128428), ức chế yếu tố Xa (ví dụ, rivaroxaban, edoxaban, apixaban, betrixaban, otamixaban, darexaban, letaxaban, 813893, eribaxaban, AVE-3247, R-1663, B MS-344577, TAK-239), chất ức chế thrombin (argatroban, melagatran, ximelagatran, dabigatran, tanogitran, dermatan, hirudin, bivalirudin, desirudin, lepirudin, NU-172, DP-4088, RWJ-671818, BL-5030), chất chống đông máu III (ví dụ, chất chống đông máu III ở người được cô đông khô, KW-3357), thrombomodulin (ví dụ, thrombomodulin alfa), thuốc kháng viêm không steroit (ví dụ, aspirin, acetaminophen, codein, ibuprofen, naproxen, sulindac, indo metaxin, mefenamat, droxicam, indobufen, diclofenac, sulfinpyrazon, piroxicam, fentaynl, ketorolac, mefenamat, morphin, phenacetin, sufentanyl), chất đối kháng thụ thể $P2Y_{12}$ (ví dụ, ticlopidin, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor, elinogrel), chất ức chế phosphodiesteaza-III (ví dụ, dipyridamol, cilostazol), chất ức chế phosphodiesteraza-V (ví dụ, sildenafil) chất đối kháng serotonin 2 (ví dụ, sarpogrelat), chất chủ vận prostaglandin E_1 (ví dụ, alprostadil, limaprost, ecraprost), chất chủ vận prostaglandin I_2 (ví dụ, ibudilast, iloprost, beraprost, epoprostenol), chất chủ vận tổng hợp thromboxan A (ví dụ, ozagrel), chất đối kháng thụ thể thromboxan A2 (ví dụ, seratrodast, ramatroban, terutroban, ifetroban), chất phong bế glycoprotein IIb/IIIa (ví dụ, tirofiban, eptifibatit, abciximab, integrelin), chất đối kháng thụ thể-1 được hoạt hóa proteaza (ví dụ, vorapaxar) và chất hủy tơ huyết (ví dụ, chất hoạt hóa mô plasminogen, anistreplaza, monteplaza, reteplaza, tenecteplaza, desmoteplaza, amediplaza, THR-100, urokinaza, ocriplasmin, nasaruplaza β, streptokinaza). Tốt

hơn nếu, chất điều trị thứ hai là ít nhất một chất kháng tiểu cầu. Tốt hơn nếu, chất kháng tiểu cầu này là ticlopidin, clopidogrel, prasugrel ticagrelor, elinogrel, cilostazol, sarpogrelat, iroprost, dipyridamol, beraprost, limaprost, ozagrel, vorapaxar và/hoặc aspirin, hoặc hỗn hợp của chúng. Sáng chế còn đề cập đến hợp chất có công thức (I), như được mô tả trên đây, hoặc muối dược dụng của nó, N-oxit của nó, solvat của nó hoặc tiền dược chất của nó, để kết hợp với chất điều trị thứ hai được chọn từ những chất được mô tả trên đây, sử dụng để điều trị hoặc phòng bệnh nghẽn mạch huyết khối. Sáng chế còn mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức (I), như được mô tả trên đây, hoặc muối dược dụng của nó, N-oxit của nó, solvat của nó hoặc tiền dược chất của nó, để kết hợp với chất điều trị thứ hai, để bào chế dược phẩm sử dụng để điều trị hoặc phòng bệnh nghẽn mạch huyết khối.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I), như được mô tả trên đây, hoặc muối dược dụng của nó, N-oxit của nó, solvat của nó hoặc tiền dược chất của nó và chất điều trị bổ sung. Tốt hơn nữa nếu, chất điều trị bổ sung được chọn từ chất mở kênh kali, chất phong bế kênh kali, chất phong bế kênh canxi, chất ức chế trao đổi natri-hydro, chất ức chế bơm natri-kali, chất chống loạn nhịp tim, chất kháng xơ vữa động mạch, chất chống đông, chất hủy tiểu cầu, chất chống huyết khối, chất protan cục huyết, chất chống tạo tơ huyết, chất lợi tiểu, chất chống tăng huyết áp, chất ức chế ATPaza, chất đối kháng thụ thể corticoit khoáng, chất ức chế phospodiesteraza, chất chống tháo đái đường, chất chống viêm, chất chống oxy hóa, chất điều biến sự tạo mạch, chất chống loãng xương, liệu pháp thay thế hocmon, chất điều biến thụ thể hocmon, thuốc ngừa thai, chất chống béo phì, chất chống suy nhược, chất chống lo âu, chất chống trầm cảm, chất kháng tăng sinh, chống chống ung thư, chất chống loét dạ dày và bệnh trào ngược dạ dày, chất hocmon tăng trưởng và/hoặc chất kích thích bài tiết hocmon tăng trưởng, chất mimetic tuyến giáp, chất chống nhiễm khuẩn, chất chống nhiễm vi khuẩn, chất kháng khuẩn, chất chống nấm, chất giảm lượng cholesteol/chất béo và liệu pháp mẫu chất béo, và chất xử lý thiếu máu cục bộ tương tự và/hoặc chất làm choáng cơ tim, hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến dược phẩm còn chứa chất điều trị bổ sung được chọn từ chất chống loạn nhịp tim, chất chống tăng huyết áp, chất đái tháo đường, chất chống đông tụ, chất kháng tiểu cầu, chất ức chế thrombin, chất tan cục huyết, chất hủy tơ huyết, chất phong bế kênh canxi, chất phong bế kênh kali, chất làm giảm lượng cholesteol/chất béo, hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến dược phẩm còn chứa chất điều trị bổ sung được chọn từ wacfarin, heparin không được cắt phân đoạn, phân tử lượng thấp (ví dụ, danaparoid, enoxaparin, bemiparin, dalteparin, nadroparin, parnaparin, reviparin, tinzaparin, ardeparin, adomiparin, semuloparin, RO-14, RO-16, GCC-4401C), pentasacarit tổng hợp (ví dụ, fondaparinux, idraparinux, idrabiotaparinux, EP-42675, EP-217609, EP-224283), hexadecasacarit tổng hợp (ví dụ, SSR128428), chất ức chế yếu tố Xa (ví dụ, rivaroxaban, edoxaban, apixaban, betrixaban, otamixaban, darexaban, letaxaban, 813893, eribaxaban, AVE-3247, R-1663, B MS-344577, TAK-239), chất ức chế thrombin (argatroban, melagatran, ximelagatran, dabigatran, tanogitran, dermatan, hirudin, bivalirudin, desirudin, lepirudin, NU-172, DP-4088, RWJ-671818, BL-5030), chất chống đông máu III (ví dụ, chất chống đông máu III ở người được cô đông khô, KW-3357), thrombomodulin (ví dụ, thrombomodulin alfa), thuốc kháng viêm không steroit (ví dụ, aspirin, acetaminophen, codein, ibuprofen, naproxen, sulindac, indo metaxin, mefenamat, droxicam, indobufen, diclofenac, sulfinpyrazon, piroxicam, fentaynl, ketorolac, mefenamat, morphin, phenaxetin, sufentanyl), chất đối kháng thụ thể $P2Y_{12}$ (ví dụ, ticlopidin, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor, elinogrel), chất ức chế phosphodiesteraza-III (ví dụ, dipyridamol, xilostazol), chất ức chế phosphodiesteraza-V (ví dụ, sildenafil) chất đối kháng serotonin 2 (ví dụ, sarpogrelat), chất chủ vận prostaglandin E_1 (ví dụ, alprostadil, limaprost, ecraprost), chất chủ vận prostaglandin I2 (ví dụ, ibudilast, iloprost, beraprost, epoprostenol), chất chủ vận tổng hợp thromboxan A (ví dụ, ozagrel), chất đối kháng thụ thể thromboxan A2 (ví dụ, seratrodast, ramatroban, terutroban, ifetroban), chất phong bế glycoprotein IIb/IIIa (ví dụ, tirofiban, eptifibatit, abxiximab, integrelin), chất đối kháng được hoạt hóa thụ thể 1 proteaza (ví dụ, vorapaxar) và chất hủy tơ huyết (ví dụ, chất hoạt hóa mô

plasminogen, anistreplaza, monteplaza, reteplaza, tenecteplaza, desmoteplaza, amediplaza, THR-100, urokinaza, ocriplasmin, nasaruplaza β, streptokinaza). Tốt hơn nếu, chất điều trị thứ hai là ít nhất một chất kháng tiểu cầu. Tốt hơn nếu, chất kháng tiểu cầu là ticlopidin, clopidogrel, prasugrel ticagrelor, elinogrel, cilostazol, sarpogrelat, iroprost, dipyridamol, beraprost, limaprost, ozagrel, vorapaxar và/hoặc aspirin, hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo phương án được ưu tiên, sáng chế đề cập đến dược phẩm trong đó chất điều trị bổ sung là chất chống tăng huyết áp được chọn từ chất ức chế chuyển hóa enzym angiotensin, chất đối kháng thụ thể angiotensin-1 (AT-1), chất đối kháng thụ thể beta-adrenergic, chất đối kháng thụ thể endotelin A (ETA), chất đối kháng thụ thể dual ETA/AT-1, và chất ức chế vasopepsidaza, chất chống loạn nhịp tim được chọn từ chất ức chế IKur, chất chống đông tụ được chọn từ chất ức chế thrombin, chất hoạt hóa chống đông máu-III, chất hoạt hóa cùng yếu tố II heparin, hoặc chất ức chế yếu tố XIa, hoặc chất ức chế kallikrein, chất ức chế (plasminogen activator inhibitor - PAI-1) ức chế chất hoạt hóa plasminogen, chất ức chế hủy tơ huyết có thể hoạt hóa thrombin (thrombin có thể hoạt hóa chất ức chế hủy tơ huyết -TAFI), chất ức chế yếu tố VII, chất ức chế yếu tố IX, chất ức chế yếu tố XII và chất ức chế yếu tố X, hoặc chất kháng tiểu cầu được chọn từ chất phong bế glycoprotein IIb/IIIa, chất đối kháng thụ thể-1 được hoạt hóa proteaza, chất đối kháng thụ thể-4 được hoạt hóa proteaza, chất ức chế phosphodiesteraza-III, chất ức chế phosphodiesteraza-V, chất chủ vận prostaglandin E_1, chất chủ vận prostaglandin I_2, chất ức chế tổng hợp thromboxan, chất đối kháng thụ thể thromboxan A_2, chất đối kháng thụ thể $P2Y_1$, chất đối kháng thụ thể $P2Y_{12}$, chất đối kháng thụ thể thromboxan, chất ức chế xyclooxiza-1, chất đối kháng glycoprotein VI, chất đối kháng glycoprotein Ib, aspirin và chất đối kháng sản phẩm gen 6 đặc hiệu ngừng sự tăng trưởng, hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo phương án được ưu tiên, sáng chế đề cập đến dược phẩm, trong đó chất điều trị bổ sung là chất kháng tiểu cầu hoặc hỗn hợp của chúng.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sau đây, sáng chế sẽ được minh họa bằng cách ví dụ và ví dụ sinh học, tuy nhiên sáng chế không bị giới hạn bởi các ví dụ này.

Thời gian thực hiện, dung môi và các điều kiện chạy cột được sử dụng cho phân tích LC/MS theo các ví dụ được ghi nhận bằng cách sử dụng chỉ số trên a, b, c, d, e hoặc f được đưa vào làm kết quả phân tích mà phù hợp với các điều kiện sau:

a. Thời gian thực hiện khoảng 3 phút; axit formic 0,1% trong nước và axit formic 0,1% trong axetonitril làm pha động, cột Water Atlantis® dC có kích thước 18, 2,1 mm x 50 mm, 3 μm

b. Thời gian thực hiện khoảng 7 phút; axit formic 0,1% trong nước và axit formic 0,1% trong axetonitril làm pha động, cột Waters Atlantis® dC có kích thước là 18, 2,1 mm x 100mm, 3 μm

c. Thời gian thực hiện khoảng 45 phút; axit formic 0,1% trong nước và axit formic 0,1% trong axetonitril làm pha động, cột Waters Atlantis® dC có kích thước là 18, 3 mm x 50mm, 3 μm

d. Thời gian thực hiện khoảng 6 phút; axit trifloaxetic 0,1% trong nước và axit trifloaxetic 0,1% trong axetonitril làm pha động, cột Waters Xterra® có kích thước là MS C18, 3 mm x 50mm, 5 μm

e. Thời gian thực hiện khoảng 5,5 phút; axit formic 0,1% trong nước và axit formic 0,1% trong axetonitril làm pha động, cột Pheno Menex® Kinetex-XB® có kích thước C18, 2,1 mm x 100mm, 1,7 μm

f. Thời gian thực hiện khoảng 1,5 phút; axit trifloaxetic 0,1% trong nước và axit trifloaxetic 0,1% trong axetonitril làm pha động, cột Waters ACQUITY UPLC® BEH có kích thước là C18, 2,1 mm x 30 mm, 1,7 μm

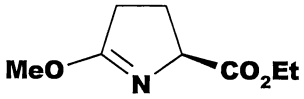
g. Thời gian thực hiện khoảng 7 phút; 2 mM amoni bicacbonat trong nước làm pha động A và axetonitril làm pha động B, cột Pheno Menex® Ge Mini® có kích thước là C18, 2,0 mm x 100 mm, 3 μm

Dung môi trong dấu ngoặc đơn được mô tả trong phép phân tách sắc ký và TLC thể hiện dung môi pha loãng và dung môi rửa, và tỷ lệ của dung môi được sử dụng được xác định theo phần trăm hỗn hợp trong phép phân tách sắc ký hoặc TLC. Trong đó hợp chất là được mô tả khi được làm khô một trong hai khan

magie hoặc natri sulphat được sử dụng. dung môi trong các thành phần trong NMR là dung môi được sử dụng để đo. DMSO là dimetylsulfoxit; $CDCl_3$ là clorofom được đoteri hóa. Chữ viết tắt sau đây được sử dụng trong việc ghi nhận quang phổ ^1H NMR: s (vạch đơn), d (vạch đôi), t (vạch ba), q (vạchbốn), br. (rộng), app. (biểu kiến), obs. (bị che khuất).

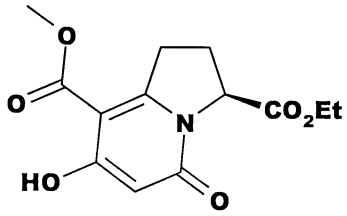
Đối với hợp chất theo Ví dụ, hợp chất được sử dụng trong bản mô tả này được gọi tên thông thường bằng cách sử dụng chương trình máy tính có thể gọi tên theo hệ thống IUPAC; dưới nhãn hiệu là ACD/Name® được sản xuất bởi công ty Advanced Chemistry Development Inc., JChem đối với Excel hoặc MarvinSketch được sản xuất bởi công ty ChemAxon Ltd., hoặc dưới tên gọi theo Danh pháp IUPAC. Trong mỗi Ví dụ sau, tên của hợp chất đích trong ví dụ được mô tả sau số ví dụ, và hợp chất đôi khi còn được gọi là "hợp chất nêu trong tiêu đề này".

Ví dụ 1: etyl (2*S*)-5- metoxy-3,4-dihydro-2*H*-pyrol-2-carboxylat



Bổ sung trimetyloxoni tetrafloborat (50,5g) vào dung dịch diclometan (500 mL) của etyl 5-oxo-L-prolinat (51,2g) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng khoảng 3 giờ. Bổ sung dung dịch nước natri hydro cacbonat (350 mL) và nước (50 mL) vào hỗn hợp phản ứng được để nguội xuống (0 °C). Tiếp theo chiết liên tục bằng diclometan. Các lớp hữu cơ được kết hợp được làm khô và được cô để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (42,2g).
TLC: Rf 0,50 (etyl axetat).

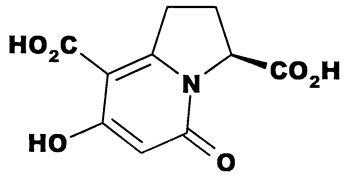
Ví dụ 2: 3-etyl 8- metyl (3*S*)-7-hydroxy-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydroindolizin-3,8-dicarboxylat



Hợp chất được điều chế theo Ví dụ 1 (42,2g) được kết hợp với dimetyl 3-oxopentandioat (42,9g) và trietylamin (2,40 mL) và hỗn hợp được khuấy ở 120 °C trong khoảng 3 giờ. Tiếp tục làm nguội, để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này thô có tính chất vật lý sau (85,6g).

LC/ MS t_R 1,55 phút; MS (ES^+) M/z 282 (M+H) [a].

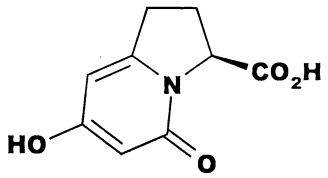
Ví dụ 3: axit (3S)-7-hydroxy-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydroindolizin-3,8-dicarboxylic



Bổ sung natri hydroxit 2M (1130 mL) vào hợp chất được điều chế theo Ví dụ 2 (150,9 g), và hỗn hợp được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung dung dịch nước chứa axit clohydric 6M vào hỗn hợp phản ứng và chất rắn được loại bỏ bằng cách lọc. Rửa liên tục bã lọc bằng nước và diclometan sau đó được làm khô dưới chân không. Cô phần lọc đến 850 mL và chất rắn được loại bỏ bằng cách lọc. Rửa và làm khô bã lọc như được mô tả trên đây để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này trong hai mẻ có tính chất vật lý (31,7g) sau.

LC/ MS t_R 0,50 phút; MS (ES^+) M/z 240 (M+H) [a].

Ví dụ 4: axit (3S)-7-hydroxy-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydroindolizin-3-carboxylic

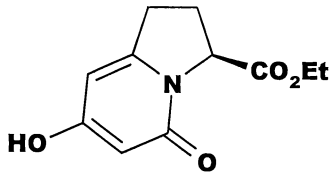


Bổ sung liên tục axit clohydric (1140 mL) 6M và axit clohydric (200 mL) 12M vào hợp chất được điều chế theo Ví dụ 3 (31,7 g), và hỗn hợp được khuấy ở

140 °C trong khoảng 20 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng và chất rắn được tạo hỗn hợp đẳng phí bằng toluen đến khô để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (29,1g).

LC/ MS t_R 0,63 phút; MS (ES^+) M/z 196 (M+H) [a].

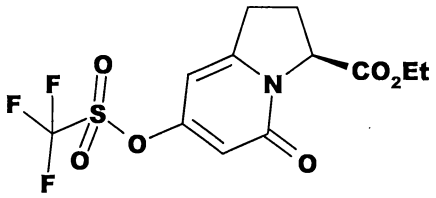
Ví dụ 5: etyl (3*S*)-7-hydroxy-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydroindolizin-3-carboxylat



Bổ sung axit sulfuric (0,96 mL) đặc vào huyền phù etanol (115 mL) chứa hợp chất được điều chế theo Ví dụ 4 (29 g), và hỗn hợp được khuấy ở 100 °C trong khoảng 4 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (29,4g).

LC/ MS t_R 1,21 phút; MS (ES^+) M/z 224 (M+H) [a].

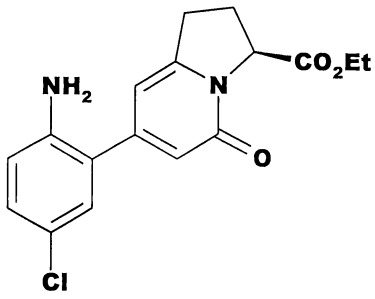
Ví dụ 6: etyl (3*S*)-5-oxo-7-{[(triflometyl)sulfonyl]oxy}-1,2,3,5-tetrahydroindolizin-3-carboxylat



Bổ sung liên tục trietylamin (21,2 mL) và 1,1,1-triflo-N-phenyl-N-[(triflo metyl)sulfonyl]metansulfonamit (49,4g) vào dung dịch N,N-dimetylformamit (190 mL) chứa hợp chất được điều chế theo Ví dụ 5 (29,4 g), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng khoảng 1 giờ. Tiếp theo bổ sung bằng cách chiết với etyl axetat vào hỗn hợp phản ứng, nước (400 mL). Rửa các lớp hữu cơ được kết hợp bằng nước muối, làm khô và cô. Tinh chế cặn bằng sắc ký cột (20 đến 50% etyl axetat trong heptan) tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (31,3g).

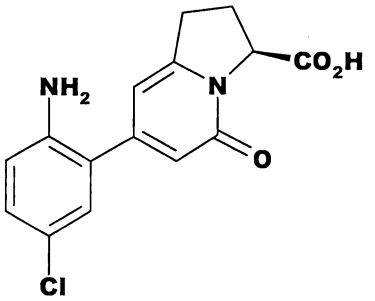
LC/ MS t_R 1,89 phút; MS (ES^+) M/z 356 (M+H) [a].

Ví dụ 7: etyl (3*S*)-7-(2-amino-5-clophenyl)-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydroindolizin-3-carboxylat



Bổ sung 4-clo-2-(4,4,5,5-tetra metyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)anilin (22,4g) và xesi florua (33,5g) vào dung dịch 1,4-dioxan (625 mL) chứa hợp chất được điều chế theo Ví dụ 6 (31,3g) dưới dòng khí nitơ. Hỗn hợp được loại bỏ khí bằng nitơ, tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (2,6g) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 105 °C trong khoảng 30 phút. Bổ sung nước (700 mL) vào hỗn hợp phản ứng tiếp theo bằng cách chiết với etyl axetat. Rửa các lớp hữu cơ được kết hợp bằng nước muối, làm khô và cô. Tinh chế cặn bằng sắc ký cột (25% đến 100% etyl axetat trong heptan, sau đó 1 đến 5% metanol trong etyl axetat) tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (24,3g).
LC/ MS t_R 1,87 phút; MS (ES^+) M/*z* 333 (M+H)[a].

Ví dụ 8: axit (3S)-7-(2-amino-5-clophenyl)-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydroindolizin-3-carboxylic

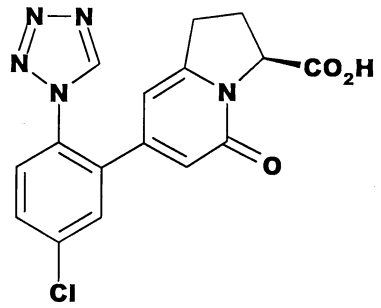


Bổ sung natri hydroxit (72 mL) 2M vào dung dịch metanol (120 mL) chứa hợp chất được điều chế theo Ví dụ 7 (12 g), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng khoảng 4 giờ. Loại bỏ metanol dưới áp suất giảm và axit clohydric

2M được bổ sung cho đến khi dung dịch có pH bằng 4. Chiết dung dịch bằng etyl axetat tiếp theo bằng hỗn hợp có tỷ lệ 1:1 của 2-propanol so với clorofom và làm khô và cô các lớp hữu cơ được kết hợp tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (10,1g).

LC/ MS t_R 1,58 phút; MS (ES^+) M/z 305 (M+H)[a].

Ví dụ 9: axit (3S)-7-[5-clo-2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydroindolizin-3-carboxylic



Bổ sung trimetyl orthoformat (10 mL) vào dung dịch axit axetic băng (150 mL) chứa hợp chất được điều chế theo Ví dụ 8 (9,3g) sau đó tiếp theo khoảng 30 phút bằng natri azit (5,93g). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng khoảng 16 giờ. Ngoài ra bổ sung trimetyl orthoformat (1,7 mL) và natri azit (1,0g) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng khoảng hơn 16 giờ. Bổ sung nhỏ giọt dung dịch chứa natri nitrit (5,32g) trong nước (50 mL) vào hỗn hợp phản ứng được để nguội xuống (0 °C), quá khoảng 30 phút và hỗn hợp được khuấy ở 0 °C trong khoảng vài giờ nữa tiếp theo bằng cách chiết vào trong etyl axetat. Rửa các lớp hữu cơ được kết hợp bằng nước và nước muối, làm khô và cô. Phần cặn được tạo hỗn hợp đẳng phí bằng toluen tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (10,9g).

LC/ MS t_R 1,54 phút; MS (ES^+) M/z 358 (M+H)[a].

Ví dụ 10: etyl (3*S*)-7-(2-{bis[(tert-butoxy)cacbonyl]amino}-5-clophenyl)-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydroindolizin-3-carboxylat

Di-tert-butyl dicacbonat (14,7g), trietylamin (8,2 mL) và 4-

dimetylaminopyridin (0,73g) được bổ sung liên tục vào dung dịch tetrahydrofuran (220 mL) chứa hợp chất được điều chế theo Ví dụ 7 (10 g) và hỗn hợp được khuấy ở 60 °C trong khoảng 2 giờ. Bổ sung dung dịch kali hydro sulfat trong nước (400 mL) bão hòa vào hỗn hợp phản ứng, tiếp theo bằng cách chiết với etyl axetat. Rửa các lớp hữu cơ được kết hợp bằng nước muối, làm khô và cô để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (16,8g).
LC/ MS t_R 2,29 phút; MS (ES^+) M/z 555 (M+Na), 533 (M+H), 433 (M-$CO_2C(CH_3)_3$+H) [a].

Ví dụ 11: axit (3*S*)-7-(2-{[(tert-butoxy)cacbonyl]amino}-5-clophenyl)-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydroindolizin-3-carboxylic

Bổ sung natri hydroxit 2M (66 mL) vào dung dịch metanol (80 mL) của hợp chất thô được điều chế theo Ví dụ 10 (17,6g) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng khoảng 48 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng và cặn được hòa tan trong nước (200 mL) tiếp theo bằng cách chiết với diclometan. Bổ sung axit clohydric 2M (66 mL) vào lớp trong nước tiếp theo bằng cách chiết vào trong etyl axetat. Rửa lớp etyl axetat được kết hợp bằng nước muối, làm khô và cô để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (12,1g).
LC/ MS t_R 1,85 phút; MS (ES^+) M/z 405 (M+H) [a].

Ví dụ 12: axit 7-hydroxy-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydroindolizin-3-carboxylic

Bổ sung hợp chất được điều chế theo Ví dụ 3 (29,7g) vào 2,4,6-triclophenol (98,2g) nóng chảy được khuấy ở 100 °C. Gia nhiệt chậm hỗn hợp đến 180 °C trong khi có sự thoát khí. Giữ hỗn hợp phản ứng ở 180 °C trong khoảng 48 giờ trước khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và làm ngưng cặn trong diclometan (200 mL). Thu gom chất rắn bằng cách lọc và được bổ sung vào 2,4,6-triclophenol (98,2g) nóng chảy thứ hai ở 100 °C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 180 °C trong khoảng hơn 24 giờ trước khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và phân tán cặn trong diclometan (200 mL). Thu gom chất rắn bằng cách lọc để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (24,3g).
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10,53 (br. s, 1 H), 5,82 (s, 1 H), 5,43 (d, 1 H),

4,78 (dd, 1 H), 2,98 (dd, 2 H), 2,46 - 2,37 (M, 1 H), 2,16 - 2,05 (M, 1 H).

Ví dụ 13: etyl-7-hydroxy-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydroindolizin-3-carboxylat

Xử lý hợp chất được điều chế theo Ví dụ 12 (18,9g) như được mô tả theo Ví dụ 5 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (21,5g).

LC/ MS t_R 1,19 phút; MS (ES^+) M/z 224 (M+H) [a]

Ví dụ 14: etyl-5-oxo-7-{[(triflo metyl)sulfonyl]oxy}-1,2,3,5-tetrahydroindolizin-3-carboxylat

Xử lý hợp chất được điều chế theo Ví dụ 13 (20g) như được mô tả theo Ví dụ 6 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (31,8g).

LC/ MS t_R 1,89 phút; MS (ES^+) M/z 356 (M+H) [a].

Ví dụ 15: etyl-7-(2-amino-5-clophenyl)-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydroindolizin-3-carboxylat

Xử lý hợp chất được điều chế theo Ví dụ 14 (25,1g) như được mô tả theo Ví dụ 7 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (23,8g).

LC/ MS t_R 1,81 phút; MS (ES^+) M/z 333 (M+H) [a].

Ví dụ 16: axit 7-(2-amino-5-clophenyl)-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydroindolizin-3-carboxylic

Xử lý hợp chất được điều chế theo Ví dụ 15 (2,0g) như được mô tả theo Ví dụ 8 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (1,83g).

LC/ MS t_R 1,56 phút; MS (ES^+) M/z 305 (M+H) [a].

Ví dụ 17: axit 7-[5-clo-2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydroindolizin-3-carboxylic

Xử lý hợp chất được điều chế theo Ví dụ 16 (1,28g) như được mô tả theo Ví dụ 9 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có (1,17g) tính chất vật lý sau.

LC/ MS t_R 1,54 phút; MS (ES^+) M/z 358 (M+H) [a].

Ví dụ 18: etyl 7-(2-{bis[(tert-butoxy)cacbonyl]amino}-5-clophenyl)-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydroindolizin-3-carboxylat

Xử lý hợp chất được điều chế theo Ví dụ 15 (21,8g) như được mô tả theo Ví dụ 10 tạo ra hợp chất thô theo sáng chế có tính chất vật lý sau (32,9g).
LC/ MS t_R 2,30 phút; MS (ES^+) M/z 555 (M+Na), 533 (M+H), 433 (M-$CO_2C(CH_3)_3$+H) [a].

Ví dụ 19: axit 7-(2-{[(tert-butoxy)cacbonyl]amino}-5-clophenyl)-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydroindolizin-3-carboxylic

Xử lý hợp chất được điều chế theo Ví dụ 18 (32,9g) như được mô tả theo Ví dụ 11 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (20,5g).
LC/ MS t_R 1,84 phút; MS (ES^+) M/z 405 (M+Na) [a].

Ví dụ 20: tert-butyl 2-[4-(benzyloxy)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-1-yl]axetat

Bổ sung liên tục kali tert-butoxit (15g) và *tert*-butyl bromoaxetat (18 mL) vào dung dịch tetrahydrofuran (700 mL) chứa 4-benzyloxypyridon (25 g), tetrabutylamoni bromit (2g) vào hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng khoảng 48 giờ. Bổ sung nước (500 mL) vào hỗn hợp phản ứng, tiếp theo bằng cách chiết với etyl axetat. Rửa các lớp hữu cơ được kết hợp bằng nước muối, được làm khô và được cô để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (35g).
LC/ MS t_R 1,96 phút; MS (ES^+) M/z 316 (M+H) [a].

Ví dụ 21: tert-butyl 2-[4-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydropyridin-1-yl]axetat

Bổ sung 5% paladi-cacbon (4,05g) vào dung dịch etanol (300 mL) chứa hợp chất được điều chế theo Ví dụ 20 (20g) và hỗn hợp được khuấy dưới dòng không khí hydro trong khoảng 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng sau đó được lọc thông qua Celite® và cô phần lọc tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (14,3g).
LC/ MS t_R 1,42 phút; MS (ES^+) M/z 226 (M+H) [a].

Ví dụ 22: tert-butyl 2-{2-oxo-4-[(trifluro metan)sulfonyloxy]-1,2-dihydropyridin-1-yl}axetat

Xử lý hợp chất được điều chế theo Ví dụ 21 (14,3g) như được mô tả theo Ví dụ 6 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (16,2g).

LC/ MS t_R 1,97 phút; MS (ES^+) M/z 301 (M-$C(CH_3)_3$+H) [a].

Ví dụ 23: tert-butyl 2-[4-(2-amino-5-clophenyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-1-yl]axetat

Xử lý hợp chất được điều chế theo Ví dụ 22 (6,4g) như được mô tả theo Ví dụ 7 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (7,0g).

LC/ MS t_R 1,95 phút; MS (ES^+) M/z 335 (M+H) [a].

Ví dụ 24: tert-butyl 2-{4-[5-clo-2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1yl)phenyl]-2-oxo-1,2-dihydropyridin-1-yl}axetat

Bổ sung trimetyl orthoformat (6,9 mL) vào dung dịch axit axetic băng (100 mL) chứa hợp chất được điều chế theo Ví dụ 23 (7,0g) sau đó tiếp theo khoảng 30 phút bằng natri azit (4,1g) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng khoảng 16 giờ. Bổ sung nước (100 mL) vào hỗn hợp phản ứng, tiếp theo bằng cách chiết vào trong etyl axetat. Rửa các lớp hữu cơ được kết hợp bằng nước và được bão hòa nước muối, làm khô và cô. Tinh chế cặn bằng sắc ký cột (50 đến 100% etyl axetat trong heptan) tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (6,5g).

LC/ MS t_R 1,90 phút; MS (ES^+) M/z 410 (M+Na) [a].

Ví dụ 25: axit 2-{4-[5-clo-2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1yl)phenyl]-2-oxo-1,2-dihydropyridin-1-yl}axetic

Bổ sung axit clohydric (84 mL) 1M vào dung dịch 1,4-dioxan (100 mL) chứa hợp chất được điều chế theo Ví dụ 24 (6,5) và gia nhiệt hỗn hợp ở 90 °C trong khoảng 3 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng đến khoảng một phần thể tích ban đầu và thu gom kết tủa thu được được bằng cách lọc tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này

có tính chất vật lý sau (4,1g).
LC/ MS t_R 1,48 phút; MS (ES^+) M/z 332 $(M+H)^a$.

Ví dụ 26: tert-butyl 2-[4-(benzyloxy)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-1-yl]-3-phenylpropanoat

Bổ sung benzyl bromit (7,76 mL) vào dung dịch được làm nguội xuống (-78 °C) tetrahydrofuran (150 mL) chứa hợp chất được điều chế theo Ví dụ 20 (15,3g) tiếp theo bằng dung dịch 1M của lithi hexa metyldisilazit trong tetrahydrofuran (52,2 mL) và hỗn hợp được khuấy ở -78 °C trong khoảng 90 phút. Bổ sung dung dịch nước bão hòa chứa amoni clorua (150 mL) vào hỗn hợp phản ứng được làm nguội xuống (-78 °C), tiếp theo bằng nước (150 mL) và cho phép hỗn hợp để ấm ở nhiệt độ trong phòng, sau đó được chiết bằng etyl axetat. Rửa các lớp hữu cơ được kết hợp bằng nước muối, làm khô và cô. Tinh chế cặn bằng sắc ký cột (10 đến 30% etyl axetat trong heptan) tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có (11,8g) tính chất vật lý sau.
LC/ MS t_R 2,39 phút; MS (ES^+) M/z 406 $(M+H)^a$.

Ví dụ 27: axit 2-{4-[5-clo-2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-yl)phenyl]-2-oxo-1,2-dihydropyridin-1-yl}-3-phenylpropanoic

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 21 → Ví dụ 22 → Ví dụ 23 → Ví dụ 24 → Ví dụ 25 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 26 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau.
LC/ MS t_R 1,84 phút; MS (ES^+) M/z 422 $(M+H)^a$.

Ví dụ 28: metyl (2S)-2-[4-(benzyloxy)-2-oxopyridin-1(2H)-yl]-3-phenylpropanoat

Bổ sung liên tục kali tert-butoxit (6,64g) và tetrabutylamoni bromua (0,87g) vào dung dịch tetrahydrofuran (70 mL) chứa 4-benzyloxypyridon (10,8 g), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng khoảng 30 phút. Bổ sung dung

dịch tetrahydrofuran (70 mL) chứa metyl (2R)-3-phenyl-2-{[(triflo metyl)-sulfonyl]oxy}propanoat (Tetrahedron 51(38), 10513 (1995)) (16,8g) vào hỗn hợp phản ứng được để nguội xuống (0 °C), trong khoảng 30 phút, sau đó hỗn hợp được khuấy ở 0 °C trong khoảng 1 giờ. Bổ sung nước (150 mL) tiếp vào hỗn hợp phản ứng, tiếp theo bằng cách chiết với etyl axetat. Rửa các lớp hữu cơ được kết hợp bằng nước muối, làm khô và cô. Tinh chế cặn bằng sắc ký cột (50% đến 75% etyl axetat trong heptan) tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (12,7g).

TLC: Rf 0,60 (50% etyl axetat trong heptan).

Ví dụ 29: metyl (2S)-2-[4-(2,5-diclophenyl)-2-oxopyridin-1(2H)-yl]-3-phenylpropanoat

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 21 → Ví dụ 22 → Ví dụ 23 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 28 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau. (Lưu ý: theo bước tương ứng với Ví dụ 23 theo quy trình, sử dụng axit 2,5-diclophenylboronic).

LC/ MS t_R 2,33 phút; MS (ES^+) M/z 402 (M+H) [a].

Ví dụ 30: axit 2-[4-(2,5-diclophenyl)-2-oxopyridin-1(2*H*)-yl]-3-phenylpropanoic

Bổ sung natri hydroxit 1M (4,4 mL) vào dung dịch ở tỷ lệ 1: 1 của metanol và tetrahydrofuran (18 mL) chứa hợp chất được điều chế theo Ví dụ 29 (0,71g) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng khoảng 4 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng và cặn được hòa tan trong nước (50 mL) tiếp theo bằng cách chiết với *tert*-butyl metyl ete. Axit hóa lớp trong nước để có pH bằng 1 bằng axit clohydric 1M và được chiết bằng etyl axetat. Rửa lớp etyl axetat được kết hợp bằng nước muối, được làm khô và được cô để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (0,64g).

LC/ MS t_R 4,33 phút; MS (ES^+) M/z 388 (M+H) [b].

Ví dụ 31: tert-butyl 2-[4-(2-{bis[(tert-butoxy)cacbonyl]amino}-5-clophenyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-1-yl]axetat

Xử lý hợp chất được điều chế theo Ví dụ 23 (4,53g) như được mô tả theo Ví dụ 10 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (4,13g).
LC/ MS t_R 2,47 phút; MS (ES^+) M/z 557 (M+Na) [a].

Ví dụ 32: axit 2-[4-(2-{bis[(tert-butoxy)cacbonyl]amino}-5-clophenyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-1-yl] axetic

Xử lý hợp chất được điều chế theo Ví dụ 31 (0,96g) như được mô tả theo Ví dụ 30 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (0,76g).
LC/ MS t_R 1,79 phút; MS (ES^+) M/z 379 (M+H) [a].

Ví dụ 33: etyl 3-(5-clo-2-nitrophenyl)-3-oxopropanoat

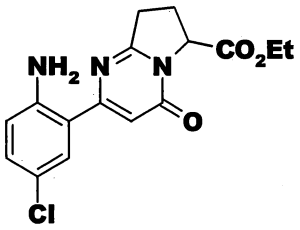
Bổ sung thionyl clorua (10 mL) vào dung dịch toluen (100 mL) chứa axit 5-clo-2-nitrobenzoic (12g) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ hồi lưu trong khoảng 4 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng và thionyl clorua kết tủa được loại bỏ bằng cách tạo hỗn hợp đồng sôi với toluen. Bổ sung liên tục 4-dimetylaminopyridin (23g) và 2,2-dimetyl-1,3-dioxan-4, 6-dion (7,5g) vào dung dịch diclometan (550 mL) được làm nguội xuống (0 °C) chứa cặn và hỗn hợp được khuấy ở 0 °C trong khoảng 2 giờ. Bổ sung axit clohydric (100 mL) 1M vào hỗn hợp phản ứng, và lớp diclometan được phân lập. Rửa lớp diclometan, axit clohydric (100 mL x 2) 1M, nước (100 mL x 2) và nước muối (100 mL), làm khô và cô. Bổ sung etanol (25 mL) vào dung dịch toluen (100 mL) chứa cặn và hỗn hợp được khuấy trong hệ được bít kín ở 85 °C trong khoảng 12 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng và tinh chế cặn bằng sắc ký cột (0 đến 30% etyl axetat trong hexan) tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (2,5g).
LC/ MS t_R 2,83 phút; MS (ES^-) M/z 270 (M-H) [c].

Ví dụ 34: etyl 2-(5-clo-2-nitrophenyl)-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-carboxylat

Bổ sung liên tục etyl (2S)-5-aminopyrolidin-2-carboxylat [J. Org. Chem. 52(26), 5717 (1987)] (1,2g) và 1,8-diazabixyclo[5,4,0]undec-7-en (4,1 mL) vào

dung dịch o-xylen (20 mL) chứa hợp chất được điều chế theo Ví dụ 33 (2g) và hỗn hợp được khuấy ở 130 °C trong khoảng 1 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng và tinh chế cặn bằng sắc ký cột (0 đến 30% etyl axetat trong hexan) tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (0,35g).
LC/ MS t_R 2,71 phút; MS (ES^+) M/z 364 (M+H)$^+$.

Ví dụ 35: etyl 2-(2-amino-5-clophenyl)-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-carboxylat



Bổ sung liên tục thiếc(II) clorua dihydrat (0,73g) vào dung dịch etyl axetat (15 mL) và (1 mL) HCl 6M chứa hợp chất được điều chế theo Ví dụ 34 (0,35g) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ hồi lưu trong khoảng 2 giờ. Bổ sung dung dịch nước bão hòa chứa natri hydro cacbonat (25 mL) vào hỗn hợp phản ứng, tiếp theo bằng cách chiết với etyl axetat. Rửa các lớp hữu cơ được kết hợp bằng nước và nước muối, làm khô và cô. Tán nhỏ cặn với pentan và thu gom chất rắn được bằng cách lọc tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (0,26g).
LC/ MS t_R 2,53 phút; MS (ES^+) M/z 334 (M+H)$^+$.

Ví dụ 36: tert-butyl N-(4-clo-2-{6-metyl-4-oxo-4H,6H,7H,8H-pyrolo[1,2-a]pyrimidin-2-yl}phenyl)carbamat

Bổ sung di-*tert*-butyl dicacbonat (1,17g) vào dung dịch *tert*-butanol (10 mL) chứa hợp chất được điều chế theo Ví dụ 35 (0,45g) và hỗn hợp được khuấy ở 80 °C trong khoảng 8 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng và cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột (0 đến 30% etyl axetat trong hexan) tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (0,40g).
LC/ MS t_R 3,35 phút; MS (ES^+) M/z 434 (M+H)$^+$.

Ví dụ 37: axit 2-(2-{[(tert-butoxy)cacbonyl]amino}-5-clophenyl)-4-oxo-4H,6H,7H,8H-pyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-carboxylic

Bổ sung natri hydroxit 2M (1 mL) vào dung dịch tetrahydrofuran (5 mL) chứa hợp chất được điều chế theo Ví dụ 36 (0,19g) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng khoảng 12 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng và cặn thu được được hòa tan trong nước (5 mL). Bổ sung kali hydro sulfat vào dung dịch nước, để có pH bằng nằm trong khoảng từ 5 đến 6. Chiết hỗn hợp bằng etyl axetat. Rửa các lớp hữu cơ được kết hợp bằng nước muối, được làm khô và được cô để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (0,13g).
LC/ MS t_R 2,88 phút; MS (ES^+) M/z 406 (M+H)^c.

Ví dụ 38: 2-{4-[(metoxycacbonyl)amino]phenyl}-2-oxoetyl 2-(2-{[(tert-butoxy)cacbonyl]amino}-5-clophenyl)-4-oxo-4H,6H,7H,8H-pyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-carboxylat

Bổ sung kali cacbonat (0,53g) vào dung dịch axetonitril (15 mL) chứa hợp chất được điều chế theo Ví dụ 37 (0,62g) và metyl [4-(bromoaxetyl)-phenyl]carbamat (J. A M. Chem. Soc. 119(10), 2453 (1997)) (0,46g) và hỗn hợp được khuấy ở 50 °C trong khoảng 8 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc và cô phần lọc. Tinh chế cặn bằng sắc ký cột (metanol nằm trong khoảng từ 0 đến 2% trong diclometan) tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (0,60g).
LC/ MS t_R 3,40 phút; MS (ES^+) M/z 597 (M+H)^c

Ví dụ 39: tert-butyl N-{4-clo-2-[6-(5-{4-[(metoxycacbonyl)amino]phenyl}-1H-imidazol-2-yl)-4-oxo-4H,6H,7H,8H-pyrolo[1,2-a]pyrimidin-2-yl]phenyl}carbamat

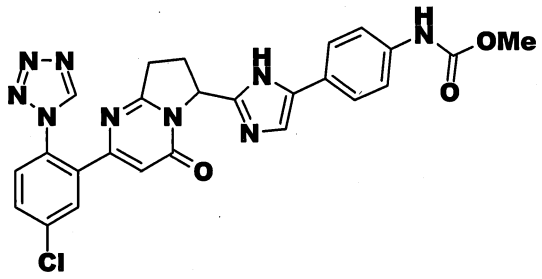
Bổ sung amoni axetat (0,78g) vào dung dịch toluen (10 mL) chứa hợp chất được điều chế theo Ví dụ 38 (0,60g) và gia nhiệt hỗn hợp ở nhiệt độ hồi lưu trong khoảng 12 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng và cặn được tạo huyền phù trong nước và được chiết vào trong etyl axetat. Rửa các lớp hữu cơ được kết hợp bằng nước muối, làm khô và cô. Tinh chế cặn bằng sắc ký cột (0 đến 45% etyl axetat trong

heptan) tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (0,41 g)
LC/ MS t_R 2,59 phút; MS (ES^+) M/z 577 (M+H) [c].

Ví dụ 40: metyl N-(4-{2-[2-(2-amino-5-clophenyl)-4-oxo-4H,6H,7H,8H-pyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-yl]-1H-imidazol-5-yl}phenyl)carbamat

Bổ sung axit trifloaxetic (1 mL) vào dung dịch diclometan (5 mL) chứa hợp chất được điều chế theo Ví dụ 39 (100 mg) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng khoảng 2 giờ. Bổ sung dung dịch nước bão hòa chứa natri hydro cacbonat (15 mL) vào hỗn hợp phản ứng, tiếp theo bằng cách chiết vào trong diclometan. Rửa các lớp hữu cơ được kết hợp bằng nước muối, được làm khô và được cô để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (65 mg).
LC/ MS t_R 2,05 phút; MS (ES^+) M/z 477 (M+H) [c].

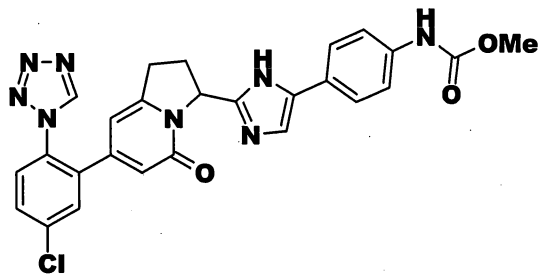
Ví dụ 41: metyl [4-(2-{2-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-yl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat



Bổ sung trietyl orthoformat (60 µL) vào dung dịch axit axetic băng (1 mL) chứa hợp chất được điều chế theo Ví dụ 40 (60 mg), sau đó bằng natri azit (25 mg) trong khoảng 30 phút và hỗn hợp được khuấy trong ống được bít kín ở 65 °C trong khoảng 1 giờ. Sau đó hỗn hợp phản ứng được cô và tinh chế cặn bằng sắc ký cột (0 đến 5% metanol trong diclometan) tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (20mg).
LC/ MS t_R 3,07 phút; MS (ES^+) M/z 530 (M+H) [b]
^{1}H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,45 (s, 1 H), 7,92 (d, 1 H), 7,78 (dd, 1 H), 7,71 (d, 1 H), 7,57 (d, 2 H), 7,44 (d, 2 H), 7,25 (br. s, 1 H), 6,34 (s, 1 H), 5,72 (dd, 1 H), 3,73 (s, 3 H), 3,37 - 3,24 (obs. M, 1 H), 2,97 - 2,87 (M, 1 H), 2,73 -

2,62 (M, 1 H), 2,43 - 2,33 (M, 1 H).

Ví dụ 42: metyl [4-(2-{7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-4-yl)phenyl]carbamat



Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 38 → Ví dụ 39 → Ví dụ 40 → Ví dụ 41 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 19 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau.

LC/ MS t_R 3,04 phút; MS (ES^+) M/z 529 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,37 (s, 1 H), 7,78 - 7,73 (M, 2 H), 7,70 (d, 1 H), 7,58 (d, 2 H), 7,46 (d, 2 H), 7,24 (br. s, 1 H), 6,15 (s, 1 H), 6,10 (s, 1 H), 5,83 - 5,72 (M, 1 H), 3,76 (s, 3 H), 3,52 - 3,41 (M, 1 H), 3,17 - 3,08 (M, 1 H), 2,71 - 2,59 (M, 1 H), 2,54 - 2,44 (M, 1 H).

Ví dụ 43: tert-butyl N-{4-clo-2-[3-(5-{4-[(metoxycacbonyl)amino]phenyl}-1H-imidazol-2-yl)-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydroindolizin-7-yl]phenyl}carbamat

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 38 → Ví dụ 39 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 19 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau.

LC/ MS t_R 1,75 phút; MS (ES^+) M/z 576 (M+H) [a].

Ví dụ 44: tert-butyl N-{4-clo-2-[3-(4-clo-5-{4-[(metoxycacbonyl)amino]phenyl}-1H-imidazol-2-yl)-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydroindolizin-7-yl]phenyl}carbamat

Dung dịch tetrahydrofuran (20 mL) chứa hợp chất được điều chế theo Ví

dụ 43 (0,20g) được làm nguội xuống 0 °C và được bổ sung N-closucxinimit (70 mg). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng khoảng 16 giờ, được làm nguội xuống 0 °C và còn được bổ sung N-closucxinimit (35 mg). Bổ sung nước (20 mL) vào hỗn hợp được khuấy trong khoảng hơn 24 giờ, tiếp theo bằng cách chiết vào trong etyl axetat. Rửa các lớp hữu cơ được kết hợp bằng nước muối, làm khô và cô. Tinh chế cặn bằng sắc ký cột (40 đến 50% etyl axetat trong heptan) tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (0,16g).
TLC: Rf 0,27 (etyl axetat).

Ví dụ 45: metyl [4-(4-clo-2-{7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 40 → Ví dụ 41 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 44 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau.
LC/ MS t_R 2,75 phút; MS (ES^+) M/z 563 (M+H)^c
^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 11,23 (br. s, 1 H), 8,53 (s, 1 H), 7,68 - 7,28 (M, 5 H), 7,23 (d, 2 H), 6,77 (s, 1 H), 6,32 (s, 1 H), 5,80 (dd, 1 H), 5,71 (s, 1 H), 3,80 (s, 3 H), 3,52 - 3,35 (M, 1 H), 3,28 - 3,18 (M, 1 H), 3,06 - 2,92 (M, 1 H), 2,53 - 2,35 (M, 1 H).

Ví dụ 46: metyl 3-{2-[7-(2-{[(tert-butoxy)cacbonyl]amino}-5-clophenyl)-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydroindolizin-3-yl]-1H-imidazol-5-yl}benzoat

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 38 → Ví dụ 39 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 19 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau. (Lưu ý: theo bước tương ứng với Ví dụ 38 theo quy trình, metyl 3-(bromoaxetyl)benzoat được sử dụng thay cho metyl [4-(bromoaxetyl)-phenyl]carbamat).
LC/ MS t_R 2,87 phút; MS (ES^-) M/z 559 (M-H)^c.

Ví dụ 47: metyl 3-{2-[7-(2-{[(tert-butoxy)cacbonyl]amino}-5-clophenyl)-5-oxo-

1,2,3,5-tetrahydroindolizin-3-yl]-4-clo-1H-imidazol-5-yl}benzoat

Dung dịch diclometan (25 mL) chứa hợp chất được điều chế theo Ví dụ 46 (0,25g) được làm nguội xuống 0 °C và N-closucxinimit (72 mg) được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng khoảng 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng sau đó được lọc và cô phần lọc. Tinh chế cặn bằng sắc ký cột (30 đến 35% etyl axetat trong heptan) tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (0,10g).

LC/ MS t_R 3,44 phút; MS (ES^+) M/z 595 $(M+H)^c$.

Ví dụ 48: metyl 3-{2-[7-(2-amino-5-clophenyl)-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydroindolizin-3-yl]-4-clo-1H-imidazol-5-yl}benzoat

Xử lý hợp chất được điều chế theo Ví dụ 47 (0,25g) như được mô tả theo Ví dụ 40 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (0,20g).

LC/ MS t_R 3,05 phút; MS (ES^+) M/z 495 $(M+H)^c$.

Ví dụ 49: axit benzoic 3-{2-[7-(2-amino-5-clophenyl)-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydroindolizin-3-yl]-4-clo-1H-imidazol-5-yl}

Bổ sung lithi hydroxit monohydrat (24 mg) vào dung dịch chứa hợp chất được điều chế theo Ví dụ 48 (0,14g) hỗn hợp ở tỷ lệ 1:1 của tetrahydrofuran và nước (4 mL) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng khoảng 16 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng đến khoảng một phần thể tích ban đầu của nó và cặn trong nước được axit hóa đến pH bằng 2-3 bằng cách bổ sung từng phần của kali hydro sulfat, tiếp theo bằng cách chiết vào trong diclometan. Rửa các lớp hữu cơ được kết hợp bằng nước muối, được làm khô và được cô để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (0,12g).

LC/ MS t_R 2,71 phút; MS (ES^+) M/z 481 $(M+H)^c$.

Ví dụ 50: axit 3-(4-clo-2-{7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)benzoic

Xử lý hợp chất được điều chế theo Ví dụ 49 (75 mg) như được mô tả theo Ví dụ 41 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý (60 mg) sau.

LC/ MS t_R 2,65 phút; MS (ES^+) M/z 534 (M+H), 506 ($M-N_2+H$) [c]
^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,20 (br. s, 1 H), 9,71 (s, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 7,97 (d, 1 H), 7,88 (d, 1 H), 7,89 - 7,77 (M, 3 H), 7,60 (t, 1 H), 5,99 (s, 1 H), 5,95 (s, 1 H), 5,59 (dd, 1 H), 3,34 - 3,23 (obs. M, 1 H), 3,07 - 2,90 (M, 1 H), 2,56 - 2,40 (M, 1 H), 2,30 - 2,20 (M, 1 H).

Ví dụ 51: 2-oxo-2-phenyletyl (3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizincarboxylat

Bổ sung kali cacbonat (151 mg) vào dung dịch N,N-dimetylformamit (3 mL) chứa hợp chất được điều chế theo Ví dụ 9 (100 mg) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng khoảng 30 phút. Bổ sung dung dịch chứa 2-bromo-1-phenyletan-1-on (72 mg) trong N,N-dimetylformamit (3 mL) vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng khoảng 2 giờ. Sau đó hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat (30 mL), được lọc và cô phần lọc tạo ra hợp chất thô theo sáng chế có tính chất vật lý sau (193 mg).
LC/ MS t_R 1,97 phút; MS (ES^+) M/z 476 (M+H) [a].

Ví dụ 52: (3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-3-(5-phenyl-1H-imidazol-2-yl)-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon

Bổ sung liên tục axit axetic băng (0,50 mL) và amoni axetat (231 mg) vào huyền phù toluen (5 mL) chứa hợp chất được điều chế theo Ví dụ 51 (193 mg) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ hồi lưu trong khoảng 2 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng và cặn được tạo huyền phù trong dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa (10 mL) tiếp theo bằng cách chiết vào trong etyl axetat. Rửa các lớp hữu cơ được kết hợp bằng nước muối, làm khô và cô. Tinh chế cặn bằng sắc ký cột (5% metanol trong etyl axetat) tiếp theo sắc ký lỏng hiệu năng cao (5 đến 100% axetonitril trong amoni hydro cacbonat trong nước 2 mM) tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có (54,5 mg) tính chất vật lý sau.
LC/ MS t_R 3,20 phút; MS (ES^+) M/z 456 (M+H) [b]
Phân tích NMR cho thấy tỷ lệ của các chất hỗ biến là 2:1.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 11,19 và 10,77 (br. s, 1 H), 8,54 (s, 1 H), 7,78 - 7,73 (M, 1 H), 7,61 (dd, 1 H), 7,57 - 7,52 (M, 1 H), 7,52 - 7,43 (M, 2 H), 7,42 - 7,31 (M, 2 H), 7,27 - 7,15 (M, 2 H), 6,32 (s, 1 H), 5,92 - 5,79 (M, 1 H), 5,70 (s, 1 H), 3,54 - 3,25 (M, 2 H), 3,01 (dd, 1 H), 2,53 - 2,39 (M, 1 H).

Ví dụ 53: 4-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-1-[(5-phenyl-1H-imidazol-2-yl) metyl]-2(1H)-pyridinon

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 38 → Ví dụ 39 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 25 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau.

LC/ MS t_R 3,16 phút; MS (ES^+) M/z 430 (M+H)[a]

^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d_6) δ 9,69 (s, 1 H), 7,80 (app. br. s, 3 H), 7,75 - 7,62 (M, 3 H), 7,50 (br. s, 1 H), 7,32 (t, 2 H), 7,17 (t, 1 H), 6,27 (d, 1 H), 5,86 (dd, 1 H), 5,09 (s, 2 H).

Ví dụ 54: tert-butyl N-(4-clo-2-{1-[(5-{4-[(metoxycacbonyl)amino]phenyl}-1H-imidazol-2-yl) metyl]-2-oxo-1,2-dihydropyridin-4-yl}phenyl)carbamat

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 38 → Ví dụ 39 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 32 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau.

LC/ MS t_R 1,69 phút; MS (ES^+) M/z 550 (M+H)[a].

Ví dụ 55: metyl N-[4-(2-{[4-(2-amino-5-clophenyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-1-yl] metyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat

Bổ sung axit clohydric trong dioxan 4M (0,75 mL) vào dung dịch 1,4-dioxan (0,75 mL) chứa hợp chất được điều chế theo Ví dụ 54 (109 mg) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng khoảng 16 giờ. Bổ sung dung dịch nước bão hòa chứa natri hydro cacbonat được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, tiếp theo bằng cách chiết vào trong etyl axetat. Rửa các lớp hữu cơ được kết hợp bằng nước muối, được làm khô (Na_2SO_4) và được cô để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (78 mg).

LC/ MS t_R 1,54 phút; MS (ES^+) M/z 450 (M+H) [a]

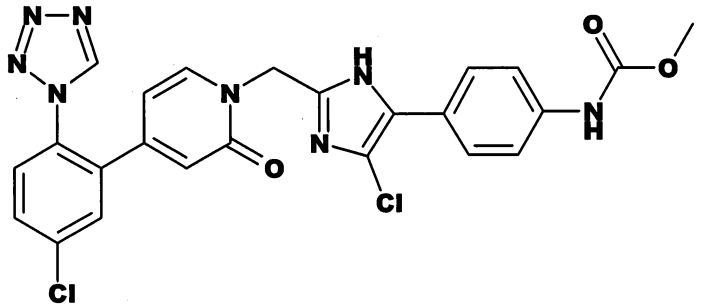
Ví dụ 56: metyl {4-[2-({4-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2-oxo-1(2H)-pyridinyl} metyl)-1H-imidazol-4-yl]phenyl}carbamat

Xử lý hợp chất được điều chế theo Ví dụ 55 (78 mg) như được mô tả theo Ví dụ 41 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (40 mg).

LC/ MS t_R 3,04 phút; MS (ES^+) M/z 503 (M+H) [b]

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,70 (s, 1 H), 9,68 (s, 1 H), 7,83 - 7,78 (M, 3 H), 7,70 (d, 1 H), 7,62 (d, 2 H), 7,57 - 7,35 (M, 4 H), 6,29 (s, 1 H), 5,89 (d, 1 H), 5,13 (s, 2 H), 3,66 (s, 3 H).

Ví dụ 57: metyl {4-[5-clo-2-({4-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2-oxo-1(2H)-pyridinyl} metyl)-1H-imidazol-4-yl]phenyl}carbamat



Xử lý hợp chất được điều chế theo Ví dụ 56 (72 mg) như được mô tả theo Ví dụ 47 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (16,2 mg).

LC/ MS t_R 3,96 phút; MS (ES^+) M/z 537 (M+H) [b]

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,76 (s, 1 H), 9,71 (s, 1 H), 7,84 - 7,79 (M, 3 H), 7,68 (d, 1 H), 7,63 (br. s, 1 H), 7,62 (d, 2 H), 7,52 (d, 2 H), 6,26 (d, 1 H), 5,88 (dd, 1 H), 5,04 (s, 2 H), 3,69 (s, 3 H).

Ví dụ 58: tert-butyl 2-[4-(2-{bis[(tert-butoxy)cacbonyl]amino}-5-clophenyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-1-yl]butanoat

Bổ sung lithi hexa metyldisilazit trong tetrahydrofuran 1M (5,61 mL) vào dung dịch tetrahydrofuran (25 mL) được làm nguội xuống (-78°C) chứa hợp chất

được điều chế theo Ví dụ 31 (2,5g) và hỗn hợp được khuấy ở -78°C trong khoảng 30 phút. Bổ sung iodoetan (0,45 mL) vào hỗn hợp phản ứng được làm nguội xuống (-78°C), và hỗn hợp được khuấy ở -78°C trong khoảng 2 giờ. Bổ sung dung dịch nước bão hòa chứa amoni clorua vào hỗn hợp phản ứng được làm nguội xuống (-78°C), tiếp theo bằng cách chiết vào trong etyl axetat. Rửa các lớp hữu cơ được kết hợp bằng nước muối, được làm khô ($MgSO_4$) và được cô. Tinh chế cặn bằng sắc ký cột (10% đến 20% etyl axetat trong heptan) tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (2,37g).
LC/ MS t_R 2,62 phút; MS (ES^+) M/z 585 (M+Na) [a].

Ví dụ 59: metyl {4-[2-(1-{4-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2-oxo-1(2H)-pyridinyl}propyl)-1H-imidazol-4-yl]phenyl}carbamat

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 25 → Ví dụ 9 → Ví dụ 38 → Ví dụ 39 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 58 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau.
LC/ MS t_R 3,54 phút; MS (ES^+) M/z 531 (M+H) [b]
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,32 (s, 1 H), 9,68 (s, 1 H), 9,62 (s, 1 H), 7,84 - 7,77 (M, 3 H), 7,71 (d, 1 H), 7,68 - 7,39 (M, 5 H), 6,24 (s, 1 H), 5,96 (s, 1 H), 5,92 (dd, 1 H), 3,68 (s, 3 H), 2,28 - 1,85 (M, 2 H), 0,79 (t, 3 H).

Ví dụ 60: metyl {4-[5-clo-2-(1-{4-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2-oxo-1(2H)-pyridinyl}propyl)-1H-imidazol-4-yl]phenyl}carbamat

Xử lý hợp chất được điều chế theo Ví dụ 59 (200 mg) như được mô tả theo Ví dụ 47 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (42,5 mg).
LC/ MS t_R 4,22 phút; MS (ES^+) M/z 565 (M+H) [b]
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,69 (s, 1 H), 9,79 (s, 1 H), 9,69 (s, 1 H), 7,85 - 7,78 (M, 3 H), 7,67 (d, 1 H), 7,62 (d, 2 H), 7,54 (d, 2 H), 6,24 (d, 1 H), 6,04 - 5,86 (M, 2 H), 3,69 (s, 3 H), 2,23 - 1,83 (M, 2 H), 0,79 (t, 3 H).

Ví dụ 61: metyl {4-[2-(1-{4-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2-oxo-1(2H)-pyridinyl}etyl)-1H-imidazol-5-yl]phenyl}carbamat

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 58 → Ví dụ 25 → Ví dụ 9 → Ví dụ 38 → Ví dụ 39 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 31 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (Lưu ý: theo bước tương ứng với Ví dụ 58 theo quy trình, sử dụng iodometan).

LC/ MS t_R 3,16 phút; MS (ES^+) M/z 517 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,29 (br. s, 1 H), 9,68 (s, 1 H), 9,60 (br. s, 1 H), 7,87 - 7,76 (M, 3 H), 7,67 (d, 2 H), 7,60 - 7,38 (M, 4 H), 6,25 (s, 1 H), 6,12 (q, 1 H), 5,90 (d, 1 H), 3,66 (s, 3 H), 1,64 (d, 3 H).

Ví dụ 62: etyl 2-[4-(benzyloxy)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-1-yl]prop-2-enoat

Bổ sung liên tục 4-(benzyloxy)pyridin-2(1H)-on (1,0g) và triphenylphosphin (0,20g) vào dung dịch diclometan (25 mL) chứa etyl prop-2-ynoat (0,61 mL), ở 0 °C và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng khoảng 16 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm và tinh chế cặn bằng sắc ký cột tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (1,0g).

LC/ MS t_R 1,87 phút; MS (ES^+) M/z 300 (M+H) [a].

Ví dụ 63: etyl 1-[4-(benzyloxy)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-1-yl]xyclopropan-1-carboxylat

Bổ sung natri hydrua (0,16 g, 60% phân tán trong dầu khoáng) vào dung dịch dimetylsulfoxit (8 mL) chứa trimetylsulphoxoni iodua (0,91 g), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng khoảng 15 phút. Bổ sung dung dịch dimetylsulfoxit (6 mL) chứa hợp chất được điều chế theo Ví dụ 62 (1,0g) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng khoảng 1,5 giờ. Bổ sung tiếp theo bằng cách chiết với etyl axetat vào hỗn hợp phản ứng, nước (50 mL). Rửa các lớp hữu cơ được kết hợp bằng nước muối, làm khô và cô. Tinh chế cặn bằng phép sắc ký nhanh tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (0,39g).

LC/ MS t_R 1,88 phút; MS (ES^+) M/z 314 (M+H) [a].

Ví dụ 64: axit 1-[4-(benzyloxy)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-1-yl]xyclopropan-1-carboxylic

Xử lý hợp chất được điều chế theo Ví dụ 63 (0,39g) như được mô tả theo Ví dụ 8 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (0,27g).

LC/ MS t_R 1,64 phút; MS (ES^-) M/z 284 (M-H)[a].

Ví dụ 65: metyl {4-[2-(1-{4-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2-oxo-1(2H)-pyridinyl}xyclopropyl)-1H-imidazol-5-yl]phenyl}carbamat

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 51 → Ví dụ 52 → Ví dụ 21 → Ví dụ 6 → Ví dụ 7 → Ví dụ 41 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 64 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau. (Lưu ý: theo bước tương ứng với Ví dụ 51 theo quy trình, sử dụng metyl [4-(bromoaxetyl)-phenyl]carbamat (J. A M. Chem. Soc. 119(10), 2453 (1997)).

LC/ MS t_R 3,10 phút; MS (ES^+) M/z 529 (M+H)[a]

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,72 (br. s, 1 H), 9,69 (s, 1 H), 9,59 (br. s, 1 H), 7,84 - 7,80 (M, 2 H), 7,79 (d, 1 H), 7,71 (d, 1 H), 7,58 (d, 2 H), 7,40 (br. d, 2 H), 7,35 (d, 1 H), 6,29 (d, 1 H), 5,79 (dd, 1 H), 3,64 (s, 3 H), 1,63 (br. s, 2 H), 1,38 (br. s, 2 H).

Ví dụ 66(1) và 66(2): metyl {4-[2-(1-{4-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2-oxo-1(2H)-pyridinyl}-2-phenyletyl)-1H-imidazol-4-yl]phenyl}carbamat và metyl [4-(2-{1-[4-(2-carbamimidamido-5-clophenyl)-2-oxo-1(2H)-pyridinyl]-2-phenyletyl}-1H-imidazol-4-yl)phenyl]carbamat axetat

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 38 → Ví dụ 39 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 27 để thu được sản phẩm theo sáng chế trong ở tỷ lệ 5: 2 có tính chất vật lý sau.

Ví dụ 66(1):

LC/ MS t_R 3,63 phút; MS (ES^+) M/z 593 (M+H)[b]

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,25 (s, 1 H), 9,64 (s, 1 H), 9,61 (s, 1 H), 7,85 - 7,78 (M, 3 H), 7,76 (d, 1 H), 7,69 (d, 2 H), 7,48 - 7,38 (M, 3 H), 7,25 (t, 2 H),

7,17 (t, 1 H), 7,11 (d, 2 H), 6,33 - 6,21 (M, 1 H), 6,20 (s, 1 H), 5,90 (d, 1 H), 3,67 (s, 3 H), 3,56 - 3,46 (M, 2 H).

Ví dụ 66(2):

LC/ MS t_R 3,50 phút; MS (ES^+) M/z 582 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,24 (s, 1 H), 9,61 (s, 1 H), 9,49 (s, 1 H), 7,99 (d, 1 H), 7,71 (d, 2 H), 7,52 (d, 2 H), 7,48 - 7,42 (M, 5 H), 7,37 (s, 1 H), 7,30 - 7,17 (M, 5 H), 7,19 - 7,13 (M, 1 H), 6,40 (s, 1 H), 6,35 (s, 1 H), 6,30 (d, 1 H), 3,66 (s, 3 H), 3,79 - 3,53 (M, 2 H), 1,88 (s, 3 H).

Ví dụ 67: metyl {4-[5-clo-2-(1-{4-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2-oxo-1(2H)-pyridinyl}-2-phenyletyl)-1H-imidazol-4-yl]phenyl}carbamat

Xử lý hợp chất được điều chế theo Ví dụ 66(1) (38 mg) như được mô tả theo Ví dụ 47 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (16,8 mg).

LC/ MS t_R 4,51 phút; MS (ES^+) M/z 627 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,77 (s, 1 H), 9,78 (s, 1 H), 9,64 (s, 1 H), 7,84 - 7,78 (M, 3 H), 7,77 (d, 1 H), 7,60 (d, 2 H), 7,53 (d, 2 H), 7,27 (t, 2 H), 7,20 (t, 1 H), 7,09 (d, 2 H), 6,25 (t, 1 H), 6,18 (d, 1 H), 5,93 (dd, 1 H), 3,68 (s, 3 H), 3,56 - 3,35 (M, 2 H).

Ví dụ 68: 2-nitro-5-(1H-pyrazol-1-yl)anilin

Bổ sung 1H-pyrazol (316 mg) và kali hydroxit (98 mg) vào dung dịch N,N-dimetylformamit (4 mL) chứa 5-clo-2-nitroanilin (200 mg) và hỗn hợp được khuấy ở 100 °C trong khoảng 20 giờ. Bổ sung nước (10 mL) vào hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng, tiếp theo bằng cách chiết với etyl axetat. Rửa các lớp hữu cơ được kết hợp bằng nước muối, làm khô và cô. Tinh chế cặn bằng sắc ký cột (0 đến 50% etyl axetat trong heptan) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (52 mg).

LC/ MS t_R 1,71 phút; MS (ES^+) M/z 205 (M+H) [a].

Ví dụ 69: 4-(1H-pyrazol-1-yl)benzen-1,2-diamin

Bổ sung dung dịch nước bão hòa chứa dung dịch amoni clorua (0,5 mL) và bột sắt (113 mg) vào dung dịch chứa etanol: nước (2 mL) ở tỷ lệ 4 : 1 chứa hợp chất được điều chế theo Ví dụ 68 (52 mg) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng khoảng 1,5 giờ. Lọc hỗn hợp phản ứng thông qua Celite® và cô phần lọc. Tán nhỏ cặn với diclometan và phân lập chất kết tủa được tạo ra bằng cách lọc, tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (49 mg).
LC/ MS t_R 0,70 phút; MS (ES^+) M/z 175 (M+H) [a].

Ví dụ 70: N-[2-amino-4-(1H-pyrazol-1-yl)phenyl]-2-{4-[5-clo-2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-yl)phenyl]-2-oxo-1,2-dihydropyridin-1-yl}-3-phenylpropanamit

Bổ sung O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroni hexaflophosphat (59,67 mg) và diisopropyletylamin (40 µL) vào dung dịch N,N-dimetylformamit (1 mL) chứa hợp chất được điều chế theo Ví dụ 69 (49 mg) và hợp chất được điều chế theo Ví dụ 27 (55 mg) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng khoảng 16 giờ. Bổ sung nước (5 mL) vào hỗn hợp phản ứng, tiếp theo bằng cách chiết với etyl axetat. Rửa các lớp hữu cơ được kết hợp bằng nước muối, được làm khô và sau đó được cô. Tinh chế cặn bằng sắc ký cột (0 đến 50% etyl axetat trong heptan) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (29 mg).
LC/ MS t_R 1,98 phút; MS (ES^+) M/z 578 (M+H) [a].

Ví dụ 71: 4-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-1-{2-phenyl-1-[5-(1H-pyrazol-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]etyl}-2(1H)-pyridinon

Dung dịch axit axetic băng (1 mL) chứa hợp chất được điều chế theo Ví dụ 70 (29 mg) được khuấy ở 60 °C trong khoảng 1 giờ. Bổ sung liên tục natri hydroxit 2M (2 mL) và nước (2 mL) vào hỗn hợp phản ứng được để nguội xuống (0 °C), tiếp theo bằng cách chiết vào trong etyl axetat. Rửa các lớp hữu cơ được kết hợp bằng nước muối, làm khô và cô. Tinh chế cặn sắc ký lỏng hiệu năng cao

(5 đến 100% axetonitril trong amoni hydro cacbonat trong nước 2 mM) tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (5 mg).

LC/ MS t_R 4,07 phút; MS (ES^+) M/z 560 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,20 (s, 1 H), 8,48 (d, 1 H), 7,96 (br. s, 1 H), 7,86 (d, 1 H), 7,84 - 7,68 (M, 5 H), 7,65 (br. s, 1 H), 7,31 (t, 2 H), 7,23 (t, 1 H), 7,12 (d, 2 H), 6,53 (t, 1 H), 6,47 - 6,36 (M, 1 H), 6,22 (d, 1 H), 5,90 (dd, 1 H), 3,68 (dd, 1 H), 3,46 (dd, 1 H).

Ví dụ 72: 2-[4-(2,5-diclophenyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-1-yl]-N-[2-(4-nitrophenyl)-2-oxoetyl]-3-phenylpropanamit

Bổ sung N-[3-(di metylamino)propyl]-N'-etylcarbodiimit hydroclorua (0,40g) vào dung dịch pyridin (8 mL) chứa hợp chất được điều chế theo Ví dụ 30 (0,63g) và 2-amino-1-(4-nitrophenyl)etanon hydroclorua hydrat (0,46g) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng khoảng 20 giờ. Bổ sung axit clohydric 0,5 M (50 mL) vào hỗn hợp phản ứng, tiếp theo bằng cách chiết với etyl axetat. Rửa các lớp hữu cơ được kết hợp bằng nước muối, làm khô và cô. Tinh chế cặn bằng sắc ký cột (5% đến 50% etyl axetat trong heptan) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (0,64g).

TLC: Rf 0,13 (50% etyl axetat trong heptan).

Ví dụ 73: 4-(2,5-diclophenyl)-1-{1-[4-(4-nitrophenyl)-1H-imidazol-2-yl]-2-phenyletyl}-1,2-dihydropyridin-2-on

Bổ sung amoni axetat (0,87g) vào dung dịch *o*-xylen (50 mL) chứa hợp chất được điều chế theo Ví dụ 72 (0,62g) và hỗn hợp được khuấy ở 150 °C trong khoảng 1 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng và cặn được tạo huyền phù trong dung dịch nước bão hòa chứa natri hydro cacbonat (100 mL) tiếp theo bằng cách chiết vào trong etyl axetat. Rửa các lớp hữu cơ được kết hợp bằng nước muối, làm khô và cô. Tinh chế cặn bằng sắc ký cột (10% đến 50% etyl axetat trong heptan) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (0,61g).

TLC: Rf 0,11 (50% etyl axetat trong heptan).

Ví dụ 74: 1-{1-[5-(4-aminophenyl)-1H-imidazol-2-yl]-2-phenyletyl}-4-(2,5-diclophenyl)-2(1H)-pyridinon

Bổ sung iron bột (0,25g) vào dung dịch chứa hợp chất được điều chế theo Ví dụ 73 (0,30g) trong hỗn hợp chứa etanol ở tỷ lệ 8:1:1, dung dịch amoni clorua trong nước bão hòa and nước (7,5 mL) và hỗn hợp được khuấy ở 50 °C trong khoảng 3 giờ. Lọc hỗn hợp phản ứng thông qua Celite® và cô phần lọc. Tạo huyền phù cặn thu được trong nước và được chiết vào trong etyl axetat. Rửa các lớp hữu cơ được kết hợp bằng nước muối, làm khô và cô. Tinh chế cặn bằng sắc ký cột (50% etyl axetat trong heptan) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (0,27g).

LC/ MS t_R 3,63 phút; MS (ES^+) M/z 501 $(M+H)^b$

^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 7,89 (d, 1 H), 7,48 (d, 1 H), 7,40 (dd, 1 H), 7,37 (d, 1 H), 7,31 (app. br. s, 2 H), 7,25 - 7,19 (M, 4 H), 7,18 (s, 1 H), 7,18 - 7,13 (M, 1 H), 6,73 (d, 2 H), 6,48 (d, 1 H), 6,43 (d, 1 H), 6,42 (br. s, 1 H), 3,78 - 3,59 (M, 1 H), 3,59 - 3,37 (M, 1 H).

Ví dụ 75: metyl [4-(2-{1-[4-(2,5-diclophenyl)-2-oxo-1(2H)-pyridinyl]-2-phenyletyl}-1H-imidazol-4-yl)phenyl]carbamat

Bổ sung liên tục metyl clorofomat (50 µl) và N,N-diisopropyletylamin (135 µL) vào dung dịch diclometan (2,5 mL) chứa hợp chất được điều chế theo Ví dụ 74 (0,26g) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng khoảng 1 giờ. Bổ sung nước (20 mL) vào hỗn hợp phản ứng, tiếp theo bằng cách chiết với diclometan. Rửa các lớp hữu cơ được kết hợp bằng nước muối, làm khô và cô. Bổ sung natri hydroxit 1M (0,51 mL) vào metanol (2,5 mL) dung dịch chứa cặn, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng khoảng 30 phút. Bổ nước (30 mL) vào hỗn hợp phản ứng, tiếp theo bằng cách chiết với etyl axetat. Rửa các lớp hữu cơ được kết hợp bằng nước muối, làm khô và cô. Tinh chế cặn bằng sắc ký cột (10% đến 50% etyl axetat trong heptan) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (0,22g).

LC/ MS t_R 4,18 phút; MS (ES^+) M/z 559 $(M+H)^b$

^{1}H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 7,93 (br. s, 1 H), 7,70 (br. s, 1 H), 7,49 (d, 2 H), 7,46 (d, 2 H), 7,41 (dd, 1 H), 7,38 (d, 1 H), 7,33 (s, 1 H), 7,27 - 7,19 (M, 4 H), 7,19 - 7,12 (M, 1 H), 6,49 (d, 1 H), 6,45 (d, 1 H), 6,55 - 6,30 (M, 1 H), 3,74 (s, 3 H), 3,80 - 3,62 (M, 1 H), 3,53 (app. br. s, 1 H).

Ví dụ 76: metyl [4-(5-clo-2-{1-[4-(2,5-diclophenyl)-2-oxo-1(2H)-pyridinyl]-2-phenyletyl}-1H-imidazol-4-yl)phenyl]carbamat

Bổ sung 1-clopyrolidin-2,5-dion (50 mg) vào dung dịch axetonitril (3,5 mL) chứa hợp chất được điều chế theo Ví dụ 75 (0,195g) và hỗn hợp được khuấy ở 60 °C trong khoảng 5,5 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng và tinh chế cặn bằng sắc ký cột (5% đến 50% etyl axetat trong heptan) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (52 mg).

LC/ MS t_R 5,09 phút; MS (ES^+) M/z 593 (M+H) [b]

^{1}H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 7,94 (d, 1 H), 7,57 (d, 2 H), 7,50 (d, 2 H), 7,49 (d, 1 H), 7,41 (dd, 1 H), 7,38 (d, 1 H), 7,26 - 7,21 (M, 4 H), 7,21 - 7,15 (M, 1 H), 6,48 (s, 1 H), 6,47 (dd, 1 H), 6,42 (t, 1 H), 3,74 (s, 3 H), 3,65 (dd, 1 H), 3,45 (dd, 1 H).

Ví dụ 77: metyl N-(4-propanoylphenyl)carbamat

Bổ sung liên tục pyridin (0,27 mL) và metyl clorofomat (0,15 mL) vào dung dịch diclometan (10 mL) chứa 1-(4-aminophenyl)propan-1-on (0,25 g), và hỗn hợp được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung nước (25 mL) vào hỗn hợp phản ứng, tiếp theo bằng cách chiết với diclometan. Rửa các lớp hữu cơ được kết hợp liên tục bằng axit clohydric 1M, nước và nước muối, làm khô và cô để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (0,23g).

LC/ MS t_R 1,68 phút; MS (ES^+) M/z 208 (M+H) [a].

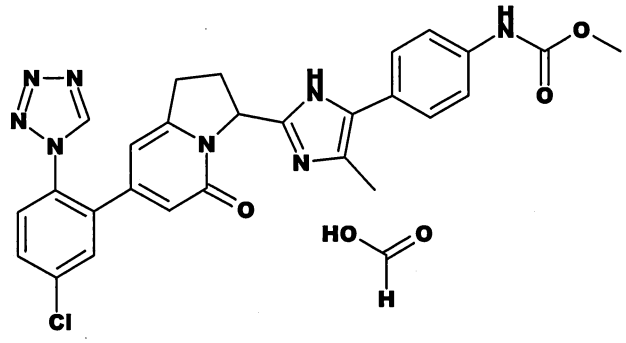
Ví dụ 78: metyl N-[4-(2-bromopropanoyl)phenyl]carbamat

Bổ sung pyridini tribromua (0,35g) vào dung dịch axit axetic băng (10 mL) chứa hợp chất được điều chế theo Ví dụ 77 (0,23g) tiếp theo bằng dung dịch chứa hydro bromua 33% theo trọng lượng trong axit axetic (0,15 mL) và hỗn hợp

được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Bổ sung hỗn hợp phản ứng được cô và dung dịch nước bão hòa chứa natri hydro cacbonat (25 mL) vào cặn tiếp theo bằng cách chiết với etyl axetat. Rửa các lớp hữu cơ được kết hợp bằng nước, nước muối, làm khô và cô để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (0,29g).

LC/ MS t_R 1,87 phút; MS (ES^+) M/z 286 và 288 (M+H) [a].

Ví dụ 79: axit formic - metyl [4-(2-{7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-4- metyl-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat ở tỷ lệ (1:1)



Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 38 → Ví dụ 39 → Ví dụ 40 → Ví dụ 41 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 19 để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau. (Lưu ý: theo bước tương ứng với Ví dụ 38 theo quy trình, sử dụng hợp chất được điều chế theo Ví dụ 78 theo bước tương ứng với Ví dụ 41 theo quy trình, sắc ký lỏng hiệu năng cao (5 đến 100% pha động B (0,1% axit formic trong axetonitril) trong pha động A (0,1% axit formic trong nước)) được sử dụng tạo ra sản phẩm theo sáng chế ở dạng muối axit formic).

LC/ MS t_R 3,00 phút; MS (ES^+) M/z 543 (M+H) [b]

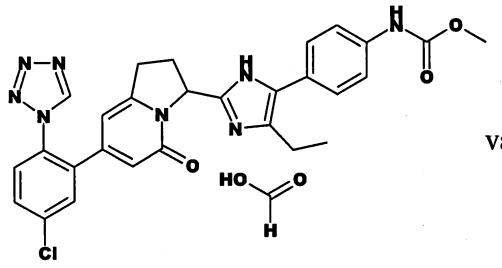
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,92 (s, 1 H), 9,69 (s, 1 H), 9,59 (s, 1 H), 8,51 (br. s, 1 H), 7,80 - 7,79 (M, 3 H), 7,52 - 7,39 (M, 4 H), 5,97 (s, 1 H), 5,94 (s, 1 H), 5,57 - 5,55 (M, 1 H), 3,66 (s, 3 H), 3,36 - 3,34 (obs. M, 1 H), 3,00 - 2,96 (M, 1 H), 2,51 - 2,49 (obs. M, 1 H), 2,33 (s, 3 H), 2,19 (app. br. s, 1 H).

Ví dụ 80: metyl N-[4-(2-bromobutanoyl)phenyl]carbamat

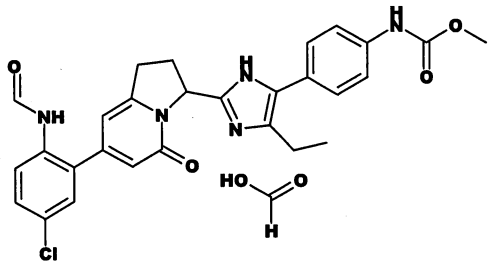
Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 77 → Ví dụ 78 được tiến hành từ 1-(4-aminophenyl)butan-1-on để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau.

LC/ MS t_R 2,00 phút; MS (ES^+) M/z 300 và 302 (M+H) [a].

Ví dụ 81(1) và 81(2): axit formic - metyl [4-(2-{7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-4-etyl-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat ở tỷ lệ (1:1) và axit formic - metyl (4-{2-[7-(5-clo-2-for Mamidophenyl)-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl]-4-etyl-1H-imidazol-5-yl}phenyl)carbamat ở tỷ lệ (1:1)



và



Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 38 → Ví dụ 39 → Ví dụ 40 → Ví dụ 41 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 19 để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau. (Lưu ý: theo bước tương ứng với Ví dụ 38 theo quy trình, sử dụng hợp chất được điều chế theo Ví dụ 80. Theo bước tương ứng với Ví dụ 41 theo quy trình, sử dụng sắc ký lỏng hiệu năng cao (5 đến 100% pha động B (axit formic 0,1% trong axetonitril) trong pha động A (axit formic 0,1% trong nước)) tạo ra sản phẩm theo sáng chế ở tỷ lệ 4 : 1 ở dạng muối axit formic của chúng).

Ví dụ 81(1):

LC/ MS t_R 3,10 phút; MS (ES^+) M/z 557 (M+H) [b]

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,93 (s, 1 H), 9,69 (s, 1 H), 9,60 (s, 1 H), 8,51 (br. s, 1 H), 7,80 - 7,78 (M, 3 H), 7,50 - 7,37 (M, 4 H), 5,97 (s, 1 H), 5,94 (s, 1 H), 5,57 (d, 1 H), 3,66 (s, 3 H), 3,36 - 3,34 (obs. M, 2 H), 3,00 - 2,95 (M, 1 H),

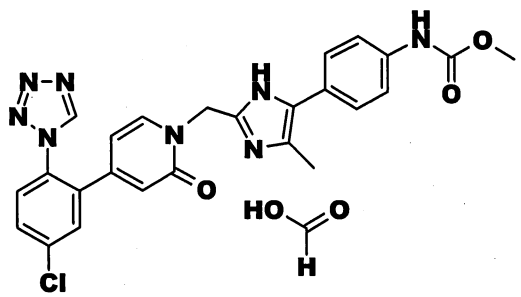
2,73 - 2,71 (M, 1 H), 2,51 - 2,49 (obs. M, 1 H), 2,31 - 2,27 (M, 1 H), 1,19 (t, 3 H).

Ví dụ 81(2):

LC/ MS t_R 3,04 phút; MS (ES^+) M/z 532 (M+H) [b]

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,93 (s, 1 H), 9,73 (s, 1 H), 9,63 (s, 1 H), 8,21 (d, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 7,99 (d, 1 H), 7,49 - 7,41 (M, 6 H), 6,27 (s, 1 H), 6,19 (s, 1 H), 5,65 (d, 1 H), 3,67 (s, 3 H), 3,36 - 3,34 (obs. M, 3 H), 3,17 - 3,12 (M, 1 H), 2,72 - 2,70 (M, 2 H), 1,18 (t, 3 H).

Ví dụ 82: axit formic - metyl {4-[2-({4-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2-oxo-1(2H)-pyridinyl} metyl)-4- metyl-1H-imidazol-5-yl]phenyl}carbamat ở tỷ lệ (1:1)

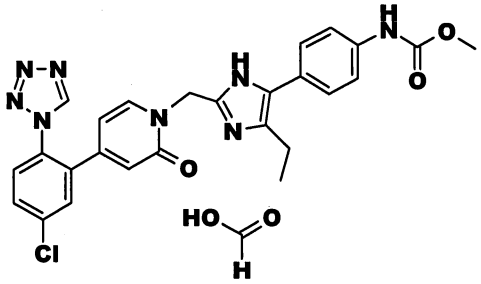


Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 38 → Ví dụ 39 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 25 để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau. (Lưu ý: theo bước tương ứng với Ví dụ 38 theo quy trình, sử dụng hợp chất được điều chế theo Ví dụ 78. Theo bước tương ứng với Ví dụ 39 theo quy trình, sử dụng sắc ký lỏng hiệu năng cao (5 đến 100% pha động B (axit formic 0,1% trong axetonitril) trong pha động A (axit formic 0,1% trong nước)) tạo ra sản phẩm theo sáng chế ở dạng muối axit formic).

LC/ MS t_R 3,03 phút; MS (ES^+) M/z 517 (M+H) [b]

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,98 (br. s), 9,70 (s, 1 H), 9,63 (br. s, 1 H), 8,25 (s, 1 H), 7,86 - 7,73 (M, 3 H), 7,68 (d, 1 H), 7,46 (app. br. s, 4 H), 6,27 (d, 1 H), 5,88 (dd, 1 H), 5,03 (s, 2 H), 3,67 (s, 3 H), 2,30 (s, 3 H).

Ví dụ 83: axit formic - metyl {4-[2-({4-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2-oxo-1(2H)-pyridinyl} metyl)-4-etyl-1H-imidazol-5-yl]phenyl}carbamat ở tỷ lệ (1:1)



Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 38 → Ví dụ 52 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 25 để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau. (Lưu ý: theo bước tương ứng với Ví dụ 38 theo quy trình, sử dụng hợp chất được điều chế theo Ví dụ 80. Theo bước tương ứng với Ví dụ 39 theo quy trình, sử dụng sắc ký lỏng hiệu năng cao (5 đến 100% pha động B (axit formic 0,1% trong axetonitril) trong pha động A (axit formic 0,1% trong nước)) tạo ra sản phẩm theo sáng chế ở dạng muối axit formic).

LC/ MS t_R 3,11 phút; MS (ES^+) M/z 531 (M+H)[b]

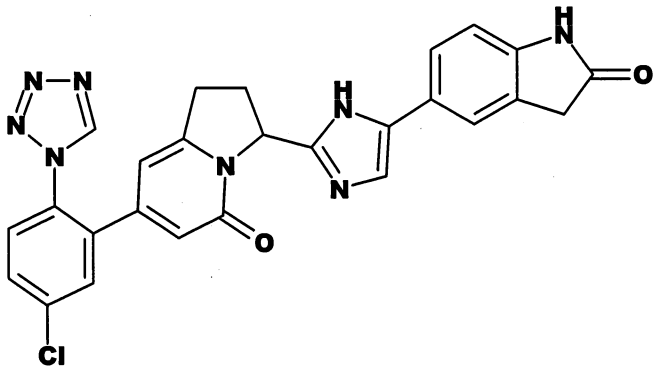
^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,99 (br. s, 1 H), 9,70 (s, 1 H), 9,63 (br. s, 1 H), 8,26 (br. s, 1 H), 7,88 - 7,76 (M, 3 H), 7,68 (d, 1 H), 7,45 (app. br. d, 4 H), 6,28 (d, 1 H), 5,87 (dd, 1 H), 5,04 (s, 2 H), 3,67 (s, 3 H), 2,69 (app. br. s, 2 H), 1,17 (t, 3 H).

Ví dụ 84: 2-oxo-2-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)etyl 7-(2-{[(tert-butoxy)cacbonyl]amino}-5-clophenyl)-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydroindolizin-3-carboxylat

Bổ sung 5-(bromoaxetyl)-1,3-dihydro-2H-indol-2-on (0,25g) và N,N-diisopropyletylamin (0,22 mL) vào dung dịch axetonitril (4 mL) chứa hợp chất được điều chế theo Ví dụ 19 (0,35g) và hỗn hợp được khuấy ở 50 °C trong khoảng 16 giờ. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, tiếp theo bằng cách chiết với etyl axetat. Rửa các lớp hữu cơ được kết hợp bằng nước muối, được làm khô và được cô để tạo ra hợp chất thô theo sáng chế có tính chất vật lý sau (0,67g).

LC/ MS t_R 1,99 phút; MS (ES^+) M/z 578 (M+H)[a].

Ví dụ 85: 5-(2-{7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-4-yl)-1,3-dihydro-2H-indol-2-on



Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 39 → Ví dụ 55 → Ví dụ 41 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 84 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau.

LC/ MS t_R 2,80 phút; MS (ES^+) M/z 511 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,05 (s, 1 H), 10,36 (s, 1 H), 9,70 (s, 1 H), 8,48 (br. s, 1 H), 7,95 - 7,63 (M, 3 H), 7,55 (s, 1 H), 7,50 (br. s, 1 H), 7,35 (s, 1 H), 6,78 (d, 1 H), 5,97 (s, 1 H), 5,95 (s, 1 H), 5,62 (dd, 1 H), 3,50 (s, 2 H), 3,45 - 3,30 (obs. M, 1 H), 2,99 (ddd, 1 H), 2,54 - 2,43 (obs. M, 1 H), 2,33 (app. br. s, 1 H).

Ví dụ 86: 6-(2-{7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-4-yl)-3,4-dihydro-2(1H)-quinolinon

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 84 → Ví dụ 52 → Ví dụ 40 → Ví dụ 41 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 19 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau. (Lưu ý: theo bước tương ứng với Ví dụ 84 theo quy trình, sử dụng 6-(bromoaxetyl)-3,4-dihydroquinolin-2(1H)-on).

LC/ MS t_R 2,88 phút; MS (ES^+) M/z 525 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,09 (br. s, 1 H), 10,08 (br. s, 1 H), 9,69 (s, 1 H), 7,84 - 7,75 (M, 3 H), 7,51 (s, 1 H), 7,46 (d, 1 H), 7,38 (br. s, 1 H), 6,83 (d, 1 H), 5,98 (s, 1 H), 5,96 (s, 1 H), 5,63 (d, 1 H), 3,42 - 3,34 (obs. M, 1 H), 3,01

(ddd, 1 H), 2,91 (t, 2 H), 2,56 - 2,49 (obs. M, 1 H), 2,46 (t, 2 H), 2,35 - 2,26 (M, 1 H).

Ví dụ 87: 6-(4-clo-2-{7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-3,4-dihydro-2(1H)-quinolinon

Xử lý hợp chất được điều chế theo Ví dụ 86 (0,10g) như được mô tả theo Ví dụ 44 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (0,11g).

LC/ MS t_R 3,84 phút; MS (ES^+) M/z 559 (M+H) [b]

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,78 (br. s, 1 H), 10,20 (s, 1 H), 9,71 (s, 1 H), 7,90 - 7,76 (M, 3 H), 7,50 (s, 1 H), 7,48 (d, 1 H), 6,93 (d, 1 H), 5,99 (s, 1 H), 5,94 (s, 1 H), 5,56 (dd 1 H), 3,35 - 3,23 (obs. M, 1 H), 2,99 (dd, 1 H), 2,93 (t, 2 H), 2,62 - 2,42 (obs. M, 3 H), 2,23 - 2,14 (M, 1 H).

Ví dụ 88: 6-[2-({4-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2-oxo-1(2H)-pyridinyl} metyl)-1H-imidazol-5-yl]-3,4-dihydro-2(1H)-quinolinon

Thực hiện tương tự như theo ví dụ Ví dụ 51 → Ví dụ 52 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 25 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau. (Lưu ý: theo bước tương ứng với Ví dụ 51 theo quy trình, sử dụng 6-(bromoaxetyl)-3,4-dihydroquinolin-2(1H)-on).

LC/ MS t_R 2,89 phút; MS (ES^+) M/z 499 (M+H) [b]

^{1}H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,38 (s, 1 H), 7,78 - 7,74 (M, 2 H), 7,70 (d, 1 H), 7,68 (d, 1 H), 7,54 (br. s, 1 H), 7,50 (br. d, 1 H), 7,33 (br. s, 1 H), 6,90 (d, 1 H), 6,42 (d, 1 H), 6,05 (dd, 1 H), 5,20 (s, 2 H), 3,01 (t, 2 H), 2,61 (t, 2 H).

Ví dụ 89: 6-[4-clo-2-({4-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2-oxo-1(2H)-pyridinyl} metyl)-1H-imidazol-5-yl]-3,4-dihydro-2(1H)-quinolinon

Xử lý hợp chất được điều chế theo Ví dụ 88 (100 mg) như được mô tả theo Ví dụ 44 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (38 mg).

LC/ MS t_R 3,69 phút; MS (ES^+) M/z 533 (M+H) [b]

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,86 (s, 1 H), 10,22 (s, 1 H), 9,72 (s, 1 H), 7,87 - 7,77 (M, 3 H), 7,69 (d, 1 H), 7,49 (s 1 H), 7,47 (d, 1 H), 6,92 (d, 1 H), 6,28 (s, 1 H), 5,88 (dd, 1 H), 5,05 (s, 2 H), 2,96 - 2,87 (M, 2 H), 2,57 - 2,47 (obs. M, 2 H).

Ví dụ 90: metyl N-(4-axetyl-2-flophenyl)carbamat

Bổ sung propan-1,3-diylbis(diphenylphosphan) (0,10 g), paladi(II) diaxetat (28 mg) và dung dịch kali cacbonat trong nước 3M (2,28 mL) vào dung dịch N,N-dimetylformamit (9 mL) chứa metyl N-(2-flo-4-iodophenyl)carbamat [J. Med. Chem. 48(18), 5823 (2005)) (1,20g). Phân đoạn tương ứng hỗn hợp qua bốn bình vi sóng và tất cả đều được loại bỏ khí bằng nitơ trong khoảng 5 phút. Bổ sung *n*-butyl vinyl ete (0,66 mL) vào mỗi hỗn hợp phản ứng, và chiếu xạ hỗn hợp phản ứng dưới điều kiện vi sóng (100W) ở 100 °C trong khoảng 30 phút. Kết hợp và cô hỗn hợp phản ứng. Tạo huyền phù cặn trong tetrahydrofuran (12 mL) và axit clohydric 1M (12 mL), được khuấy trong khoảng 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng và được chiết bằng etyl axetat. Rửa các lớp hữu cơ được kết hợp bằng nước muối, làm khô và cô. Tinh chế cặn bằng sắc ký cột (2% đến 100% etyl axetat trong heptan) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (0,49g).

LC/ MS t_R 1,57 phút; MS (ES^+) M/*z* 212 (M+H)[a].

Ví dụ 91: metyl N-[4-(2-bromoaxetyl)-2-flophenyl]carbamat

Bổ sung dung dịch chứa hydro bromua 33% theo trọng lượng trong axit axetic (0,32 mL) vào dung dịch axit axetic băng (16 mL) được làm nguội xuống (5 °C) chứa hợp chất được điều chế theo Ví dụ 90 (0,49g) tiếp theo bằng pyridini tribromua (0,73g) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng khoảng 5 giờ. Bổ sung dung dịch bão hòa chứa trong nước natri bicacbonat (100 mL) vào hỗn hợp phản ứng, tiếp theo bằng cách chiết với etyl axetat. Rửa các lớp hữu cơ được kết hợp bằng nước muối, được làm khô và sau đó được cô. Tán nhỏ cặn với hỗn hợp chứa etyl axetat ở tỷ lệ 1 : 1 của và heptan và chất kết tủa được phân lập bằng cách lọc tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (0,44g).

LC/ MS t_R 1,79 phút; MS (ES^+) M/z 290 và 292 (M+H) [a].

Ví dụ 92: metyl [4-(2-{7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-flophenyl]carbamat

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 84 → Ví dụ 39 → Ví dụ 40 → Ví dụ 41 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 19 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau. (Lưu ý: theo bước tương ứng với Ví dụ 84 theo quy trình, sử dụng hợp chất được điều chế theo Ví dụ 91).

LC/ MS t_R 3,31 phút; MS (ES^+) M/z 547 (M+H) [b]

^{1}H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,37 (s, 1 H), 7,81 (br. s, 1 H), 7,77 - 7,73 (M, 2 H), 7,72 - 7,68 (M, 1 H), 7,53 - 7,43 (M, 2 H), 7,42 - 7,34 (M, 1 H), 6,15 (s, 1 H), 6,10 (s, 1 H), 5,79 (dd, 1 H), 3,78 (s, 3 H), 3,52 - 3,41 (M, 1 H), 3,12 (ddd, 1 H), 2,65 (qd, 1 H), 2,52 (app. br. s, 1 H).

Ví dụ 93: metyl [4-(4-clo-2-{7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-flophenyl]carbamat

Xử lý hợp chất được điều chế theo Ví dụ 92 (160 mg) như được mô tả theo Ví dụ 47 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (40 mg).

LC/ MS t_R 4,19 phút; MS (ES^+) M/z 581 (M+H) [b]

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 13,03 (br. s, 1 H), 9,71 (s, 1 H), 9,48 (br. s, 1 H), 7,86 - 7,80 (M, 2 H), 7,80 - 7,72 (M, 2 H), 7,59 - 7,48 (M, 2 H), 5,99 (s, 1 H), 5,94 (s, 1 H), 5,57 (dd, 1 H), 3,69 (s, 3 H), 3,31 - 3,24 (obs. M, 1 H), 3,00 (ddd, 1 H), 2,58 - 2,54 (obs. M, 1 H), 2,24 - 2,17 (M, 1 H).

Ví dụ 94: metyl N-[4-(2-bromoaxetyl)-3-flophenyl]carbamat

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 77 → Ví dụ 90 → Ví dụ 91 được tiến hành từ 4-bromo-3-floanilin tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,86 (t, 1 H), 7,50 (dd, 1 H), 6,97 (dd, 1 H), 6,80 (br. s, 1 H), 4,42 (d, 2 H), 3,75 (s, 3 H).

Ví dụ 95: metyl [4-(2-{7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-3-flophenyl]carbamat

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 84 → Ví dụ 52 → Ví dụ 40 → Ví dụ 41 được tiến hành được điều chế so sánh theo Ví dụ 19 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau. (Lưu ý: theo bước tương ứng với Ví dụ 84 theo quy trình, sử dụng hợp chất được điều chế theo Ví dụ 94).

LC/ MS t_R 3,36 phút; MS (ES^+) M/z 547 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,25 (s, 1 H), 7,72 (app. br. s, 1 H), 7,65 - 7,61 (M, 2 H), 7,60 - 7,56 (M, 1 H), 7,34 (d, 1 H), 7,19 (br. s, 1 H), 7,06 (app. br. s, 1 H), 6,04 (s, 1 H), 5,98 (s, 1 H), 5,70 (dd, 1 H), 3,65 (s, 3 H), 3,39 - 3,30 (M, 1 H), 3,01 (ddd, 1 H), 2,53 (qd, 1 H), 2,41 (br. s, 1 H).

Ví dụ 96: metyl [4-(4-clo-2-{7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-3-flophenyl]carbamat

Xử lý hợp chất được điều chế theo Ví dụ 95 (125 mg) như được mô tả theo Ví dụ 44 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (25 mg).

LC/ MS t_R 4,19 phút; MS (ES^+) M/z 581 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,81 (br. s, 1 H), 10,09 (br. s, 1 H), 9,72 (s, 1 H), 7,88 - 7,78 (M, 3 H), 7,60 - 7,41 (M, 2 H), 7,31 (d, 1 H), 5,99 (s, 1 H), 5,95 (s, 1 H), 5,59 (dd, 1 H), 3,71 (s, 3 H), 3,30 - 3,23 (M, 1 H), 2,98 (ddd, 1 H), 2,55 - 2,44 (obs. M, 1 H), 2,24 - 2,16 (M, 1 H).

Ví dụ 97: metyl N-[4-(2-bromoaxetyl)-3- metylphenyl]carbamat

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 77 → Ví dụ 90 → Ví dụ 91 được tiến hành từ 4-bromo-3- metylanilin tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau.

LC/ MS t_R 1,83 phút; MS (ES^+) M/z 286 và 288 (M+H) [a].

Ví dụ 98: metyl [4-(2-{7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-3- metylphenyl]carbamat

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 84 → Ví dụ 52 → Ví dụ 40 → Ví dụ 41 được tiến hành được điều chế so sánh theo Ví dụ 19 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau. (Lưu ý: theo bước tương ứng với Ví dụ 84 theo quy trình, sử dụng hợp chất được điều chế theo Ví dụ 97).

LC/ MS t_R 3,07 phút; MS (ES^+) M/z 543 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,25 (s, 1 H), 7,67 - 7,61 (M, 2 H), 7,58 (d, 1 H), 7,22 (M, 3 H), 6,91 (br. s, 1 H), 6,02 (s, 1 H), 5,99 (s, 1 H), 5,70 (dd, 1 H), 3,64 (s, 3 H), 3,39 - 3,29 (M, 1 H), 3,00 (ddd, 1 H), 2,58 - 2,48 (M, 1 H), 2,38 (app. br. s, 1 H), 2,25 (s, 3 H).

Ví dụ 99: metyl [4-(4-clo-2-{7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-3- metylphenyl]carbamat

Xử lý hợp chất được điều chế theo Ví dụ 98 (90 mg) như được mô tả theo Ví dụ 44 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (48 mg).

LC/ MS t_R 3,18 phút; MS (ES^+) M/z 577 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,26 (s, 1 H), 7,66 - 7,62 (M, 2 H), 7,58 (d, 1 H), 7,30 (app. s, 1 H), 7,26 (d, 1 H), 7,12 (d, 1 H), 6,03 (s, 1 H), 5,99 (s, 1 H), 5,60 (dd, 1 H), 3,65 (s, 3 H), 3,40 - 3,31 (M, 1 H), 3,01 (ddd, 1 H), 2,54 (qd, 1 H), 2,37 - 2,30 (M, 1 H), 2,15 (s, 3 H).

Ví dụ 100: metyl N-(3-etylphenyl)carbamat

Xử lý 3-Etylanilin (4,0g) như được mô tả theo Ví dụ 77 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (5,9g).

LC/ MS t_R 1,90 phút; MS (ES^+) M/z 180 (M+H) [a].

Ví dụ 101: metyl N-(4-axetyl-3-etylphenyl)carbamat

Bổ sung axetyl clorua (0,21 mL) và nhôm triclorua (0,93g) vào dicloetan (7 mL) dung dịch chứa hợp chất được điều chế theo Ví dụ 100 (0,50g) và hỗn

hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Bổ sung nước lạnh (5 mL) cẩn thận vào hỗn hợp phản ứng, tiếp theo bằng cách chiết vào trong diclometan. Rửa các lớp hữu cơ được kết hợp bằng nước muối, làm khô và cô. Tinh chế cặn bằng sắc ký cột (% đến 60% etyl axetat trong heptan) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (0,43g).
LC/ MS t_R 2,13 phút; MS (ES^+) M/z 222 (M+H) [a].

Ví dụ 102: metyl N-[4-(2-bromoaxetyl)-3-etylphenyl]carbamat

Xử lý hợp chất được điều chế theo Ví dụ 101 (0,41g) như được mô tả theo Ví dụ 91 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (0,41g).
LC/ MS t_R 1,96 phút; MS (ES^+) M/z 300 và 302 (M+H) [a].

Ví dụ 103: metyl [4-(2-{7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-3-etylphenyl]carbamat

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 84 → Ví dụ 52 → Ví dụ 40 → Ví dụ 41 được tiến hành được điều chế so sánh theo Ví dụ 19 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau. (Lưu ý: Sử dụng theo bước tương ứng với Ví dụ 84 theo quy trình, hợp chất được điều chế theo Ví dụ 102).
LC/ MS t_R 3,18 phút; MS (ES^+) M/z 557 (M+H) [b]
^{1}H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,36 (s, 1 H), 7,77 - 7,72 (M, 2 H), 7,69 (d, 1 H), 7,45 - 7,26 (M, 3 H), 7,11 - 6,84 (M, 1 H), 6,14 (s, 1 H), 6,10 (s, 1 H), 5,82 (dd, 1 H), 3,76 (s, 3 H), 3,51 - 3,40 (M, 1 H), 3,12 (dd, 1 H), 2,72 (q, 2 H), 2,69 - 2,59 (M, 1 H), 2,51 (app. br. s, 1 H), 1,15 (app. br. s, 3 H).

Ví dụ 104: metyl [4-(4-clo-2-{7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-3-etylphenyl]carbamat

Xử lý hợp chất được điều chế theo Ví dụ 103 (40 mg) như được mô tả theo Ví dụ 44 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (26,7 mg).
LC/ MS t_R 4,21 phút; MS (ES^+) M/z 591 (M+H) [b]
^{1}H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,38 (s, 1 H), 7,78 - 7,74 (M, 2 H), 7,70 (d, 1

H), 7,45 (app. s, 1 H), 7,39 (dd, 1 H), 7,19 (d, 1 H), 6,14 (s, 1 H), 6,11 (s, 1 H), 5,70 (dd, 1 H), 3,77 (s, 3 H), 3,51 - 3,42 (M, 1 H), 3,12 (ddd, 1 H), 2,71 - 2,62 (M, 1 H), 2,59 (q, 2 H), 2,47 - 2,40 (M, 1 H), 1,10 (t, 3 H).

Ví dụ 105: metyl N-[4-(2-bromoaxetyl)-3-clophenyl]carbamat

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 77 → Ví dụ 90 → Ví dụ 91 được tiến hành từ 4-bromo-3-cloanilin tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau.

LC/ MS t_R 1,89 phút; MS (ES^+) M/z 306 (M+H) [a].

Ví dụ 106: metyl [3-clo-4-(2-{7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 84 → Ví dụ 39 → Ví dụ 40 → Ví dụ 41 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 19 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau. (Lưu ý: Sử dụng theo bước tương ứng với Ví dụ 84 theo quy trình, hợp chất được điều chế theo Ví dụ 105).

LC/ MS t_R 3,38 phút; MS (ES^+) M/z 563 (M+H) [b]

^{1}H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,37 (s, 1 H), 7,77 - 7,73 (M, 3 H), 7,73 - 7,66 (M, 2 H), 7,53 (app. br. s, 1 H), 7,36 (app. br. s, 1 H), 6,16 (s, 1 H), 6,10 (s, 1 H), 5,83 (dd, 1 H), 3,77 (s, 3 H), 3,53 - 3,42 (M, 1 H), 3,12 (ddd, 1 H), 2,70 - 2,60 (M, 1 H), 2,54 (app. br. s, 1 H).

Ví dụ 107: metyl {3-clo-4-[2-({4-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2-oxo-1(2H)-pyridinyl} metyl)-1H-imidazol-5-yl]phenyl}carbamat

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 38 → Ví dụ 39 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 25 để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau. (Lưu ý: theo bước tương ứng với Ví dụ 38 theo quy trình, sử dụng hợp chất được điều chế theo Ví dụ 105).

LC/ MS t_R 3,03 phút; MS (ES^+) M/z 537 (M+H) [b]

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,28 (br. s, 1 H), 9,85 (br. s, 1 H), 9,71 (s, 1 H), 7,91 (d, 1 H), 7,86 - 7,77 (M, 3 H), 7,73 (d, 1 H), 7,63 (app. br. s, 1 H), 7,58 (s, 1 H), 7,41 (dd, 1 H), 6,30 (app. br. s, 1 H), 5,87 (dd, 1 H), 5,11 (s, 2 H), 3,68 (s, 3 H).

Ví dụ 108(1) và Ví dụ 108(2): metyl N-[4-(2-bromoaxetyl)-3-metoxyphenyl]carbamat và metyl N-[2-bromo-4-(2-bromoaxetyl)-5-metoxyphenyl]carbamat

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 77 → Ví dụ 90 → Ví dụ 91 được tiến hành từ 4-bromo-3- metoxyanilin tạo ra hỗn hợp có tỷ lệ 3 : 5 chứa hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau.

Ví dụ 108(1):
LC/ MS t_R 1,82 phút; MS (ES^+) M/z 302 và 304 (M+H) [a].

Ví dụ 108(2):
LC/ MS t_R 2,10 phút; MS (ES^+) M/z 379, 381, 383 (M+H) [a].

Ví dụ 109(1) và Ví dụ 109(2): metyl [4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-3-metoxyphenyl]carbamat và metyl [2-bromo-4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-5-metoxyphenyl]carbamat

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 84 → Ví dụ 39 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 17 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này ở tỷ lệ 2 : 1 có tính chất vật lý sau. (Lưu ý: theo bước tương ứng với Ví dụ 84 theo quy trình, sử dụng hỗn hợp có tỷ lệ 3: 5 chứa hợp chất được điều chế theo Ví dụ 108).

Ví dụ 109(1):
LC/ MS t_R 3,12 phút; MS (ES^+) M/z 559 (M+H) [b]

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,97 (s, 1 H), 9,70 (s, 1 H), 9,69 (s, 1 H), 7,88 - 7,78 (M, 4 H), 7,31 (d, 1 H), 7,27 (s, 1 H), 7,04 (dd, 1 H), 5,99 (s, 1 H), 5,96 (s, 1 H), 5,63 (dd, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 3,66 (s, 3 H), 3,30 - 3,21 (M, 1 H), 3,00 (dd, 1 H), 2,48 - 2,41 (M, 1 H), 2,39 - 2,32 (M, 1 H).

Ví dụ 109(2):

LC/ MS t_R 3,59 phút; MS (ES$^+$) M/z 637 và 639 (M+H) [b]

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,15 (s, 1 H), 9,70 (s, 1 H), 8,89 (s, 1 H), 8,06 (s, 1 H), 7,85 - 7,77 (M, 3 H), 7,45 (d, 1 H), 7,25 (s, 1 H), 5,99 (s, 1 H), 5,95 (s, 1 H), 5,64 (dd, 1 H), 3,87 (s, 3 H), 3,66 (s, 3 H), 3,45 - 3,38 (M, 1 H), 3,02 (dd, 1 H), 2,54 - 2,46 (obs. M, 1 H), 2,43 - 2,35 (M, 1 H).

Ví dụ 110: metyl N-[4-(2-bromoaxetyl)-3-(triflo metyl)phenyl]carbamat

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 77 → Ví dụ 90 → Ví dụ 91 được tiến hành từ 4-bromo-3-triflo metylanilin tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau.

LC/ MS t_R 1,38 phút; MS (ES$^+$) M/z 340 và 342 (M+H) [a].

Ví dụ 111: metyl [4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-3-(triflo metyl)phenyl]carbamat

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 51 → Ví dụ 52 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 9 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau.(lưu ý: theo bước tương ứng với Ví dụ 51 theo quy trình, sử dụng hợp chất được điều chế theo Ví dụ 110).

LC/ MS t_R 3,59 phút; MS (ES$^+$) M/z 597 (M+H) [b]

^{1}H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,36 (s, 1 H), 7,95 (br. s, 1 H), 7,78 - 7,72 (M, 2 H), 7,73 - 7,66 (M, 2 H), 7,62 - 7,50 (M, 1 H), 7,13 (br. s, 1 H), 6,15 (s, 1 H), 6,10 (s, 1 H), 5,82 (dd, 1 H), 3,78 (s, 3 H), 3,53 - 3,40 (M, 1 H), 3,16 - 3,07 (M, 1 H), 2,70 - 2,59 (M, 1 H), 2,53 (app. br. s, 1 H).

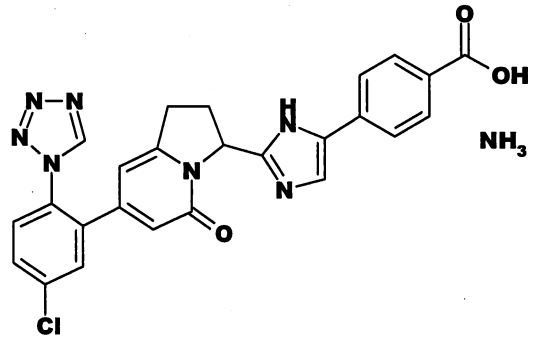
Ví dụ 112: metyl [4-(4-clo-2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-3-(triflo metyl)phenyl]carbamat

Xử lý hợp chất được điều chế theo Ví dụ 111 (50 mg) như được mô tả theo Ví dụ 44 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (25 mg).

LC/ MS t_R 4,29 phút; MS (ES^+) M/z 631 (M+H) [b]

^{1}H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,38 (s, 1 H), 8,03 (s, 1 H), 7,78 - 7,74 (M, 3 H), 7,70 (d, 1 H), 7,43 (d, 1 H), 6,16 (s, 1 H), 6,11 (s, 1 H), 5,72 (dd, 1 H), 3,80 (s, 3 H), 3,48 - 3,39 (M, 1 H), 3,12 (ddd, 1 H), 2,72 - 2,60 (M, 1 H), 2,45 - 2,36 (M, 1 H).

Ví dụ 113: axit amoniat 4-(2-{7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-4-yl)benzoic



Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 84 → Ví dụ 39 → Ví dụ 37 → Ví dụ 55 → Ví dụ 41 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 19 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau. (Lưu ý: Sử dụng theo bước tương ứng với Ví dụ 84 theo quy trình, metyl 4-(2-bromoaxetyl)benzoat (J. A M. Chem. Soc. 122(39), 9361 (2000)). Theo bước tương ứng với Ví dụ 41 theo quy trình, sắc ký lỏng hiệu năng cao (5 đến 100% axetonitril trong amoni hydro cacbonat trong nước 2 mM) sử dụng tạo ra sản phẩm theo sáng chế ở dạng muối amoni.

LC/ MS t_R 3,13 phút; MS (ES^+) M/z 500 (M+H) [b]

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,70 (s, 1 H), 7,89 (d, 2 H), 7,85 - 7,72 (M, 5 H), 7,64 (s, 1 H), 5,98 (s, 1 H), 5,96 (s, 1 H), 5,64 (dd, 1 H), 3,45 - 3,30 (obs. M,

1 H), 3,00 (dd, 1 H), 2,58 - 2,45 (obs. M, 1 H), 2,34 (app. br. s, 1 H).

Ví dụ 114: 4-(2-{7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-4-yl)benzamit

Bổ sung O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetra metyluroni hexaflophosphat (87 mg), amoni clorua (47 mg) và N,N-diisopropyletylamin (145 µL) vào dung dịch N,N-dimetylformamit (2 mL) chứa hợp chất được điều chế theo Ví dụ 113 (88 mg) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng khoảng 2 giờ. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, tiếp theo bằng cách chiết với etyl axetat. Rửa các lớp hữu cơ được kết hợp bằng nước muối, làm khô và cô. Tinh chế cặn thu được dựa trên nồng độ bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao (5 đến 100% axetonitril trong nước) tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (33,2 mg).

LC/ MS t_R 2,89 phút; MS (ES^+) M/z 499 (M+H) [b]

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,22 (s, 1 H), 9,68 (s, 1 H), 7,90 (br. s, 1 H), 7,84 (d, 2 H), 7,81 - 7,77 (M, 3 H), 7,76 (d, 2 H), 7,63 (s, 1 H), 7,24 (br. s, 1 H), 5,96 (s, 1 H), 5,95 (s, 1 H), 5,64 (d, 1 H), 3,48 - 3,33 (M, 1 H), 3,00 (dd, 1 H), 2,56 - 2,47 (obs. M, 1 H), 2,39 - 2,30 (M, 1 H).

Ví dụ 115: 4-(4-clo-2-{7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)benzamit

Xử lý hợp chất được điều chế theo Ví dụ 114 (88 mg) như được mô tả theo Ví dụ 44 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (9,9 mg).

LC/ MS t_R 3,55 phút; MS (ES^+) M/z 533 (M+H) [b]

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 13,12 (s, 1 H), 9,71 (s, 1 H), 8,01 (s, 1 H), 7,97 (d, 2 H), 7,83 - 7,78 (M, 5 H), 7,41 (s, 1 H), 6,00 (s, 1 H), 5,95 (s, 1 H), 5,59 (dd, 1 H), 3,35 - 3,22 (M, 1 H), 3,00 (dd, 1 H), 2,60 - 2,48 (obs. M, 1 H), 2,21 (t, 1 H).

Ví dụ 116: tert-butyl N-(4-clo-2-{3-[4-(4-xyano-3-flophenyl)-1H-imidazol-2-yl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydroindolizin-7-yl}phenyl)carbamat

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 38 → Ví dụ 39 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 19 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau. (Lưu ý: theo bước tương ứng với Ví dụ 38 theo quy trình, sử dụng 4-(2-bromoaxetyl)-2-flobenzonitril (WO2007/070826, trang 121)).
LC/ MS t_R 2,27 phút; MS (ES^+) M/z 546 (M+H) [a].

Ví dụ 117: tert-butyl N-(2-{3-[4-(4-carba Moylphenyl)-1H-imidazol-2-yl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydroindolizin-7-yl}-4-clophenyl)carbamat

Bổ sung liên tục kali cacbonat (13 mg) và dung dịch nước hydro peroxit 30% (0,13 mL) vào dung dịch dimetylsulfoxit (6 mL) chứa hợp chất được điều chế theo Ví dụ 116 (0,106g) và hỗn hợp được khuấy ở 50 °C trong khoảng 16 giờ. Bổ sung dung dịch nước chứa lithi clorua 10% (3 mL) vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng khoảng 15 phút tiếp theo bằng cách chiết vào trong etyl axetat. Rửa liên tục các lớp hữu cơ được kết hợp bằng dung dịch nước bão hòa chứa natri hydro cacbonat và nước muối, làm khô và cô để thu được hợp chất thô theo sáng chế có tính chất vật lý sau (0,156g).
LC/ MS t_R 1,83 phút; MS (ES^+) M/z 564 (M+H) [a].

Ví dụ 118: 4-(2-{7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-flobenzamit

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 40 → Ví dụ 41 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 117 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau.
LC/ MS t_R 3,30 phút; MS (ES^+) M/z 517 (M+H) [b]
^{1}H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,37 (s, 1 H), 7,85 (t, 1 H), 7,78 - 7,73 (M, 2 H), 7,70 (d, 1 H), 7,66 - 7,52 (M, 3 H), 6,15 (s, 1 H), 6,11 (s, 1 H), 5,80 (dd, 1 H), 3,56 - 3,42 (M, 1 H), 3,14 (ddd, 1 H), 2,73 - 2,61 (M, 1 H), 2,58 - 2,44 (M, 1 H).

Ví dụ 119: 4-(2-bromoaxetyl)benzamit

Xử lý 4-Axetylbenzamit (J. Org. Chem., 65(26), 9103 (2000)) (0,25g) như

được mô tả theo Ví dụ 91 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (0,37g).

LC/ MS t_R 1,33 phút; MS (ES^+) M/z 242 và 244 (M+H) [a].

Ví dụ 120: 4-[2-({4-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2-oxo-1(2H)-pyridinyl} metyl)-1H-imidazol-5-yl]benzamit

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 51 → Ví dụ 52 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 25 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau. (Lưu ý: theo bước tương ứng với Ví dụ 51 theo quy trình, sử dụng hợp chất được điều chế theo Ví dụ 119).

LC/ MS t_R 2,88 phút; MS (ES^+) M/z 473 (M+H) [b]

^{1}H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,37 (s, 1 H), 7,90 (d, 2 H), 7,80 (d, 2 H), 7,77 - 7,72 (M, 2 H), 7,70 (d, 1 H), 7,68 (d, 1 H), 7,55 (s, 1 H), 6,41 (d, 1 H), 6,04 (dd, 1 H), 5,22 (s, 2 H).

Ví dụ 121: 4-[4-clo-2-({4-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2-oxo-1(2H)-pyridinyl} metyl)-1H-imidazol-5-yl]benzamit

Xử lý hợp chất được điều chế theo Ví dụ 120 (50 mg) như được mô tả theo Ví dụ 44 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (16 mg).

LC/ MS t_R 3,52 phút; MS (ES^+) M/z 507 (M+H) [b]

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 13,13 (br. s, 1 H), 9,72 (s, 1 H), 7,99 (br. s, 1 H), 7,93 (d, 2 H), 7,85 - 7,76 (M, 5 H), 7,69 (d, 1 H), 7,38 (br. s, 1 H), 6,26 (app. s, 1 H), 5,88 (dd, 1 H), 5,05 (s, 2 H).

Ví dụ 122: 4-(2-{7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-4-yl)-N- metylbenzamit

Xử lý hợp chất được điều chế theo Ví dụ 113 (88 mg) như được mô tả theo Ví dụ 114 bằng cách sử dụng metylamin hydroclorua thay cho amoni clorua để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (46,8 mg).

LC/ MS t_R 2,97 phút; MS (ES^+) M/z 513 (M+H) [b]

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,23 (s, 1 H), 9,69 (s, 1 H), 8,36 (q, 1 H),

7,91 - 7,68 (M, 7 H), 7,63 (s, 1 H), 5,98 (s, 1 H), 5,97 (s, 1 H), 5,64 (dd, 1 H), 3,44 - 3,33 (M, 1 H), 3,02 (dd, 1 H), 2,78 (d, 3 H), 2,57 - 2,48 (obs. M, 1 H), 2,38 - 2,31 (M, 1 H).

Ví dụ 123: 4-(5-clo-2-{7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-4-yl)-N- metylbenzamit

Xử lý hợp chất được điều chế theo Ví dụ 122 (90 mg) như được mô tả theo Ví dụ 44 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (11,1 mg).
LC/ MS t_R 3,72 phút; MS (ES^+) M/z 547 (M+H) [b]
^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 13,10 (s, 1 H), 9,71 (s, 1 H), 8,48 (q, 1 H), 7,93 (d, 2 H), 7,87 - 7,72 (M, 5 H), 6,00 (s, 1 H), 5,95 (s, 1 H), 5,59 (dd, 1 H), 3,36 - 3,22 (obs. M, 1 H), 2,80 (d, 3 H), 2,59 - 2,50 (obs. M, 1 H), 2,39 - 2,12 (M, 2 H).

Ví dụ 124: 4-(2-{7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-4-yl)-N-etylbenzamit

Xử lý hợp chất được điều chế theo Ví dụ 113 (88 mg) như được mô tả theo Ví dụ 114 bằng cách sử dụng etylamin hydroclorua thay cho amoni clorua tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (48,6 mg).
LC/ MS t_R 3,11 phút; MS (ES^+) M/z 527 (M+H) [b]
^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,23 (s, 1 H), 9,70 (s, 1 H), 8,40 (t, 1 H), 7,90 - 7,69 (M, 7 H), 7,64 (s, 1 H), 5,98 (s, 1 H), 5,97 (s, 1 H), 5,64 (dd, 1 H), 3,45 - 3,33 (M, 1 H), 3,32 - 3,23 (M, 2 H), 3,01 (dd, 1 H), 2,56 - 2,48 (obs. M, 1 H), 2,38 - 2,30 (M, 1 H), 1,13 (t, 3 H).

Ví dụ 125: 4-(4-clo-2-{7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-N-etylbenzamit

Xử lý hợp chất được điều chế theo Ví dụ 124 (93 mg) như được mô tả theo Ví dụ 44 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (24,9 mg).
LC/ MS t_R 3,96 phút; MS (ES^+) M/z 561 (M+H) [b]
^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 13,11 (s, 1 H), 9,71 (s, 1 H), 8,51 (t, 1 H), 7,94

(d, 2 H), 7,87 - 7,68 (M, 5 H), 6,00 (s, 1 H), 5,95 (s, 1 H), 5,59 (dd, 1 H), 3,40 - 3,23 (obs. M, 3 H), 3,00 (dd, 1 H), 2,58 - 2,46 (obs. M, 1 H), 2,20 (t, 1 H), 1,14 (t, 3 H).

Ví dụ 126: 7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-3-[5-(4-nitrophenyl)-1H-imidazol-2-yl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon

Trình tự các ví dụ được thực hiện tương tự như Ví dụ 38 → Ví dụ 39 → Ví dụ 40 → Ví dụ 41 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 19 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau. (Lưu ý: theo bước tương ứng với Ví dụ 38 theo quy trình, sử dụng 2-bromo-1-(4-nitrophenyl)-etanon).

LC/ MS t_R 4,03 phút; MS (ES^+) M/z 501 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,49 (br. s, 1 H), 9,70 (s, 1 H), 8,21 (d, 2 H), 7,95 (d, 2 H), 7,89 - 7,77 (M, 4 H), 5,99 (s, 1 H), 5,97 (s, 1 H), 5,65 (dd, 1 H), 3,44 - 3,25 (obs. M, 1 H), 3,02 (dd, 1 H), 2,58 - 2,42 (obs. M, 1 H), 2,36 - 2,25 (M, 1 H).

Ví dụ 127: 3-[5-(4-aminophenyl)-1H-imidazol-2-yl]-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon

Xử lý hợp chất được điều chế theo Ví dụ 126 (1,10g) như được mô tả theo Ví dụ 74 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (0,86g).

LC/ MS t_R 2,74 phút; MS (ES^+) M/z 471 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,37 (s, 1 H), 7,78 - 7,73 (M, 2 H), 7,70 (d, 1 H), 7,39 (app. br. s, 2 H), 7,06 (br. s, 1 H), 6,75 (d, 2 H), 6,14 (s, 1 H), 6,10 (s, 1 H), 5,79 (dd, 1 H), 3,52 - 3,39 (M, 1 H), 3,11 (ddd, 1 H), 2,69 - 2,58 (M, 1 H), 2,47 (app. br. s, 1 H).

Ví dụ 128: etyl [4-(2-{7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat

Bổ sung liên tục pyridin (45 µL) và etyl clorofomat (26 µL) vào dung dịch diclometan (5 mL) được làm nguội xuống (0 °C) chứa hợp chất được điều chế theo Ví dụ 127 (130 mg), và hỗn hợp được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong

phòng. Cô hỗn hợp phản ứng và hòa tan trong metanol (5 mL), bổ sung dung dịch nước amoni đậm đặc và hỗn hợp được khuấy khoảng 3 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Cô hỗn hợp phản ứng, cặn được tạo huyền phù trong nước (3 mL) và được chiết vào trong etyl axetat. Rửa các lớp hữu cơ được kết hợp bằng nước muối, làm khô và cô. Tinh chế cặn bằng sắc ký cột (25% đến 100% etyl axetat trong heptan, tiếp theo bằng 1% đến 3% metanol trong etyl axetat) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (76 mg).

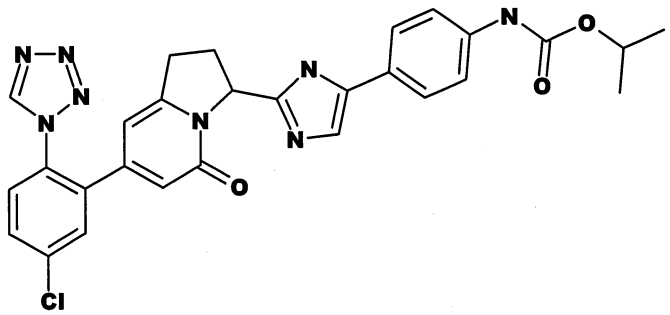
LC/ MS t_R 3,21 phút; MS (ES^+) M/z 543 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,37 (s, 1 H), 7,78 - 7,72 (M, 2 H), 7,70 (d, 1 H), 7,65 - 7,40 (M, 4 H), 7,36 - 7,10 (M, 1 H), 6,15 (s, 1 H), 6,10 (s, 1 H), 5,80 (dd, 1 H), 4,20 (q, 2 H), 3,52 - 3,41 (M, 1 H), 3,12 (ddd, 1 H), 2,65 (qd, 1 H), 2,50 (app. br. s, 1 H), 1,33 (t, 3 H).

Từ Ví dụ 129(1) đến Ví dụ 129(6)

Tổng hợp hợp chất nêu ở tiêu đề này có dữ liệu vật lý dưới đây từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 127 và clorua axit, clorofomat, sulfonyl clorua hoặc axetic anhydrit tương ứng bằng cách sử dụng phương pháp như được mô tả theo Ví dụ 128.

Ví dụ 129(1): isopropyl [4-(2-{7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat



LC/ MS t_R 3,36 phút; MS (ES^+) M/z 557 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,37 (s, 1 H), 7,78 - 7,73 (M, 2 H), 7,70 (d, 1 H), 7,65 - 7,38 (M, 4 H), 7,30 - 7,10 (M, 1 H), 6,15 (s, 1 H), 6,10 (s, 1 H), 5,80

(dd, 1 H), 5,02 - 4,94 (M, 1 H), 3,51 - 3,41 (M, 1 H), 3,12 (ddd, 1 H), 2,71 - 2,61 (M, 1 H), 2,52 (br. s, 1 H), 1,32 (d, 6 H).

Ví dụ 129(2): 2- metoxyetyl [4-(2-{7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat
LC/ MS t_R 3,11 phút; MS (ES^+) M/z 573 (M+H), 545 ($M-N_2+H$) [b]
^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,38 (s, 1 H), 7,79 - 7,72 (M, 2 H), 7,72 - 7,67 (M, 1 H), 7,59 (app. br. s, 2 H), 7,46 (app. br. s, 2 H), 7,37 - 7,07 (M, 1 H), 6,14 (s, 1 H), 6,10 (s, 1 H), 5,80 (d, 1 H), 4,36 - 4,19 (M, 2 H), 3,72 - 3,61 (M, 2 H), 3,52 - 3,43 (M, 1 H), 3,41 (s, 3 H), 3,17 - 3,05 (M, 1 H), 2,71 - 2,59 (M, 1 H), 2,49 (app. br. s, 1 H).

Ví dụ 129(3): N-[4-(2-{7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]axetamit
LC/ MS t_R 2,89 phút; MS (ES^+) M/z 513 (M+H) [b]
^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,37 (s, 1 H), 7,77 - 7,73 (M, 2 H), 7,70 (d, 1 H), 7,64 - 7,55 (M, 4 H), 7,27 (br. s, 1 H), 6,15 (s, 1 H), 6,11 (s, 1 H), 5,80 (dd, 1 H), 3,52 - 3,43 (M, 1 H), 3,12 (ddd, 1 H), 2,71 - 2,59 (M, 1 H), 2,53 - 2,44 (M, 1 H), 2,14 (s, 3 H).

Ví dụ 129(4): N-[4-(2-{7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]-2- metoxyaxetamit
LC/ MS t_R 3,01 phút; MS (ES^+) M/z 543 (M+H) [b]
^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,04 (s, 1 H), 9,72 (s, 1 H), 9,68 (s, 1 H), 7,84 - 7,77 (M, 3 H), 7,68 (d, 2 H), 7,58 (d, 2 H), 7,43 (s, 1 H), 5,99 (s, 1 H), 5,96 (s, 1 H), 5,62 (dd, 1 H), 3,99 (s, 2 H), 3,38 (s, 3 H), 3,38 - 3,30 (obs. M, 1 H), 3,00 (dd, 1 H), 2,55 - 2,44 (obs. M, 1 H), 2,29 - 2,39 (M, 1 H).

Ví dụ 129(5): N-[4-(2-{7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]-3- metoxypropanamit
LC/ MS t_R 3,03 phút; MS (ES^+) M/z 579 (M+Na), 557 (M+H), 529 ($M-N_2+H$) [b]

^{1}H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,36 (s, 1 H), 7,78 - 7,72 (M, 2 H), 7,71 - 7,66 (M, 1 H), 7,59 (app. br. s, 4 H), 7,27 (br. s, 1 H), 6,14 (s, 1 H), 6,09 (s, 1 H), 5,79 (dd, 1 H), 3,74 (t, 2 H), 3,53 - 3,40 (M, 1 H), 3,37 (s, 3 H), 3,11 (ddd, 1 H), 2,69 - 2,59 (M, 3 H), 2,49 (app. br. s, 1 H).

Ví dụ 129(6): N-[4-(2-{7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl] metansulfonamit

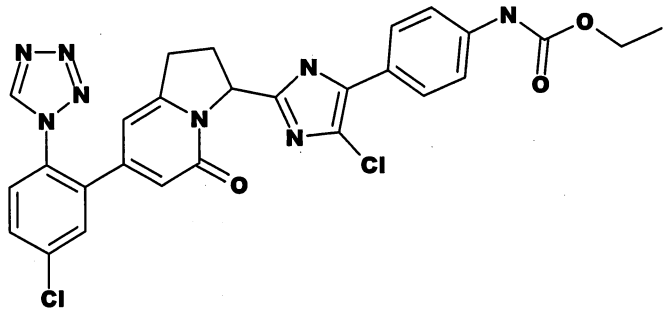
LC/ MS t_R 2,98 phút; MS (ES^+) M/z 549 (M+H) [b]

^{1}H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,25 (s, 1 H), 7,66 - 7,61 (M, 2 H), 7,60 - 7,44 (M, 3 H), 7,22 (br. s, 1 H), 7,15 (d, 2 H), 6,03 (s, 1 H), 5,99 (s, 1 H), 5,68 (dd, 1 H), 3,40 - 3,29 (M, 1 H), 3,01 (ddd, 1 H), 2,86 (s, 3 H), 2,59 - 2,49 (M, 1 H), 2,38 (app. br. s, 1 H).

Từ Ví dụ 130(1) đến Ví dụ 130(4)

Tổng hợp hợp chất nêu ở tiêu đề này có dữ liệu vật lý dưới đây từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 128, 129(1), 129(3) hoặc 129(6) bằng cách sử dụng phương pháp như được mô tả theo Ví dụ 44.

Ví dụ 130(1): etyl [4-(4-clo-2-{7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat



LC/ MS t_R 4,28 phút; MS (ES^+) M/z 577 (M+H) [b]

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,86 (br. s, 1 H), 9,76 (s, 1 H), 9,71 (s, 1 H), 7,85 - 7,80 (M, 3 H), 7,60 (d, 2 H), 7,55 (d, 2 H), 5,99 (s, 1 H), 5,94 (s, 1 H), 5,57 (dd, 1 H), 4,15 (q, 2 H), 3,30 - 3,24 (obs. M, 1 H), 3,03 - 2,95 (M, 1 H), 2,58 -

2,54 (obs. M, 1 H), 2,23 - 2,17 (M, 1 H), 1,26 (t, 3 H).

Ví dụ 130(2): isopropyl [4-(4-clo-2-{7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat
LC/ MS t_R 4,46 phút; MS (ES^+) M/z 591 (M+H) [b]
^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,86 (br. s, 1 H), 9,71 (app. s, 2 H), 7,86 - 7,78 (M, 3 H), 7,64 - 7,52 (M, 4 H), 5,99 (s, 1 H), 5,94 (s, 1 H), 5,57 (dd, 1 H), 4,91 (nhóm 5, 1 H), 3,30 - 3,25 (M, 1 H), 2,99 (ddd, 1 H), 2,58 - 2,54 (obs. M, 1 H), 2,20 (t, 1 H), 1,27 (d, 6 H).

Ví dụ 130(3): N-[4-(4-clo-2-{7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]axetamit
LC/ MS t_R 3,85 phút; MS (ES^+) M/z 547 (M+H) [b]
^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,88 (br. s, 1 H), 10,06 (s, 1 H), 9,71 (s, 1 H), 7,89 - 7,75 (M, 3 H), 7,72 - 7,58 (M, 4 H), 5,99 (s, 1 H), 5,94 (s, 1 H), 5,57 (dd, 1 H), 3,30 - 3,24 (M, 1 H), 2,99 (dd, 1 H), 2,59 - 2,55 (obs. M, 1 H), 2,25 - 2,16 (M, 1 H), 2,06 (s, 3 H).

Ví dụ 130(4): N-[4-(4-clo-2-{7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl] metansulfonamit
LC/ MS t_R 3,93 phút; MS (ES^+) M/z 583 (M+H) [b]
^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,92 (br. s, 1 H), 9,91 (br. s, 1 H), 9,71 (s, 1 H), 7,88 - 7,77 (M, 3 H), 7,70 - 7,62 (M, 2 H), 7,29 (d, 2 H), 5,99 (s, 1 H), 5,94 (s, 1 H), 5,58 (dd, 1 H), 3,30 - 3,25 (M, 1 H), 3,04 (s, 3 H), 3,03 - 2,96 (M, 1 H), 2,57 - 2,54 (obs. M, 1 H), 2,21 (dd, 1 H).

Ví dụ 131: 1-[4-(2-{7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]-3-etylure

Bổ sung etyl isoxyanat (20 µL) vào dung dịch diclometan (7 mL) chứa hợp chất được điều chế theo Ví dụ 127 (130 mg) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng khoảng 3 giờ. Bổ sung tiếp etyl isoxyanat (20 µL) vào hỗn hợp

phản ứng, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng khoảng 72 giờ. Ngoài ra, cần xử lý tiếp bằng etyl isoxyanat (20 µL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng khoảng 4 giờ. Thu gom chất kết tủa bằng cách lọc và tinh chế sắc ký lỏng hiệu năng cao (5 đến 100% axetonitril trong nước) tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (28 mg).

LC/ MS t_R 2,95 phút; MS (ES^+) M/z 542 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,37 (s, 1 H), 7,77 - 7,73 (M, 2 H), 7,70 (d, 1 H), 7,55 (app. br. s, 2 H), 7,39 (d, 2 H), 7,21 (br. s, 1 H), 6,14 (s, 1 H), 6,10 (s, 1 H), 5,79 (dd, 1 H), 3,52 - 3,41 (M, 1 H), 3,25 (q, 2 H), 3,12 (ddd, 1 H), 2,72 - 2,59 (M, 1 H), 2,52 - 2,45 (M, 1 H), 1,17 (t, 3 H).

Ví dụ 132: 3-[4-(2-{7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]-1,1-dimetylure

Bổ sung liên tục pyridin (45 µL) vào dung dịch diclometan (7 mL) được làm nguội xuống (0 °C) chứa hợp chất được điều chế theo Ví dụ 127 (130 mg) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng khoảng 3 giờ. Ngoài ra, bổ sung dimetylcarbamic clorua (21 µL) vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng khoảng 72 giờ. Ngoài ra, cần xử lý tiếp bằng dimetylcarbamic clorua (21 µL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng khoảng 4 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng và được tinh chế sắc ký lỏng hiệu năng cao (5 đến 100% axetonitril trong nước) tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (32 mg).

LC/ MS t_R 2,93 phút; MS (ES^+) M/z 542 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,35 (s, 1 H), 7,75 - 7,70 (M, 2 H), 7,69 - 7,65 (M, 1 H), 7,54 (d, 2 H), 7,38 (d, 2 H), 7,20 (br. s, 1 H), 6,13 (s, 1 H), 6,08 (s, 1 H), 5,78 (d, 1 H), 3,49 - 3,39 (M, 1 H), 3,14 - 3,05 (M, 1 H), 3,02 (s, 6 H), 2,68 - 2,57 (M, 1 H), 2,51 - 2,42 (M, 1 H).

Ví dụ 133: N-[4-(2-{7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]-2-(di metylamino)axetamit

Bổ sung 1-[3-(dimetylaminopropyl)]-3-etylcarbodiimit hydroclorua (49

mg) vào dung dịch N,N-dimetylformamit (6 mL) và dung dịch pyridin (2 mL) chứa hợp chất được điều chế theo Ví dụ 127 (100 mg) và N,N-dimetylglyxin (26 mg) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng khoảng 16 giờ. Cô phản ứng và cặn được tạo huyền phù trong nước (15 mL), tiếp theo bằng cách chiết vào trong hỗn hợp ở tỷ lệ 3: 1 của etyl axetat và propan-2-ol. Rửa các lớp hữu cơ được kết hợp bằng nước muối, làm khô và cô. Tinh chế cặn sắc ký lỏng hiệu năng cao (5 đến 100% axetonitril trong amoni hydro cacbonat trong nước 2 mM) tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (21 mg).

LC/ MS t_R 2,52 phút; MS (ES^+) M/z 279 [(M+2H)/2] [b]

^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,37 (s, 1 H), 7,77 - 7,72 (M, 2 H), 7,71 - 7,67 (M, 1 H), 7,63 (app. br. s, 4 H), 7,29 (br. s, 1 H), 6,14 (s, 1 H), 6,10 (s, 1 H), 5,80 (dd, 1 H), 3,53 - 3,38 (M, 1 H), 3,16 (s, 2 H), 3,14 - 3,08 (M, 1 H), 2,70 - 2,59 (M, 1 H), 2,55 - 2,43 (M, 1 H), 2,39 (s, 6 H).

Ví dụ 134: 3-{[4-(2-{7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]amino}-3-oxopropanoic axit metyl este

Bổ sung liên tục pyridin (11 µL) và metyl-3-clo-3-oxopropanot (20 µL) vào dung dịch diclometan (1 mL) được làm nguội xuống (0°C) chứa hợp chất được điều chế theo Ví dụ 127 (54 mg) và hỗn hợp được khuấy trong khoảng 3 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung nước (5 mL) vào hỗn hợp phản ứng, tiếp theo bằng cách chiết vào trong diclometan. Rửa liên tục các lớp hữu cơ được kết hợp bằng axit clohydric 1M, dung dịch nước bão hòa chứa natri hydro cacbonat và nước muối, làm khô và cô. Sau đó, tán nhỏ cặn thu được với hỗn hợp ở tỷ lệ 1: 4 chứa etyl axetat nằm trong khoảng từ trong heptan, kết tủa thu được được phân lập bằng cách lọc tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (56 mg).

LC/ MS t_R 1,21 phút; MS (ES^+) M/z 571 (M+H) [a].

Ví dụ 135: axit 3-{[4-(2-{7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]amino}-3-oxopropanoic

Bổ sung dung dịch chứa natri cacbonat (10,4 mg) trong nước (0,5 mL) vào dung dịch metanol (0,5 mL) chứa hợp chất được điều chế theo Ví dụ 134 (56 mg) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng khoảng 16 giờ. Sau đó bổ sung tiếp natri cacbonat (10,4 mg) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng khoảng 2 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng và cặn được tạo huyền phù trong axit clohydric 1M (0,4 mL) tiếp theo bằng cách chiết vào trong etyl axetat. Rửa các lớp hữu cơ được kết hợp bằng nước muối, làm khô và cô. Sau đó tán nhỏ cặn thu được với hỗn hợp ở tỷ lệ 1: 4 chứa etyl axetat nằm trong khoảng từ trong heptan, kết tủa thu được được phân lập bằng cách lọc tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (53 mg).

LC/ MS t_R 2,84 phút; MS (ES^+) M/z 557 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,59 (s, 1 H), 12,05 (s, 1 H), 9,69 (s, 1 H), 7,80 (app. s, 3 H), 7,59 (d, 2 H), 7,50 (d, 2 H), 7,40 (s, 1 H), 5,99 (s, 1 H), 5,94 (s, 1 H), 5,62 (d, 1 H), 3,44 - 3,30 (obs. M, 1 H), 3,05 - 2,92 (M, 1 H), 2,83 (s, 2 H), 2,49 - 2,42 (obs. M, 1 H), 2,38 - 2,32 (M, 1 H).

Ví dụ 136: 6-(2-{7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-4-hydroxy-2(1H)-quinolinon

Hợp chất được điều chế theo Ví dụ 135 (31 mg), được tạo huyền phù trong chất phản ứng (0,21 mL) của Eaton và hỗn hợp được khuấy ở 100 °C trong khoảng 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để nguội xuống (0 °C), bổ sung cẩn thận dung dịch nước bão hòa chứa natri hydro cacbonat (5 mL) tiếp theo bằng cách chiết vào trong etyl axetat. Rửa các lớp hữu cơ được kết hợp bằng nước muối, làm khô và cô và tinh chế cặn sắc ký lỏng hiệu năng cao (5 đến 100% axetonitril trong nước). Tinh chế cặn còn bằng cách tán nhỏ với sự đun sôi dung dịch chứa diclometan và metanol ở tỷ lệ 9 : 1. Kết tủa thu được được phân lập bằng cách lọc tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (2,8 mg).

LC/ MS t_R 2,88 phút; MS (ES^+) M/z 539 (M+H) [b]

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,30 (br. s, 1 H), 11,14 (br. s, 1 H), 9,70 (s, 1 H), 8,08 (s, 1 H), 7,87 - 7,76 (M, 4 H), 7,51 (br. s, 1 H), 7,24 (br. s, 1 H), 6,53 (br. s, 1 H), 5,99 (s, 1 H), 5,96 (s, 1 H), 5,74 (br. s, 1 H), 5,64 (d, 1 H), 3,36 - 3,27 (obs. M, 1 H), 3,02 (dd, 1 H), 2,54 - 2,45 (obs, M, 1 H), 2,40 - 2,32 (M, 1 H).

Ví dụ 137: 4-(2-{7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-flobenzonitril

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 40 → Ví dụ 41 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 116 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau.

LC/ MS t_R 4,12 phút; MS (ES^+) M/z 499 (M+H) [b]

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,43 (s, 1 H), 7,60 - 7,38 (M, 6 H), 7,29 (s, 1 H), 6,21 (s, 1 H), 5,72 (d, 1 H), 5,65 (s, 1 H), 3,41 - 3,24 (M, 2 H), 3,02 - 2,91 (M, 1 H), 2,49 - 2,31 (M, 1 H).

Ví dụ 138: 3-[5-(3-amino-1H-indazol-6-yl)-1H-imidazol-2-yl]-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon

Bổ sung hydrazin hydrat (105 µL) vào dung dịch metanol (1 mL) chứa hợp chất được điều chế theo Ví dụ 137 (125 mg) và hỗn hợp được khuấy ở 80 °C trong khoảng 20 giờ. Bổ sung tiếp hydrazin hydrat (105 µL) vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được khuấy ở 80 °C trong khoảng 24 giờ. Bổ sung nước (5 mL) vào hỗn hợp phản ứng, tiếp theo bằng cách chiết vào trong etyl axetat. Rửa các lớp hữu cơ được kết hợp bằng nước muối, làm khô và cô. Tinh chế cặn sắc ký lỏng hiệu năng cao (5 đến 100% axetonitril trong amoni hydro cacbonat trong nước 2 mM) tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (6,5 mg).

LC/ MS t_R 2,29 phút; MS (ES^+) M/z 511 (M+H) [b]

^{1}H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,39 (s, 1 H), 7,79 - 7,56 (M, 5 H), 7,38 (br. s, 1 H), 7,32 (d, 1 H), 6,16 (s, 1 H), 6,12 (s, 1 H), 5,81 (dd, 1 H), 3,55 - 3,42 (M, 1 H), 3,14 (ddd, 1 H), 2,74 - 2,59 (M, 1 H), 2,52 - 2,49 (M, 1 H).

Ví dụ 139: 7-axetyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-3-on

Bổ sung tributyl(1-etoxyetenyl)stannan (0,81 mL) vào dung dịch N,N-dimetylformamit (5 mL) chứa 7-bromo-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on (0,50g). Hỗn hợp được loại bỏ khí bằng nitơ trong khoảng 5 phút và bổ sung tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (51 mg). Hỗn hợp được khuấy ở 120 °C trong ống cao áp trong khoảng 3 giờ. Bổ sung axit clohydric 1M vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được khuấy trong khoảng 2 giờ sau đó được chiết vào trong etyl axetat. Rửa các lớp hữu cơ được kết hợp bằng nước muối, làm khô và cô. Tán nhỏ cặn với xyclohexan nóng và chất kết tủa được phân lập bằng cách lọc tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (0,35g).
LC/ MS t_R 1,30 phút; MS (ES^+) M/z 192 (M+H) [a].

Ví dụ 140: 7-(2-{7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 91 → Ví dụ 84 → Ví dụ 39 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 139 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau. (Lưu ý: theo bước tương ứng với Ví dụ 84 theo quy trình, sử dụng hợp chất được điều chế theo Ví dụ 17).
LC/ MS t_R 2,90 phút; MS (ES^+) M/z 527 (M+H) [b]
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,07 (s, 1 H), 10,66 (s, 1 H), 9,68 (s, 1 H), 7,85 - 7,75 (M, 3 H), 7,44 (br. s, 1 H), 7,29 (d, 1 H), 7,25 (s, 1 H), 6,85 (d, 1 H), 5,97 (s, 1 H), 5,94 (s, 1 H), 5,60 (dd, 1 H), 4,55 (s, 2 H), 3,45 - 3,34 (obs. M, 1 H), 2,99 (dd, 1 H), 2,53 - 2,43 (obs. M, 1 H), 2,37 - 2,29 (M, 1 H).

Ví dụ 141: 7-bromo-4- metyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-3-on

Bổ sung liên tục kali cacbonat (1,21g) vào dung dịch N,N-dimetylformamit (15 mL) chứa 7-bromo-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on (1,0g) và iodometan (1,0 mL) và hỗn hợp được khuấy dưới dòng khí nitơ trong khoảng 3 giờ. Bổ sung nước (25 mL) vào hỗn hợp phản ứng, tiếp theo bằng cách chiết vào trong etyl axetat. Rửa các lớp hữu cơ được kết hợp bằng nước muối, làm khô và

cô để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (1,1g).
LC/ MS t_R 1,93 phút; MS (ES^+) M/z 242 và 244 (M+H) [a].

Ví dụ 142: 7-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-4- metyl-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 139 → Ví dụ 91 → Ví dụ 84 → Ví dụ 52 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 141 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau. (Lưu ý: theo bước tương ứng với Ví dụ 84 theo quy trình, sử dụng hợp chất được điều chế theo Ví dụ 9).
LC/ MS t_R 3,15 phút; MS (ES^+) M/z 541 (M+H) [b]
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,12 (br. s, 1 H), 9,69 (s, 1 H), 7,83 - 7,77 (M, 3 H), 7,50 (br. s, 1 H), 7,40 (d, 1 H), 7,31 (d, 1 H), 7,11 (br. s, 1 H), 5,97 (s, 1 H), 5,93 (s, 1 H), 5,60 (dd, 1 H), 4,64 (s, 2 H), 3,27 (s, 3 H), 3,48 - 3,36 (obs. M, 1 H), 2,99 (dd, 1 H), 2,58 - 2,46 (obs. M, 1 H), 2,38 - 2,25 (M, 1 H).

Ví dụ 143: 7-(4-clo-2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-4- metyl-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on

Hợp chất được điều chế theo Ví dụ 142 (100 mg) được xử lý như được mô tả theo Ví dụ 44 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (28 mg).
LC/ MS t_R 4,09 phút; MS (ES^+) M/z 575 (M+H) [b]
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,99 (s, 1 H), 9,71 (s, 1 H), 7,88 - 7,73 (M, 3 H), 7,43 (dd, 1 H), 7,34 (d, 1 H), 7,27 (d, 1 H), 5,99 (s, 1 H), 5,93 (s, 1 H), 5,56 (dd, 1 H), 4,70 (s, 2 H), 3,35 - 3,21 (M, 1 H), 3,30 (s, 3 H), 2,99 (dd, 1 H), 2,58 - 2,48 (M, 1 H), 2,20 (t, 1 H).

Ví dụ 144: 6-(2-{7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazin-2-on

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 139 → Ví dụ 91 → Ví dụ 51 → Ví dụ

39 được tiến hành từ 6-bromo-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazin-2-on tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau. (Lưu ý: theo bước tương ứng với Ví dụ 51 theo quy trình, sử dụng hợp chất được điều chế theo Ví dụ 17).
LC/ MS t_R 2,91 phút; MS (ES^+) M/z 527 (M+H) [b]
^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,09 (s, 1 H), 10,12 (s, 1 H), 9,70 (s, 1 H), 7,82 - 7,77 (M, 3 H), 7,57 (d, 1 H), 7,54 (s, 1 H), 7,41 (d, 1 H), 6,84 (d, 1 H), 5,95 (app. s, 2 H), 5,61 (d, 1 H), 5,31 (s, 2 H), 3,38 - 3,26 (obs. M, 1 H), 3,00 (dd, 1 H), 2,54 - 2,46 (obs. M, 1 H), 2,20 (t, 1 H).

Ví dụ 145: 6-(4-clo-2-{7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-1,4-dihydro-2H-3,1-benzoxazin-2-on

□Xử lý hợp chất được điều chế theo Ví dụ 144 (40 mg) như được mô tả theo Ví theo Ví dụ 44 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (10,6 mg).
LC/ MS t_R 3,79 phút; MS (ES^+) M/z 561 (M+H) [b]
^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,75 (s, 1 H), 10,30 (s, 1 H), 9,71 (s, 1 H), 7,90 - 7,74 (M, 3 H), 7,57 (d, 1 H), 7,52 (app. s, 1 H), 6,97 (d, 1 H), 6,00 (s, 1 H), 5,94 (s, 1 H), 5,54 (dd, 1 H), 5,35 (s, 2 H), 3,38 - 3,28 (obs. M, 1 H), 2,99 (dd, 1 H), 2,59 - 2,48 (obs. M, 1 H), 2,21 (t, 1 H).

Ví dụ 146: 6-(2-{7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-1,3-benzoxazol-2(3H)-on

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 84 → Ví dụ 52 → Ví dụ 40 → Ví dụ 41 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 19 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau. (Lưu ý: theo bước tương ứng với Ví dụ 84 theo quy trình, sử dụng 6-(2-bromoaxetyl)benzoxazol-2(3H)-on (J. Med. Chem., 34(6), 1860 (1991)).
LC/ MS t_R 2,96 phút; MS (ES^+) M/z 513 (M+H) [b]
^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,10 (s, 1 H), 11,58 (br. s, 1 H), 9,68 (s, 1 H), 7,87 - 7,74 (M, 3 H), 7,57 (s, 1 H), 7,52 (d, 1 H), 7,48 (s, 1 H), 7,02 (d, 1 H), 5,98 (s, 1 H), 5,96 (s, 1 H), 5,62 (dd, 1 H), 3,45 - 3,36 (obs. M, 1 H), 3,11 - 2,88 (M, 1

H), 2,50 (obs. M, 1 H), 2,40 - 2,09 (M, 1 H).

Ví dụ 147: 6-(4-clo-2-{7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-1,3-benzoxazol-2(3H)-on

Xử lý hợp chất được điều chế theo Ví dụ 146 (105 mg) như được mô tả theo Ví dụ 44 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (4 mg).
LC/ MS t_R 3,85 phút; MS (ES^+) M/z 547 (M+H) [b]
^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,36 (s, 1 H), 7,74 (s, 1 H), 7,73 (dd, 1 H), 7,68 (d, 1 H), 7,55 (d, 1 H), 7,52 (dd, 1 H), 7,16 (d, 1 H), 6,13 (s, 1 H), 6,10 (s, 1 H), 5,71 (dd, 1 H), 3,49 - 3,40 (M, 1 H), 3,11 (ddd, 1 H), 2,65 (ddd, 1 H), 2,40 (ddt, 1 H).

Ví dụ 148: 6-(2-{7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-1-isoindolinon

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 84 → Ví dụ 52 → Ví dụ 40 → Ví dụ 41 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 19 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau. (Lưu ý: theo bước tương ứng với Ví dụ 84 theo quy trình, sử dụng 6-(bromoaxetyl)isoindolin-1-on (Bioorg. Med. Chem., 16(6), 3091 (2008)).
LC/ MS t_R 2,98 phút; MS (ES^+) M/z 511 (M+H) [b]
^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,36 (s, 1 H), 7,93 (br. s, 1 H), 7,83 (br. s, 1 H), 7,75 (br. s, 1 H), 7,75 - 7,70 (M, 2 H), 7,68 (d, 1 H), 7,54 (br. s, 1 H), 6,14 (s, 1 H), 6,10 (s, 1 H), 5,80 (d, 1 H), 4,49 (s, 2 H), 3,56 - 3,39 (M, 1 H), 3,36 - 3,26 (obs. M, 1 H), 3,12 (ddd, 1 H), 2,71 - 2,58 (M, 1 H).

Ví dụ 149: 6-(2-bromoaxetyl)-3- metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-2-on

Bổ sung bromoaxetyl bromua (1,1 mL) vào huyền phù được làm nguội xuống (0 °C) chứa nhôm triclorua (2,06g) trong 1,2-dicloetan (5 mL) và hỗn hợp được khuấy ở 0 °C trong khoảng 30 phút. Bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, dung dịch chứa 3-metyl-3,4-dihydroquinazolin-2(1H)-on (1,0g) trong 1,2-dicloetan (5 mL) và hỗn hợp được khuấy ở 50 °C trong khoảng 3 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng

và cặn được tạo huyền phù trong nước lạnh (20 mL). Kết tủa thu được được phân lập bằng cách lọc tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (1,51g). LC/ MS t_R 1,53 phút; MS (ES^+) M/z 283 và 285 (M+H) [a]

Ví dụ 150: 6-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-3- metyl-3,4-dihydro-2(1H)-quinazolinon

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 51 → Ví dụ 52 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 9 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau. (Lưu ý: theo bước tương ứng với Ví dụ 51 theo quy trình, sử dụng hợp chất được điều chế theo Ví dụ 149).

LC/ MS t_R 2,94 phút; MS (ES^+) M/z 540 (M+H) [b]

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 11,16 (s, 1 H), 8,25 (s, 1 H), 8,23 (s, 1 H), 8,03 (d, 1 H), 7,98 – 7,89 (M, 2 H), 7,47 (d, 1 H), 7,33 (dd, 1 H), 7,14 (d, 1 H), 6,47 (s, 1 H), 6,40 (br. s, 1 H), 6,22 (s, 1 H), 5,95 (d, 1 H), 3,65 – 3,46 (M, 2 H), 3,24 (dd, 1 H), 2,65 – 2,50 (M, 1 H), 2,05 (s, 2 H), 1,57 (s, 3 H).

Ví dụ 151: 6-[2-({4-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2-oxo-1(2H)-pyridinyl} metyl)-1H-imidazol-5-yl]-3- metyl-3,4-dihydro-2(1H)-quinazolinon

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 38 → Ví dụ 39 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 25 để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau. (Lưu ý: theo bước tương ứng với Ví dụ 38 theo quy trình, sử dụng hợp chất được điều chế theo Ví dụ 149).

LC/ MS t_R 2,90 phút; MS (ES^+) M/z 514 (M+H) [b]

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,08 (br. s, 1 H), 9,70 (s, 1 H), 9,17 (br. s, 1 H), 7,88 - 7,76 (M, 3 H), 7,69 (d, 1 H), 7,53 - 7,44 (M, 2 H), 7,39 (s, 1 H), 6,72 (d, 1 H), 6,29 (s, 1 H), 5,87 (dd, 1 H), 5,07 (s, 2 H), 4,43 (s, 2 H), 2,87 (s, 3 H).

Ví dụ 152: 6-[4-clo-2-({4-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2-oxo-1(2H)-pyridinyl} metyl)-1H-imidazol-5-yl]-3- metyl-3,4-dihydro-2(1H)-quinazolinon

Xử lý hợp chất được điều chế theo Ví dụ 151 (70 mg) như được mô tả theo Ví dụ 44 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (6,0 mg).
LC/ MS t_R 3,68 phút; MS (ES^+) M/z 548 (M+H) [b]
^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,82 (br. s, 1 H), 9,71 (s, 1 H), 9,36 (s, 1 H), 7,88 - 7,77 (M, 3 H), 7,69 (d, 1 H), 7,45 (d, 1 H), 7,41 (s, 1 H), 6,84 (d, 1 H), 6,28 (d, 1 H), 5,89 (dd, 1 H), 5,06 (s, 2 H), 4,46 (s, 2 H), 2,88 (s, 3 H).

Ví dụ 153: 2-bromo-1-(2-cloquinoxalin-6-yl)etan-1-on

Bổ sung liên tục pyridin (8 µL) vào huyền phù axetonitril (10 mL) chứa axit 2-oxo-1,2-dihydroquinoxalin-6-carboxylic (Công bố đơn số WO2006/040568, trang 75, 82) (0,38 g), N,N-dimetylformamit (7,5 µL) và thionyl clorua (2,2 mL) và hỗn hợp được khuấy ở 90 °C trong khoảng 1 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng và cặn được hòa tan trong axetonitril (10 mL). Bổ sung dung dịch 2M chứa (trimetylsilyl)diazo metan trong dietyl ete (2,5 mL) vào dung dịch axetonitril được làm nguội xuống (0 °C), và hỗn hợp được khuấy ở 0 °C trong khoảng 2 giờ. Bổ sung dung dịch chứa hydro bromua 33% theo trọng lượng trong axit axetic (0,86 mL) vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được khuấy ở 0 °C trong khoảng 30 phút nữa. Bổ sung dung dịch nước bão hòa chứa natri hydro cacbonat (50 mL) tiếp theo bằng cách chiết vào trong etyl axetat. Rửa các lớp hữu cơ được kết hợp bằng nước muối, làm khô và cô để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (0,35g).
LC/ MS t_R 1,96 phút; MS (ES^+) M/z 285 và 287 (M+H) [a].

Ví dụ 154: 6-(2-{7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2(1H)-quinoxalinon

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 51 → Ví dụ 52 → Ví dụ 40 → Ví dụ 41 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 19 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau. (Lưu ý: theo bước tương ứng với Ví dụ 51 theo quy trình, sử dụng hợp chất được điều chế theo Ví dụ 153).
LC/ MS t_R 2,95 phút; MS (ES^+) M/z 524 (M+H) [b]
^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,17 (br. s, 1 H), 9,69 (s, 1 H), 8,15 (s, 1 H),

8,06 (d, 1 H), 7,92 (dd, 1 H), 7,82 - 7,76 (M, 3 H), 7,61 (s, 1 H), 7,28 (d, 1 H), 5,98 (s, 1 H), 5,95 (s, 1 H), 5,63 (dd, 1 H), 3,45 - 3,37 (M, 2 H), 3,02 (dd, 1 H), 2,41 - 2,31 (M, 1 H).

Ví dụ 155: (3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-3-[5-(1- metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-imidazol-2-yl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 51→ Ví dụ 39 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 9 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau. (Lưu ý: theo bước tương ứng với Ví dụ 51 theo quy trình, sử dụng 2-bromo-1-(1- metyl-1H-benzimidazol-5-yl)etanon hydrobromua).

LC/ MS t_R 2,75 phút; MS (ES^+) M/z 510 $(M+H)^b$

^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,37 (s, 1 H), 8,13 (s, 1 H), 7,96 (s, 1 H), 7,76 - 7,74 (M, 2 H), 7,71 - 7,69 (M, 2 H), 7,58 - 7,56 (M, 1 H), 7,32 (s, 1 H), 6,15 (s, 1 H), 6,12 (s, 1 H), 5,84 - 5,82 (M, 1 H), 3,92 (s, 3 H), 3,53 - 3,46 (M, 1 H), 3,16 - 3,11 (M, 1 H), 2,69 - 2,63 (M, 1 H), 2,55 - 2,50 (M, 1 H).

Ví dụ 156: 3-[4-clo-5-(1- metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-imidazol-2-yl]-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 84 → Ví dụ 39 → Ví dụ 47 → Ví dụ 40 → Ví dụ 41 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 19 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau. (Lưu ý: theo bước tương ứng với Ví dụ 84 theo quy trình, sử dụng 2-bromo-1-(1- metyl-1H-benzimidazol-5-yl)etanon hydrobromua).

LC/ MS t_R 3,16 phút; MS (ES^+) M/z 544 $(M+H)^b$

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,90 (br. s, 1 H), 9,71 (s, 1 H), 8,24 (s, 1 H), 7,97 (s, 1 H), 7,84 - 7,78 (M, 3 H), 7,68 (d, 1 H), 7,63 (d, 1 H), 6,00 (s, 1 H), 5,94 (s, 1 H), 5,59 (dd, 1 H), 3,86 (s, 3 H), 3,32 - 3,25 (M, 1 H), 3,00 (dd, 1 H), 2,60 - 2,52 (M, 1 H), 2,29 - 2,16 (M, 1 H).

Ví dụ 157: (3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-3-[5-(1H-indazol-5-yl)-1H-imidazol-2-yl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 51 → Ví dụ 39 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 9 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau. (Lưu ý: theo bước tương ứng với Ví dụ 51 theo quy trình, sử dụng 2-bromo-1-(1H-indazol-5-yl)etan-1-on [Bioorg. Med. Chem. Lett. 21(5), 1480 (2011))).

LC/ MS t_R 2,92 phút; MS (ES^+) M/z 496 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,96 (s, 1 H), 12,04 (s, 1 H), 9,69 (s, 1 H), 8,07 (d, 1 H), 8,01 (d, 1 H), 7,84 - 7,77 (M, 3 H), 7,73 (d, 1 H), 7,50 - 7,43 (M, 2 H), 5,99 (s, 1 H), 5,96 (s, 1 H), 5,64 (d, 1 H), 3,38 - 3,27 (obs. M, 1 H), 3,02 (dd, 1 H), 2,56 - 2,44 (obs. M, 1 H), 2,40 - 2,32 (M, 1 H).

Ví dụ 158: etyl 4-{2-[7-(2-{[(tert-butoxy)cacbonyl]amino}-5-clophenyl)-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydroindolizin-3-yl]-1H-imidazol-4-yl}benzoat

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 84 → Ví dụ 39 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 19 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau. (Lưu ý: theo bước tương ứng với Ví dụ 84 theo quy trình, sử dụng etyl 4-axetylbenzoat (Bioorg. Med. Chem. Lett. 18, 2886 (2008))).

LC/ MS t_R 2,16 phút; MS (ES^+) M/z 575 (M+H) [a].

Ví dụ 159: tert-butyl N-[4-clo-2-(3-{4-[4-(hydroxy metyl)phenyl]-1H-imidazol-2-yl}-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydroindolizin-7-yl)phenyl]carbamat

Bổ sung dung dịch 1M chứa lithi nhôm hydrua trong tetrahydrofuran (1,39 mL) vào dung dịch tetrahydrofuran (20 mL) được làm nguội xuống (0 °C) chứa hợp chất được điều chế theo Ví dụ 158 (0,50g) và hỗn hợp được khuấy ở 0 °C trong khoảng 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để nguội xuống (0 °C), dung dịch nước bão hòa chứa amoni clorua (10 mL) được bổ sung tiếp theo bằng cách chiết vào trong etyl axetat. Rửa các lớp hữu cơ được kết hợp bằng nước muối, được làm khô và được cô để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (0,30g).

LC/ MS t_R 1,71 phút; MS (ES^+) M/z 533 (M+H) [a].

Ví dụ 160(1) và Ví dụ 160(2): 7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-3-{5-[4-(hydroxy metyl)phenyl]-1H-imidazol-2-yl}-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon và 4-(2-{7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)benzyl axetat

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 40 → Ví dụ 41 được tiến hành từ Ví dụ 159 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này ở tỷ lệ 2: 1 có tính chất vật lý sau.

Ví dụ 160(1):

LC/ MS t_R 2,89 phút; MS (ES^+) M/z 486 (M+H) [b]

^1H NMR (250 MHz, metanol-d_4) δ 9,36 (s, 1 H), 7,78 - 7,58 (M, 5 H), 7,42 - 7,25 (M, 3 H), 6,12 (s, 1 H), 6,09 (s, 1 H), 5,78 (dd, 1 H), 4,59 (s, 2 H), 3,43 (dd, 1 H), 3,13 (dd, 1 H), 2,74 - 2,36 (M, 2 H).

Ví dụ 160(2):

LC/ MS t_R 3,31 phút; MS (ES^+) M/z 528 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,37 (s, 1 H), 7,78 - 7,64 (M, 5 H), 7,38 (d, 2 H), 7,37 (br. s, 1 H), 6,15 (s, 1 H), 6,11 (s, 1 H), 5,80 (dd, 1 H), 5,12 (s, 2 H), 3,53 - 3,41 (M, 1 H), 3,22 - 3,07 (M, 1 H), 2,73 - 2,61 (M, 1 H), 2,55 - 2,40 (M, 1 H), 2,10 (s, 3 H).

Ví dụ 161: tert-butyl N-(4-clo-2-{3-[4-(4-for Mylphenyl)-1H-imidazol-2-yl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydroindolizin-7-yl}phenyl)carbamat

Bổ sung Dess- martin periotan (1,1,1-Triacetoxy-1,1-dihydro-1,2-benziodoxol-3(1H)-on) (0,33g) vào dung dịch diclometan (5 mL) chứa hợp chất được điều chế theo Ví dụ 159 (0,39g) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng khoảng 16 giờ. Bổ sung hỗn hợp dung dịch nước bão hòa ở tỷ lệ 1:1 của natri hydro cacbonat (10 mL) và dung dịch nước bão hòa chứa natri sulfit (10 mL) vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng khoảng 15 phút tiếp theo bằng cách chiết vào trong diclometan. Rửa các lớp hữu cơ được kết hợp bằng dung dịch nước bão hòa chứa natri hydro cacbonat, nước muối, làm khô và cô để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý

sau (0,30g).

LC/ MS t_R 2,04 phút; MS (ES^+) M/z 531 (M+H) [a].

Ví dụ 162: tert-butyl N-{4-clo-2-[3-(4-{4-[(hydroxyi Mino) metyl]phenyl}-1H-imidazol-2-yl)-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydroindolizin-7-yl]phenyl}carbamat

Bổ sung hydroxylamin hydroclorua (15,1 mg) và natri hydroxit 2M (124 µL) vào dung dịch etanol (2 mL) chứa hợp chất được điều chế theo Ví dụ 161 (0,15g) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng khoảng 16 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng và cặn được tạo huyền phù trong nước (5 mL) và được chiết vào trong diclometan. Rửa các lớp hữu cơ được kết hợp bằng nước muối, làm khô và cô để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (0,15g).

LC/ MS t_R 1,84 phút; MS (ES^+) M/z 546 (M+H) [a].

Ví dụ 163: 4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)benzaldehyt oxim

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 40 → Ví dụ 41 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 162 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau.

LC/ MS t_R 3,10 phút; MS (ES^+) M/z 499 (M+H) [b]

^{1}H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,38 (s, 1 H), 8,09 (s, 1 H), 7,78 - 7,67 (M, 5 H), 7,60 (d, 2 H), 7,40 (br. s, 1 H), 6,15 (s, 1 H), 6,11 (s, 1 H), 5,80 (dd, 1 H), 3,47 (td, 1 H), 3,13 (ddd, 1 H), 2,71 - 2,62 (M, 1 H), 2,49 (br. s, 1 H).

Ví dụ 164: 4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)benzaldehyt O- metyloxim

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 162 → Ví dụ 40 → Ví dụ 41 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 161 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau. (Lưu ý: theo bước tương ứng với Ví dụ 162 theo quy trình, sử dụng metoxyamin hydroclorua).

LC/ MS t_R 3,61 phút; MS (ES^+) M/z 513 (M+H) [b]

^{1}H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,38 (s, 1 H), 8,09 (s, 1 H), 7,78 - 7,68 (M, 5

H), 7,61 (d, 2 H), 7,42 (s, 1 H), 6,15 (s, 1 H), 6,12 (s, 1 H), 5,81 (dd, 1 H), 3,95 (s, 3 H), 3,52 - 3,43 (M, 1 H), 3,20 - 3,07 (M, 1 H), 2,71 - 2,62 (M, 1 H), 2,53 - 2,46 (M, 1 H).

Ví dụ 165: (3S)-3-[5-(4-axetylphenyl)-1H-imidazol-2-yl]-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 84 → Ví dụ 39 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 9 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau. (Lưu ý: theo bước tương ứng với Ví dụ 84 theo quy trình, sử dụng 1-(4-axetylphenyl)-2-bromoetan-1-on (Chem. Pharm. Bull. 40 (5), 1170 (1992))).

LC/ MS t_R 3,48 phút; MS (ES^+) M/z 498 (M+H) [b]

^{1}H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,38 (s, 1 H), 8,01 (d, 2 H), 7,85 (app. br. s, 2 H), 7,77 - 7,68 (M, 3 H), 7,55 (br. s, 1 H), 6,15 (s, 1 H), 6,12 (s, 1 H), 5,81 (dd, 1 H), 3,53 - 3,43 (M, 1 H), 3,21 - 3,08 (M, 1 H), 2,72 - 2,65 (M, 1 H), 2,62 (s, 3 H), 2,57 - 2,46 (M, 1 H).

Ví dụ 166: (3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-3-{5-[4-(1-hydroxyetyl)phenyl]-1H-imidazol-2-yl}-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon

Bổ sung natri borohydrit (1,1 mg) vào dung dịch tetrahydrofuran (2 mL) được làm nguội xuống (0 °C) chứa hợp chất được điều chế theo Ví dụ 165 (30 mg) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng khoảng 25 phút. Hỗn hợp phản ứng được để nguội xuống (0 °C), bổ sung nước (10 mL) tiếp theo bằng cách chiết với etyl axetat. Rửa các lớp hữu cơ được kết hợp bằng nước muối, làm khô và cô. Tinh chế cặn bằng sắc ký cột (0 đến 15% metanol trong diclometan) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (5,5 mg)

LC/ MS t_R 2,97 phút; MS (ES^+) M/z 500 (M+H) [b]

^{1}H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,26 (s, 1 H), 7,68 - 7,60 (M, 2 H), 7,58 (d, 1 H), 7,50 (app. br. s, 2 H), 7,28 (d, 2 H), 7,17 (br. s, 1 H), 6,04 (s, 1 H), 6,00 (s, 1 H), 5,68 (dd, 1 H), 4,70 (q, 1 H), 3,41 - 3,30 (M, 1 H), 3,07 - 2,96 (M, 1 H), 2,59 - 2,45 (M, 1 H), 2,41 - 2,25 (M, 1 H), 1,34 (d, 3 H).

Ví dụ 167: 2- metyl-2-propanyl [4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)benzyl]carbamat

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 51 → Ví dụ 39 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 9 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau. (Lưu ý: theo bước tương ứng với Ví dụ 51 theo quy trình, sử dụng tert-butyl N-{[4-(2-bromoaxetyl)phenyl]metyl} carbamat (Bioorg. Med. Chem. Lett. 13(20), 3557 (2003))).

LC/ MS t_R 3,51 phút; MS (ES^+) M/z 585 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,58 (s, 1 H), 7,62 (dd, 1 H), 7,54 (d, 1 H), 7,52 (d, 1 H), 7,28 (s, 1 H), 7,27 (app. s, 4 H), 7,22 (s, 1 H), 6,31 (s, 1 H), 5,86 (d, 1 H), 5,75 (s, 1 H), 4,88 (br. s, 1 H), 4,31 (br. d, 2 H), 3,53 - 3,42 (M, 1 H), 3,42 - 3,31 (M, 1 H), 3,03 (dd, 1 H), 2,49 (nhóm 5, 1 H), 1,47 (s, 9 H).

Ví dụ 168: (3S)-3-{5-[4-(amino metyl)phenyl]-1H-imidazol-2-yl}-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon dihydroclorua

Xử lý hợp chất được điều chế theo Ví dụ 167 (0,19g) với Ví dụ 55 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (0,13g).

LC/ MS t_R 2,46 phút; MS (ES^+) M/z 485 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,71 (s, 1 H), 8,39 (br. s, 3 H), 8,10 (br. s, 1 H), 7,88 (d, 2 H), 7,84 (dd, 1 H), 7,82 (d, 1 H), 7,72 (d, 1 H), 7,62 (d, 2 H), 6,10 (s, 1 H), 6,00 (s, 1 H), 5,84 (dd, 1 H), 4,14 - 4,02 (q, 2 H), 3,34 - 3,24 (M, 1 H), 3,15 - 3,05 (M, 1 H), 2,75 - 2,67 (M, 1 H), 2,41 - 2,30 (M, 1 H).

Ví dụ 169: metyl [4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)benzyl]carbamat

Xử lý hợp chất được điều chế theo Ví dụ 168 (100 mg) với Ví dụ 77 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (30 mg).

LC/ MS t_R 3,07 phút; MS (ES^+) M/z 543 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,37 (s, 1 H), 7,80 - 7,59 (M, 5 H), 7,31 - 7,26 (M, 3 H), 6,13 (s, 1 H), 6,09 (s, 1 H), 5,80 (dd, 1 H), 4,29 (s, 2 H), 3,68 (s, 3 H), 3,51 - 3,41 (M, 1 H), 3,18 - 3,07 (M, 1 H), 2,65 - 2,60 (M, 1 H), 2,52 - 2,41 (M, 1

H).

Ví dụ 170: N-[4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)benzyl]axetamit

Bổ sung liên tục pyridin (29 µL) và axetic anhydrit (13,6 µL) vào dung dịch diclometan (3 mL) chứa hợp chất được điều chế theo Ví dụ 168 (100 mg) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng khoảng 4 giờ. Bổ sung axit clohydric 1M (6,60 mL) hỗn hợp phản ứng được để nguội xuống (0 °C), tiếp theo bằng cách chiết vào trong diclometan. Rửa các lớp hữu cơ được kết hợp bằng nước muối, làm khô và cô. Tinh chế cặn bằng sắc ký cột (0 đến 15% metanol trong diclometan) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (27,4 mg).

LC/ MS t_R 2,89 phút; MS (ES^+) M/z 527 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,39 (s, 1 H), 7,77 - 7,68 (M, 3 H), 7,63 (d, 2 H), 7,31 - 7,27 (M, 3 H), 6,15 (s, 1 H), 6,14 (s, 1 H), 5,81 (dd, 1 H), 4,37 (s, 2 H), 3,54 - 3,37 (M, 1 H), 3,22 - 3,07 (M, 1 H), 2,74 - 2,59 (M, 1 H), 2,55 - 2,38 (M, 1 H), 2,02 (s, 3 H).

Ví dụ 171: N-[4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)benzyl]-2,2,2-trifloaxetamit

Bổ sung liên tục trietylamin (57 µL) vào dung dịch diclometan (3 mL) được làm nguội xuống (0 °C) chứa hợp chất được điều chế theo Ví dụ 168 (100 mg) và trifloaxetic anhydrit (59 µL) và hỗn hợp được khuấy ở 0 °C trong khoảng 3 giờ. Bổ sung vào hỗn hợp phản ứng nước (5 mL) tiếp theo bằng cách chiết với diclometan. Rửa các lớp hữu cơ được kết hợp bằng nước muối, làm khô và cô. Tinh chế cặn sắc ký lỏng hiệu năng cao (5 đến 100% axetonitril trong amoni hydro cacbonat trong nước 2 mM), sau đó được tán nhỏ với hỗn hợp diclometan và heptan ở tỷ lệ 1:1. Thu gom chất kết tủa bằng cách lọc tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (2 mg).

LC/ MS t_R 3,35 phút; MS (ES^+) M/z 581 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,38 (s, 1 H), 7,78 - 7,73 (M, 2 H), 7,69 (d, 1

H), 7,67 (app. br. s, 2 H), 7,36 (br. s, 1 H), 7,33 (d, 2 H), 6,15 (s, 1 H), 6,12 (s, 1 H), 5,80 (dd, 1 H), 4,47 (s, 2 H), 3,55 - 3,39 (M, 1 H), 3,14 (dd, 1 H), 2,66 (dd, 1 H), 2,52 - 2,36 (M, 1 H).

Ví dụ 172: 1-[4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)benzyl]-3-etylure

Bổ sung etyl isoxyanat (29 µL) vào dung dịch diclometan (3 mL) chứa hợp chất được điều chế theo Ví dụ 168 (100 mg) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng khoảng 3 giờ. Bổ sung vào hỗn hợp phản ứng nước (5 mL) tiếp theo bằng cách chiết với diclometan. Rửa các lớp hữu cơ được kết hợp bằng nước muối, làm khô và cô. Tinh chế cặn sắc ký lỏng hiệu năng cao (5 đến 100% axetonitril trong amoni hydro cacbonat trong nước 2 mM) tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (8,9 mg).

LC/ MS t_R 2,99 phút; MS (ES^+) M/z 556 (M+H) [b]

^{1}H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,27 (s, 1 H), 7,68 – 7,62 (M, 2 H), 7,58 (d, 1 H), 7,57 – 7,44 (M, 2 H), 7,28 - 7,11 (M, 3 H), 6,04 (s, 1 H), 6,01 (s, 1 H), 5,69 (d, 1 H), 4,22 (s, 2 H), 3,40 - 3,29 (M, 1 H), 3,07 (q, 2 H), 3,05 - 2,97 (M, 1 H), 2,61 - 2,42 (M, 1 H), 2,34 - 2,19 (M, 1 H), 1,02 (t, 3 H).

Từ Ví dụ 173(1) đến Ví dụ 173(23)

Điều chế hợp chất nêu ở tiêu đề này có dữ liệu vật lý dưới đây bằng cách sử dụng alpha-bromoketon tương ứng chuyển hóa từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 9 theo quy trình của Ví dụ 51 → Ví dụ 52,

Ví dụ 173(1): (3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-3-[5-(4-pyridinyl)-1H-imidazol-2-yl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon

LC/ MS t_R 2,81 phút; MS (ES^+) M/z 457 (M+H) [b]

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,39 (br. s, 1 H), 9,70 (s, 1 H), 8,47 (d, 2 H), 7,94 - 7,73 (M, 4 H), 7,64 (d, 2 H), 5,98 (s, 1 H), 5,96 (s, 1 H), 5,63 (dd, 1 H), 3,44 - 3,37 (M, 1 H), 3,01 (dd, 1 H), 2,55 - 2,52 (M, 1 H), 2,38 - 2,26 (M, 1 H).

Ví dụ 173(2): (3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-3-[5-(3-pyridinyl)-1H-imidazol-2-yl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon

LC/ MS t_R 2,85 phút; MS (ES^+) M/z 457 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,94 (br. s, 1 H), 9,70 (s, 1 H), 8,93 (s, 1 H), 8,37 (d, 1 H), 8,03 (d, 1 H), 7,84 - 7,77 (M, 3 H), 7,67 (br. s, 1 H), 7,34 (s, 1 H), 5,99 (s, 1 H), 5,97 (s, 1 H), 5,62 (d, 1 H), 3,45 - 3,36 (obs. M, 1 H), 3,00 (dd, 1 H), 2,58 - 2,45 (obs. M, 1 H), 2,38 - 2,25 (M, 1 H).

Ví dụ 173(3): (3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-3-[5-(2-pyridinyl)-1H-imidazol-2-yl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon

LC/ MS t_R 2,91 phút; MS (ES^+) M/z 457 (M+H) [b]

Phân tích NMR cho thấy ở tỷ lệ của chất hỗ biến là 2 : 1 .

Chất hỗ biến chính: ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,28 (br. s, 1 H), 9,70 (s, 1 H), 8,46 (d, 1 H), 7,84 - 7,70 (M, 5 H), 7,59 (s, 1 H), 7,16 (td, 1 H), 5,97 (app. s, 2 H), 5,65 (d, 1 H), 3,41 - 3,34 (M, 1 H), 3,01 (dd, 1 H), 2,57 - 2,44 (obs. M, 1 H), 2,38 - 2,31 (M, 1 H).

Chất hỗ biến chính: ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,60 (br. s, 1 H), 9,71 (s, 1 H), 8,55 (d, 1 H), 7,84 - 7,70 (M, 5 H), 7,46 (s, 1 H), 7,23 (dd, 1 H), 5,97 (s, 2 H), 5,95 (s, 1 H), 5,73 (d, 1 H), 3,31 - 3,21 (M, 1 H), 2,98 (dd, 1 H), 2,57 - 2,44 (obs. M, 1 H), 2,28 - 2,21 (M, 1 H).

Ví dụ 173(4): (3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-3-[5-(1,3-thiazol-2-yl)-1H-imidazol-2-yl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon

LC/ MS t_R 3,62 phút; MS (ES^+) M/z 463 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,47 (br. s, 1 H), 9,69 (s, 1 H), 7,84 - 7,77 (M, 3 H), 7,69 (s, 1 H), 7,65 (s, 1 H), 5,99 (s, 1 H), 5,97 (s, 1 H), 5,62 (dd, 1 H), 3,32 - 3,24 (obs. M, 1 H), 3,01 (dd, 1 H), 2,59 - 2,52 (obs. M, 1 H), 2,37 - 2,25 (M, 1 H).

Ví dụ 173(5): (3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-3-[5-(2-pyrazinyl)-1H-imidazol-2-yl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon

Theo bước tương ứng với Ví dụ 51 theo quy trình, sử dụng 2-bromo-1-(pyrazin-2-yl)etan-1-on (J. Med. Chem. 41(13), 2436 (1998)).

LC/ MS t_R 3,29 phút; MS (ES^+) M/z 458 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,47 (br. s, 1 H), 9,69 (s, 1 H), 8,98 (app. br. s, 1 H), 8,52 (app. br. s, 1 H), 8,42 (app. br. s, 1 H), 7,82 - 7,78 (M, 3 H), 7,73 (br. s, 1 H), 5,97 (s, 1 H), 5,96 (s, 1 H), 5,66 (d, 1 H), 3,45 - 3,34 (obs. M, 1 H), 3,01 (dd, 1 H), 2,59 - 2,45 (obs. M, 1 H), 2,38 - 2,32 (M, 1 H).

Ví dụ 173(6): (3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-3-[5-(2- metoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon

LC/ MS t_R 3,23 phút; MS (ES^+) M/z 486 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 11,71 (br. s, 1 H), 8,53 (s, 1 H), 7,60 (dd, 1 H), 7,59 (app. br. s, 1 H), 7,54 (d, 1 H), 7,50 (d, 1 H), 7,30 (br. s, 1 H), 7,26 - 7,18 (M, 1 H), 7,05 - 6,90 (M, 2 H), 6,31 (s, 1 H), 5,88 (d, 1 H), 5,68 (s, 1 H), 4,02 (s, 3 H), 3,54 - 3,26 (M, 2 H), 3,00 (dd, 1 H), 2,45 (nhóm 5, 1 H).

Ví dụ 173(7): (3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-3-[5-(3- metoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon

LC/ MS t_R 3,31 phút; MS (ES^+) M/z 486 (M+H) [b]

Phân tích NMR cho thấy ở tỷ lệ của chất hỗ biến là 2 : 1 .

Chất hỗ biến chính: ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 10,77 (br. s, 1 H), 8,54 (s, 1 H), 7,61 (d, 1 H), 7,54 (d, 1 H), 7,51 (br. s, 1 H), 7,37 - 6,96 (M, 4 H), 6,79 (d, 1 H), 6,32 (s, 1 H), 5,83 (d, 1 H), 5,70 (s, 1 H), 3,86 (s, 3 H), 3,53 - 3,25 (M, 2 H), 3,06 - 2,95 (M, 1 H), 2,53 - 2,40 (M, 1 H).

Chất hỗ biến chính: ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 11,16 (br. s, 1 H), 8,54 (s, 1 H), 7,61 (d, 1 H), 7,54 (d, 1 H), 7,51 (br. s, 1 H), 7,37 - 6,96 (M, 4 H), 6,82 (d, 1 H), 6,36 (s, 1 H), 5,87 (d, 1 H), 5,70 (s, 1 H), 3,84 (s, 3 H), 3,53 - 3,25 (M, 2 H), 3,06 - 2,95 (M, 1 H), 2,53 - 2,40 (M, 1 H).

Ví dụ 173(8): (3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-3-[5-(4- metoxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon

LC/ MS t_R 3,17 phút; MS (ES^+) M/z 486 (M+H) [b]

Phân tích NMR cho thấy ở tỷ lệ của chất hỗ biến là 3 : 2 .

Chất hỗ biến chính: ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 10,68 (br. s, 1 H), 8,53 (s, 1 H), 7,68 (d, 2 H), 7,62 (d, 1 H), 7,54 (d, 1 H), 7,51 (s, 1 H), 7,17 (s, 1 H), 6,96 - 6,86 (M, 2 H), 6,32 (s, 1 H), 5,90 - 5,80 (M, 1 H), 5,69 (s, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 3,54 - 3,27 (M, 2 H), 3,07 - 2,96 (M, 1 H), 2,46 (nhóm 5, 1 H).

Chất hỗ biến chính: ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 11,02 (br. s, 1 H), 8,53 (s, 1 H), 7,62 (d, 1 H), 7,54 (d, 1 H), 7,51 (s, 1 H), 7,42 (d, 1 H), 7,11 (s, 1 H), 6,96 - 6,86 (M, 2 H), 6,36 (s, 1 H), 5,90 - 5,80 (M, 1 H), 5,69 (s, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 3,54 - 3,27 (M, 2 H), 3,07 - 2,96 (M, 1 H), 2,46 (nhóm 5, 1 H).

Ví dụ 173(9): (3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-3-[5-(3-flophenyl)-1H-imidazol-2-yl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon

LC/ MS t_R 3,59 phút; MS (ES^+) M/z 474 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,21 (br. s, 1 H), 9,68 (s, 1 H), 7,84 - 7,74 (M, 3 H), 7,60 (s, 1 H), 7,54 (d, 1 H), 7,48 (dd, 1 H), 7,35 (dd, 1 H), 6,96 (td, 1 H), 5,97 (s, 1 H), 5,96 (s, 1 H), 5,62 (dd, 1 H), 3,44 - 3,36 (M, 1 H), 3,00 (dd, 1 H), 2,60 - 2,45 (obs. M, 1 H), 2,38 - 2,30 (M, 1 H).

Ví dụ 173(10): (3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-3-[5-(4-flophenyl)-1H-imidazol-2-yl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon

LC/ MS t_R 3,38 phút; MS (ES^+) M/z 474 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,11 (br. s, 1 H), 9,69 (s, 1 H), 7,82 - 7,76 (M, 3 H), 7,72 (dd, 2 H), 7,49 (s, 1 H), 7,14 (t, 2 H), 5,97 (s, 1 H), 5,96 (s, 1 H), 5,63 (dd, 1 H), 3,47 - 3,35 (obs. M, 1 H), 3,01 (dd, 1 H), 2,57 - 2,44 (obs. M, 1 H), 2,40 - 2,28 (M, 1 H).

Ví dụ 173(11): (3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-3-[5-(2,4-dimetyl-1,3-oxazol-5-yl)-1H-imidazol-2-yl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon

LC/ MS t_R 3,36 phút; MS (ES^+) M/z 475 (M+H) [b]

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 10,97 (br. s, 1 H), 8,57 (s, 1 H), 7,60 (dd, 1 H), 7,53 (s, 1 H), 7,49 (d, 1 H), 7,09 (d, 1 H), 6,29 (s, 1 H), 5,81 (d, 1 H), 5,72 (s, 1 H), 3,50 - 3,37 (M, 1 H), 3,34 (dd, 1 H), 3,00 (dd, 1 H), 2,51 - 2,44 (M, 1 H), 2,43 (s, 3 H), 2,33 (s, 3 H).

Ví dụ 173(12): (3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-3-[5-(4-pyrimidinyl)-1H-imidazol-2-yl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon

Theo bước tương ứng với Ví dụ 51 theo quy trình, sử dụng 2-bromo-1-(pyrimidin-4-yl)etan-1-on (J. Med. Chem., 51(3), 487 (2008)).

LC/ MS t_R 3,33 phút; MS (ES^+) M/z 458 (M+H) [b]

^{1}H NMR (500 MHz, axeton-d_6) δ 11,59 (br. s, 1 H), 9,30 (s, 1 H), 8,98 (br. s, 1 H), 8,68 (d, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 7,91 (s, 1 H), 7,78 (s, 2 H), 7,72 (s, 1 H), 6,12 (br. s, 1 H), 5,94 (s, 1 H), 5,83 (d, 1 H), 3,51 - 3,35 (M, 1 H), 3,12 (M, 1 H), 3,00 (M, 1 H), 2,62 - 2,53 (M, 1 H).

Ví dụ 173(13): (3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-3-[5-(2-flophenyl)-1H-imidazol-2-yl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon

LC/ MS t_R 3,58 phút; MS (ES^+) M/z 475 (M+H) [b]

^{1}H NMR (500 MHz, axeton-d_6) δ 11,35 (br. s, 1 H), 9,30 (s, 1 H), 8,17 (M, 1 H), 7,77 (s, 2 H), 7,73 (s, 1 H), 7,52 (M, 1 H), 7,25 (M, 2 H), 7,15 (M, 1 H), 6,12 (s, 1 H), 5,95 (s, 1 H), 5,85 (M, 1 H), 3,47 (M, 1 H), 3,15 – 3,10 (M, 1 H), 3,10 - 3,05 (M, 1 H), 2,6 – 2,5 (M, 1 H).

Ví dụ 173 (14): (3S)-3-[5-(4-clophenyl)-1H-imidazol-2-yl]-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon

LC/ MS t_R 3,71 phút; MS (ES^+) M/z 492 (M+H) [b]

^{1}H NMR (500 MHz, axeton-d_6) δ 11,25 (br. s, 1 H), 9,30 (s, 1 H), 7,85 (s, 1 H), 7,80 (d, 2 H), 7,75 (s, 2 H), 7,70 (s, 1 H), 7,55 (s, 1 H), 7,35 (d, 2 H), 6,10 (s, 1 H), 5,95 (s, 1 H), 5,78 (M, 1 H), 3,50 – 3,45 (M, 1 H), 3,15 – 3,10 (M, 1 H), 3,10 - 3,05 (M, 1 H), 2,6 – 2,5 (M, 1 H).

Ví dụ 173(15): (3S)-3-[5-(3-clophenyl)-1H-imidazol-2-yl]-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon

LC/ MS t_R 3,81 phút; MS (ES^+) M/z 492 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, axeton-d_6) δ 11,32 (br. s, 1 H), 9,30 (s, 1 H), 7,85 (s, 1 H), 7,78 – 7,70 (M, 3 H), 7,73 (s, 1 H), 7,62 (s, 1 H), 7,35 (M, 1 H), 7,18 (M, 1 H), 6,10 (s, 1 H), 5,95 (s, 1 H), 5,78 (M, 1 H), 3,50 – 3,45 (M, 1 H), 3,15 – 3,10 (M, 1 H), 3,10 - 3,05 (M, 1 H), 2,6 – 2,5 (M, 1 H).

Ví dụ 173(16): (3S)-3-[5-(2-clophenyl)-1H-imidazol-2-yl]-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon

LC/ MS t_R 3,64 phút; MS (ES^+) M/z 492 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, axeton-d_6) δ 11,30 (br. s, 1 H), 9,25 (s, 1 H), 8,20 (d, 1 H), 7,80 (s, 1 H), 7,75 (s, 2 H), 7,70 (s, 1 H), 7,38 (d, 1 H), 7,35 (t, 1 H), 7,18 (t, 1 H), 6,10 (s, 1 H), 5,92 (s, 1 H), 5,88 (d, 1 H), 3,50 – 3,45 (M, 1 H), 3,15 – 3,10 (M, 1 H), 3,10 - 3,05 (M, 1 H), 2,6 – 2,5 (M, 1 H).

Ví dụ 173(17): (3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-3-{5-[4-(metylthio)phenyl]-1H-imidazol-2-yl}-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon

LC/ MS t_R 3,33 phút; MS (ES^+) M/z 502 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,13 (br. s, 1 H), 9,69 (s, 1 H), 7,84 - 7,75 (M, 3 H), 7,63 (d, 2 H), 7,46 (br. s, 1 H), 7,23 (d, 2 H), 5,97 (s, 1 H), 5,95 (s, 1 H), 5,62 (dd, 1 H), 3,43 - 3,27 (obs. M, 1 H), 3,00 (dd, 1 H), 2,56 - 2,48 (obs. M, 1 H), 2,47 (s, 3 H), 2,38 - 2,22 (M, 1 H).

Ví dụ 173(18): (3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-3-[5-(4- metylphenyl)-1H-imidazol-2-yl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon

LC/ MS t_R 3,36 phút; MS (ES^+) M/z 471 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 11,07 (br. s, 0,45 H), 10,70 (br. s. 0,55 H), 8,53 (br. s, 1 H), 7,59 - 7,66 (M, 2 H), 7,53 - 7,56 (M, 1 H), 7,51 (M, 1 H), 7,38 (d, 1 H), 7,15 - 7,23 (M, 3 H), 6,37 (s, 0,45 H), 6,32 (s, 0,55 H), 5,87 (d, 0,45 H), 5,84

(d, 0,55 H), 5,69 (br. s, 1 H), 3,29 - 3,52 (M, 2 H), 3,01 (dd, 1 H), 2,51 - 2,41 (M, 1 H), 2,36 (br. s, 1,35 H), 2,35 (s, 1,65 H).

Ví dụ 173(19): 4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)benzonitril
LC/ MS t_R 3,71 phút; MS (ES^+) M/z 481 (M+H) [b]
^1H NMR (500 MHz, axeton-d_6) δ 11,40 (br. s, 1 H), 9,30 (s, 1 H), 8,00 (d, 2 H), 7,75 (M, 2 H), 7,70 (M, 2 H), 6,10 (s, 1 H), 5,95 (s, 1 H), 5,80 (d, 1 H), 3,50 – 3,45 (M, 1 H), 3,15 – 3,10 (M, 1 H), 3,05 - 2,55 (M, 1 H), 2,6 – 2,5 (M, 1 H).

Ví dụ 173(20): 3-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)benzonitril
LC/ MS t_R 3,61 phút; MS (ES^+) M/z 481 (M+H) [b]
^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,36 (s, 1 H), 8,06 (br. s, 1 H), 8,01 (d, 1 H), 7,75 - 7,72 (M, 2 H), 7,70 - 7,67 (M, 1 H), 7,59 - 7,49 (M, 3 H), 6,13 (s, 1 H), 6,10 (s, 1 H), 5,78 (dd, 1 H), 3,52 - 3,43 (M, 1 H), 3,12 (ddd, 1 H), 2,69 - 2,60 (M, 1 H), 2,52 (br. s, 1 H).

Ví dụ 173(21): (3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-3-{5-[3-(triflo metyl)phenyl]-1H-imidazol-2-yl}-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon
LC/ MS t_R 4,12 phút; MS (ES^+) M/z 525 (M+H) [b]
^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 10,86 (br. s, 1 H), 8,53 (s, 1 H), 8,03 (s, 1 H), 7,86 - 7,96 (M, 1 H), 7,44 - 7,74 (M, 5 H), 7,33 (d, 1 H), 6,33 (s, 1 H), 5,85 (d, 1 H), 5,72 (s, 1 H), 3,35 - 3,56 (M, 2 H), 2,93 - 3,08 (M, 1 H), 2,40 - 2,57 (M, 1 H).

Ví dụ 173(22): (3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-3-[5-(3-hydroxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon
LC/ MS t_R 2,96 phút; MS (ES^+) M/z 472 (M+H) [b]
^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,37 (s, 1 H), 7,76 - 7,72 (M, 2 H), 7,71 - 7,67 (M, 1 H), 7,24 (s, 1 H), 7,20 - 7,15 (M, 1 H), 7,14 - 7,06 (M, 2 H), 6,68 (td, 1 H),

6,14 (s, 1 H), 6,10 (s, 1 H), 5,79 (dd, 1 H), 3,50 - 3,40 (M, 1 H), 3,11 (ddd, 1 H), 2,69 - 2,59 (M, 1 H), 2,51 - 2,41 (M, 1 H).

Ví dụ 173(23): (3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-3-[5-(3-nitrophenyl)-1H-imidazol-2-yl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon

Theo bước tương ứng với Ví dụ 51 theo quy trình, sử dụng 2-bromo-1-(3-nitrophenyl)etan-1-on (công bố đơn số W2010/032010).

LC/ MS t_R 4,03 phút; MS (ES^+) M/z 501 $(M+H)^b$

^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 10,95 (br. s, 1 H), 8,60 (s, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,05 (d, 2 H), 7,65 (M, 1 H), 7,60 – 7,50 (M, 3 H), 7,48 (s, 1 H), 6,35 (s, 1 H), 5,85 (d, 1 H), 5,72 (s, 1 H), 3,52 - 3,42 (M, 2 H), 3,10-3,02 (dd, 1 H), 2,55 – 2,45 (M, 1 H).

Ví dụ 174: 2-bromo-1-(1- metyl-1H-pyrazol-4-yl)etan-1-on

Huyền phù của axit 1- metyl-1H-pyrazol-4-carboxylic (0,25g) trong thionyl clorua (4 mL) được khuấy ở nhiệt độ hồi lưu trong khoảng 30 phút. Cô phản ứng, cặn được tạo hỗn hợp đẳng phí bằng toluen và được hòa tan trong axetonitril (5 mL). Bổ sung dung dịch (trimetylsilyl)diazo metan trong hexan 2M (1,5 mL) vào dung dịch được làm nguội xuống (0 °C), và hỗn hợp được khuấy ở 0 °C trong khoảng 1 giờ. Dung dịch chứa hydro bromua 33% theo trọng lượng trong axit axetic (1,0 mL) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng khoảng hơn 80 phút. Bổ sung tert-butyl metyl ete (20 mL) vào hỗn hợp phản ứng, và kết tủa thu được được phân lập bằng cách lọc tạo ra sản phẩm theo sáng chế có tính chất vật lý sau (0,22g).

LC/ MS t_R 1,23 phút; MS (ES^+) M/z 203 và 205 $(M+H)^a$.

Ví dụ 175: (3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-3-[5-(1- metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazol-2-yl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 51 → Ví dụ 52 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 9 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau. (Lưu ý: theo bước tương ứng với Ví dụ 51 theo quy trình, sử dụng hợp

chất được điều chế theo Ví dụ 174).

LC/ MS t_R 2,79 phút; MS (ES^+) M/z 460 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,94 (br. s, 1 H), 9,74 (s, 1 H), 7,89 - 7,82 (M, 4 H), 7,62 (s, 1 H), 7,17 (s, 1 H), 5,98 (s, 1 H), 5,96 (s, 1 H), 5,58 (dd, 1 H), 3,87 (s, 3 H), 3,40 - 3,27 (obs. M, 1 H), 3,04 (dd, 1 H), 2,64 - 2,46 (obs. M, 1 H), 2,45 - 2,34 (M, 1 H).

Ví dụ 176: metyl N-[3-bromo-5-(2-bromoaxetyl)thiophen-2-yl]carbamat

Bổ sung liên tục oxalyl clorua (0,32 mL) và N,N-dimetylformamit (15 µL) vào huyền phù diclometan (15 mL) của axit 5-axetylthiophen-2-carboxylic (1,0g) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng khoảng 2 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng và cặn được hòa tan trong axeton (6 mL). Bổ sung vào hỗn hợp dung dịch chứa natri azit (0,50g) trong nước (2 mL) và phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng khoảng 30 phút. Kết tủa thu được được phân lập bằng cách lọc, được hòa tan trong toluen (80 mL) và hỗn hợp được hồi lưu trong khoảng 1 giờ. Bổ sung metanol (10 mL) ở nhiệt độ trong phòng và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng khoảng vài giờ nữa, sau đó được cô đến khoảng 30 mL. Thu gom kết tủa thu được bằng cách lọc tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (0,56g).

LC/ MS t_R 1,38 phút; MS (ES^+) M/z 200 (M+H) [a].

Ví dụ 177: metyl N-[3-bromo-5-(2-bromoaxetyl)thiophen-2-yl]carbamat

Xử lý hợp chất được điều chế theo Ví dụ 176 (0,46g) như được mô tả theo Ví dụ 91 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (0,68g).

LC/ MS t_R 1,84 phút; MS (ES^+) M/z 356, 358, 360 (M+H) [a].

Ví dụ 178: metyl N-[5-(2-azidoaxetyl)-3-bromothiophen-2-yl]carbamat

Bổ sung natri azit (0,25g) vào dung dịch N,N-dimetylformamit (15 mL) chứa hợp chất được điều chế theo Ví dụ 177 (0,68g) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng khoảng 1 giờ. Bổ sung nước (100 mL) vào hỗn hợp phản

ứng, tiếp theo bằng cách chiết với etyl axetat. Làm khô và cô các lớp hữu cơ được kết hợp tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (0,51g).
LC/ MS t_R 1,81 phút; MS (ES^+) M/z 319 và 321 (M+H) [a].

Ví dụ 179: metyl N-[5-(2-aminoaxetyl)thiophen-2-yl]carbamat hydroclorua

Bổ sung liên tục axit clohydric 2M (1,60 mL) và 5% paladi-cacbon (0,10g) vào dung dịch etanol (25 mL) chứa hợp chất được điều chế theo Ví dụ 178 (0,51g) và hỗn hợp được khuấy dưới dòng không khí hydro trong khoảng 16 giờ. Lọc hỗn hợp phản ứng thông qua Celite® và cô phần lọc. Hòa tan cặn trong nước (15 mL) và được rửa bằng etyl axetat. Cô lớp trong nước tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này ở dạng muối hydroclorua có tính chất vật lý sau (0,28g).
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,52 (br. s, 1 H), 7,88 (d, 1 H), 6,69 (d, 1 H), 4,39 (s, 2 H), 3,77 (s, 3 H).

Ví dụ 180: metyl N-{5-[2-({7-[5-clo-2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydroindolizin-3-yl}for Mamido)axetyl]thiophen-2-yl}carbamat

Bổ sung liên tục O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetra metyluroni hexaflophosphat (0,23g) và diisopropyletylamin (0,29 mL) vào dung dịch N,N-dimetylformamit (1 mL) chứa hợp chất được điều chế theo Ví dụ 179 (0,15g) và hợp chất được điều chế theo Ví dụ 17 (0,20g) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng khoảng 3 giờ. Bổ sung nước (15 mL) vào hỗn hợp phản ứng, tiếp theo bằng cách chiết vào trong etyl axetat. Rửa các lớp hữu cơ được kết hợp bằng nước muối, làm khô và cô. Tán nhỏ cặn trong etyl axetat và thu gom chất kết tủa bằng cách lọc tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (0,095g).
LC/ MS t_R 1,70 phút; MS (ES^+) M/z 554 (M+H) [a].

Ví dụ 181: metyl [5-(2-{7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-thienyl]carbamat

Bổ sung liên tục axit axetic băng (0,30 mL) và amoni axetat (93 mg) và hỗn hợp vào huyền phù toluen (3 mL) chứa hợp chất được điều chế theo Ví dụ

180 (95 mg) được khuấy ở nhiệt độ hồi lưu trong khoảng 40 phút. Bổ sung tiếp amoni axetat (62 mg) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ hồi lưu trong khoảng 50 phút. Bổ sung dung dịch nước bão hòa chứa natri hydro cacbonat (15 mL) vào hỗn hợp phản ứng được làm nguội xuống (nhiệt độ trong phòng), tiếp theo bằng cách chiết vào trong etyl axetat. Rửa các lớp hữu cơ được kết hợp bằng nước muối, làm khô và cô. Tinh chế cặn sắc ký lỏng hiệu năng cao (5 đến 100% axetonitril trong nước) tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (14 mg).

LC/ MS t_R 3,18 phút; MS (ES^+) M/z 535 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,38 (s, 1 H), 7,78 - 7,73 (M, 2 H), 7,70 (d, 1 H), 7,09 (br. s, 1 H), 6,96 (d, 1 H), 6,50 (d, 1 H), 6,14 (s, 1 H), 6,10 (s, 1 H), 5,76 (dd, 1 H), 3,78 (s, 3 H), 3,50 - 3,41 (M, 1 H), 3,11 (ddd, 1 H), 2,67 - 2,59 (M, 1 H), 2,48 (app. br. s, 1 H).

Ví dụ 182(1) và 182(2): 2-({[4-(bromoaxetyl)xyclohexyl]carba Moyl}oxy)-2-metylpropylidyn và 2-({[4-(cloaxetyl)xyclohexyl]carba Moyl}oxy)-2-metylpropylidyn

Bổ sung 1-clo-N,N,2-trimetyl-1-propenylamin (3,05 mL) vào diclometan (100 mL) dung dịch chứa axit 4-{[(tert-butoxy)cacbonyl]amino}xyclohexan-1-carboxylic (Eur. J. Med. Chem. 36(3), 265 (2001)) (2,80g) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng khoảng 1 giờ. Bổ sung dung dịch (trimetylsilyl)diazo metan trong hexan 2M (11,5 mL) vào hỗn hợp phản ứng được để nguội xuống (0 °C), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng khoảng 16 giờ. Phản ứng được để nguội xuống (0 °C) và bổ sung dung dịch chứa 48% theo trọng lượng hydro bromua trong nước (0,86 mL) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng khoảng 1 giờ. Bổ sung dung dịch nước bão hòa chứa natri hydro cacbonat (50 mL) tiếp theo bằng cách chiết vào trong etyl axetat. Rửa các lớp hữu cơ được kết hợp bằng nước muối, làm khô và cô. Tán nhỏ cặn với hỗn hợp chứa etyl axetat và heptan ở tỷ lệ 1: 2 và phân lập chất rắn thu được thông qua sự lọc tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này ở tỷ lệ 1 : 1 có tính chất vật lý sau (2,13g).

Ví dụ 182(1):

LC/ MS t_R 1,99 phút; MS (ES^+) M/z 264 và 266 [M-$C(CH_3)_3$+H) [a].

Ví dụ 182(2):

LC/ MS t_R 1,95 phút; MS (ES^+) M/z 220 [M-$C(CH_3)_3$+H) [a].

Ví dụ 183: 2- metyl-2-propanyl [trans-4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)xyclohexyl]carbamat

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 178 → Ví dụ 179 → Ví dụ 180 → Ví dụ 181 được tiến hành từ hỗn hợp chứa hợp chất được điều chế ở tỷ lệ 1: 1 theo Ví dụ 182 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau. (Lưu ý: theo bước tương ứng với Ví dụ 180 theo quy trình, sử dụng hợp chất được điều chế theo Ví dụ 9).

LC/ MS t_R 3,27 phút; MS (ES^+) M/z 577 (M+H) [b]

Phân tích NMR cho thấy tỷ lệ của chất hỗ biến là 2: 1.

Chất hỗ biến chính: ^{1}H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,36 (s, 1 H), 7,78 - 7,70 (M, 2 H), 7,68 (d, 1 H), 6,65 (s, 1 H), 6,58 (br. s, 1 H), 6,10 (s, 1 H), 6,07 (s, 1 H), 5,71 (app. d, 1 H), 3,59 (br. s, 1 H), 3,43 - 3,31 (obs. M, 1 H), 3,12 - 3,02 (M, 1 H), 2,64 - 2,53 (M, 1 H), 2,49 (t, 1 H), 2,44 - 2,33 (M, 1 H), 2,07 - 1,92 (M, 4 H), 1,82 - 1,62 (M, 2 H), 1,44 (s, 9 H), 1,36 - 1,25 (M, 2 H).

Chất hỗ biến chính: ^{1}H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,36 (s, 1 H), 7,78 - 7,70 (M, 2 H), 7,68 (d, 1 H), 6,71 (s, 1 H), 6,58 (br. s, 1 H), 6,10 (s, 1 H), 6,09 (s, 1 H), 5,71 (app. d, 1 H), 3,65 (br. s, 1 H), 3,43 - 3,31 (obs. M, 1 H), 3,12 - 3,02 (M, 1 H), 2,75 - 2,64 (M, 1 H), 2,64 - 2,53 (M, 1 H), 2,44 - 2,33 (M, 1 H), 2,07 - 1,92 (M, 4 H), 1,82 - 1,62 (M, 2 H), 1,44 (s, 9 H), 1,36 - 1,25 (M, 2 H).

Ví dụ 184: (3S)-3-[5-(trans-4-aminoxyclohexyl)-1H-imidazol-2-yl]-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon

Xử lý hợp chất được điều chế theo Ví dụ 183 (0,32g) như được mô tả theo

Ví dụ 40 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (0,15g).
LC/ MS t_R 2,28 phút; MS (ES^+) M/z 477 (M+H), 239 [(M+2H)/2] [b]
^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,35 (s, 1 H), 7,77 - 7,70 (M, 2 H), 7,67 (d, 1 H), 6,64 (br. s, 1 H), 6,10 (s, 1 H), 6,08 (s, 1 H), 5,70 (dd, 1 H), 3,42 - 3,32 (M, 1 H), 3,08 (dd, 1 H), 2,70 (tt, 1 H), 2,62 - 2,54 (M, 1 H), 2,54 - 2,45 (M, 1 H), 2,43 - 2,34 (M, 1 H), 2,09 - 1,91 (M, 4 H), 1,43 (ddt, 2 H), 1,28 (ddd, 2 H).

Ví dụ 185: metyl [trans-4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)xyclohexyl]carbamat

Xử lý hợp chất được điều chế theo Ví dụ 184 (78 mg) như được mô tả theo Ví dụ 128 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (19 mg). (Lưu ý: theo bước tương ứng với Ví dụ 128 theo quy trình, sử dụng metyl clorofomat).
LC/ MS t_R 2,92 phút; MS (ES^+) M/z 535 (M+H) [b]
^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,38 (s, 1 H), 7,79 - 7,72 (M, 2 H), 7,70 (d, 1 H), 6,68 (br. s, 1 H), 6,12 (s, 1 H), 6,10 (s, 1 H), 5,72 (dt, 1 H), 3,71 (br. s, 1 H), 3,63 (s, 3 H), 3,45 - 3,35 (M, 2 H), 3,13 - 3,04 (M, 1 H), 2,64 - 2,54 (M, 1 H), 2,41 (br. s, 1 H), 2,10 - 1,97 (M, 2 H), 1,80 (br. s, 2 H), 1,71 (br. s, 2 H), 1,40 - 1,29 (M, 2 H).

Ví dụ 186: (3S)-3-[5-(trans-4-aminoxyclohexyl)-4-clo-1H-imidazol-2-yl]-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 44 → Ví dụ 40 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 183 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau.
LC/ MS t_R 2,94 phút; MS (ES^+) M/z 511 (M+H), 255,5 [(M+2H)/2] [b]
^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,38 (s, 1 H), 7,78 - 7,72 (M, 2 H), 7,70 (d, 1 H), 6,11 (s, 1 H), 6,10 (s, 1 H), 5,65 (dd, 1 H), 3,48 - 3,35 (M, 1 H), 3,08 (ddd, 1 H), 2,75 (tt, 1 H), 2,68 (tt, 1 H), 2,64 - 2,54 (M, 1 H), 2,33 (ddt, 1 H), 2,01 (br. d, 2 H), 1,93 - 1,84 (M, 2 H), 1,68 - 1,56 (M, 2 H), 1,37 - 1,24 (M, 2 H).

Ví dụ 187: 2-{[(4- metoxyphenyl) metyl]amino}pyridin-4-cacbonitril

Hỗn hợp chứa 4-xyano-2-flopyridin (1,0g) và 4- metoxybenzylamin (2,25g) được khuấy ở 100 °C trong khoảng 1 giờ và được tinh chế bằng sắc ký cột (etyl axetat trong heptan từ 0 đến 50%) tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (1,69g).

LC/ MS t_R 1,81 phút; MS (ES^+) M/z 240 (M+H)[a].

Ví dụ 188: 1-(2-{[(4- metoxyphenyl) metyl]amino}pyridin-4-yl)etan-1-on

Bổ sung dung dịch 1,4 M chứa metyl magie bromua ở tỷ lệ 3: 1 của toluen / tetrahydrofuran (7,2 mL) vào dung dịch dietyl ete (25 mL) chứa hợp chất được điều chế theo Ví dụ 187 (0,8g) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng khoảng 16 giờ. Bổ sung dung dịch nước bão hòa chứa amoni clorua (10 mL) vào hỗn hợp phản ứng, tiếp theo bằng axit clohydric 6M (5 mL) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng khoảng 1 giờ. Sau đó bazơ hóa hỗn hợp để có pH bằng 12 bằng cách bổ sung natri hydroxit 2M và chiết vào trong etyl axetat. Rửa các lớp hữu cơ được kết hợp bằng nước muối, làm khô và cô để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (0,47g).

LC/ MS t_R 1,35 phút; MS (ES^+) M/z 257 (M+H)[a].

Ví dụ 189: 1-(2-aminopyridin-4-yl)-2-bromoetan-1-on dihydrobromua

Bổ sung liên tục hydro bromua 33% theo trọng lượng trong axit axetic (1,28 mL) và brom (76 µL) vào dung dịch axit axetic băng (7 mL) chứa hợp chất được điều chế theo Ví dụ 188 (0,38g) và hỗn hợp được khuấy ở 70 °C trong khoảng 2 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng và cặn được tán nhỏ với diclometan (10 mL). Phân lập chất kết tủa được tạo ra bằng cách lọc tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (0,38g).

^{1}H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 7,88 - 7,83 (M, 1 H), 7,24 (d, 1 H), 7,01 (dd, 1 H), 3,71 (d, 1H), 3,64 (d, 1H).

Ví dụ 190: (3S)-3-[5-(2-amino-4-pyridinyl)-1H-imidazol-2-yl]-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 51 → Ví dụ 52 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 9 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau. (Lưu ý: theo bước tương ứng với Ví dụ 51 theo quy trình, sử dụng hợp chất được điều chế theo Ví dụ 189).

LC/ MS t_R 2,85 phút; MS (ES^+) M/z 472 (M+H)[b]

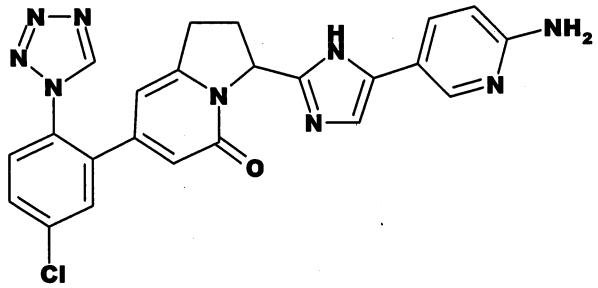
^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,39 (s, 1 H), 7,85 (d, 1 H), 7,78 - 7,74 (M, 2 H), 7,73 - 7,69 (M, 1 H), 7,52 (br. s, 1 H), 6,96 - 6,88 (M, 2 H), 6,17 (s, 1 H), 6,11 (s, 1 H), 5,80 (dd, 1 H), 3,50 - 3,41 (M, 1 H), 3,13 (ddd, 1 H), 2,70 - 2,61 (M, 1 H), 2,51 - 2,43 (M, 1 H).

Ví dụ 191: 2-bromo-1-(6-nitropyridin-3-yl)etanon

Bổ sung N-bromosucxinimit (1,78g) vào dung dịch được khuấy chứa 1-(6-nitropyridin-3-yl)etan-1-on [Công bố đơn số WO2010/089292, trang 71] (0,83g) trong tetrahydrofuran (10 mL) và hỗn hợp được khuấy ở 50 °C trong khoảng 16 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng và tinh chế cặn bằng sắc ký cột (etyl axetat nằm trong khoảng từ 20 đến 100% trong diclometan) tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau.

LC/ MS t_R 1,53 phút; MS (ES^+) M/z 245 và 247 (M+H)[a].

Ví dụ 192: 3-[4-(6-amino-3-pyridinyl)-1H-imidazol-2-yl]-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon



Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 84 → Ví dụ 39 → Ví dụ 40 → Ví dụ

41 → Ví dụ 74 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 19 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau. (Lưu ý: theo bước tương ứng với Ví dụ 51 theo quy trình, sử dụng hợp chất được điều chế theo Ví dụ 191).
LC/ MS t_R 2,66 phút; MS (ES^+) M/z 472 (M+H) [b]
^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,97 (br. s, 1 H), 9,68 (s, 1 H), 8,25 (d, 1 H), 7,83 - 7,75 (M, 3 H), 7,66 (dd, 1H), 7,28 (s, 1 H), 6,43 (d, 1 H), 5,96 (s, 1 H), 5,95 (s, 1 H), 5,81 (br. s, 2 H), 5,60 (d, 1 H), 3,43 - 3,31 (obs. M, 1 H), 3,05 - 2,92 (M, 1 H), 2,52 - 2,43 (M, 1 H), 2,39 - 2,29 (M, 1 H).

Ví dụ 193: 1-(6-aminopyridin-3-yl)-2-bromoetan-1-on dihydrobromua

Xử lý 1-(6-aminopyridin-3-yl)etan-1-on (công bố đơn Mỹ số US 2007/027184, trang 17) (0,46g) như được mô tả theo Ví dụ 91 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (0,70g).
^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 8,65 (d, 1 H), 8,01 (dd, 1 H), 6,60 (d, 1 H), 4,51 (s, 2 H).

Ví dụ 194: (3S)-3-[4-(6-amino-3-pyridinyl)-1H-imidazol-2-yl]-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 51 → Ví dụ 52 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 9 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau. (Lưu ý: theo bước tương ứng với Ví dụ 51 theo quy trình, sử dụng hợp chất được điều chế theo Ví dụ 193).
LC/ MS t_R 1,38 phút; MS (ES^+) M/z 472 (M+H) [a].

Ví dụ 195: metyl [5-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-pyridinyl]carbamat

Xử lý hợp chất được điều chế theo Ví dụ 194 (80 mg) như được mô tả theo Ví dụ 128 bằng cách sử dụng metyl clorofomat thay thế etyl clorofomat tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (66 mg).
LC/ MS t_R 3,11 phút; MS (ES^+) M/z 530 (M+H) [b]

^{1}H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,35 (s, 1 H), 8,56 (app. br. s, 1 H), 8,02 (app. br. s, 1 H), 7,88 (app. br. s, 1 H), 7,76 - 7,70 (M, 2 H), 7,69 (d, 1 H), 7,41 (br. s, 1 H), 6,13 (s, 1 H), 6,09 (s, 1 H), 5,78 (dd, 1 H), 3,77 (s, 3 H), 3,52 - 3,40 (M, 1 H), 3,16 - 3,06 (M, 1 H), 2,71 - 2,59 (M, 1 H), 2,52 (app. br. s, 1 H).

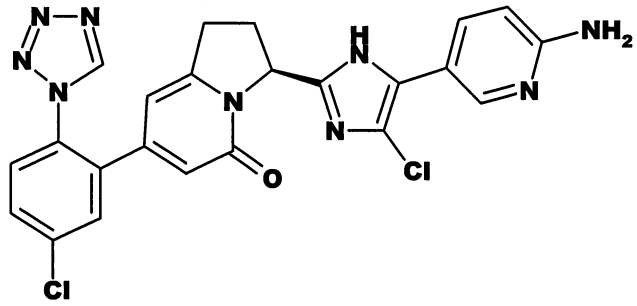
Ví dụ 196: metyl [5-(4-clo-2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-pyridinyl]carbamat

Xử lý hợp chất được điều chế theo Ví dụ 195 (46 mg) như được mô tả theo Ví dụ 44 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (20mg).
LC/ MS t_R 3,92 phút; MS (ES^+) M/z 564 (M+H) [b]
^{1}H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,38 (s, 1 H), 8,59 (d, 1 H), 8,07 (d, 1 H), 8,00 (d, 1 H), 7,78 - 7,73 (M, 2 H), 7,20 (d, 1 H), 6,15 (s, 1 H), 6,10 (s, 1 H), 5,73 (dd, 1 H), 3,52 - 3,41 (M, 1 H), 3,12 (ddd, 1 H), 2,72 - 2,61 (M, 1 H), 2,46 - 2,36 (M, 1 H).

Ví dụ 197: etyl [5-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-pyridinyl]carbamat

Xử lý hợp chất được điều chế theo Ví dụ 194 (50 mg) như được mô tả theo Ví dụ 128 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (21 mg).
LC/ MS t_R 3,29 phút; MS (ES^+) M/z 544 (M+H) [b]
^{1}H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,36 (s, 1 H), 8,56 (br. s, 1 H), 8,07 - 8,00 (M, 1 H), 7,91 - 7,84 (M, 1 H), 7,75 - 7,71 (M, 2 H), 7,70 - 7,66 (M, 1 H), 7,42 (br. s, 1 H), 6,13 (s, 1 H), 6,09 (s, 1 H), 5,78 (dd, 1 H), 4,22 (q, 2 H), 3,50 - 3,41 (M, 1 H), 3,15 - 3,06 (M, 1 H), 2,69 - 2,60 (M, 1 H), 2,55 - 2,46 (M, 1 H), 1,32 (t, 3 H).

Ví dụ 198: (3S)-3-[5-(6-amino-3-pyridinyl)-4-clo-1H-imidazol-2-yl]-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon



Xử lý hợp chất được điều chế theo Ví dụ 194 (50 mg) như được mô tả theo Ví dụ 44 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (13 mg).

LC/ MS t_R 2,97 phút; MS (ES^+) M/z 506 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,36 (s, 1 H), 8,21 (s, 1 H), 7,78 - 7,71 (M, 3 H), 7,70 - 7,66 (M, 1 H), 6,65 (d, 1 H), 6,13 (s, 1 H), 6,08 (s, 1 H), 5,69 (d, 1 H), 3,49 - 3,39 (M, 1 H), 3,10 (dd, 1 H), 2,69 - 2,58 (M, 1 H), 2,42 - 2,34 (M, 1 H).

Ví dụ 199: 1-{[5-(6-amino-3-pyridinyl)-1H-imidazol-2-yl] metyl}-4-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2(1H)-pyridinon

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 51 → Ví dụ 52 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 25 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau. (Lưu ý: theo bước tương ứng với Ví dụ 51 theo quy trình, sử dụng hợp chất được điều chế theo Ví dụ 193).

LC/ MS t_R 2,61 phút MS (ES^+) M/z 446 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,37 (s, 1 H), 8,21 (br. s, 1 H), 7,81 - 7,72 (M, 3 H), 7,70 - 7,63 (M, 2 H), 7,26 (br. s, 1 H), 6,66 - 6,62 (M, 1 H), 6,42 - 6,38 (M, 1 H), 6,05 - 6,00 (M, 1 H), 5,17 (s, 2 H).

Ví dụ 200: metyl {5-[2-({4-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2-oxo-1(2H)-pyridinyl} metyl)-1H-imidazol-5-yl]-2-pyridinyl}carbamat

Xử lý hợp chất được điều chế theo Ví dụ 199 (200 mg) như được mô tả theo Ví dụ 128 bằng cách sử dụng metyl clorofomat thay thế etyl clorofomat tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (9 mg).

LC/ MS t_R 3,06 phút; MS (ES^+) M/z 504 (M+H) [b]

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,27 (br. s, 1 H), 10,22 (br. s, 1 H), 9,72 (s, 1 H), 8,63 (s, 1 H), 8,01 (d, 1 H), 7,92 - 7,75 (M, 4 H), 7,68 (d, 1 H), 7,55 (br. s, 1 H), 6,26 (s, 1 H), 5,85 (dd, 1 H), 5,09 (s, 2 H), 3,64 (s, 3 H).

Ví dụ 201: 6-amino-N- metoxy-N- metylpyridin-3-carboxamit

Bổ sung N,O-dimetylhydroxylamin hydroclorua (1,69 g), O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetra metyluroni hexaflophosphat (6,06g) và diisopropyletylamin (7,6 mL) vào dung dịch N,N-dimetylformamit (50 mL) chứa 6-aminopyridin-3-axit carboxylic(2,0g) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng khoảng 16 giờ. Bổ sung nước (250 mL) vào hỗn hợp phản ứng, tiếp theo bằng cách chiết vào trong etyl axetat. Rửa các lớp hữu cơ được kết hợp bằng nước muối, làm khô và cô và tinh chế cặn bằng sắc ký cột (0 đến 15% metanol trong diclometan) tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (0,61g).

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,31 (d, 1 H), 7,69 (dd, 1 H), 6,42 (d, 1 H), 3,57 (s, 3 H), 3,21 (s, 3 H).

Ví dụ 202: tert-butyl N-[(tert-butoxy)cacbonyl]-N-{5-[metoxy(metyl)carba Moyl]pyridin-2-yl}carbamat

Xử lý hợp chất được điều chế theo Ví dụ 201 (0,61g) như được mô tả theo Ví dụ 10 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (0,58g).

LC/ MS t_R 1,99 phút; MS (ES^+) M/z 382 (M+H) [a].

Ví dụ 203: tert-butyl N-(5-propanoylpyridin-2-yl)carbamat

Bổ sung dung dịch 1M chứa etyl magie bromua trong tetrahydrofuran (1,73 mL) vào dung dịch tetrahydrofuran (10 mL) được làm nguội xuống (0 °C) chứa hợp chất được điều chế theo Ví dụ 202 (0,53g) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng khoảng 16 giờ. Bổ sung liên tục dung dịch nước bão hòa chứa amoni clorua (1,5 mL) và nước (30 mL) vào hỗn hợp phản ứng được để nguội xuống (0 °C), tiếp theo bằng cách chiết vào trong etyl axetat. Rửa các lớp

hữu cơ được kết hợp bằng nước muối, được làm khô và được cô để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (0,43g).
LC/ MS t_R 2,03 phút; MS (ES^+) M/z 251 (M+H)[a].

Ví dụ 204: tert-butyl N-[5-(2-bromopropanoyl)pyridin-2-yl]carbamat

Bổ sung dung dịch chứa hydro bromua 33% theo trọng lượng trong axit axetic (0,28 mL) vào dung dịch axit axetic băng (5 mL) chứa hợp chất được điều chế theo Ví dụ 203 (0,20g) tiếp theo bằng brom (41 µL) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng khoảng 1 giờ. Bổ sung dung dịch bão hòa chứa trong nước natri bicacbonat (20 mL) vào hỗn hợp phản ứng, tiếp theo bằng cách chiết vào trong etyl axetat. Làm khô, lọc và cô lớp hữu cơ được kết hợp và tinh chế cặn bằng sắc ký cột (etyl axetat trong heptan từ 0 đến 50%) tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có (0,20g) theo ính chất vật lý.
LC/ MS t_R 2,23 phút; MS (ES^+) M/z 329 và 331 (M+H)[a].

Ví dụ 205: tert-butyl N-(5-{2-[(3S)-7-[5-clo-2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydroindolizin-3-yl]-4- metyl-1H-imidazol-5-yl}pyridin-2-yl)carbamat

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 51 → Ví dụ 52 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 9 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau. (Lưu ý: theo bước tương ứng với Ví dụ 51 theo quy trình, sử dụng hợp chất được điều chế theo Ví dụ 204).
LC/ MS t_R 1,66 phút; MS (ES^+) M/z 586 (M+H)[a].

Ví dụ 206: (3S)-3-[5-(6-amino-3-pyridinyl)-4- metyl-1H-imidazol-2-yl]-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon

Bổ sung axit clohydric 1M (0,4 mL) và hỗn hợp được gia nhiệt ở 90 °C trong khoảng 3 giờ vào dung dịch 1,4-dioxan (0,5 mL) chứa hợp chất được điều chế theo Ví dụ 205 (42 mg). Bổ sung dung dịch nước bão hòa chứa natri hydro

cacbonat (40 mL) vào hỗn hợp phản ứng, tiếp theo bằng cách chiết vào trong etyl axetat. Làm khô, lọc và cô lớp hữu cơ được kết hợp tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (25 mg).
LC/ MS t_R 2,53 phút; MS (ES^+) M/z 486 (M+H) [b]
^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,25 (s, 1 H), 7,91 (br. s, 1 H), 7,65 - 7,61 (M, 2 H), 7,60 - 7,55 (M, 1 H), 7,51 (d, 1 H), 6,54 (d, 1 H), 6,02 (s, 1 H), 5,98 (s, 1 H), 5,60 (dd, 1 H), 3,39 - 3,29 (M, 1 H), 2,98 (ddd, 1 H), 2,51 (qd, 1 H), 2,37 - 2,28 (M, 1 H), 2,18 (br. s, 3 H).

Ví dụ 207: metyl [5-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-4- metyl-1H-imidazol-5-yl)-2-pyridinyl]carbamat

Xử lý hợp chất được điều chế theo Ví dụ 206 (100 mg) như được mô tả theo Ví dụ 128 bằng cách sử dụng metyl clorofomat thay thế etyl clorofomat tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (28 mg).
LC/ MS t_R 3,00 phút; MS (ES^+) M/z 544 (M+H) [b]
^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,37 (s, 1 H), 8,41 (s, 1 H), 7,96 - 7,88 (M, 2 H), 7,77 - 7,73 (M, 2 H), 7,71 - 7,68 (M, 1 H), 6,14 (s, 1 H), 6,10 (s, 1 H), 5,74 (dd, 1 H), 3,79 (s, 3 H), 3,51 - 3,42 (M, 1 H), 3,16 - 3,07 (M, 1 H), 2,69 - 2,60 (M, 1 H), 2,51 - 2,42 (M, 1 H), 2,36 (s, 3 H).

Ví dụ 208: 6-clo-5-iodopyridin-2-amin

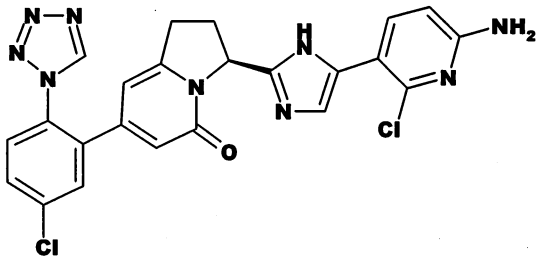
Bổ sung N-iodosucxinimit (1,75g) vào dung dịch N,N-dimetylformamit (30 mL) chứa 2-amino-6-clopyridin (1,0g) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng khoảng 16 giờ. Bổ sung nước (200 mL) vào hỗn hợp phản ứng, tiếp theo bằng cách chiết vào trong etyl axetat. Làm khô, lọc và cô lớp hữu cơ được kết hợp. Tán nhỏ cặn với diclometan và thu gom kết tủa thu được được bằng cách lọc tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (0,49g).
LC/ MS t_R 1,72 phút; MS (ES^+) M/z 254 (M+H) [a].

Ví dụ 209: 1-(6-amino-2-clopyridin-3-yl)-2-bromoetan-1-on dihydrobromua

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 90 → Ví dụ 91 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 208 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau.

LC/ MS t_R 1,52 phút; MS (ES^+) M/z 249 và 251 (M+H) [a].

Ví dụ 210: (3S)-3-[5-(6-amino-2-clo-3-pyridinyl)-1H-imidazol-2-yl]-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon



Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 51 → Ví dụ 52 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 9 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau. (Lưu ý: theo bước tương ứng với Ví dụ 51 theo quy trình, sử dụng hợp chất được điều chế theo Ví dụ 209).

LC/ MS t_R 2,98 phút; MS (ES^+) M/z 506 (M+H) [b]

^{1}H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,35 (s, 1 H), 7,81 (app. br. s, 1 H), 7,76 - 7,71 (M, 2 H), 7,70 - 7,66 (M, 1 H), 7,32 (app. br. s, 1 H), 6,56 (d, 1 H), 6,14 (s, 1 H), 6,08 (s, 1 H), 5,79 (dd, 1 H), 3,50 - 3,38 (M, 1 H), 3,10 (ddd, 1 H), 2,68 - 2,57 (M, 1 H), 2,50 (tdd, 1 H).

Ví dụ 211: 1-{[5-(6-amino-2-clo-3-pyridinyl)-1H-imidazol-2-yl] metyl}-4-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2(1H)-pyridinon

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 51 → Ví dụ 52 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 25 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau. (Lưu ý: theo bước tương ứng với Ví dụ 51 theo quy trình, sử dụng hợp chất được điều chế theo Ví dụ 209).

LC/ MS t_R 2,92 phút; MS (ES^+) M/z 481 (M+H) [b]

^{1}H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,36 (s, 1 H), 7,86 (br. s, 1 H), 7,76 - 7,71 (M,

2 H), 7,70 - 7,64 (M, 2 H), 7,39 (br. s, 1 H), 6,56 (d, 1 H), 6,40 (s, 1 H), 6,02 (dd, 1 H), 5,18 (s, 2 H).

Ví dụ 212: 1-(6-amino-2- metylpyridin-3-yl)-2-bromoetan-1-on dihydrobromua

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 90 → Ví dụ 189 được tiến hành từ 5-bromo-6- metylpyridin-2-amin tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau.

^{1}H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 8,39 (d, 1 H), 6,96 (d, 1 H), 4,57 (s, 2 H), 2,75 (s, 3 H).

Ví dụ 213: (3S)-3-[5-(6-amino-2- metyl-3-pyridinyl)-1H-imidazol-2-yl]-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 51 → Ví dụ 52 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 9 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau. (Lưu ý: theo bước tương ứng với Ví dụ 51 theo quy trình, sử dụng hợp chất được điều chế theo Ví dụ 212).

LC/ MS t_R 2,62 phút; MS (ES^+) M/z 486 (M+H) [b]

^{1}H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,38 (s, 1 H), 7,77 - 7,73 (M, 2 H), 7,72 - 7,68 (M, 1 H), 7,54 (d, 1 H), 6,99 (s, 1 H), 6,48 (d, 1 H), 6,14 (s, 1 H), 6,12 (s, 1 H), 5,80 (dd, 1 H), 3,51 - 3,39 (M, 1 H), 3,16 - 3,08 (M, 1 H), 2,69 - 2,59 (M, 1 H), 2,52 - 2,46 (M, 1 H), 2,41 (s, 3 H).

Ví dụ 214: metyl [5-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-6-metyl-2-pyridinyl]carbamat

Xử lý hợp chất được điều chế theo Ví dụ 213 (33 mg) như được mô tả theo Ví dụ 128 bằng cách sử dụng metyl clorofomat thay thế etyl clorofomat tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (21 mg).

LC/ MS t_R 3,07 phút; MS (ES^+) M/z 544 (M+H) [b]

^{1}H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,35 (s, 1 H), 7,89 (br. d, 1 H), 7,77 - 7,70 (M, 3 H), 7,68 (d, 1 H), 7,19 (br. s, 1 H), 6,13 (s, 1 H), 6,09 (s, 1 H), 5,80 (dd, 1 H),

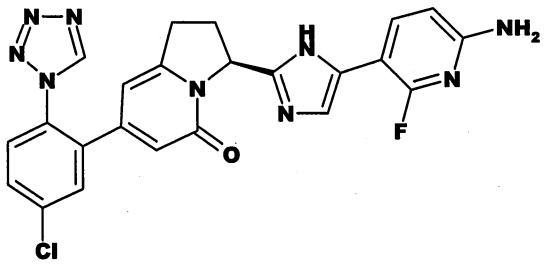
3,51 - 3,41 (M, 1 H), 3,15 - 3,07 (M, 1 H), 2,68 - 2,60 (M, 1 H), 2,56 - 2,40 (obs. M, 1 H), 2,50 (s, 3 H).

Ví dụ 215: 1-(6-amino-2-flopyridin-3-yl)-2-bromoetan-1-on dihydrobromua

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 90 → Ví dụ 189 được tiến hành từ 2-amino-6-flo-5-iodopyridin (J. Org. Chem. 71(8), 2922 (2006)) tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau.

LC/ MS t_R 1,50 phút; MS (ES^+) M/z 233 và 235 (M+H) [a].

Ví dụ 216: (3S)-3-[5-(6-amino-2-flo-3-pyridinyl)-1H-imidazol-2-yl]-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon



Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 51 → Ví dụ 52 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 9 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau. (Lưu ý: theo bước tương ứng với Ví dụ 51 theo quy trình, sử dụng hợp chất được điều chế theo Ví dụ 215).

LC/ MS t_R 2,94 phút; MS (ES^+) M/z 490 (M+H) [b]

^{1}H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,35 (s, 1 H), 7,97 (app. br. s, 1 H), 7,75 - 7,70 (M, 2 H), 7,68 (d, 1 H), 7,15 (br. s, 1 H), 6,45 (dd, 1 H), 6,14 (s, 1 H), 6,07 (s, 1 H), 5,79 (d, 1 H), 3,50 - 3,38 (M, 1 H), 3,14 - 3,05 (M, 1 H), 2,67 - 2,56 (M, 1 H), 2,52 - 2,44 (M, 1 H).

Ví dụ 217: (3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-3-[5-(6- metyl-3-pyridinyl)-1H-imidazol-2-yl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 204 → Ví dụ 51 → Ví dụ 52 được tiến hành từ 2- metyl-5-axetyl-pyridin tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất

vật lý sau. (Lưu ý: theo bước tương ứng với Ví dụ 51 theo quy trình, sử dụng hợp chất được điều chế theo Ví dụ 9).

LC/ MS t_R 2,83 phút; MS (ES^+) M/z 471 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,35 (s, 1 H), 8,73 (app. s, 1 H), 8,01 (d, 1 H), 7,75 - 7,71 (M, 2 H), 7,68 (d, 1 H), 7,46 (br. s, 1 H), 7,30 (d, 1 H), 6,13 (s, 1 H), 6,09 (s, 1 H), 5,78 (dd, 1 H), 3,51 - 3,41 (M, 1 H), 3,12 (ddd, 1 H), 2,70 - 2,59 (M, 2 H), 2,52 (s, 3 H).

Ví dụ 218: (3S)-3-[4-clo-5-(6- metyl-3-pyridinyl)-1H-imidazol-2-yl]-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon

Xử lý hợp chất được điều chế theo Ví dụ 217 (45 mg) như được mô tả theo Ví dụ 44 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (19 mg).

LC/ MS t_R 3,18 phút; MS (ES^+) M/z 505 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,36 (s, 1 H), 8,75 (d, 1 H), 8,05 (dd, 1 H), 7,76 - 7,72 (M, 2 H), 7,68 (d, 1 H), 7,40 (d, 1 H), 6,13 (s, 1 H), 6,10 (d, 1 H), 5,72 (dd, 1 H), 3,45 (td, 1 H), 3,12 (ddd, 1 H), 2,66 (qd, 1 H), 2,57 (s, 3 H), 2,44 - 2,36 (M, 1 H).

Ví dụ 219: tert-butyl N-[6-(2-bromoaxetyl)pyridin-3-yl]carbamat

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 10 → Ví dụ 188 → Ví dụ 91 được tiến hành từ 5-amino-2-xyanopyridin tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau.

LC/ MS t_R 2,07 phút; MS (ES+) M/z 315 và 317 (M+H) [a].

Ví dụ 220: 2- metyl-2-propanyl [6-(2-{7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-3-pyridinyl]carbamat

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 84 → Ví dụ 39 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 17 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau. (Lưu ý: theo bước tương ứng với Ví dụ 84 theo quy trình, sử dụng hợp chất được điều chế theo Ví dụ 219).

LC/ MS t_R 3,37 phút; MS (ES^+) M/z 572 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,36 (s, 1 H), 8,54 (d, 1 H), 7,92 (dd, 1 H), 7,79 - 7,64 (M, 4 H), 7,48 (s, 1 H), 6,14 (s, 1 H), 6,08 (s, 1 H), 5,80 (dd, 1 H), 3,54 - 3,37 (M, 1 H), 3,18 - 3,03 (M, 1 H), 2,72 - 2,43 (M, 2 H), 1,53 (s, 9 H).

Ví dụ 221: 3-[5-(5-amino-2-pyridinyl)-1H-imidazol-2-yl]-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon

Xử lý hợp chất được điều chế theo Ví dụ 220 (130 mg) như được mô tả theo Ví dụ 206 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (104 mg).

LC/ MS t_R 2,79 phút; MS (ES^+) M/z 472 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,35 (s, 1 H), 7,95 (br. s, 1 H), 7,75 - 7,71 (M, 2 H), 7,67 (d, 1 H), 7,53 (br. s, 1 H), 7,32 (br. s, 1 H), 7,10 (dd, 1 H), 6,14 (s, 1 H), 6,07 (s, 1 H), 5,79 (d, 1 H), 3,51 - 3,39 (M, 1 H), 3,09 (dd, 1 H), 2,65 - 2,56 (M, 1 H), 2,54 - 2,45 (M, 1 H).

Ví dụ 222: 3-[5-(5-amino-2-pyridinyl)-4-clo-1H-imidazol-2-yl]-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 44 → Ví dụ 206 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 220 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau.

LC/ MS t_R 3,38 phút; MS (ES^+) M/z 506 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,35 (s, 1 H), 8,04 (s, 1 H), 7,75 - 7,70 (M, 3 H), 7,69 - 7,66 (M, 1 H), 7,09 (dd, 1 H), 6,15 (s, 1 H), 6,07 (s, 1 H), 5,77 (dd, 1 H), 3,43 - 3,35 (M, 1 H), 3,12 - 3,05 (M, 1 H), 2,60 (qd, 1 H), 2,50 - 2,41 (M, 1 H).

Ví dụ 223: metyl [6-(2-{7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-3-pyridinyl]carbamat

Xử lý hợp chất được điều chế theo Ví dụ 221 (60 mg) như được mô tả theo Ví dụ 128 bằng cách sử dụng metyl clorofomat thay thế etyl clorofomat tạo

ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (30,2 mg).

LC/ MS t_R 3,00 phút; MS (ES^+) M/z 530 (M+H) [b]

Phân tích NMR cho thấy tỷ lệ của chất hỗ biến là 2: 1.

Chất hỗ biến chính: ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,18 (s, 1 H), 9,79 (br. s, 1 H), 9,69 (s, 1 H), 8,53 (d, 1 H), 7,91 - 7,81 (M, 1 H), 7,81 - 7,74 (M, 3 H), 7,69 (d, 1 H), 7,48 (d, 1 H), 5,97 (app. s, 2 H), 5,64 (dd, 1 H), 3,68 (s, 3 H), 3,40 - 3,30 (obs. M, 1 H), 3,07 - 2,90 (M, 1 H), 2,53 - 2,44 (obs. M, 1 H), 2,38 - 2,30 (M, 1 H).

Chất hỗ biến chính: ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,49 (s, 1 H), 9,89 (br. s, 1 H), 9,70 (s, 1 H), 8,63 (d, 1 H), 7,91 - 7,81 (M, 1 H), 7,81 - 7,74 (M, 3 H), 7,68 (d, 1 H), 7,33 (d, 1 H), 5,96 (s, 1 H), 5,95 (s, 1 H), 5,71 (dd, 1 H), 3,70 (s, 3 H), 3,29 - 3,21 (M, 1 H), 3,07 - 2,90 (M, 1 H), 2,53 - 2,44 (obs. M, 1 H), 2,29 - 2,21 (M, 1 H).

Ví dụ 224: 2-(5-aminopyridin-2-yl)-2-oxoetyl 2-{4-[5-clo-2-(1,2,3,4-tetrazol-1-yl)phenyl]-2-oxopyridin-1-yl}axetat

Xử lý hợp chất được điều chế theo Ví dụ 25 (0,55g) như được mô tả theo Ví dụ 51 bằng cách sử dụng hợp chất được điều chế theo Ví dụ 219 thay thế 2-bromo-1-phenyletan-1-on tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (0,26g).

LC/ MS t_R 1,66 phút; MS (ES^+) M/z 466 (M+H) [a].

Ví dụ 225: 2-{5-[(metoxycacbonyl)amino]pyridin-2-yl}-2-oxoetyl 2-{4-[5-clo-2-(1,2,3,4-tetrazol-1-yl)phenyl]-2-oxopyridin-1-yl}axetat

Bổ sung diisopropyletylamin (0,10g) và metyl clorofomat (44 µL) vào dung dịch diclometan (25 mL) chứa hợp chất được điều chế theo Ví dụ 224 (0,24g) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng khoảng 16 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng và tinh chế cặn bằng sắc ký cột (0 đến 80% etyl axetat strong heptan) tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (0,10g).

LC/ MS t_R 3,06 phút; MS (ES^+) M/z 524 (M+H) [a].

Ví dụ 226: metyl {6-[2-({4-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2-oxo-1(2H)-pyridinyl} metyl)-1H-imidazol-5-yl]-3-pyridinyl}carbamat

Hợp chất được điều chế theo Ví dụ 225 (102 mg) được xử lý như được mô tả theo Ví dụ 52 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (17 mg).
LC/ MS t_R 2,99 phút; MS (ES^+) M/z 504 (M+H) [b]
^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,38 (s, 1 H), 8,59 (br. s, 1 H), 7,97 (br. d, 1 H), 7,77 (app. br. s, 1 H), 7,77 - 7,71 (M, 2 H), 7,71 - 7,63 (M, 2 H), 7,55 (app. br. s, 1 H), 6,42 (s, 1 H), 6,03 (d, 1 H), 5,22 (s, 2 H), 3,80 (s, 3 H).

Ví dụ 227: 2-(5-aminopyridin-2-yl)-2-oxoetyl (3S)-7-[5-clo-2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydroindolizin-3-carboxylat

Xử lý hợp chất được điều chế theo Ví dụ 9 (0,39g) như được mô tả theo Ví dụ 51 bằng cách sử dụng hợp chất được điều chế theo Ví dụ 219 thay thế 2-bromo-1-phenyletan-1-on để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (0,54g).
LC/ MS t_R 1,73 phút; MS (ES^+) M/z 492 (M+H) [a].

Ví dụ 228(1) và 228(2): 2-(5-{[(tert-butoxy)cacbonyl]amino}pyridin-2-yl)-2-oxoetyl (3S)-7-[5-clo-2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydroindolizin-3-carboxylat và 2-(5-{bis[(tert-butoxy)cacbonyl] amino}pyridin-2-yl)-2-oxoetyl (3S)-7-[5-clo-2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydroindolizin-3-carboxylat

Bổ sung di-*tert*-butyl dicacbonat (1,19g) và 4-dimetylaminopyridin (0,27g) vào dung dịch diclometan (50 mL) chứa hợp chất được điều chế theo Ví dụ 227 (0,54g) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng khoảng 16 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng và tinh chế cặn bằng sắc ký cột (0 đến 20% metanol trong diclometan) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này ở tỷ lệ 2 : 1 có tính chất vật lý sau (0,65g).

Ví dụ 228(1):

LC/ MS t_R 2,09 phút; MS (ES^+) M/z 592 (M+H) [a]

Ví dụ 228(2):
LC/ MS t_R 2,27 phút; MS (ES^+) M/z 692 (M+H) [a]

Ví dụ 229: (3S)-3-[4-(5-aminopyridin-2-yl)-1H-imidazol-2-yl]-7-[5-clo-2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-yl)phenyl]-1,2,3,5-tetrahydroindolizin-5-on

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 52 → Ví dụ 55 được tiến hành từ tỷ lệ 2:1 chứa hợp chất được điều chế theo Ví dụ 228 (0,65g) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (0,27g).
LC/ MS t_R 1,54 phút; MS (ES^+) M/z 472 (M+H) [a].

Ví dụ 230: metyl [6-(4-clo-2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-3-pyridinyl]carbamat

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 128 → Ví dụ 44 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 229 để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau. (Lưu ý: theo bước tương ứng với Ví dụ 128 theo quy trình, sử dụng metyl clorofomat).
LC/ MS t_R 3,99 phút; MS (ES^+) M/z 564 (M+H) [b]
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,97 (br. s, 1 H), 10,00 (br. s, 1 H), 9,70 (s, 1 H), 8,73 (s, 1 H), 7,96 (dd, 1 H), 7,90 (d, 1 H), 7,85 - 7,77 (M, 3 H), 5,98 (s, 1 H), 5,93 (s, 1 H), 5,67 (dd, 1 H), 3,70 (s, 3 H), 3,23 (td, 1 H), 3,02 - 2,92 (M, 1 H), 2,55 - 2,44 (obs. M, 1 H), 2,18 (t, 1 H).

Từ Ví dụ 231(1) đến Ví dụ 231(4)

Tổng hợp hợp chất nêu ở tiêu đề này có dữ liệu vật lý dưới đây từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 229 và clorofomat hoặc axetic anhydrit tương ứng bằng cách sử dụng phương pháp như được mô tả theo Ví dụ 128.

Ví dụ 231(1): isopropyl [6-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-

1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-3-pyridinyl]carbamat

LC/ MS t_R 3,32 phút; MS (ES^+) M/z 558 (M+H) [b]

Phân tích NMR cho thấy tỷ lệ của chất hỗ biến là 2: 1.

Chất hỗ biến chính: ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,19 (br. s, 1 H), 9,72 (br. s, 1 H), 9,69 (s, 1 H), 8,52 (d, 1 H), 7,91 - 7,83 (M, 1 H), 7,82 - 7,77 (M, 3 H), 7,67 (d, 1 H), 7,48 (s, 1 H), 5,99 - 5,93 (M, 2 H), 5,63 (dd, 1 H), 4,90 (septuplet, 1 H), 3,30 - 3,21 (M, 1 H), 3,04 - 2,93 (M, 1 H), 2,56 - 2,42 (obs. M, 1 H), 2,38 - 2,29 (M, 1 H), 1,25 (d, 6 H).

Chất hỗ biến chính: ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,50 (br. s, 1 H), 9,82 (br. s, 1 H), 9,70 (s, 1 H), 8,64 (d, 1 H), 7,91 - 7,83 (M, 1 H), 7,82 - 7,77 (M, 3 H), 7,66 (d, 1 H), 7,32 (s, 1 H), 5,99 - 5,93 (M, 2 H), 5,70 (dd, 1 H), 4,90 (septuplet, 1 H), 3,30 - 3,21 (M, 1 H), 3,04 - 2,93 (M, 1 H), 2,56 - 2,42 (obs. M, 1 H), 2,28 - 2,20 (M, 1 H), 1,27 (d, 6 H).

Ví dụ 231(2): isobutyl [6-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-3-pyridinyl]carbamat

LC/ MS t_R 3,52 phút; MS (ES^+) M/z 572 (M+H) [b]

Phân tích NMR cho thấy tỷ lệ là 1: 1.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 11,40 và 10,88 (br. s, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,41 (br. s, 1 H), 8,13 - 7,92 (M, 1 H), 7,87 (d, 0,5 H), 7,61 (dd, 1 H), 7,58 - 7,43 (M, 3 H), 7,32 (br. s, 0,5 H), 7,14 - 7,02 và 6,77 (M và br. s, 1 H), 6,40 và 6,34 (br. s, 1 H), 5,86 (t, 1 H), 5,68 và 5,64 (br. s, 1 H), 3,97 (d, 2 H), 3,52 - 3,17 (M, 2 H), 3,00 (dd, 1 H), 2,53 - 2,39 (M, 1 H), 1,98 (dquintet 5, 1 H), 0,97 (d, 6 H).

Ví dụ 231(3): N-[6-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-3-pyridinyl]axetamit

LC/ MS t_R 2,94 phút; MS (ES^+) M/z 514 (M+H) [b]

Phân tích NMR cho thấy tỷ lệ của chất hỗ biến là 2: 1.

Chất hỗ biến chính: ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,21 (br. s, 1 H), 10,12 (s, 1 H), 9,69 (s, 1 H), 8,61 (d, 1 H), 8,00 (dd, 1 H), 7,82 - 7,77 (M, 3 H), 7,69 (d, 1 H), 7,50 (s, 1 H), 5,99 - 5,93 (M, 2 H), 5,63 (dd, 1 H), 3,33 - 3,21 (M, 1 H), 3,05

- 2,92 (M, 1 H), 2,56 - 2,42 (obs. M, 1 H), 2,38 - 2,29 (M, 1 H), 2,06 (s, 3 H).
Chất hỗ biến chính: ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,52 (br. s, 1 H), 10,20 (s, 1 H), 9,70 (s, 1 H), 8,70 (d, 1 H), 8,03 (dd, 1 H), 7,82 - 7,77 (M, 3 H), 7,68 (d, 1 H), 7,34 (s, 1 H), 5,99 - 5,93 (M, 2 H), 5,70 (d, 1 H), 3,33 - 3,21 (M, 1 H), 3,05 - 2,92 (M, 1 H), 2,56 - 2,42 (obs. M, 1 H), 2,28 - 2,20 (M, 1 H), 2,07 (s, 3 H).

Ví dụ 231(4): metyl [6-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-3-pyridinyl]carbamat
LC/ MS t_R 0,65 phút; MS (ES$^+$) M/z 530 (M+H) [f]
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,5 (s, 0,3 H), 12,2 (s, 0,7 H), 9,88 (s, 0,3 H), 9,77 (s, 0,7 H), 9,69 (s, 0,3 H), 9,67 (s, 0,7 H), 8,61 (d, 0,3 H), 8,51 (d, 0,7 H), 7,79 - 7,63 (M, 5 H), 7,47 (d, 0,7 H), 7,31 (d, 0,3 H), 5,97 - 5,92 (M, 2 H), 5,74 - 5,60 (M, 1 H), 3,69 (s, 0,9 H), 3,67 (s, 2,1 H), 3,41 - 3,17 (M, 1 H), 3,09 – 2,90 (M, 1 H), 2,61 - 2,22 (M, 2 H).

Ví dụ 232(1) và 232(2): (3S)-3-[5-(5-amino-2-pyridinyl)-4- metyl-1H-imidazol-2-yl]-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon và N-[6-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-4- metyl-1H-imidazol-5-yl)-3-pyridinyl]axetamit

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 188 → Ví dụ 189 → Ví dụ 51 → Ví dụ 52 được tiến hành từ 5-amino-2-xyanopyridin để thu được các hợp chất nêu ở tiêu đề này ở tỷ lệ là 4 : 1 có tính chất vật lý sau đây. (Lưu ý: theo bước tương ứng với Ví dụ 188 theo quy trình, sử dụng dung dịch chứa etyl magie bromua trong tetrahydrofuran 3 M. Theo bước tương ứng với Ví dụ 51 theo quy trình, sử dụng hợp chất được điều chế theo Ví dụ 9).

Ví dụ 232(1):
LC/ MS t_R 2,88 phút; MS (ES$^+$) M/z 508 (M+Na), 486 (M+H), 243 [(M+2H)/2] [b]
^{1}H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,36 (s, 1 H), 8,00 (br. s, 1 H), 7,75 - 7,70 (M, 2 H), 7,70 - 7,66 (M, 1 H), 7,35 (app. br. s, 1 H), 7,11 (dd, 1 H), 6,13 (s, 1 H),

6,07 (s, 1 H), 5,74 (app. br. s, 1 H), 3,08 (dd, 1 H), 2,65 - 2,55 (M, 1 H), 2,50 - 2,43 (M, 2 H), 2,36 (br. s, 3 H).

Ví dụ 232(2):
LC/ MS t_R 2,92 phút; MS (ES^+) M/z 528 (M+H)[b]
^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,36 (s, 1 H), 8,71 (d, 1 H), 8,05 (br. s, 1 H), 7,73 (app. s, 2 H), 7,71 - 7,56 (M, 2 H), 6,14 (s, 1 H), 6,08 (s, 1 H), 5,75 (d, 1 H), 3,50 - 3,40 (M, 1 H), 3,14 - 3,05 (M, 1 H), 2,67 - 2,58 (M, 1 H), 2,52 - 2,43 (obs. M, 1 H), 2,46 (br. s, 3 H), 2,16 (s, 3 H).

Ví dụ 233: metyl [6-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-4- metyl-1H-imidazol-5-yl)-3-pyridinyl]carbamat

Xử lý hợp chất được điều chế theo Ví dụ 232(1, 80 mg) như được mô tả theo Ví dụ 128 bằng cách sử dụng metyl clorofomat thay thế etyl clorofomat tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (22,9 mg).
LC/ MS t_R 3,04 phút; MS (ES^+) M/z 544 (M+H)[b]
^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,36 (s, 1 H), 8,60 (br. s, 1 H), 7,95 (app. br. s, 1 H), 7,72 (app. s, 2 H), 7,70 - 7,67 (M, 1 H), 7,62 (app. br. s, 1 H), 6,14 (s, 1 H), 6,08 (s, 1 H), 5,75 (d, 1 H), 3,77 (s, 3 H), 3,51 - 3,39 (M, 1 H), 3,13 - 3,05 (M, 1 H), 2,67 - 2,57 (M, 1 H), 2,52 - 2,41 (obs. M, 1 H), 2,47 (s, 3 H).

Ví dụ 234: tert-butyl N-[5-(2-bromoaxetyl)-1,3-thiazol-2-yl]carbamat

Bổ sung dung dịch chứa oxalyl clorua (0,13 mL) trong diclometan (1 mL) vào dung dịch diclometan (4 mL) được làm nguội xuống (0 °C) chứa axit 2-[(tert-butoxycacbonyl)amino]-1,3-thiazol-5-carboxylic (0,30g). Bổ sung một giọt N,N-dimetylformamit và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng khoảng 1 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng và cặn được hòa tan trong axetonitril (5 mL). Bổ sung dung dịch (trimetylsilyl)diazo metan trong hexan 2M (1,23 mL) vào dung dịch axetonitril được làm nguội xuống (0 °C), và hỗn hợp được khuấy ở 0 °C trong khoảng 1 giờ. Bổ sung dung dịch chứa hydro bromua 33% theo trọng lượng trong

axit axetic (0,20 mL) vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được khuấy ở 0 °C trong khoảng hơn 20 phút. Bổ sung dung dịch nước bão hòa chứa natri hydro cacbonat (50 mL) tiếp theo bằng cách chiết với etyl axetat. Rửa các lớp hữu cơ được kết hợp bằng nước muối, được làm khô và được cô để tạo ra hợp chất thô theo sáng chế có tính chất vật lý sau (0,37g).
LC/ MS t_R 1,92 phút; MS (ES^+) M/z 265 và 267 (M-$C(CH_3)_3$+H) [a].

Ví dụ 235: (3S)-3-[5-(2-amino-1,3-thiazol-5-yl)-1H-imidazol-2-yl]-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 51 → Ví dụ 52 → Ví dụ 40 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 9 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau. (Lưu ý: theo bước tương ứng với Ví dụ 51 theo quy trình, sử dụng hợp chất được điều chế theo Ví dụ 234).
LC/ MS t_R 2,79 phút; MS (ES^+) M/z 478 (M+H), 239 [(M+2H)/2] [b]
^{1}H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,35 (s, 1 H), 7,76 - 7,70 (M, 2 H), 7,68 (d, 1 H), 7,10 (s, 1 H), 7,09 (br. s, 1 H), 6,13 (s, 1 H), 6,07 (s, 1 H), 5,72 (dd, 1 H), 3,46 - 3,36 (M, 1 H), 3,09 (ddd, 1 H), 2,66 - 2,56 (M, 1 H), 2,46 (app. br. s, 1 H).

Ví dụ 236: (3S)-3-[5-(1-amino-6-isoquinolinyl)-1H-imidazol-2-yl]-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon diaxetat

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 90 → Ví dụ 189 → Ví dụ 51 → Ví dụ 52 được tiến hành từ 6-bromoisoquinolin-1-amin tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau. (Lưu ý: theo bước tương ứng với Ví dụ 51 theo quy trình, sử dụng hợp chất được điều chế theo Ví dụ 9).
LC/ MS t_R 2,94 phút; MS (ES^+) M/z 522 (M+H) [b]
^{1}H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,38 (s, 1 H), 8,24 (d, 1 H), 8,11 (br. s, 1 H), 7,99 (d, 1 H), 7,77 - 7,73 (M, 2 H), 7,70 (d, 1 H), 7,66 (br. s, 1 H), 7,58 (d, 1 H), 7,15 (d, 1 H), 6,16 (s, 1 H), 6,12 (s, 1 H), 5,82 (dd, 1 H), 3,53 - 3,43 (M, 1 H), 3,14 (ddd, 1 H), 2,67 (ddd, 1 H), 2,54 - 2,44 (M, 1 H), 1,98 (s, 6 H).

Ví dụ 237: metyl N-(4-carbami midoylphenyl)carbamat

Bổ sung axetyl clorua (4 mL) vào huyền phù etanol (10 mL) được làm nguội xuống (0 °C) của metyl N-(4-xyanophenyl)carbamat (J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2587 (1984)) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng khoảng 16 giờ. Bổ sung tiếp axetyl clorua (1 mL) và hỗn hợp được khuấy ở 50 °C trong khoảng 3 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng và cặn được hòa tan trong etanol (10 mL). Bổ sung amoni cacbonat (2,73g) vào dung dịch, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng khoảng 6 giờ. Loại bỏ chất rắn bằng cách lọc và cô phần lọc. Tán nhỏ cặn với diclometan (10 mL) và chất kết tủa được phân lập bằng cách lọc tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau.
LC/ MS t_R 0,66 phút; MS (ES^+) M/z 194 (M+H)[a].

Ví dụ 238(1) và 238(2): tert-butyl N-{2-[3-(2-bromoaxetyl)-5-oxo-2,3-dihydro-1H-indolizin-7-yl]-4-clophenyl}carbamat và tert-butyl N-{4-clo-2-[3-(2-cloaxetyl)-5-oxo-2,3-dihydro-1H-indolizin-7-yl]phenyl}carbamat

Xử lý hợp chất được điều chế theo Ví dụ 19 (0,50g) như được mô tả theo Ví dụ 182 tạo ra hỗn hợp chứa hợp chất nêu ở tiêu đề này ở tỷ lệ 2: 7 có tính chất vật lý sau (22,9 mg).

Ví dụ 238(1):
LC/ MS t_R 2,10 phút; MS (ES^+) M/z 503 và 505 (M+Na), 481 và 483 (M+H)[a].

Ví dụ 238(2):
LC/ MS t_R 2,07 phút; MS (ES^+) M/z 459 (M+Na), 437 (M+H)[a].

Ví dụ 239: tert-butyl N-{4-clo-2-[3-(2-{4-[(metoxycacbonyl)amino]phenyl}-3H-imidazol-4-yl)-5-oxo-2,3-dihydro-1H-indolizin-7-yl]phenyl}carbamat

Bổ sung kali cacbonat (0,16g) vào huyền phù axetonitril (10 mL) chứa hợp chất được điều chế theo Ví dụ 237 (0,125g) và chứa hợp chất được điều chế theo Ví dụ 238(1) và 238(2) ở tỷ lệ 2 : 7 (0,26g) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ hồi lưu trong khoảng 4 giờ. Nước (50 mL) được bổ sung tiếp theo bằng cách chiết vào trong etyl axetat. Rửa các lớp hữu cơ được kết hợp bằng nước muối, c

làm khô và cô và tinh chế cặn bằng sắc ký cột (0 đến 5% metanol trong diclometan) tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (0,21g).
LC/ MS t_R 1,78 phút; MS (ES^+) M/z 576 (M+H) [a].

Ví dụ 240: metyl [4-(5-{7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-2-yl)phenyl]carbamat

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 40 → Ví dụ 41 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 239 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau.
LC/ MS t_R 2,99 phút; MS (ES^+) M/z 529 (M+H) [b]
^{1}H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,40 (s, 1 H), 7,80 - 7,74 (M, 4 H), 7,71 (d, 1 H), 7,54 (d, 2 H), 6,77 (s, 1 H), 6,18 (s, 1 H), 6,09 (s, 1 H), 5,82 (d, 1 H), 3,77 (s, 3 H), 3,40 - 3,36 (M, 1 H), 3,06 (dd, 1 H), 2,64 - 2,54 (M, 1 H), 2,42 (dd, 1 H).

Ví dụ 241: metyl [4-(4-clo-5-{7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-2-yl)phenyl]carbamat

Xử lý hợp chất được điều chế theo Ví dụ 240 (80 mg) như được mô tả theo Ví dụ 44 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (21 mg).
LC/ MS t_R 3,79 phút; MS (ES^+) M/z 563 (M+H) [b]
^{1}H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,36 (s, 1 H), 7,78 - 7,72 (M, 4 H), 7,72 - 7,69 (M, 1 H), 7,55 (d, 2 H), 6,21 (s, 1 H), 6,05 (s, 1 H), 5,81 (dd, 1 H), 3,77 (s, 3 H), 3,40 - 3,34 (M, 1 H), 3,14 (ddd, 1 H), 2,75 - 2,65 (M, 1 H), 2,33 (tdd, 1 H).

Ví dụ 242: tert-butyl N-[4-clo-2-(3-{N'-[(4-nitrophenyl)carboximidoyl]hydrazincacbonyl}-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydroindolizin-7-yl)phenyl]carbamat

Bổ sung etyl clorofomat (0,11 mL) và 4- metyl morpholin (0,16 mL) vào dung dịch tetrahydrofuran (5 mL) được làm nguội xuống (0 °C) chứa hợp chất được điều chế theo Ví dụ 19 (0,40g) và hỗn hợp được khuấy ở 0 °C trong khoảng 25 phút. Bổ sung dung dịch chứa N-amino-4-nitrobenzencarboximidamit (Justus

Liebigs Ann. Chem. 298, 51 (1897)) trong tetrahydrofuran (5 mL) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng khoảng 16 giờ. Bổ sung dung dịch nước bão hòa chứa natri hydro cacbonat (25 mL) vào hỗn hợp phản ứng, tiếp theo bằng cách chiết với etyl axetat. Rửa các lớp hữu cơ được kết hợp bằng nước muối, làm khô và cô. Tinh chế cặn bằng sắc ký cột (0 đến 10% etyl axetat trong heptan) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (0,23g).
LC/ MS t_R 1,79 phút; MS (ES^+) M/z 567 (M+H) [a].

Ví dụ 243: 7-(2-amino-5-clophenyl)-3-[5-(4-nitrophenyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]-1,2,3,5-tetrahydroindolizin-5-on

Dung dịch Axit axetic băng (2,1 mL) chứa hợp chất được điều chế theo Ví dụ 242 (0,23g) được khuấy ở 110 °C trong khoảng 3 giờ. Bổ sung dung dịch nước bão hòa chứa natri hydro cacbonat (30 mL) vào hỗn hợp, tiếp theo bằng cách chiết với etyl axetat. Rửa các lớp hữu cơ được kết hợp bằng nước muối, làm khô và cô. Tinh chế cặn bằng sắc ký cột (0 đến 20% metanol trong etyl axetat) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (0,086g).
LC/ MS t_R 1,97 phút; MS (ES^+) M/z 449 (M+H) [a].

Ví dụ 244: 3-[5-(4-aminophenyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 41 → Ví dụ 74 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 243 (110 mg) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (77 mg).
LC/ MS t_R 3,31 phút; MS (ES^+) M/z 472 (M+H) [b]
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 13,68 (br. s, 1 H), 9,68 (s, 1 H), 7,80 (app. s, 3 H), 7,58 (d, 2 H), 6,61 (d, 2 H), 5,95 (s, 1 H), 5,93 (s, 1 H), 5,62 (d, 1 H), 5,57 (br. s, 2 H), 3,27 - 3,08 (M, 1 H), 2,95 (dd, 1 H), 2,58 - 2,44 (obs. M, 1 H), 2,15 - 2,00 (M, 1 H).

Ví dụ 245: metyl [4-(5-{7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-4H-1,2,4-triazol-3-yl)phenyl]carbamat

Hợp chất được điều chế theo Ví dụ 244 (65 mg) được xử lý như được mô tả theo Ví dụ 128 bằng cách sử dụng metyl clorofomat thay thế etyl clorofomat tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (29,6 mg).

LC/ MS t_R 3,67 phút; MS (ES^+) M/z 530 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 12,89 (br. s, 1 H), 8,71 (br. s, 1 H), 7,77 (app. br. s, 2 H), 7,65 - 7,53 (M, 2 H), 7,53 - 7,45 (M, 1 H), 7,34 (app. br. s, 2 H), 6,31 (br. s, 1 H), 5,91 (br. s, 1 H), 5,76 (app. br. s, 1 H), 3,75 (br. s, 3 H), 3,46 - 3,28 (M, 1 H), 3,07 - 2,91 (M, 1 H), 2,79 - 2,46 (M, 2 H).

Ví dụ 246: metyl 7-(2-{[(tert-butoxy)cacbonyl]amino}-5-clophenyl)-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydroindolizin-3-carboxylat

Bổ sung dung dịch (trimetylsilyl)diazo metan trong dietyl ete 2M (2,2 mL) ở 0 °C vào dung dịch diclometan (7,5 mL) và dung dịch metanol (2,5 mL) chứa hợp chất được điều chế theo Ví dụ 19 (1,0g) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng khoảng 16 giờ. Bổ sung liên tục axit axetic (0,5 mL) và dung dịch nước bão hòa chứa natri hydro cacbonat (30 mL) vào hỗn hợp phản ứng, tiếp theo bằng cách chiết với etyl axetat. Rửa các lớp hữu cơ được kết hợp bằng nước muối, làm khô và cô. Tinh chế cặn bằng sắc ký cột (10% đến 100% etyl axetat trong heptan) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (0,83g).

LC/ MS t_R 2,01 phút; MS (ES^+) M/z 419 (M+H) [a].

Ví dụ 247: tert-butyl N-(4-clo-2-{3-[2-(di metoxyphosphoryl)axetyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydroindolizin-7-yl}phenyl)carbamat

Bổ sung dung dịch chứa n-butyllithi trong hexan 2,5 M (4,0 mL) vào dung dịch tetrahydrofuran (20 mL) được làm nguội xuống (-78 °C) chứa dimetyl metylphosphonat (1,1 mL) và hỗn hợp được khuấy ở - 78 °C trong khoảng 30 phút. Bổ sung dung dịch chứa hợp chất được điều chế theo Ví dụ 246 (0,83g) trong tetrahydrofuran (10 mL) và hỗn hợp được khuấy ở -78 °C trong khoảng 1 giờ. Bổ sung dung dịch nước bão hòa chứa amoni clorua (5 mL) vào hỗn hợp

phản ứng được làm nguội xuống (-78 °C), tiếp theo bằng nước (30 mL) và cho phép hỗn hợp để ấm ở nhiệt độ trong phòng sau đó được chiết bằng etyl axetat. Rửa các lớp hữu cơ được kết hợp bằng nước muối, làm khô và cô. Tinh chế cặn bằng sắc ký cột (20% đến 100% etyl axetat trong heptan, sau đó 0 đến 20% metanol trong etyl axetat) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (0,67g).

LC/ MS t_R 1,92 phút; MS (ES^+) M/z 511 (M+H) [a].

Ví dụ 248: tert-butyl N-(4-clo-2-{3-[5-(4-nitrophenyl)-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydroindolizin-7-yl}phenyl)carbamat

Bổ sung etyl (4-nitrophenyl)(oxo)axetat (0,31g) vào huyền phù etanol (7 mL) được làm nguội xuống (0 °C) chứa hợp chất được điều chế theo Ví dụ 247 (0,67g) và kali cacbonat (0,27g) và hỗn hợp được khuấy ở 0 °C trong khoảng 90 phút sau đó ở nhiệt độ trong phòng khoảng 2 giờ. Bổ sung hydrazin hydrat (0,6 mL) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng khoảng 3 giờ. Bổ sung axit clohydric 0,5 M (25 mL) vào hỗn hợp phản ứng, tiếp theo bằng cách chiết với etyl axetat. Rửa các lớp hữu cơ được kết hợp bằng nước muối, làm khô và cô. Tinh chế cặn bằng sắc ký cột (0 đến 100% etyl axetat trong heptan). Tán nhỏ sản phẩm bằng hỗn hợp chứa diclometan và heptan ở tỷ lệ 1: 2 và thu gom chất rắn được bằng cách lọc tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (0,24 g)

LC/ MS t_R 2,08 phút; MS (ES^+) M/z 576 (M+H) [a].

Ví dụ 249: metyl [4-(6-{7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-3-oxo-2,3-dihydro-4-pyridazinyl)phenyl]carbamat

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 74 → Ví dụ 128 → Ví dụ 40 → Ví dụ 41 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 248 (0,24g) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (0,075g). (Lưu ý: theo bước tương ứng với Ví dụ 128 theo quy trình, sử dụng metyl clorofomat).

LC/ MS t_R 3,69 phút; MS (ES^+) M/z 557 (M+H) [b]

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,98 (br. s, 1 H), 9,89 (s, 1 H), 9,71 (s, 1 H),

7,88 (d, 2 H), 7,82 - 7,78 (M, 3 H), 7,61 (s, 1 H), 7,56 (d, 2 H), 5,96 (s, 1 H), 5,94 (s, 1 H), 5,55 (dd, 1 H), 3,68 (s, 3 H), 3,16 - 3,05 (M, 1 H), 2,97 (ddd, 1 H), 2,59 - 2,46 (obs. M, 1 H), 2,25 - 2,15 (M, 1 H).

Ví dụ 250: tert-butyl N-(4-clo-2-{3-[metoxy(metyl)carbamoyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydroindolizin-7-yl}phenyl)carbamat

Bổ sung N,O-dimetylhydroxylamin hydroclorua (0,36 g), O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroni hexaflophosphat (1,0g) và diisopropyletylamin (1,2 mL) vào dung dịch N,N-dimetylformamit (12,5 mL) chứa hợp chất được điều chế theo Ví dụ 19 (1,0g) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng khoảng 16 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng và cặn được tạo huyền phù trong dung dịch nước bão hòa chứa natri hydro cacbonat (30 mL) tiếp theo bằng cách chiết vào trong etyl axetat. Rửa các lớp hữu cơ được kết hợp bằng nước muối, làm khô và cô. Tinh chế cặn bằng sắc ký cột (metanol nằm trong khoảng từ 0% đến 20% trong etyl axetat) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (0,73g).

LC/ MS t_R 1,99 phút; MS (ES^+) M/z 448 (M+H) [a].

Ví dụ 251: tert-butyl N-[4-clo-2-(3-for Myl-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydroindolizin-7-yl)phenyl]carbamat

Bổ sung dung dịch 1M chứa lithi nhôm hydrua trong tetrahydrofuran (1,6 mL) trong khoảng 10 phút vào dung dịch tetrahydrofuran (6,5 mL) được làm nguội xuống (-45 °C) chứa hợp chất được điều chế theo Ví dụ 250 (0,60g). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở -45 °C trong khoảng 30 phút, 0 °C trong khoảng 90 phút sau đó được làm nguội xuống -45 °C và dung dịch chứa kali hydro sulfat (0,36g) trong nước (1,0 mL) được bổ sung. Hỗn hợp được để ấm ở nhiệt độ trong phòng và được chiết vào trong etyl axetat. Rửa các lớp hữu cơ được kết hợp liên tục bằng axit clohydric 1M (25 mL), dung dịch nước bão hòa chứa natri hydro cacbonat (30 mL) và nước muối (25 mL), làm khô và cô để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (0,45g).

LC/ MS t_R 1,84 phút; MS (ES^+) M/z 389 (M+H)[a].

Ví dụ 252: tert-butyl N-[4-clo-2-(3-etynyl-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydroindolizin-7-yl)phenyl]carbamat

Bổ sung dimetyl (1-diazo-2-oxopropyl)phosphonat (0,2 mL) vào metanol (15 mL) huyền phù chứa hợp chất được điều chế theo Ví dụ 251 (0,45g) và kali cacbonat (0,32g) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng khoảng 4 giờ. Bổ sung dung dịch nước bão hòa chứa natri hydro cacbonat (25 mL) vào hỗn hợp phản ứng, tiếp theo bằng cách chiết vào trong etyl axetat. Rửa các lớp hữu cơ được kết hợp bằng nước muối, làm khô và cô. Tinh chế cặn bằng sắc ký cột (0 đến 100% etyl axetat trong heptan) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (0,29g).
LC/ MS t_R 2,02 phút; MS (ES^+) M/z 385 (M+H)[a].

Ví dụ 253: tert-butyl N-(2-{3-[1-(4-aminophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydroindolizin-7-yl}-4-clophenyl)carbamat

Bổ sung 4-azidoanilin hydroclorua (59 mg), đồng(II) sulfat pentahydrat (8 mg), dung dịch chứa natri ascorbat (31 mg) trong nước (0,60 mL) và natri hydroxit 1M (0,35 mL) vào dung dịch axetonitril (1,2 mL) chứa hợp chất được điều chế theo Ví dụ 252 (0,14g). Chiếu xạ hỗn hợp phản ứng dưới các điều kiện vi sóng (120 W) ở 80 °C trong khoảng 1 giờ và bổ sung dung dịch nước bão hòa chứa natri hydro cacbonat (30 mL), tiếp theo bằng cách chiết với etyl axetat. Rửa các lớp hữu cơ được kết hợp bằng nước muối, làm khô và cô. Tinh chế cặn bằng sắc ký cột ((0 đến 100% etyl axetat trong heptan) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (0,16g).
LC/ MS t_R 2,01 phút; MS (ES^+) M/z 519 (M+H)[a].

Ví dụ 254: metyl [4-(4-{7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]carbamat

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 128 → Ví dụ 40 → Ví dụ 41 được tiến

hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 253 (0,16g) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (0,11g). (Lưu ý: theo bước tương ứng với Ví dụ 128 theo quy trình, sử dụng metyl clorofomat).

LC/ MS t_R 3,88 phút; MS (ES^+) M/z 530 $(M+H)^b$

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,94 (s, 1 H), 9,69 (s, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 7,83 - 7,74 (M, 5 H), 7,64 (d, 2 H), 5,96 (s, 1 H), 5,95 (s, 1 H), 5,79 (d, 1 H), 3,69 (s, 3 H), 3,39 - 3,33 (M, 1 H), 3,04 (dd, 1 H), 2,61 - 2,52 (M, 1 H), 2,32 (dd, 1 H).

Ví dụ 255: tert-butyl N-(4-clo-2-{3-[3-(4-nitrophenyl)-1,2-oxazol-5-yl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydroindolizin-7-yl}phenyl)carbamat

Bổ sung hydroxylamin hydroclorua (29 mg) vào *tert*-butanol (1,0 mL) và huyền phù nước (1,0 mL) chứa 4-nitrobenzaldehyt (63 mg) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng khoảng 1 giờ. Bổ sung chloramin-T trihydrat (117 mg) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng khoảng 5 phút để tạo ra hợp chất trung gian nitril oxit.

Bổ sung liên tục vào huyền phù, bột đồng (2,4 mg), đồng(II) sulfat pentahydrat (9,4 mg) và dung dịch chứa hợp chất được điều chế theo Ví dụ 252 (145 mg) trong *tert*-butanol (1,0 mL) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng khoảng 16 giờ. Điều chế lại nitril oxit như được mô tả trên đây, được bổ sung vào phản ứng và sau đó hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng khoảng 16 giờ ở 80 °C trong khoảng 20 giờ. Bổ sung dung dịch nước chứa amoniac 10% (20 mL) vào hỗn hợp phản ứng, tiếp theo bằng cách chiết vào trong etyl axetat. Rửa các lớp hữu cơ được kết hợp bằng nước muối, làm khô và cô. Cặn thu được dựa trên nồng độ được tinh chế bằng sắc ký cột (12% đến 80% etyl axetat trong heptan) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (49,5 mg).

LC/ MS t_R 2,33 phút; MS (ES^+) M/z 549 $(M+H)^a$.

Ví dụ 256: metyl [4-(5-{7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1,2-oxazol-3-yl)phenyl]carbamat

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 40 → Ví dụ 41 → Ví dụ 74 → Ví dụ

128 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 255 (49,5 mg) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (8,4 mg). (Lưu ý: theo bước tương ứng với Ví dụ 128 theo quy trình, sử dụng metyl clorofomat).

LC/ MS t_R 4,12 phút; MS (ES^+) M/z 530 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,91 (s, 1 H), 9,71 (s, 1 H), 7,83 - 7,79 (M, 3 H), 7,77 (d, 2 H), 7,58 (d, 2 H), 6,75 (s, 1 H), 6,02 (s, 1 H), 6,00 (s, 1 H), 5,86 (dd, 1 H), 3,69 (s, 3 H), 3,18 (td, 1 H), 3,09 - 2,99 (M, 1 H), 2,61 - 2,53 (M, 1 H), 2,27 - 2,19 (M, 1 H).

Ví dụ 257: 2- metyl-2-propanyl (2S)-2-[2-oxo-4-{[(triflo metyl)sulfonyl]oxy}-1(2H)-pyridinyl]-3-phenylpropanoat

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 20 → Ví dụ 21 → Ví dụ 22 được tiến hành từ 2-metyl-2-propanyl (2R)-3-phenyl-2-{[(triflo metyl)sulfonyl] oxy}propanoat (WO2006/57961) tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau.

TLC: Rf 0,33 (20% etyl axetat trong hexan).

Ví dụ 258: axit (2S)-2-[4-(2,5-diclophenyl)-2-oxo-1(2H)-pyridinyl]-3-phenylpropanoic

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 23 → Ví dụ 25 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 257 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau. (Lưu ý: theo bước tương ứng với Ví dụ 23 theo quy trình, sử dụng axit 2,5-diclophenylboronic).

TLC: Rf 0,18 (10% metanol trong diclometan).

Ví dụ 259: axit 4-(4-clo-2-{(1S)-1-[4-(2,5-diclophenyl)-2-oxo-1(2H)-pyridinyl]-2-phenyletyl}-1H-imidazol-5-yl)benzoic

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 72 → Ví dụ 73 → Ví dụ 76 → Ví dụ 49 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 258 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau. (Lưu ý: theo bước tương ứng với Ví dụ 72 theo quy trình, sử dụng metyl 4-(bromoaxetyl)benzoat).

TLC: Rf 0,41 (10% metanol trong diclometan)

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,21 (br. s, 1 H), 8,10 - 7,92 (M, 3 H), 7,85 (s, 2 H), 7,66 - 7,44 (M, 3 H), 7,34 - 7,11 (M, 5 H), 6,51 - 6,31 (M, 3 H), 3,60 (dd, 1 H), 3,39 (dd, 1 H).

Ví dụ 260: axit 4-(2-{(1S)-1-[4-(2,5-diclophenyl)-2-oxo-1(2H)-pyridinyl]-2-phenyletyl}-1H-imidazol-5-yl)benzoic

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 72 → Ví dụ 73 → Ví dụ 49 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 258 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau. (Lưu ý: theo bước tương ứng với Ví dụ 72 theo quy trình, sử dụng metyl 4-(bromoaxetyl)benzoat).

TLC: Rf 0,47 (10% metanol trong diclometan)

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,98 (br. s, 1 H), 8,08 - 7,91 (M, 5 H), 7,86 (d, 1 H), 7,68 - 7,40 (M, 3 H), 7,36 - 7,03 (M, 5 H), 6,45 (s, 1 H), 6,38 - 6,32 (M, 1 H), 6,32 - 6,23 (M, 1 H), 3,86 - 3,72 (M, 1 H), 3,65 - 3,48 (M, 1 H).

Ví dụ 261: axit 3-(4-clo-2-{(1S)-1-[4-(2,5-diclophenyl)-2-oxo-1(2H)-pyridinyl]-2-phenyletyl}-1H-imidazol-5-yl)benzoic

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 72 → Ví dụ 73 →Ví dụ 76 → Ví dụ 49 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 258 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau. (Lưu ý: theo bước tương ứng với Ví dụ 72 theo quy trình, sử dụng metyl 3-(bromoaxetyl)benzoat).

TLC: Rf 0,45 (10% metanol trong diclometan)

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,29 (br. s, 1 H), 12,98 (br. s, 1 H), 8,31 (s, 1 H), 8,03 - 7,94 (M, 2 H), 7,89 (d, 1 H), 7,66 - 7,45 (M, 4 H), 7,31 - 7,11 (M, 5 H), 6,50 - 6,32 (M, 3 H), 3,60 (dd, 1 H), 3,47 - 3,36 (M, 1 H).

Ví dụ 262: axit 3-{2-[(S)-[4-(2,5-diclophenyl)-2-oxo-1(2H)-pyridinyl](phenyl)metyl]-1H-imidazol-5-yl}benzoic

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 20 → Ví dụ 21 → Ví dụ 22 → Ví dụ 23 → Ví dụ 30 →Ví dụ 72 → Ví dụ 73 → Ví dụ 49 được tiến hành từ metyl

(2R)-clo(phenyl)axetat [Justus Liebigs Annalen der Che Mie, 501, 208, (1933)) tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau. (Lưu ý: theo bước tương ứng với Ví dụ 23 theo quy trình, sử dụng axit 2,5-diclophenylboronic. Theo bước tương ứng với Ví dụ 72 theo quy trình, sử dụng metyl 3-(bromoaxetyl)benzoat).
TLC: Rf 0,57 (10% metanol trong diclometan)
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,21 (br. s, 1 H), 12,71 (br. s, 1 H), 8,32 (br. s, 1 H), 7,97 (d, 2 H), 7,77 (d, 2 H), 7,65- 7,23 (M, 10 H), 6,54 (d, 1 H), 6,42 (d, 1 H).

Ví dụ 263: metyl {4-[2-(1-{4-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2-oxo-1(2H)-pyridinyl}-3- metoxypropyl)-1H-imidazol-5-yl]phenyl}carbamat

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 26 → Ví dụ 21 → Ví dụ 22 → Ví dụ 23 → Ví dụ 24 →Ví dụ 25 →Ví dụ 38 →Ví dụ 39 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 20 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau. (Lưu ý: theo bước tương ứng với Ví dụ 26 theo quy trình, sử dụng 2-cloetyl metyl ete).
TLC: Rf 0,26 (etyl axetat)
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 11,17 (br. s, 1 H), 8,67 - 8,51 (M, 1 H), 7,82- 7,33 (M, 8 H), 7,20 (br. s, 1 H), 6,53 - 5,99 (M, 2 H), 5,84 - 5,64 (M, 1 H), 3,89 - 3,68 (M, 3 H), 3,50 - 3,30 (M, 2 H), 3,28 - 3,08 (M, 3 H), 2,71 - 2,33 (M, 2 H).

Ví dụ 264: metyl {4-[4-clo-2-(1-{4-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2-oxo-1(2H)-pyridinyl}-3- metoxypropyl)-1H-imidazol-5-yl]phenyl}carbamat

Hợp chất được điều chế theo Ví dụ 263 (40 mg) được xử lý như được mô tả theo Ví dụ 47 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (18 mg).
TLC: Rf 0,57 (5% metanol trong etyl axetat)
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 11,78 (br. s, 1 H), 8,59 (s, 1 H), 7,79 - 7,39 (M, 8 H), 6,77 (s, 1 H), 6,40 (s, 1 H), 6,19 (br. s, 1 H), 5,79 (d, 1 H), 3,79 (s, 3 H), 3,53 - 3,32 (M, 2 H), 3,32 - 3,06 (M, 3 H), 2,59 (d, 1 H), 2,45 (br. s, 1 H).

Ví dụ 265: metyl (4-{2-[(1S)-1-{4-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2-oxo-

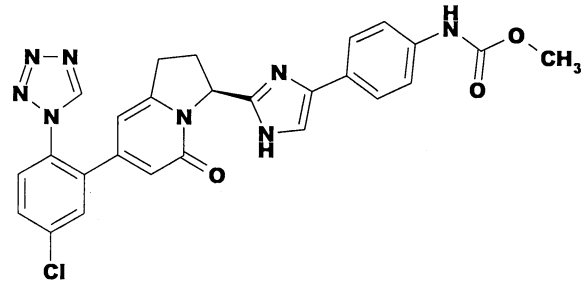
1(2H)-pyridinyl}-2-phenyletyl]-1H-imidazol-4-yl}phenyl)carbamat

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 23 → Ví dụ 24 → Ví dụ 25 → Ví dụ 38 → Ví dụ 39 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 257 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau.

TLC: Rf 0,57 (80% etyl axetat trong hexan)

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,30 (s, 1 H), 9,76 - 9,49 (M, 2 H), 7,91 - 7,61 (M, 5 H), 7,61 - 7,35 (M, 4 H), 7,34 - 6,99 (M, 5 H), 6,40 - 6,10 (M, 2 H), 5,89 (dd, 1 H), 3,66 (s, 3 H), 3,58 - 3,43 (M, 1 H), 3,27 (br. s, 1 H).

Ví dụ 266: metyl [4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-4-yl)phenyl]carbamat



Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 38 → Ví dụ 39 → Ví dụ 40 → Ví dụ 41 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 11 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau.

TLC: Rf 0,29 (etyl axetat)

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,03 (s, 1 H), 9,75 - 9,63 (M, 1 H), 9,58 (s, 1 H), 7,87 - 7,72 (M, 3 H), 7,66 - 7,31 (M, 5 H), 6,01 - 5,88 (M, 2 H), 5,68 - 5,53 (M, 1 H), 3,72 - 3,59 (M, 3 H), 3,48 - 3,34 (M, 1 H), 2,99 (dd, 1 H), 2,46 - 2,10 (M, 2 H).

Ví dụ 267: 5-[(5-clo-2-nitrophenyl)(hydroxy) metylen]-2,2-dimetyl-1,3-dioxan-4,6-dion:

Hỗn hợp chứa axit 5-clo-2-nitrobenzoic (11,0g) và thionyl clorua (11,8 mL) được khuấy ở 90 °C trong khoảng 2 giờ, sau đó được cô. Hòa tan cặn thu được trong diclometan (50 mL) và được bổ sung vào dung dịch được khuấy chứa

2,2-dimetyl-1,3-dioxan-4,6-dion (7,86g) và 4-(di metylamino)pyridin (13,3g) trong diclometan (200 mL) ở -12 °C. Sau đó khuấy trong khoảng 2 giờ, rửa hỗn hợp phản ứng bằng axit clohydric 1M (100 mL x 3) và nước, làm khô và cô. Sau đó tán nhỏ cặn thu được với axetonitril, tiếp theo bằng axeton để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (6,0g).

TLC: Rf 0,43 (etyl axetat).

Ví dụ 268: metyl (3R)-7-(5-clo-2-nitrophenyl)-5-oxo-2,3-dihydro-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyridin-3-carboxylat

Bổ sung (4S)- metyl 2- metyl-4,5-dihydro-1,3-thiazol-4-carboxylat (Journal of Organic Chemistry, 66(20), 6756, (2001)) (1,57g) vào dung dịch diclometan (80 mL) chứa hợp chất được điều chế theo Ví dụ 267 (7,67g) và xử lý hỗn hợp được khuấy bằng hydro clorua khí ở 0 °C trong khoảng 15 phút. Sau đó hỗn gia nhiệt hợp phản ứng trong khoảng 24 giờ ở 64 °C trước khi làm nguội ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, tiếp theo bằng cách chiết với diclometan. Rửa các lớp hữu cơ được kết hợp liên tục bằng dung dịch nước bão hòa chứa natri hydro cacbonat và nước muối, làm khô và cô. Tinh chế cặn bằng sắc ký cột (30 đến 55% etyl axetat trong hexan) tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (310 mg).

TLC: Rf 0,35 (50% etyl axetat trong hexan).

Ví dụ 269: metyl (3R)-7-[2-(bis{[(2- metyl-2-propanyl)oxy]cacbonyl}amino)-5-clophenyl]-5-oxo-2,3-dihydro-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyridin-3-carboxylat

Bổ sung dung dịch chứa hợp chất được điều chế theo Ví dụ 268 (234 mg) trong etyl axetat (12,5 mL) vào hỗn hợp chứa amoni clorua (250 mg) và bột kẽm (341 mg) trong nước (2,5 mL) và hỗn hợp được khuấy trong khoảng 3 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Lọc hỗn hợp phản ứng thông qua Celite® và rửa phần lọc bằng nước muối, làm khô và cô. Do đó hòa tan cặn thu được trong tetrahydrofuran (5 mL) và bổ sung liên tục 4-(di metylamino)pyridin (13 mg) và di-*tert*-butyl dicacbonat (247 mg) vào dung dịch trietylamin này (0,16 mL). Hỗn hợp phản ứng được để ấm xuống 60 °C trong khoảng 1 giờ trước khi cho phép để nguội ở

nhiệt độ trong phòng. Bổ sung dung dịch nước bão hòa chứa kali bisulfat vào hỗn hợp phản ứng, tiếp theo bằng cách chiết với etyl axetat. Rửa các lớp hữu cơ được kết hợp bằng nước muối, làm khô và cô. Tinh chế cặn bằng sắc ký cột (70% etyl axetat trong hexan) tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (189 mg).

TLC: Rf 0,63 (80% etyl axetat trong hexan).

Ví dụ 270: metyl [4-(2-{(3R)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-2,3-dihydro-5H-[1,3]thiazolo[3,2-a]pyridin-3-yl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 11 → Ví dụ 38 → Ví dụ 39 → Ví dụ 40 → Ví dụ 41 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 269 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau.

TLC: Rf 0,49 (5% metanol trong etyl axetat, NH Silica)

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10,58 (br. s, 1 H), 8,58 (s, 1 H), 7,72 (d, 2 H), 7,67 - 7,28 (M, 4 H), 7,26 - 7,06 (M, 2 H), 6,80 - 6,45 (M, 1 H), 6,23 (d, 1 H), 6,17 - 5,97 (M, 1 H), 5,80 (s, 1 H), 4,71 (d, 1 H), 4,00 - 3,65 (M, 4 H).

Từ Ví dụ 271(1) đến Ví dụ 271(4)

Điều chế hợp chất nêu ở tiêu đề này có dữ liệu vật lý dưới đây bằng cách sử dụng alpha-bromoketon tương ứng chuyển hóa từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 11 theo quy trình của Ví dụ 38 → Ví dụ 39 → Ví dụ 40 → Ví dụ 41

Ví dụ 271(1): metyl [3-clo-4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-4-yl)phenyl]carbamat

TLC 0,55 (5% metanol trong etyl axetat, NH Silica)

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,20 (s, 1 H), 9,82 (s, 1 H), 9,74 - 9,58 (M, 1 H), 7,93 - 7,84 (M, 1 H), 7,84 - 7,72 (M, 3 H), 7,62 (d, 1 H), 7,58 - 7,36 (M, 2 H), 5,96 (s, 2 H), 5,73 - 5,55 (M, 1 H), 3,73 - 3,61 (M, 3 H), 3,46 - 3,33 (M, 1 H), 3,10 - 2,87 (M, 1 H), 2,47 - 2,19 (M, 2 H).

Ví dụ 271(2): 6-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-

tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-3,4-dihydro-2(1H)-quinolinon

TLC: Rf 0,28 (10% metanol trong etyl axetat, NH Silica)

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,01 (s, 1 H), 10,03 (s, 1 H), 9,79 - 9,50 (M, 1 H), 7,85 - 7,70 (M, 3 H), 7,60 - 7,28 (M, 3 H), 6,98 - 6,61 (M, 1 H), 6,13 - 5,84 (M, 2 H), 5,60 (d, 1 H), 3,54 - 3,19 (M, 3 H), 3,10 - 2,77 (M, 3 H), 2,45 - 2,07 (M, 2 H).

Ví dụ 271(3): etyl [4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat

TLC: Rf 0,52 (10% metanol trong etyl axetat)

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,02 (s, 1 H), 9,79 - 9,60 (M, 1 H), 9,54 (s, 1 H), 7,95 - 7,68 (M, 3 H), 7,68 - 7,34 (M, 5 H), 6,09 - 5,80 (M, 2 H), 5,73 - 5,48 (M, 1 H), 4,19 - 4,06 (M, 2 H), 3,46 - 3,35 (M, 1 H), 2,99 (dd, 1 H), 2,61 - 2,53 (M, 1 H), 2,40 - 2,24 (M, 1 H), 1,24 (t, 3 H).

Ví dụ 271 (4): 4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)benzamit

TLC: Rf 0,55 (10% metanol trong diclometan)

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,22 (s, 1 H), 9,72 - 9,66 (M, 1 H), 7,99 - 7,60 (M, 9 H), 7,25 (br. s, 1 H), 6,07 - 5,82 (M, 2 H), 5,67 - 5,53 (M, 1 H), 3,52 - 3,35 (M, 1 H), 3,01 (dd, 1 H), 2,46 - 2,24 (M, 2 H).

Ví dụ 272: 4-(4-clo-2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)benzamit

Hợp chất được điều chế theo Ví dụ 271(4) (250 mg) được xử lý như được mô tả theo Ví dụ 44 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (152 mg).

TLC: Rf 0,64 (6% metanol trong etyl axetat)

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,11 (s, 1 H), 9,70 (s, 1 H), 8,12 - 7,74 (M, 8 H), 7,40 (br. s, 1 H), 6,06 - 5,82 (M, 2 H), 5,58 (dd, 1 H), 3,28 - 3,15 (M, 1 H), 3,00 (dd, 1 H), 2,65 - 2,54 (M, 1 H), 2,33 - 2,11 (M, 1 H).

Ví dụ 273: metyl [4-(2-{(3R)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat

Tách hợp chất được điều chế theo Ví dụ 42 bằng cách điều chế theo phương pháp HPLC không đối xứng (CHIRALPAK IB 50mm x 250mm, hexan/tetrahydrofuran/dietylamin = 20/80/0,1) tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau.

TLC: Rf 0,50 (etyl axetat)

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,03 (s, 1 H), 9,81 - 9,63 (M, 1 H), 9,58 (s, 1 H), 7,87 - 7,73 (M, 3 H), 7,68 - 7,29 (M, 5 H), 6,04 - 5,89 (M, 2 H), 5,68 - 5,54 (M, 1 H), 3,71 - 3,59 (M, 3 H), 3,47 - 3,35 (M, 1 H), 2,99 (dd, 1 H), 2,43 - 2,14 (M, 2 H).

Ví dụ 274(1) và Ví dụ 274(2): 2-metyl-2-propanyl {4-clo-2-[(3S)-3-(5-{4-[(metoxycacbonyl)amino]phenyl}-4-metyl-1H-imidazol-2-yl)-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-7-indolizinyl]phenyl}carbamat và 2- metyl-2-propanyl {4-clo-2-[(3S)-3-(4-{4-[(metoxycacbonyl)amino]phenyl}-5-metyl-1,3-oxazol-2-yl)-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-7-indolizinyl]phenyl}carbamat

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 38 → Ví dụ 39 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 11 để thu được các sản phẩm theo sáng chế ở tỷ lệ 1: 1 có tính chất vật lý sau. (Lưu ý: theo bước tương ứng với Ví dụ 38 theo quy trình, sử dụng hợp chất được điều chế theo Ví dụ 78)

Ví dụ 274(1):

LC/ MS t_R 4,13 phút; MS (ES^+) M/z 589 (M+H) [d].

Ví dụ 274(2):

LC/ MS t_R 4,59 phút; MS (ES^+) M/z 590 (M+H) [d].

Ví dụ 275: metyl [4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-5- metyl-1H-imidazol-4-yl)phenyl]carbamat

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 40 → Ví dụ 41 được tiến hành từ hợp

chất được điều chế theo Ví dụ 274(1) tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau.

TLC: Rf 0,54 (5% metanol trong etyl axetat, NH Silica)

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,87 (s, 1 H), 9,81 - 9,62 (M, 1 H), 9,58 (s, 1 H), 7,92 - 7,68 (M, 3 H), 7,54 - 7,36 (M, 4 H), 6,06 - 5,84 (M, 2 H), 5,63 - 5,40 (M, 1 H), 3,72 - 3,60 (M, 3 H), 3,47 - 3,35 (M, 1 H), 3,10 - 2,86 (M, 1 H), 2,47 - 2,39 (M, 2 H), 2,32 (s, 3 H).

Ví dụ 276: metyl [4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-5- metyl-1,3-oxazol-4-yl)phenyl]carbamat

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 40 → Ví dụ 41 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 274(2) tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau.

TLC: Rf 0,45 (5% metanol trong etyl axetat, NH Silica)

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,86 - 9,51 (M, 2 H), 7,81 (app. s, 3 H), 7,52 (app. s, 4 H), 6,00 - 5,97 (M, 2 H), 5,66 (dd, 1 H), 3,67 (s, 3 H), 3,25 - 3,09 (M, 1 H), 3,08 - 2,94 (M, 1 H), 2,48 (s, 3H), 2,31 - 2,10 (M, 2 H).

Ví dụ 277: metyl {4-[2-({4-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2-oxo-1(2H)-pyridinyl} metyl)-4- metyl-1H-imidazol-5-yl]phenyl}carbamat

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 38 → Ví dụ 39 → Ví dụ 40 → Ví dụ 41 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 32 để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau. (Lưu ý: theo bước tương ứng với Ví dụ 38 theo quy trình, sử dụng hợp chất được điều chế theo Ví dụ 78)

TLC: Rf 0,32 (5% metanol trong etyl axetat, NH Silica)

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10,01 (br. s, 1 H), 8,53 (s, 1 H), 7,68 - 7,59 (M, 1 H), 7,59 - 7,32 (M, 7 H), 6,63 (br. s, 1 H), 6,54 (d, 1 H), 5,73 (d, 1 H), 5,08 (s, 2 H), 3,80 (s, 3 H), 2,40 (br. s, 3 H).

Ví dụ 278: metyl (4-{2-[1-{4-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2-oxo-1(2H)-pyridinyl}-2-(3-pyridinyl)etyl]-1H-imidazol-5-yl}phenyl)carbamat

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 26 → Ví dụ 21 → Ví dụ 22 → Ví dụ 23 → Ví dụ 24 →Ví dụ 25 →Ví dụ 38 →Ví dụ 39 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 20 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau. (Lưu ý: theo bước tương ứng với Ví dụ 26 theo quy trình, 3-(clo metyl)pyridin hydroclorua sử dụng).

TLC: Rf 0,30 (5% metanol trong etyl axetat, NH Silica)

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,32 (s, 1 H), 9,80 - 9,59 (M, 2 H), 8,47 - 8,29 (M, 2 H), 7,87 - 7,61 (M, 6 H), 7,61 - 7,35 (M, 4 H), 7,34 - 7,19 (M, 1 H), 6,44 - 6,07 (M, 2 H), 5,92 (d, 1 H), 3,66 (s, 3 H), 3,62 - 3,40 (M, 1 H), 3,33 - 3,16 (M, 1 H).

Ví dụ 279: metyl (4-{4-clo-2-[1-{4-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2-oxo-1(2H)-pyridinyl}-2-(3-pyridinyl)etyl]-1H-imidazol-5-yl}phenyl)carbamat

Hợp chất được điều chế theo Ví dụ 278 (126 mg) được xử lý như được mô tả theo Ví dụ 47 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý (60 mg) sau.

TLC: Rf 0,21 (5% metanol trong etyl axetat)

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,94 (s, 1 H), 9,80 (s, 1 H), 9,64 (s, 1 H), 8,56 - 8,24 (M, 2 H), 7,95 - 7,68 (M, 4 H), 7,56 (q, 4 H), 7,45 - 7,12 (M, 2 H), 6,34 - 6,20 (M, 1 H), 6,16 (d, 1 H), 5,95 (dd, 1 H), 3,74 - 3,62 (M, 3 H), 3,54 (dd, 1 H), 3,28 (br. s, 1 H).

Ví dụ 280: 1-azido-2-bromo-4-clobenzen

Bổ sung 2-bromo-4-cloanilin (10,0g) vào dung dịch chứa axit clohydric được cô (100 mL) trong nước (300 mL). Bổ sung nhỏ giọt dung dịch chứa natri nitrit (3,68g) trong nước (150 mL) vào huyền phù ở -5 °C. Sau đó được khuấy ở -5 °C trong khoảng 1 giờ, dung dịch chứa natri azit (3,46g) trong nước (15 mL) được bổ sung nhỏ giọt và huyền phù thu được được khuấy ở -5 °C trong khoảng vài giờ nữa. Sau đó hỗn hợp phản ứng được chiết bằng etyl axetat và rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô và cô để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (10,7g).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,56 (d, 1 H), 7,32 (dd, 1 H), 7,09 (d, 1 H).

Ví dụ 281: 2- metyl-2-propanyl 1-(2-bromo-4-clophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxylat

Bổ sung tert-butyl propiolat (3 mL) vào dung dịch toluen (50 mL) chứa hợp chất được điều chế theo Ví dụ 280 (2,4 g), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ hồi lưu trong khoảng 6 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng và tinh chế cặn bằng sắc ký cột (7 đến 20% etyl axetat trong hexan) tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (2,3g).

LC/ MS t_R 4,51 phút; MS (ES^+) M/z 358 và 360 (M+H) [d].

Ví dụ 282: etyl (3S)-5-oxo-7-(4,4,5,5-tetra metyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizincarboxylat

Bổ sung liên tục bis(pinacolat)diboron (393 mg) và kali axetat (415 mg) vào dung dịch1,4-dioxan (7 mL) chứa hợp chất được điều chế theo Ví dụ 6 (500 mg). Hỗn hợp được loại bỏ khí bằng agon sau đó được bổ sung phức 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen paladi (II) diclorudiclometan (115 mg) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 100 °C trong khoảng 3 giờ. Etyl axetat được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, tiếp theo bằng cách lọc bằng Celite. Rửa phần lọc bằng nước và nước muối, làm khô và cô để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (412mg).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6,86 (br s, 1 H), 6,40 (br s, 1 H), 5,11 (dd, 1 H), 4,39 - 4,17 (M, 2 H), 3,25 - 3,10 (M, 1 H), 3,09 – 2,96 (M, 1 H), 2,55 – 2,39 (M, 1 H), 2,32 – 2,20 (M, 1 H), 1,39 – 1,21 (M, 15 H).

Ví dụ 283: etyl (3S)-7-[5-clo-2-(4-{[(2- metyl-2-propanyl)oxy]cacbonyl}-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizincarboxylat

Bổ sung hợp chất được điều chế theo Ví dụ 282 (1,10g) và dung dịch chứa natri cacbonat (1,20g) trong nước (6,0 mL) vào dung dịch 1,4-dioxan (30 mL) chứa hợp chất được điều chế theo Ví dụ 281 (1,01g). Bổ sung tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (487 mg) vào hỗn hợp phản ứng, sau đó hỗn hợp được loại bỏ khí bằng agon và được khuấy trong khoảng 16 h ở 100 °C. Cô

hỗn hợp phản ứng và do đó cặn thu được được tạo huyền phù trong etyl axetat và được rửa bằng nước và nước muối. Làm khô và cô lớp hữu cơ và tinh chế cặn bằng sắc ký cột (15% metanol trong etyl axetat) tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (613 mg).

LC/ MS t_R 4,30 phút; MS (ES^+) M/z 485 (M+H) [d].

Ví dụ 284: 2- metyl-2-propanyl 1-{4-clo-2-[(3S)-3-(5-{4-[(metoxycacbonyl)amino]phenyl}-1H-imidazol-2-yl)-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-7-indolizinyl]phenyl}-1H-1,2,3-triazol-4-carboxylat

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 8 → Ví dụ 38 →Ví dụ 39 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 283 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau.

TLC: Rf 0,72 (6% metanol trong etyl axetat)

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,02 (s, 1 H), 9,57 (s, 1 H), 8,99 (s, 1 H), 7,80 - 7,70 (M, 3 H), 7,62 - 7,37 (M, 5 H), 6,07 (s, 1 H), 5,93 - 5,89 (M, 1 H), 5,60 (d, 1 H), 3,70 - 3,63 (M, 3 H), 3,52 - 3,36 (M, 1 H), 3,03 (dd, 1 H), 2,47 - 2,33 (M, 2 H), 1,59 - 1,47 (M, 9 H).

Ví dụ 285: metyl 1-{4-clo-2-[(3S)-3-(5-{4-[(metoxycacbonyl)amino]phenyl}-1H-imidazol-2-yl)-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-7-indolizinyl]phenyl}-1H-1,2,3-triazol-4-carboxylat

Bổ sung 20% dung dịch chứa natrimethoxit trong metanol (50 µL) vào dung dịch metanol (1 mL) chứa hợp chất được điều chế theo Ví dụ 284 (91 mg) và hỗn hợp được khuấy trong khoảng 2 giờ ở 40 °C. Hỗn hợp phản ứng được để nguội xuống (0 °C), dung dịch nước bão hòa chứa natri bisulfat được bổ sung tiếp theo bằng cách chiết với etyl axetat. Rửa các lớp hữu cơ được kết hợp bằng nước muối, làm khô và cô và tinh chế cặn bằng sắc ký cột (20% etyl axetat trong metanol) tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (52 mg).

TLC: Rf 0,55 (6% metanol trong etyl axetat)

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,02 (s, 1 H), 9,57 (s, 1 H), 9,11 (s, 1 H), 7,79 - 7,70 (M, 3 H), 7,61 - 7,36 (M, 5 H), 6,01 (s, 1 H), 5,92 (s, 1 H), 5,59 (d, 1 H),

3,87 - 3,80 (M, 3 H), 3,65 (s, 3 H), 3,51 - 3,35 (M, 1 H), 3,06 - 2,95 (M, 1 H), 2,47 - 2,25 (M, 2 H).

Ví dụ 286: axit 1-{4-clo-2-[(3S)-3-(5-{4-[(metoxycacbonyl)amino]phenyl}-1H-imidazol-2-yl)-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-7-indolizinyl]phenyl}-1H-1,2,3-triazol-4-carboxylic

Bổ sung axit trifloaxetic (0,5 mL) vào dung dịch diclometan (1,5 mL) chứa hợp chất được điều chế theo Ví dụ 284 (51 mg). Sau đó khuấy trong khoảng 5 giờ ở 45 °C, cô hỗn hợp phản ứng và tán nhỏ cặn thu được với etyl axetat tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (27 mg).

TLC: Rf 0,41 (etyl axetat/ metanol/axit axetic, 10/5/2)

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,84 (s, 1 H), 9,03 (s, 1 H), 7,94 - 7,60 (M, 7 H), 7,60 - 7,45 (M, 2 H), 6,12 (s, 1 H), 5,98 (d, 1 H), 5,75 (dd, 1 H), 3,68 (s, 3 H), 3,30 (dt, 1 H), 3,20 - 2,94 (M, 1 H), 2,76 - 2,56 (M, 1 H), 2,40 - 2,16 (M, 1 H).

Ví dụ 287: axit 1-(2-bromo-4-clophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxylic

Bổ sung axit trifloaxetic (10 mL) vào dung dịch diclometan (10 mL) chứa hợp chất được điều chế theo Ví dụ 281 (2,3g). Sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng khoảng 1 giờ, cô hỗn hợp phản ứng và tán nhỏ cặn thu được với diclometan tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (1,5g).

LC/ MS t_R 4,07 phút; MS (ES^+) M/z 302, 304 (M+H) [d].

Ví dụ 288: 1-(2-bromo-4-clophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamit

Bổ sung liên tục trietylamin (0,69 mL) và *O*-(7-azabenzotriazol-1-yl)-*N*,*N*,*N*',*N*'-tetra metyluroni hexaflophosphat (753 mg) vào dung dịch N,N-dimetylformamit (3 mL) chứa hợp chất được điều chế theo Ví dụ 287 (500 mg). Sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng khoảng 15 phút, dung dịch nước chứa amoniac 28% (0,7 mL) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng khoảng hơn 15 phút. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, và thu gom chất kết tủa thu được bằng cách lọc. Rửa chất kết tủa bằng nước và được làm khô tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (463 mg).

LC/ MS t_R 4,02 phút; MS (ES^+) M/z 301, 303 $(M+H)^d$.

Ví dụ 289: metyl [4-(2-{(3S)-7-[2-(4-carba Moyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-5-clophenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 283 →Ví dụ 8 → Ví dụ 38 →Ví dụ 39 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 288 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau.

TLC: Rf 0,34 (10% metanol trong etyl axetat, NH Silica)

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,10 - 11,89 (M, 1 H), 9,57 (s, 1 H), 8,94 - 8,69 (M, 1 H), 7,97 (s, 1 H), 7,83 - 7,64 (M, 3 H), 7,64 - 7,26 (M, 6 H), 6,08 - 5,99 (M, 1 H), 5,93 (s, 1 H), 5,61 (d, 1 H), 3,73 - 3,59 (M, 3 H), 3,50 - 3,40 (M, 1 H), 3,09 - 2,93 (M, 1 H), 2,43-2,27 (M, 2 H).

Ví dụ 290: metyl [4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(4-xyano-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat

Bổ sung trietylamin (0,17 mL) và trifloaxetic anhydrit (0,17 mL) vào dung dịch diclometan (50 mL) chứa hợp chất được điều chế theo Ví dụ 289 (70 mg) và phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng khoảng 1 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng và tinh chế cặn thu được bằng sắc ký cột (etyl axetat 5% trong metanol, NH silica) tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (55 mg).

TLC: Rf 0,53 (10% metanol trong etyl axetat, NH Silica)

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,04 (s, 1 H), 9,57 (s, 1 H), 9,37 (d, 1 H), 7,84 - 7,76 (M, 3 H), 7,62 - 7,51 (M, 2 H), 7,49 - 7,37 (M, 3 H), 5,97 (s, 1 H), 5,94 (s, 1 H), 5,65-5,57 (M, 1 H), 3,68 - 3,63 (M, 3 H), 3,47 - 3,36 (M, 1 H), 3,01 (dd, 1 H), 2,41 - 2,08 (M, 2 H).

Ví dụ 291: metyl 1-(2-bromo-4-clophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxylat

Bổ sung axit sulfuric được cô (0,2 mL) vào dung dịch etanol (5 mL) chứa hợp chất được điều chế theo Ví dụ 287 và hỗn hợp được gia nhiệt ở nhiệt độ hồi lưu trong khoảng 6 giờ trước khi cho phép để nguội ở nhiệt độ trong phòng. Cô

hỗn hợp phản ứng, được pha loãng bằng nước (5 mL) và được trung hòa với dung dịch nước bão hòa chứa natri hydro cacbonat tiếp theo bằng cách chiết với etyl axetat. Rửa các lớp hữu cơ được kết hợp bằng nước muối, được làm khô và được cô để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (132 mg).
TLC: Rf 0,50 (50% etyl axetat trong hexan).

Ví dụ 292: 2- metyl-2-propanyl (2S)-2-[2-oxo-4-(4,4,5,5-tetra metyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1(2H)-pyridinyl]-3-phenylpropanoat

Xử lý hợp chất được điều chế theo Ví dụ 257 (1,88g) như được mô tả theo Ví dụ 282 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (1,35g).
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,30 - 7,05 (M, 6 H), 6,93 (br s, 1 H), 6,27 (dd, 1 H), 5,47 (dd, 1 H), 3,43 (dd, 1 H), 3,25 (dd, 1 H), 1,40 (s, 9 H), 1,30 (s, 12 H).

Ví dụ 293: metyl 1-(4-clo-2-{1-[(1S)-1-(5-{4-[(metoxycacbonyl)amino]phenyl}-1H-imidazol-2-yl)-2-phenyletyl]-2-oxo-1,2-dihydro-4-pyridinyl}phenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxylat

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 283 → Ví dụ 25 → Ví dụ 38 → Ví dụ 39 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 292 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau. (Lưu ý: theo bước tương ứng với Ví dụ 283 theo quy trình, sử dụng hợp chất được điều chế theo Ví dụ 291)
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,29 (s, 1 H), 9,61 (s, 1 H), 9,20 - 8,90 (M, 1 H), 7,92 - 7,60 (M, 6 H), 7,57 - 7,35 (M, 3 H), 7,30 - 7,06 (M, 5 H), 6,39 - 6,08 (M, 2 H), 6,03 - 5,84 (M, 1 H), 3,85 (s, 3 H), 3,73 - 3,61 (M, 3 H), 3,59 - 3,40 (M, 1 H), 3,31 - 3,09 (M, 1 H).

Ví dụ 294: 1-(2-bromo-4-clophenyl)-4-(triflo metyl)-1H-1,2,3-triazol

Hợp chất được điều chế theo Ví dụ 280 (2,0g) được xử lý như được mô tả theo Ví dụ 281 bằng cách sử dụng 3,3,3-triflopropyn thay thế tert-butyl propiolat tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (100 mg)
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,25 (M, 1 H), 7,81 (M, 1 H), 7,50 - 7,55 (M, 2 H).

Ví dụ 295: metyl [4-(2-{(1S)-1-[4-{5-clo-2-[4-(triflo metyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-2-oxo-1(2H)-pyridinyl]-2-phenyletyl}-1H-imidazol-4-yl)phenyl]carbamat

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 283 → Ví dụ 25 → Ví dụ 38 → Ví dụ 39 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 292 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau. (Lưu ý: theo bước tương ứng với Ví dụ 283 theo quy trình, sử dụng hợp chất được điều chế theo Ví dụ 294)

TLC: Rf 0,53 (etyl axetat 66% trong hexan)

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,00 (br. s, 1 H), 9,19 (s, 1 H), 8,99 (s, 1 H), 7,87 - 7,60 (M, 5 H), 7,58 - 7,38 (M, 3 H), 7,38 - 7,31 (M, 1 H), 7,30 - 6,98 (M, 5 H), 6,43 - 6,12 (M, 2 H), 5,88 (dd, 1 H), 3,69 (s, 3 H), 3,57 (dd, 1 H), 3,27 (dd, 1 H).

Ví dụ 296: 1-(2-bromo-4-clophenyl)-4-(tributylstannyl)-1H-1,2,3-triazol

Xử lý hợp chất được điều chế theo Ví dụ 280 (1,86g) như được mô tả theo Ví dụ 281 bằng cách sử dụng etynyltri-n-butyltin thay thế tert-butyl propiolat tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (5,03 g)

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,83 (M, 1 H), 7,75 (dd, 1 H), 7,50 (dd, 1 H), 7,45 (dd, 1 H), 1,64 - 1,50 (M, 6 H), 1,42 - 1,24 (M, 6 H), 1,22 - 1,12 (M, 6 H), 0,89 (t, 9H).

Ví dụ 297: 1-(2-bromo-4-clophenyl)-4-clo-1H-1,2,3-triazol

Bổ sung N-closucxinimit (885 mg) vào dung dịch axetonitril (72 mL) chứa hợp chất được điều chế theo Ví dụ 296 (2,42g) và hỗn hợp được khuấy trong khoảng 15 giờ 60 °C trước khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng. Cô hỗn hợp phản ứng và tinh chế cặn thu được bằng sắc ký cột (20% etyl axetat trong hexan) tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (1,0g).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,91 (s, 1 H), 7,79 (t, 1 H), 7,48 – 7,51 (M, 2 H).

Ví dụ 298: metyl (4-{2-[(1S)-1-{4-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-2-oxo-1(2H)-pyridinyl}-2-phenyletyl]-1H-imidazol-5-yl}phenyl)carbamat

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 283 → Ví dụ 25 → Ví dụ 38 → Ví dụ 39 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 292 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau. (Lưu ý: theo bước tương ứng với Ví dụ 283 theo quy trình, sử dụng hợp chất được điều chế theo Ví dụ 297)

TLC: Rf 0,62 (66% etyl axetat trong hexan)

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,30 (br. s, 1 H), 9,61 (s, 1 H), 8,65 (s, 1 H), 7,96 - 7,63 (M, 5 H), 7,63 - 7,35 (M, 4 H), 7,35 - 7,05 (M, 5 H), 6,47 - 6,09 (M, 2 H), 5,89 (d, 1 H), 3,77 - 3,62 (M, 3 H), 3,52 (dd, 1 H), 3,26 (d, 1 H).

Ví dụ 299: 1-(2-bromo-4-clophenyl)-1H-pyrazol

Bổ sung xesi cacbonat (5,39g) vào dung dịch N,N-dimetylaxetamit (20 mL) chứa 2-bromo-4-clo-1-flobenzen (2,0g) và pyrazol (780 mg) và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong khoảng 3 giờ ở 100 °C trước khi để nguội ở nhiệt độ trong phòng. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng etyl axetat, được rửa bằng nước và nước muối, làm khô và cô để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (1,52g).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,81 (d, 1 H), 7,73 (d, 1 H), 7,71 (d, 1 H), 7,46 (d, 1 H), 7,40 (dd, 1 H), 6,47 (t, 1 H).

Ví dụ 300: 1-(2-bromo-4-clophenyl)-4-flo-1H-pyrazol

Bổ sung 1-clo metyl-4-flo-1,4-diazoniabixyclo[2,2,2]octan bis(tetrafloborat) (619 mg) vào dung dịch axetonitril (4,5 mL) chứa hợp chất được điều chế theo Ví dụ 299 (300 mg) và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong khoảng 18 giờ ở 70 °C trước khi cho phép để nguội ở nhiệt độ trong phòng. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng etyl axetat, được rửa bằng dung dịch nước bão hòa chứa natri hydro cacbonat và nước muối, làm khô và cô. Sau đó tinh chế cặn thu được bằng sắc ký cột (20% etyl axetat trong hexan) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (131 mg).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,75 – 7,69 (M, 2 H), 7,60 (dd, 1 H), 7,44 (dd, 1 H), 7,40 (dd, 1 H).

Ví dụ 301: metyl (4-{2-[(1S)-1-{4-[5-clo-2-(4-flo-1H-pyrazol-1-yl)phenyl]-2-oxo-1(2H)-pyridinyl}-2-phenyletyl]-1H-imidazol-5-yl}phenyl)carbamat

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 283 → Ví dụ 25 → Ví dụ 38 → Ví dụ 39 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 292 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau. (Lưu ý: theo bước tương ứng với Ví dụ 283 theo quy trình, sử dụng hợp chất được điều chế theo Ví dụ 300)

TLC: Rf 0,40 (50% etyl axetat trong hexan)

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,30 (s, 1 H), 9,61 (s, 1 H), 8,05 - 7,92 (M, 1 H), 7,81 (d, 1 H), 7,76 - 7,38 (M, 9 H), 7,38 - 7,03 (M, 5 H), 6,47 - 6,10 (M, 2 H), 5,99 - 5,64 (M, 1 H), 3,69 - 3,61 (M, 3 H), 3,61 - 3,43 (M, 1 H), 3,30 - 3,16 (M, 1 H).

Ví dụ 302: 1-(2-bromo-4-clophenyl)-4-(triflo metyl)-1H-pyrazol

Xử lý 2-bromo-4-clo-1-flobenzen (40 mg) với 4-(triflo metyl) -1H-pyrazol như được mô tả theo Ví dụ 299 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (18 mg).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,07 (t, 1 H), 7,93 (s, 1 H), 7,74 (dd, 1 H), 7,47 (dd, 1 H), 7,44 (dd, 1 H).

Ví dụ 303: metyl [4-(2-{(1S)-1-[4-{5-clo-2-[4-(triflo metyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenyl}-2-oxo-1(2H)-pyridinyl]-2-phenyletyl}-1H-imidazol-4-yl)phenyl]carbamat

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 283 → Ví dụ 25 → Ví dụ 38 → Ví dụ 39 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 292 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau. (Lưu ý: theo bước tương ứng với Ví dụ 283 theo quy trình, hợp chất được điều chế theo Ví dụ 302 sử dụng)

TLC: Rf 0,72 (66% etyl axetat trong hexan)

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,29 (s, 1 H), 9,61 (s, 1 H), 8,70 - 8,42 (M, 1 H), 8,14 - 7,95 (M, 1 H), 7,90 - 7,59 (M, 6 H), 7,59 - 7,37 (M, 3 H), 7,33 - 6,98 (M, 5 H), 6,43 - 6,06 (M, 2 H), 5,96 - 5,68 (M, 1 H), 3,66 (s, 3 H), 3,56 - 3,42 (M, 1 H), 3,29 - 3,06 (M, 1 H).

Ví dụ 304: 1-(2-bromo-4-clophenyl)-1H-1,2,4-triazol-3-ol

2-Bromo-4-clo-phenylhydrazin [Journal of the A Merican Chemical Society, 79, 934, (1957)) (800 mg) và tạo huyền phù ure (317 mg) trong xylen (12 mL) và xử lý huyền phù với axit sulfuric đậm đặc (266 mg) đồng thời khuấy mạch. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng trong khoảng 6 giờ ở 135 °C, sau đó làm nguội xuống 90 °C, sau đó bổ sung liên tục axit formic (420mg) và axit sulfuric đậm đặc (46 mg). Gia nhiệt hỗn hợp trong khoảng 15 giờ 90 °C ở mà bổ sung nối liền axit formic (1,26g) và axit sulfuric đậm đặc (549 mg). Hỗn hợp được khuấy trong khoảng hơn 3 giờ ở 90 °C sau đó cho phép để nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Thu gom chất kết tủa thu được bằng cách lọc, được rửa bằng nước và được làm khô trong chân không tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (520mg).

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,4 (br. s, 1 H), 8,48 (s, 1 H), 8,01 (d, 1 H), 7,66 - 7,58 (M, 2 H).

Ví dụ 305: 1-(2-bromo-4-clophenyl)-3-[(4- metoxybenzyl)oxy]-1H-1,2,4-triazol

Bổ sung liên tục kali cacbonat (452 mg) và 4- metoxybenzylclorua (256 mg) vào dung dịch N,N-dimetylformamit (5 mL) chứa hợp chất được điều chế theo Ví dụ 304 và hỗn hợp được khuấy trong khoảng 3 ngày ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, tiếp theo bằng cách chiết với etyl axetat. Rửa các lớp hữu cơ được kết hợp bằng nước muối, làm khô và cô và tinh chế cặn bằng sắc ký cột (30% etyl axetat trong hexan) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (120mg).

TLC: Rf 0,87 (66% etyl axetat trong hexan).

Ví dụ 306: metyl [4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(3-hydroxy-1H-1,2,4-triazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 283 → Ví dụ 8 → Ví dụ 38 → Ví dụ 39 → Ví dụ 40 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 305 tạo ra

hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau.

TLC: Rf 0,43 (10% metanol trong diclometan)

^{1}H NMR (300 MHz, metanol-d_4) δ 8,12 (s, 1 H), 7,73 - 7,50 (M, 5 H), 7,43 (d, 2 H), 7,23 (s, 1 H), 6,26 (s, 1 H), 6,17 (s, 1 H), 5,80 (dd, 1 H), 3,82 - 3,69 (M, 3 H), 3,59 - 3,39 (M, 1 H), 3,24 - 3,03 (M, 1 H), 2,73 - 2,58 (M, 1 H), 2,56 - 2,45 (M, 1 H).

Ví dụ 307: etyl (3S)-7-(2-amino-5- metyl-3-pyridinyl)-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizincarboxylat

Bổ sung bis(pinacolat)diboron (1,63g) và kali axetat (788 mg) vào dung dịch 1,4-dioxan (20 mL) chứa 2-amino-3-bromo-5-metylpyridin (1,0g) và hỗn hợp được loại bỏ khí bằng agon. Sau đó được bổ sung phức 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen paladi (II) dicloru diclometan (218 mg) và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong khoảng 3 giờ ở 110 °C trước khi cho phép để nguội ở nhiệt độ trong phòng. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng etyl axetat, được lọc và phần lọc được rửa bằng nước muối, làm khô và cô. Xử lý cặn thu được với hợp chất được điều chế theo Ví dụ 282 như được mô tả theo Ví dụ 283 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (290 mg).

LC/ MS t_R 3,32 phút; MS (ES^+) M/z 314 $(M+H)^d$.

Ví dụ 308: metyl [4-(2-{(3S)-7-[5- metyl-2-(1H-tetrazol-1-yl)-3-pyridinyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 8 → Ví dụ 38 → Ví dụ 39 → Ví dụ 41 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 307 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau.

TLC: Rf 0,38 (5% metanol trong etyl axetat, NH Silica)

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,11 - 11,96 (M, 1 H), 9,95 - 9,80 (M, 1 H), 9,58 (s, 1 H), 8,58 (d, 1 H), 8,07 (d, 1 H), 7,63 - 7,51 (M, 2 H), 7,49 - 7,37 (M, 3 H), 6,18 - 5,93 (M, 2 H), 5,63 (d, 1 H), 3,76 - 3,56 (M, 3 H), 3,49 – 3,30 (M, 1 H), 3,20 – 2,90 (M, 1 H), 2,65 - 2,54 (M, 1 H), 2,47 (br. s, 3 H), 2,40 - 2,27 (M, 1 H).

Ví dụ 309: metyl [4-(2-{(3S)-7-[5- metyl-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 7 → Ví dụ 8 → Ví dụ 38 → Ví dụ 39 → Ví dụ 41 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 6 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau. (Lưu ý: theo bước tương ứng với Ví dụ 7 theo quy trình, sử dụng pinacol este của axit 2-amino-5-metylphenylboronic)

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,03 (s, 1 H), 9,65 (s, 1 H), 9,58 (s, 1 H), 7,62 - 7,54 (M, 3 H), 7,50 (d, 3 H), 7,45 - 7,37 (M, 2 H), 5,93 (s, 1 H), 5,86 (s, 1 H), 5,60 (d, 1 H), 3,65 (s, 3 H), 3,45 – 3,35 (M, 1 H), 3,07 - 2,89 (M, 1 H), 2,46 (s, 3 H), 2,40 - 2,23 (M, 2 H).

Ví dụ 310: metyl [4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 283 → Ví dụ 8 → Ví dụ 38 → Ví dụ 39 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 282 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau. (Lưu ý: theo bước tương ứng với Ví dụ 283 theo quy trình, sử dụng hợp chất được điều chế theo Ví dụ 297)

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,03 (s, 1 H), 9,57 (s, 1 H), 8,79 - 8,58 (M, 1 H), 7,83 - 7,65 (M, 3 H), 7,65 - 7,30 (M, 5 H), 6,04 - 5,81 (M, 2 H), 5,61 (dd, 1 H), 3,74 - 3,59 (M, 3 H), 3,49 - 3,36 (M, 1 H), 3,01 (dd, 1 H), 2,55 (br. s, 1 H), 2,43 - 2,13 (M, 1 H).

Ví dụ 311: 1-(2-bromo-4-flophenyl)-1H-tetrazol

Bổ sung trimetyl orthoformat (1 mL) vào dung dịch axit axetic băng (10 mL) chứa 2-bromo-4-floanilin (570 mg) sau đó tiếp theo khoảng 30 phút bằng natri azit (5,93g) và hỗn hợp được khuấy trong khoảng 7 giờ ở 90 °C. Cô hỗn hợp phản ứng và cặn thu được được tạo huyền phù trong etyl axetat. Sau đó huyền phù được tạo ra được rửa liên tục bằng nước, dung dịch nước bão hòa chứa natri hydro cacbonat và nước muối, làm khô và cô. Sau đó tinh chế cặn thu được bằng sắc ký cột (60% etyl axetat trong hexan) để thu được hợp chất nêu ở

tiêu đề này có tính chất vật lý sau (700 mg).
TLC Rf 0,26 (25% etyl axetat trong hexan).

Ví dụ 312: metyl [4-(2-{(3S)-7-[5-flo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 283 → Ví dụ 8 → Ví dụ 38 → Ví dụ 39 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 282 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau. (Lưu ý: theo bước tương ứng với Ví dụ 283 theo quy trình, sử dụng hợp chất được điều chế theo Ví dụ 311)
TLC Rf 0,33 (5% metanol trong etyl axetat, NH Silica)
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,04 (s, 1 H), 9,68 (s, 1 H), 9,58 (s, 1 H), 7,87 - 7,78 (M, 1 H), 7,63 - 7,51 (M, 4 H), 7,49 - 7,37 (M, 3 H), 5,94 (app. s, 2 H), 5,60 (d, 1 H), 3,68 - 3,63 (M, 3 H), 3,30 - 3,21 (M, 1 H), 3,05 - 2,92 (M, 1 H), 2,46 - 2,23 (M, 2 H).

Ví dụ 313: 1-[2-iodo-4-(triflo metyl)phenyl]-1H-tetrazol

2-iodo-4-triflo metylanilin (861 mg) được xử lý như được mô tả theo Ví dụ 311 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (873 mg).
TLC Rf 0,24 (25% etyl axetat trong hexan).

Ví dụ 314: metyl [4-(2-{(3S)-5-oxo-7-[2-(1H-tetrazol-1-yl)-5-(triflo metyl)phenyl]-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 283 → Ví dụ 8 → Ví dụ 38 → Ví dụ 39 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 282 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau. (Lưu ý: theo bước tương ứng với Ví dụ 283 theo quy trình, sử dụng hợp chất được điều chế theo Ví dụ 313)
TLC Rf 0,55 (5% metanol trong etyl axetat)
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,03 (s, 1 H), 9,75 - 9,73 (M, 1 H), 9,58 (s, 1 H), 8,15 - 8,10 (M, 1 H), 8,04 – 8,01 (M, 2 H), 7,66 - 7,35 (M, 5 H), 6,04 - 5,96 (M, 2 H), 5,62 (d, 1 H), 3,67 - 3,64 (M, 3 H), 3,46 - 3,35 (M, 1 H), 3,12 - 2,90 (M,

1 H), 2,46 - 2,28 (M, 2 H).

Ví dụ 315: axit propanoic 2-(4-hydroxy-6- metyl-2-oxo-1(2H)-pyridinyl)

Gia nhiệt huyền phù chứa 4-hydroxy-6- metyl-2-pyron (2,52g) và DL-alanin (1,78g) trong natri hydroxit 1M (20 mL) ở nhiệt độ hồi lưu trong khoảng 15 giờ. Bổ sung dung dịch nước chứa axit clohydric 1M (22 mL) vào hỗn hợp phản ứng, và thu gom chất kết tủa thu được bằng cách lọc. Rửa bã lọc bằng axit clohydric 1M và làm khô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (2,3g).

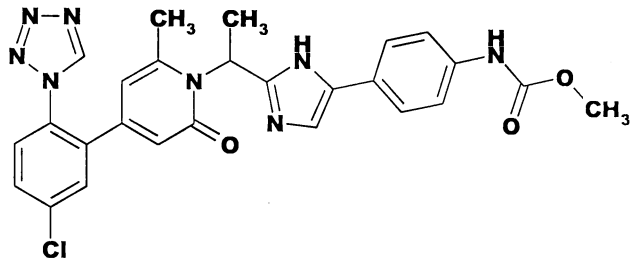
LC/ MS t_R 2,90 phút; MS (ES^+) M/z 198 $(M+H)^d$.

Ví dụ 316: etyl 2-(4-hydroxy-6- metyl-2-oxo-1(2H)-pyridinyl)propanoat

Xử lý huyền phù etanol (15 mL) chứa hợp chất được điều chế theo Ví dụ 315 (2,3g) với axit sulfuric (43 µL) được cô và hỗn hợp được khuấy trong khoảng 15 giờ 90 °C. Sau đó kết tủa được thu gom bằng cách lọc, được rửa bằng etanol và được làm khô để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (0,78g).

LC/ MS t_R 3,47 phút; MS (ES^+) M/z 226 $(M+H)^d$.

Ví dụ 317: metyl {4-[2-(1-{4-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-6- metyl-2-oxo-1(2H)-pyridinyl}etyl)-1H-imidazol-5-yl]phenyl}carbamat



Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 6 → Ví dụ 7 → Ví dụ 9 → Ví dụ 11 → Ví dụ 38 → Ví dụ 39 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 316 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau.

TLC Rf 0,58 (5% metanol trong etyl axetat)

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 11,01 (br. s, 1 H), 8,69 - 8,37 (M, 1 H), 7,76 - 7,45 (M, 5 H), 7,39 (d, 2 H), 7,18 (s, 1 H), 6,69 (br. s, 1 H), 6,36 (s, 1 H), 5,73 (br. s, 1 H), 5,62 - 5,46 (M, 1 H), 3,85 - 3,70 (M, 3 H), 2,50 (br. s, 3 H), 1,99 (d, 3 H).

Ví dụ 318: metyl {4-[2-({4-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-6- metyl-2-oxo-1(2H)-pyridinyl} metyl)-1H-imidazol-5-yl]phenyl}carbamat

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 315 → Ví dụ 316 → Ví dụ 6 → Ví dụ 7 → Ví dụ 9 → Ví dụ 11 → Ví dụ 38 → Ví dụ 39 được tiến hành tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau. (Lưu ý: theo bước tương ứng với Ví dụ 315 theo quy trình, glyxin được sử dụng thay cho DL- alanin.)

TLC Rf 0,42 (5% metanol trong etyl axetat, NH Silica)

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,97 (s, 1 H), 9,75 - 9,64 (M, 1 H), 9,58 (s, 1 H), 7,86 - 7,73 (M, 3 H), 7,63 - 7,50 (M, 2 H), 7,49 - 7,36 (M, 3 H), 6,12 - 5,95 (M, 1 H), 5,91 (d, 1 H), 5,25 - 5,08 (M, 2 H), 3,70 - 3,60 (M, 3 H), 2,55 - 2,53 (M, 3 H).

Ví dụ 319: metyl {4-[2-({4-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-6-etyl-2-oxo-1(2H)-pyridinyl} metyl)-1H-imidazol-5-yl]phenyl}carbamat

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 315 → Ví dụ 316 → Ví dụ 6 → Ví dụ 7 → Ví dụ 9 → Ví dụ 11 → Ví dụ 38 → Ví dụ 39 được tiến hành từ 6-etyl-4-hydroxy-2-pyron tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau. (Lưu ý: theo bước tương ứng với Ví dụ 315 theo quy trình, glyxin được sử dụng thay cho DL- alanin.)

TLC Rf 0,50 (etyl axetat)

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,93 (s, 1 H), 9,77 - 9,63 (M, 1 H), 9,58 (s, 1 H), 7,85 – 7,80 (M, 3 H), 7,65 - 7,36 (M, 5 H), 6,33 - 6,04 (M, 1 H), 5,72 - 5,49 (M, 1 H), 5,17 (s, 2 H), 3,74 - 3,61 (M, 3 H), 3,00 - 2,75 (M, 2 H), 1,10 - 0,91 (M, 3 H).

Ví dụ 320: 4-clo-2-(6-clo-2- metyl-4-pyrimidinyl)anilin

Bổ sung 4-clo-2-(4,4,5,5-tetra metyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)anilin (3,11g) và dung dịch nước natri cacbonat 2M (18,5 mL) vào dung dịch 1,4-dioxan (150 mL) chứa 4,6-diclo-2- metylpyrimidin (2,0g) khuấy dưới dòng khí agon. Hỗn hợp được loại bỏ khí bằng agon, sau đó bổ sung tetrakis(triphenylphosphin) paladi(0) (0,71g) và hỗn hợp được khuấy trong khoảng 2 giờ ở 100 °C. Etyl axetat được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước bão hòa chứa natri hydro cacbonat và nước muối, làm khô và cô. Sau đó tán nhỏ cặn thu được với diclometan tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (1,6g).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,54 (d, 1 H), 7,48 (s, 1 H), 7,18 (dd, 1 H), 6,69 (d, 1 H), 6,13 (br. s, 2 H), 2,75 (s, 3 H).

Ví dụ 321: 6-(2-amino-5-clophenyl)-2- metyl-4(3H)-pyrimidinon

Hồi lưu huyền phù chứa hợp chất được điều chế theo Ví dụ 320 (1,2g) trong axit clohydric 5M (30 mL) trong khoảng 2 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng và cặn được tạo hỗn hợp đẳng phí bằng etanol và toluen để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (1,7g).

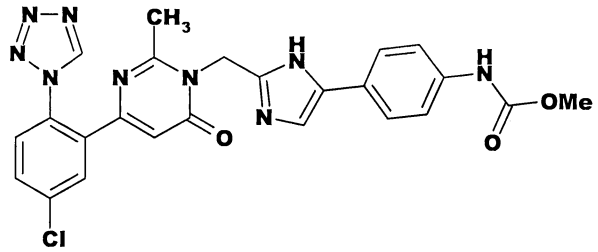
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,38 (d, 1 H), 7,17 (dd, 1 H), 6,80 (d, 1 H), 6,46 (s, 1 H), 2,37 (s, 3 H), 4,50-3,50 (obs. M, 3 H).

Ví dụ 322: 2- metyl-2-propanyl [4-(2-amino-5-clophenyl)-2- metyl-6-oxo-1(6H)-pyrimidinyl]axetat

Bổ sung *tert*-butyl bromoaxetat (0,45 mL) và kali cacbonat (1,06g) vào dung dịch N,N-dimetylformamit (30 mL) chứa hợp chất được điều chế theo Ví dụ 321 (0,69g) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng khoảng 3 giờ. Sau đó hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat, được rửa bằng nước và nước muối, làm khô và cô. Sau đó tinh chế cặn thu được bằng sắc ký cột (etyl axetat nằm trong khoảng từ 15 đến 50% trong hexan) tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (370 mg).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,37 (d, 1 H), 7,12 (dd, 1 H), 6,62 (d, 1 H), 6,60 (s, 1 H), 5,38 (br. s, 2 H), 4,74 (s, 2 H), 2,51 (s, 3 H), 1,50 (s, 9 H).

Ví dụ 323: metyl {4-[2-({4-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2- metyl-6-oxo-1(6H)-pyrimidinyl} metyl)-1H-imidazol-5-yl]phenyl}carbamat



Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 24 → Ví dụ 25 → Ví dụ 38 → Ví dụ 39 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 322 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau.

TLC Rf 0,58 (5% metanol trong etyl axetat)

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,10 (br. s, 1 H), 9,73 (s, 1 H), 9,57 (s, 1 H), 7,98 (s, 1 H), 7,92 - 7,70 (M, 2 H), 7,60 (d, 2 H), 7,55 - 7,26 (M, 3 H), 6,53 (s, 1 H), 5,18 (s, 2 H), 3,65 (s, 3 H), 2,55 - 2,44 (obs. M, 3 H).

Ví dụ 324: 2- metoxyetyl [4-(bromoaxetyl)phenyl]carbamat

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 77 → Ví dụ 78 được tiến hành từ 4-aminoaxetophenon tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau. (Lưu ý: theo bước tương ứng với Ví dụ 77 theo quy trình, sử dụng 2- metoxyetyl clorofomat)

TLC Rf 0,40 (50% etyl axetat trong hexan).

Ví dụ 325: 2- metoxyetyl {4-[2-({4-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2- metyl-6-oxo-1(6H)-pyrimidinyl} metyl)-1H-imidazol-5-yl]phenyl}carbamat

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 24 → Ví dụ 25 → Ví dụ 38 → Ví dụ 39 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 322 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau. (Lưu ý: theo bước tương ứng với Ví dụ 38 theo quy trình, sử dụng hợp chất được điều chế theo Ví dụ 324)

TLC Rf 0,52 (5% metanol trong etyl axetat)

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,10 (s, 1 H), 9,75 - 9,63 (M, 2 H), 8,04 -

7,92 (M, 1 H), 7,92 - 7,69 (M, 2 H), 7,62 - 7,34 (M, 5 H), 6,70 - 6,33 (M, 1 H), 5,18 (s, 2 H), 4,23 - 4,13 (M, 2 H), 3,71 - 3,46 (M, 2 H), 3,28 - 3,26 (M, 3 H), 2,55 - 2,44 (obs. M, 3 H).

Ví dụ 326: 2- metoxyetyl {4-[4-clo-2-({4-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2-metyl-6-oxo-1(6H)-pyrimidinyl} metyl)-1H-imidazol-5-yl]phenyl}carbamat

Xử lý hợp chất được điều chế theo Ví dụ 325 (39 mg) như được mô tả theo Ví dụ 44 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (11 mg).

TLC Rf 0,83 (5% metanol trong etyl axetat)

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,84 (s, 1 H), 9,88 (s, 1 H), 9,74 (s, 1 H), 8,01 (d, 1 H), 7,91 - 7,71 (M, 2 H), 7,69 - 7,34 (M, 4 H), 6,51 (s, 1 H), 5,17 (s, 2 H), 4,28 - 4,13 (M, 2 H), 3,67 - 3,49 (M, 2 H), 3,29 (s, 3 H), 2,39 (s, 3 H).

Ví dụ 327: 3-{[5-(6-amino-3-pyridinyl)-1H-imidazol-2-yl] metyl}-6-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2- metyl-4(3H)-pyrimidinon

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 24 → Ví dụ 25 → Ví dụ 38 → Ví dụ 39 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 322 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau. (Lưu ý: theo bước tương ứng với Ví dụ 38 theo quy trình, sử dụng hợp chất được điều chế theo Ví dụ 193)

TLC Rf 0,20 (5% metanol trong etyl axetat)

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,07 (s, 1 H), 9,73 (s, 1 H), 8,29 - 8,17 (M, 1 H), 7,98 (s, 1 H), 7,92 - 7,73 (M, 2 H), 7,65 (d, 2 H), 7,31 (s, 1 H), 6,52 (s, 1 H), 6,42 (d, 1 H), 5,78 (d, 1 H), 5,17 (s, 2 H), 2,55 - 2,44 (obs. M, 3 H).

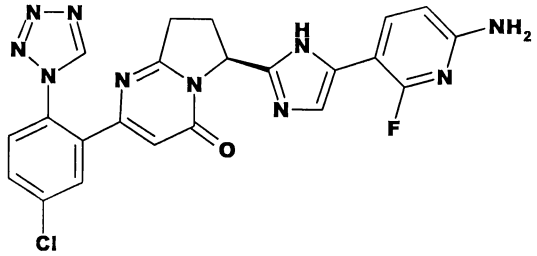
Ví dụ 328: 3-{[5-(6-amino-3-pyridinyl)-4-clo-1H-imidazol-2-yl] metyl}-6-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2- metyl-4(3H)-pyrimidinon

Xử lý hợp chất được điều chế theo Ví dụ 327 (30 mg) như được mô tả theo Ví dụ 44 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (7 mg).

TLC Rf 0,62 (5% metanol trong etyl axetat)

^{1}H NMR (300 MHz, metanol-d_4) δ 9,44 (s, 1 H), 8,18 (d, 1 H), 8,03 - 7,85 (M, 1 H), 7,84 - 7,56 (M, 3 H), 6,64 (dd, 1 H), 6,50 (s, 1 H), 5,25 (s, 2 H), 2,46 (s, 3 H).

Ví dụ 329: (6S)-6-[5-(6-amino-2-flo-3-pyridinyl)-1H-imidazol-2-yl]-2-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-7,8-dihydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-4(6H)-on

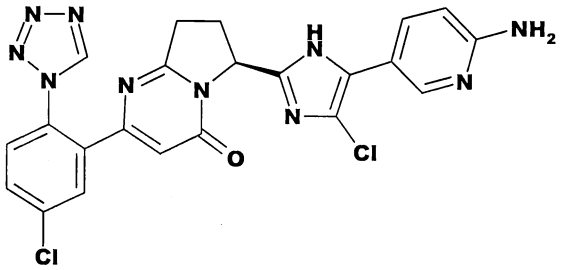


Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 8 → Ví dụ 9 → Ví dụ 51 → Ví dụ 52 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 35 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau. (Lưu ý: theo bước tương ứng với Ví dụ 51 theo quy trình, sử dụng hợp chất được điều chế theo Ví dụ 215).

LC/ MS t_R 2,86 phút; MS (ES^+) M/z 491 (M+H) [b]

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,22 (br. s, 1 H), 9,73 (s, 1 H), 7,99 (dd, 1 H), 7,96 (d, 1 H), 7,85 (dd, 1 H), 7,82 (d, 1 H), 7,11 (d, 1 H), 6,36 (dd, 1 H), 6,35 (s, 1 H), 6,26 (br. s, 2 H), 5,62 (dd, 1 H), 3,18 (ddd, 1 H), 2,76 (ddd, 1 H), 2,59 – 2,52 (obs. M, 1 H), 2,24 – 2,16 (M, 1 H).

Ví dụ 330: (6S)-6-[5-(6-amino-3-pyridinyl)-4-clo-1H-imidazol-2-yl]-2-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-7,8-dihydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-4(6H)-on

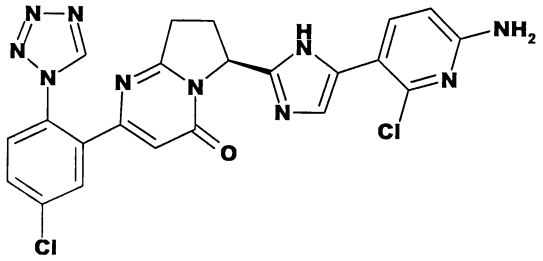


Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 8 → Ví dụ 9 → Ví dụ 51 → Ví dụ 52 → Ví dụ 44 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 35 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau. (Lưu ý: theo bước tương ứng với Ví dụ 51 theo quy trình, sử dụng hợp chất được điều chế theo Ví dụ 193).

LC/ MS t_R 2,78 phút; MS (ES^+) M/z 507 (M+H) [b]

^{1}H NMR (300 MHz, metanol-d$_4$) δ 9,45 (s, 1 H), 8,20 (d, 1 H), 7,92 (d, 1 H), 7,80 – 7,73 (M, 2 H), 7,70 (d, 1 H), 6,65 (d, 1 H), 6,36 (s, 1 H), 5,65 (dd, 1 H), 3,30 – 3,22 (M, 1 H), 2,91 (ddd, 1 H), 2,67 (dq, 1 H), 2,34 (ddt, 1 H).

Ví dụ 331: (6S)-6-[5-(6-amino-2-clo-3-pyridinyl)-1H-imidazol-2-yl]-2-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-7,8-dihydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-4(6H)-on

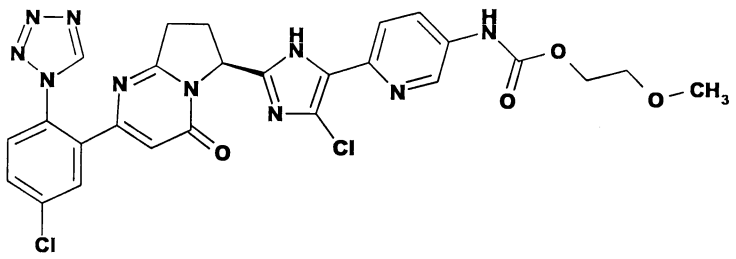


Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 8 → Ví dụ 9 → Ví dụ 51 → Ví dụ 52 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 35 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau. (Lưu ý: theo bước tương ứng với Ví dụ 51 theo quy trình, sử dụng hợp chất được điều chế theo Ví dụ 209).

TLC Rf 0,40 (10% metanol trong etyl axetat)

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d$_6$) δ 12,23 (s, 1 H), 9,71 (s, 1 H), 8,02 -7,91 (M, 2 H), 7,88 - 7,72 (M, 2 H), 7,42 (d, 1 H), 6,55 - 6,24 (M, 4 H), 5,62 (dd, 1 H), 3,25 - 3,07 (M, 1 H), 2,83 - 2,66 (M, 1 H), 2,59 – 2,52 (obs. M, 1 H), 2,31 - 2,13 (M, 1 H).

Ví dụ 332: 2- metoxyetyl [6-(4-clo-2-{(6S)-2-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-yl}-1H-imidazol-5-yl)-3-pyridinyl]carbamat



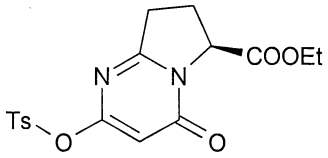
Thực hiện tương tự như Ví dụ 8 → Ví dụ 9 → Ví dụ 51 → Ví dụ 52 → Ví

dụ 55 → Ví dụ 128 → Ví dụ 44 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 35 để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau. (Lưu ý: theo bước tương ứng với Ví dụ 51 theo quy trình, sử dụng hợp chất được điều chế theo Ví dụ 219. Theo bước tương ứng với Ví dụ 128 theo quy trình, sử dụng 2- metoxyetyl clorofomat).

LC/ MS t_R 3,87 phút; MS (ES^+) M/z 609 (M+H)[b]

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 13,09 (br. s, 1 H), 10,12 (br. s, 1 H), 9,73 (s, 1 H), 8,76 (d, 1 H), 8,00 (d, 1 H), 7,96 (dd, 1 H), 7,91 (d, 1 H), 7,86 (dd, 1 H), 7,82 (d, 1 H), 6,33 (s, 1 H), 5,65 (dd, 1 H), 4,25 (dd, 2 H), 3,61 - 3,57 (M, 2 H), 3,30 (s, 3 H), 3,08 (td, 1 H), 2,77 (ddd, 1 H), 2,60 - 2,53 (M, 1 H), 2,18 - 2,08 (M, 1 H).

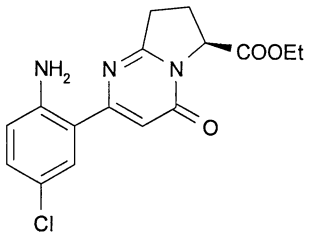
Ví dụ 333: etyl (6S)-2-[(4- metylbenzenunfonyl)oxy]-4-oxo-4H,6H,7H,8H-pyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-carboxylat



Bổ sung diisopropyletylamin (0,326 mL) vào huyền phù được khuấy chứa etyl (2S)-5-aminopyrolidin-2-carboxylat (J. Org. Chem. 52(26), 5717 (1987)) (300 mg), muối kali monoetyl este của axit malonic (531 mg) và EDC.HCl (598 mg) trong N,N-dimetylformamit (3 mL) được. Khuấy huyền phù ở 60 °C trong khoảng 16 giờ. Hỗn hợp được làm nguội xuống 5 °C, sau đó được xử lý bằng diisopropyletylamin (0,326 mL) và *p*-toluensulfonyl clorua (357 mg). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng khoảng 2 giờ. Rót hỗn hợp phản ứng vào nước. Chiết hỗn hợp trong nước bằng etyl axetat. Rửa dung dịch hữu cơ được kết hợp bằng nước muối và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế cặn bằng sắc ký cột (etyl axetat 70% trong heptan) tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (362 mg)

LC/ MS t_R 1,93 phút; MS (ES^+) M/z 401 (M+Na), 379 (M+H)[a].

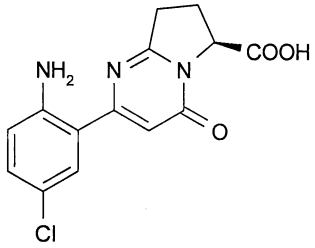
Ví dụ 334: etyl (6S)-2-(2-amino-5-clophenyl)-4-oxo-4H,6H,7H,8H- pyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-carboxylat



Bổ sung natri cacbonat (25,2 g,) trong nước (120 mL) và paladi(II) bis(triphenylphosphosphin) diclorua (2,78g) vào hỗn hợp chứa hợp chất được điều chế theo Ví dụ 333 (30 g), 4-clo-2-(4,4,5,5-tetra metyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)anilin (24,1g) và triphenylphosphin (2,08g) trong toluen (360 mL). Hỗn hợp được khuấy ở 100 °C trong khoảng 6 giờ dưới dòng khí agon. Loại bỏ vật liệu không hòa tan bằng cách lọc. Rửa cặn thu được bằng etyl axetat (150 mL) và nước (150 mL). Tách lớp hữu cơ và chiết lớp trong nước bằng etyl axetat (150 mL). Rửa các lớp hữu cơ được kết hợp bằng nước muối (90 mL), làm khô và cô. Tinh chế cặn thu được bằng sắc ký cột (etyl axetat 70% trong heptan) tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (19,3g).

LC/ MS t_R 1,81 phút; MS (ES^+) M/z 334 $(M+H)^a$.

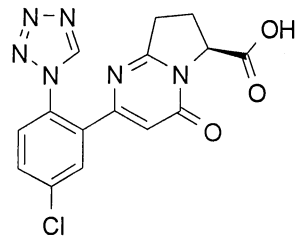
Ví dụ 335: axit (6S)-2-(2-amino-5-clophenyl)-4-oxo-4H,6H,7H,8H- pyrolo[1,2-a] pyrimidin-6-carboxylic



Huyền phù chứa hợp chất được điều chế theo Ví dụ 334 (17,5g) trong axit clohydric 2M (160 mL) và 1,4-dioxan (40 mL) được khuấy ở 90 °C trong khoảng 8 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Thu gom chất kết tủa thu được bằng cách lọc, được rửa bằng 1,4-dioxan và được làm khô tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này (10,4g) ở dạng muối hydroclorua. Phần lọc

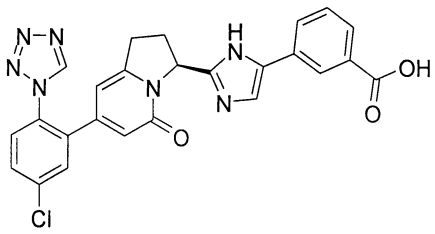
được làm lạnh trong bể đá và được xử lý bằng natri hydroxit 5M để có pH bằng từ 3 đến 4. Làm bão hòa hỗn hợp trong nước với amoni sulfat và chiết bằng etyl axetat/metanol (85/15). Làm khô và cô các lớp hữu cơ được kết hợp tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này (7,2g) ở dạng bazơ tự do.
LC/ MS t_R 1,52 phút; MS (ES^+) M/z 306 (M+H) [a].

Ví dụ 336: axit (6S)-2-[5-clo-2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-4H,6H,7H,8H-pyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-carboxylic



Xử lý hợp chất được điều chế theo Ví dụ 335 (4,34g) như được mô tả theo Ví dụ 9 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (3,24g).
LC/ MS t_R 1,40 phút; MS (ES^+) M/z 739 (2 M+Na), 381 (M+Na), 359 (M+H), 331 ($M-N_2+H$) [a].

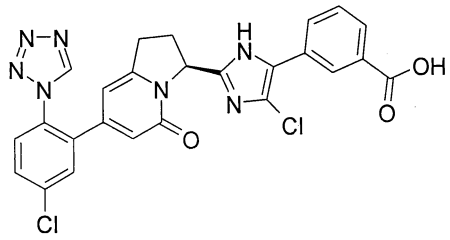
Ví dụ 337: axit 3-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)benzoic



Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 51 → Ví dụ 52 → Ví dụ 37 → Ví dụ 55 → Ví dụ 24 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 11 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau. (Lưu ý: theo bước tương ứng với Ví dụ 51 theo quy trình, sử dụng metyl 3-(2-bromoaxetyl)benzoat (J. Med. Chem., 13(4), 674 (1970))).
LC/ MS t_R 3,08 phút; MS (ES^+) M/z 500 (M+H) [b]

^{1}H NMR (500 MHz, metanol-d$_4$) δ 9,38 (s, 1 H), 8,32 (app. s, 1 H), 7,93 – 7,84 (M, 2 H), 7,78 - 7,72 (M, 2 H), 7,70 (d, 1 H), 7,47 (t, 1 H), 7,41 (s, 1 H), 6,15 (s, 1 H), 6,11 (s, 1 H), 5,81 (dd, 1 H), 3,48 (td, 1 H), 3,13 (ddd, 1 H), 2,72 - 2,62 (M, 1 H), 2,55 - 2,44 (M, 1 H).

Ví dụ 338: axit 3-(4-clo-2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)benzoic

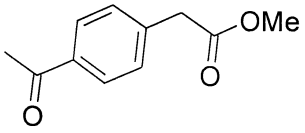


Bổ sung dung dịch chứa 1,3-diclo-5,5-dimetyl imidazolidin-2,4-dion (25 mg) trong tetrahydrofuran (0,5 mL) vào dung dịch tetrahydrofuran (5 mL) được làm nguội xuống (0 °C) chứa hợp chất được điều chế theo Ví dụ 337 (90 mg) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0 °C trong khoảng 0,5 giờ. Bổ sung dung dịch nước chứa natri thiosulfat 20% (1 mL) vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được khuấy trong khoảng 5 phút trước khi pha loãng bằng nước và chiết vào trong etyl axetat. Rửa các lớp hữu cơ được kết hợp bằng nước muối, làm khô và cô. Tinh chế cặn thu được bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao (5 đến 100% pha động B (0,1% axit formic trong axetonitril) trong pha động A (0,1% axit formic trong nước)) tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (18 mg).

LC/ MS t_R 3,88 phút; MS (ES$^+$) M/z 534 (M+H)^b

^{1}H NMR (500 MHz, metanol-d$_4$) δ 9,38 (s, 1 H), 8,40 (app. s, 1 H), 8,04 - 7,92 (M, 2 H), 7,79 - 7,68 (M, 3 H), 7,58 (t, 1 H), 6,18 (s, 1 H), 6,08 (s, 1 H), 5,75 (dd, 1 H), 3,53 - 3,41 (M, 1 H), 3,13 (ddd, 1 H), 2,72 - 2,61 (M, 1 H), 2,46 - 2,34 (M, 1 H).

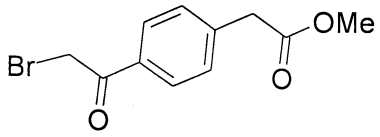
Ví dụ 339: metyl 2-(4-axetylphenyl)axetat



Xử lý metyl (4-bromophenyl)axetat (0,50g) như được mô tả theo Ví dụ 139 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (0,26g).

LC/ MS t_R 1,60 phút; MS (ES^+) M/z 234 (M+H+ MeCN), 193 (M+H)[a].

Ví dụ 340: metyl 2-[4-(2-bromoaxetyl)phenyl]axetat



Bổ sung brom (53 µL) vào dung dịch diclometan (4 mL) chứa hợp chất được điều chế theo Ví dụ 339 (0,21g) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng khoảng 3 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng tạo ra sản phẩm theo sáng chế thô có tính chất vật lý sau (0,28g).

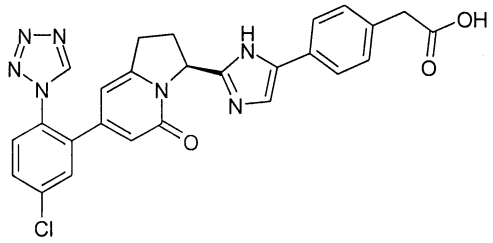
LC/ MS t_R 1,82 phút; MS (ES^+) M/z 271 và 273 (M+H)[a].

Ví dụ 341: metyl [4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]axetat

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 51 → Ví dụ 52 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 340 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau.

LC/ MS t_R 1,54 phút; MS (ES^+) M/z 528 (M+H)[a].

Ví dụ 342: axit [4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]axetic

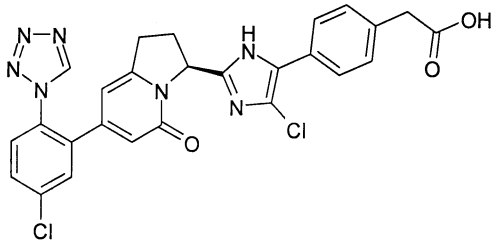


Bổ sung axit clohydric 1M (0,85 mL) vào dung dịch 1,4-dioxan (2 mL) chứa hợp chất được điều chế theo Ví dụ 341 (90 mg) và hỗn hợp được làm ấm ở 90 °C trong khoảng 3 giờ. dung môi được loại bỏ trong chân không và tinh chế cặn sắc ký lỏng hiệu năng cao (5 đến 100% pha động B (axit formic 0,1% trong axetonitril) trong pha động A (axit formic 0,1% trong nước)) tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (21 mg).

LC/ MS t_R 2,96 phút; MS (ES^+) M/z 514 (M+H) [b]

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,39 (br. s, 1 H), 9,70 (s, 1 H), 8,05 (br. s, 1 H), 7,86 - 7,80 (M, 2 H), 7,77 - 7,69 (M, 3 H), 7,41 (d, 2 H), 6,07 (s, 1 H), 6,02 (s, 1 H), 5,81 (dd, 1 H), 3,64 (s, 2 H), 3,27 - 3,24 (M, 1 H), 3,14 - 3,05 (M, 1 H), 2,75 - 2,65 (M, 1 H), 2,38 - 2,30 (M, 1 H).

Ví dụ 343: axit [4-(4-clo-2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]axetic



Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 338 → Ví dụ 342 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 341 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau.

LC/ MS t_R 3,83 phút; MS (ES^+) M/z 548 (M+H) [b]

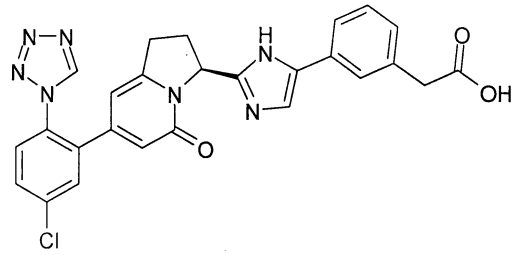
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,99 (br. s, 1 H), 9,71 (s, 1 H), 7,88 - 7,78 (M, 3 H), 7,63 (d, 2 H), 7,35 (d, 2 H), 5,99 (s, 1 H), 5,94 (s, 1 H), 5,58 (dd, 1 H), 3,59 (s, 2 H), 3,40 - 3,20 (obs. M, 1 H), 2,99 (dd, 1 H), 2,60 - 2,50 (obs. M, 1 H), 2,25 - 2,15 (M, 1 H).

Ví dụ 344: metyl axetat 2-(3-{2-[(3S)-7-[5-clo-2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-yl)phenyl]-5- oxo-1,2,3,5-tetrahydroindolizin-3-yl]-1H-imidazol-5-yl}phenyl)

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 139 → Ví dụ 340 → Ví dụ 51 → Ví dụ 52 được tiến hành từ metyl (3-bromophenyl)axetat tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau.

LC/ MS t_R 1,57 phút; MS (ES^+) M/z 528 (M+H) [a].

Ví dụ 345: axit [3-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]axetic

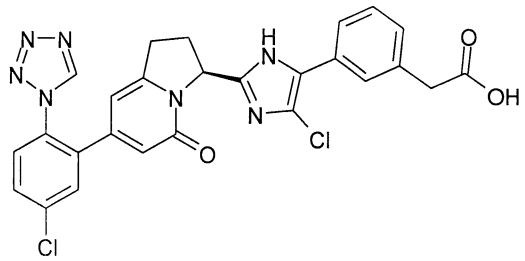


Hợp chất được điều chế theo Ví dụ 344 (270 mg) được xử lý bằng cách sử dụng phương pháp như được mô tả theo Ví dụ 342 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (260 mg).

LC/ MS t_R 3,00 phút; MS (ES^+) M/z 514 (M+H) [b]

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,34 (br. s, 1 H), 12,15 (br. s, 1 H), 9,70 (s, 1 H), 7,87 - 7,74 (M, 3 H), 7,62 - 7,54 (M, 2 H), 7,51 (br. s, 1 H), 7,30 (M, 1 H), 7,10 (M, 1 H), 5,99 (s, 1 H), 5,96 (s, 1 H), 5,65 (d, 1 H), 3,40 – 3,30 (obs. M, 1 H), 3,59 (s, 2 H), 3,02 (dd, 1 H), 2,55 – 2,45 (obs. M, 1 H), 2,35 (M, 1 H).

Ví dụ 346: axit axetic [3-(4-clo-2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]

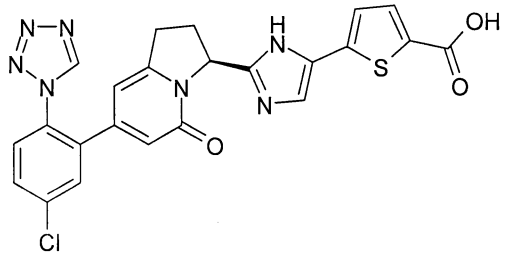


Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 338 → Ví dụ 342 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 344 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau.

LC/ MS t_R 3,84 phút; MS (ES^+) M/z 548 (M+H) [b]

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 13,02 (br. s, 1 H), 12,42 (br. s, 1 H), 9,71 (s, 1 H), 7,89 - 7,75 (M, 3 H), 7,65 - 7,56 (M, 2 H), 7,42 (t, 1 H), 7,23 (d, 1 H), 5,99 (s, 1 H), 5,94 (s, 1 H), 5,58 (dd, 1 H), 3,62 (s, 2 H), 3,30 - 3,23 (M, 1 H), 2,99 (dd, 1 H), 2,58 - 2,53 (M, 1 H), 2,20 (app. t, 1 H).

Ví dụ 347: axit 5-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-thiophencarboxylic

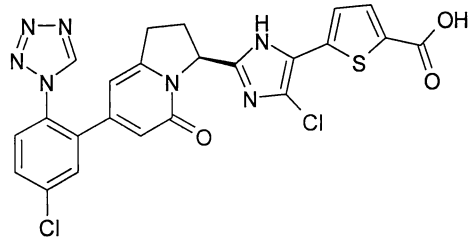


Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 234 → Ví dụ 51 → Ví dụ 52 → Ví dụ 8 → Ví dụ 55 → Ví dụ 24 được tiến hành từ axit 5-(metoxycacbonyl)thiophen-2-carboxylic để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau. (lưu ý: theo bước tương ứng với Ví dụ 51 theo quy trình, sử dụng hợp chất được điều chế theo Ví dụ 11).

LC/ MS t_R 3,38 phút; MS (ES^+) M/z 506 (M+H) [b]

^{1}H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,36 (s, 1 H), 7,73 (M, 2 H), 7,70 - 7,65 (M, 2 H), 7,41 (s, 1 H), 7,27 (d, 1 H), 6,13 (s, 1 H), 6,09 (s, 1 H), 5,76 (dd, 1 H), 3,50 - 3,40 (M, 1 H), 3,11 (ddd, 1 H), 2,64 (qd, 1 H), 2,49 (tdd, 1 H).

Ví dụ 348: axit 5-(4-clo-2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-thiophencarboxylic

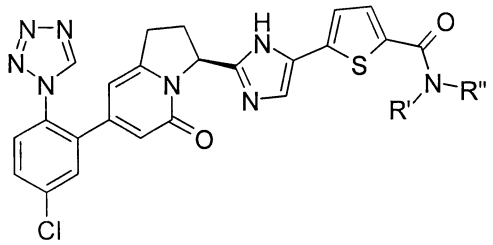


Hợp chất được điều chế theo Ví dụ 347 (95 mg) được xử lý bằng cách sử dụng phương pháp như được mô tả theo Ví dụ 338 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (17 mg).

LC/ MS t_R 3,81 phút; MS (ES^+) M/z 540 (M+H) [b]

^{1}H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,37 (s, 1 H), 7,78 - 7,65 (M, 4 H), 7,38 (d, 1 H), 6,14 (s, 1 H), 6,09 (s, 1 H), 5,70 (dd, 1 H), 3,50 - 3,39 (M, 1 H), 3,11 (ddd, 1 H), 2,66 (qd, 1 H), 2,43 - 2,33 (M, 1 H).

Từ Ví dụ 349(1) đến Ví dụ 349(4)



Tổng hợp hợp chất nêu ở tiêu đề này có dữ liệu vật lý dưới đây từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 347 bằng cách sử dụng amin muối hydroclorua tương ứng, dùng phương pháp như được mô tả theo Ví dụ 114.

Ví dụ 349(1): 5-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-thiophencarboxamit

LC/ MS t_R 3,11 phút; MS (ES^+) M/z 505 (M+H) [b]

^{1}H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,38 (s, 1 H), 7,77 – 7,67 (M, 3 H), 7,62 (d, 1 H), 7,39 (s, 1 H), 7,26 (d, 1 H), 6,14 (s, 1 H), 6,11 (s, 1 H), 5,77 (dd, 1 H), 3,46 (td, 1 H), 3,12 (ddd, 1 H), 2,72 – 2,58 (M, 1 H), 2,54 – 2,44 (M, 1 H).

Ví dụ 349(2): 5-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-N- metyl-2-thiophencarboxamit

LC/ MS t_R 3,22 phút; MS (ES^+) M/z 519 (M+H) [b]

^{1}H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,36 (s, 1 H), 7,78 – 7,64 (M, 3 H), 7,53 (d, 1 H), 7,37 (s, 1 H), 7,23 (d, 1 H), 6,13 (s, 1 H), 6,09 (s, 1 H), 5,75 (dd, 1 H), 3,44 (td, 1 H), 3,11 (ddd, 1 H), 2,89 (s, 3 H), 2,68 – 2,57 (M, 1 H), 2,53 – 2,41 (M, 1 H).

Ví dụ 349(3): 5-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-N-etyl-2-thiophencarboxamit

LC/ MS t_R 3,40 phút; MS (ES^+) M/z 533 (M+H) [b]

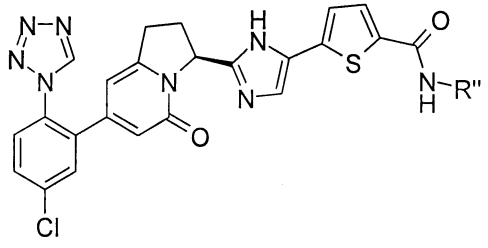
^{1}H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,36 (s, 1 H), 7,78 – 7,63 (M, 3 H), 7,57 (d, 1 H), 7,41 (s, 1 H), 7,25 (d, 1 H), 6,12 (s, 1 H), 6,09 (s, 1 H), 5,76 (dd, 1 H), 3,49 – 3,33 (M, 3 H), 3,12 (ddd, 1 H), 2,72 – 2,59 (M, 1 H), 2,46 (tt, 1 H), 1,21 (t, 3 H).

Ví dụ 349(4): 5-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-N,N-dimetyl-2-thiophencarboxamit

LC/ MS t_R 3,36 phút; MS (ES^+) M/z 533 (M+H) [b]

^{1}H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,36 (s, 1 H), 7,76 – 7,64 (M, 3 H), 7,42 (app. s, 2 H), 7,26 (d, 1 H), 6,12 (s, 1 H), 6,09 (s, 1 H), 5,76 (dd, 1 H), 3,41 (dd, 1 H), 3,21 (br. s, 6 H), 3,11 (ddd, 1 H), 2,74 – 2,60 (M, 1 H), 2,52 – 2,40 (M, 1 H).

Từ Ví dụ 350(1) đến Ví dụ 350(3)



Tổng hợp hợp chất nêu ở tiêu đề này có dữ liệu vật lý dưới đây từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 347 bằng cách sử dụng amin tương ứng, dùng phương pháp như được mô tả theo Ví dụ 70.

Ví dụ 350(1): 5-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-N-(2-metoxyetyl)-2-thiophencarboxamit

LC/ MS t_R 3,29 phút; MS (ES^+) M/z 563 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,36 (s, 1 H), 7,75 - 7,71 (M, 2 H), 7,70 - 7,66 (M, 1 H), 7,58 (d, 1 H), 7,37 (br. s, 1 H), 7,23 (d, 1 H), 6,12 (s, 1 H), 6,08 (s, 1 H), 5,75 (dd, 1 H), 3,56 - 3,50 (M, 4 H), 3,49 - 3,40 (M, 1 H), 3,37 (s, 3 H), 3,10 (ddd, 1 H), 2,63 (qd, 1 H), 2,48 (app. br. s, 1 H).

Ví dụ 350(2): 5-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-N-[2-(2-metoxyetoxy)etyl]-2-thiophencarboxamit

LC/ MS t_R 3,34 phút; MS (ES^+) M/z 607 (M+H) [b]

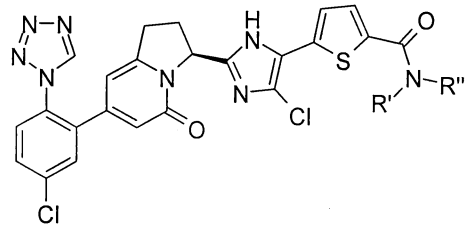
^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,37 (s, 1 H), 7,76 - 7,72 (M, 2 H), 7,71 - 7,67 (M, 1 H), 7,60 (d, 1 H), 7,37 (br. s, 1 H), 7,25 (d, 1 H), 6,14 (s, 1 H), 6,10 (s, 1 H), 5,76 (dd, 1 H), 3,66 - 3,62 (M, 4 H), 3,58 - 3,52 (M, 4 H), 3,49 - 3,40 (M, 1 H), 3,37 (s, 3 H), 3,11 (ddd, 1 H), 2,64 (qd, 1 H), 2,53 - 2,44 (M, 1 H).

Ví dụ 350(3): 5-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-N-[2-(4-morpholinyl)etyl]-2-thiophencarboxamit

LC/ MS t_R 2,70 phút; MS (ES^+) M/z 618 (M+H), 309,5 [(M+2H)/2] [b]

^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,36 (s, 1 H), 7,75 - 7,71 (M, 2 H), 7,70 - 7,65 (M, 1 H), 7,56 (d, 1 H), 7,39 (br. s, 1 H), 7,24 (d, 1 H), 6,12 (s, 1 H), 6,08 (s, 1 H), 5,75 (dd, 1 H), 3,70 (app. t, 4 H), 3,51 (t, 2 H), 3,48 - 3,39 (M, 1 H), 3,10 (ddd, 1 H), 2,69 - 2,43 (M, 8 H).

Từ Ví dụ 351(1) đến Ví dụ 351(4)



Tổng hợp hợp chất nêu ở tiêu đề này có dữ liệu vật lý dưới đây từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 348 bằng cách sử dụng amin muối hydroclorua tương ứng, dùng phương pháp như được mô tả theo Ví dụ 114.

Ví dụ 351(1): 5-(4-clo-2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-thiophencarboxamit

LC/ MS t_R 3,57 phút; MS (ES^+) M/z 539 và 541 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 13,31 (br. s, 1 H), 9,71 (s, 1 H), 8,00 (s, 1 H), 7,89 – 7,76 (M, 3 H), 7,72 (d, 1 H), 7,54 – 7,19 (M, 2 H), 5,98 (s, 1 H), 5,93 (s, 1 H), 5,54 (d, 1 H), 3,33 – 3,21 (obs. M, 1 H), 2,98 (dd, 1 H), 2,60 – 2,52 (obs. M, 1 H), 2,25 – 2,12 (M, 1 H).

Ví dụ 351(2): 5-(4-clo-2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-N-metyl-2-thiophencarboxamit

LC/ MS t_R 3,71 phút; MS (ES^+) M/z 553 và 555 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 13,29 (br. s, 1 H), 9,71 (s, 1 H), 8,50 (app. s, 1 H), 7,88 - 7,76 (M, 3 H), 7,68 (d, 1 H), 7,39 (d, 1 H), 5,99 (s, 1 H), 5,93 (s, 1 H), 5,54 (d, 1 H), 3,31 – 3,20 (obs. M, 1 H), 2,99 (dd, 1 H), 2,76 (d, 3 H), 2,59 – 2,52 (obs. M, 1 H), 2,27 – 2,14 (M, 1 H).

Ví dụ 351(3): 5-(4-clo-2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-N-etyl-2-thiophencarboxamit

LC/ MS t_R 3,87 phút; MS (ES^+) M/z 567 và 569 (M+H) [b]

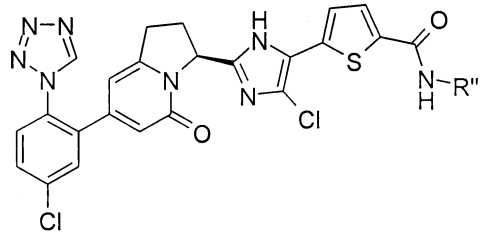
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 13,28 (br. s, 1 H), 9,71 (s, 1 H), 8,52 (app. s, 1 H), 7,90 – 7,75 (M, 3 H), 7,70 (d, 1 H), 7,39 (d, 1 H), 5,99 (s, 1 H), 5,93 (s, 1 H), 5,54 (dd, 1 H), 3,31 – 3,19 (M, 3 H), 2,98 (dd, 1 H), 2,60 – 2,50 (obs. M, 1 H), 2,23 – 2,13 (M, 1 H), 1,12 (t, 3 H).

Ví dụ 351(4): 5-(4-clo-2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-N,N-dimetyl-2-thiophencarboxamit

LC/ MS t_R 3,87 phút; MS (ES$^+$) M/z 567 và 569 (M+H)^b

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 13,32 (br. s, 1 H), 9,71 (s, 1 H), 7,93 – 7,70 (M, 3 H), 7,53 (d, 1 H), 7,40 (d, 1 H), 5,99 (s, 1 H), 5,94 (s, 1 H), 5,55 (dd, 1 H), 3,35 – 3,22 (obs. M, 1 H), 3,12 (br. s, 6 H), 2,99 (dd, 1 H), 2,59 – 2,50 (obs. M, 1 H), 2,25 – 2,12 (M, 1 H).

Từ Ví dụ 352(1) đến Ví dụ 352(3)



Tổng hợp hợp chất nêu ở tiêu đề này có dữ liệu vật lý dưới đây từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 350(1), 350(2) và 350(3) bằng cách sử dụng phương pháp như được mô tả theo Ví dụ 338.

Ví dụ 352(1): 5-(4-clo-2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-N-(2-metoxyetyl)-2-thiophencarboxamit

LC/ MS t_R 3,80 phút; MS (ES$^+$) M/z 597 và 599 (M+H)^b

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 11,97 (br. s, 1 H), 8,70 (br. s, 1 H), 7,63 (dd, 1 H), 7,58 (d, 1 H), 7,55 (d, 1 H), 7,35 (d, 1 H), 6,99 (br. s, 1 H), 6,57 (app. br. s, 1 H),

6,32 (s, 1 H), 5,84 (s, 1 H), 5,81 (d, 1 H), 3,67 - 3,47 (M, 5 H), 3,40 (s, 3 H), 3,04 (dd, 1 H), 2,95 - 2,86 (M, 1 H), 2,59 - 2,46 (M, 1 H).

Ví dụ 352(2): 5-(4-clo-2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-N-[2-(2-metoxyetoxy)etyl]-2-thiophencarboxamit

LC/ MS t_R 3,76 phút; MS (ES^+) M/z 641 và 643 (M+H) [b]

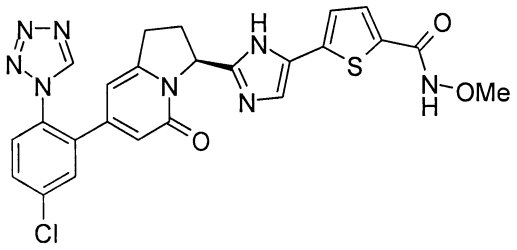
^{1}H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,37 (s, 1 H), 7,77 - 7,72 (M, 2 H), 7,71 - 7,65 (M, 2 H), 7,37 (d, 1 H), 6,14 (s, 1 H), 6,10 (s, 1 H), 5,71 (dd, 1 H), 3,67 - 3,62 (M, 4 H), 3,59 - 3,54 (M, 4 H), 3,49 - 3,40 (M, 1 H), 3,38 (s, 3 H), 3,12 (ddd, 1 H), 2,72 - 2,60 (M, 1 H), 2,42 - 2,32 (M, 1 H).

Ví dụ 352(3): 5-(4-clo-2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-N-[2-(4-morpholinyl)etyl]-2-thiophencarboxamit

LC/ MS t_R 2,96 phút; MS (ES^+) M/z 652 và 654 (M+H), 326,5 và 327,5 [(M+2H)/2] [b]

^{1}H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,37 (s, 1 H), 7,77 - 7,71 (M, 2 H), 7,70 - 7,66 (M, 1 H), 7,64 (d, 1 H), 7,36 (d, 1 H), 6,13 (s, 1 H), 6,10 (s, 1 H), 5,70 (dd, 1 H), 3,76 - 3,66 (M, 4 H), 3,53 (t, 2 H), 3,43 (td, 1 H), 3,11 (ddd, 1 H), 2,65 (qd, 1 H), 2,59 (t, 2 H), 2,55 (app. br. s, 4 H), 2,41 - 2,34 (M, 1 H).

Ví dụ 353: 5-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-N- metoxy-2-thiophencarboxamit



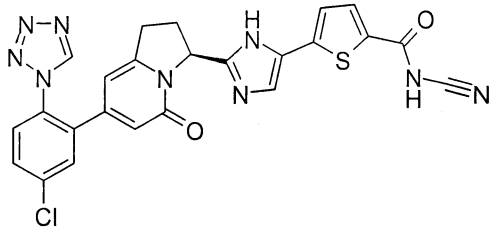
Bổ sung trietylamin (270 µL) vào dung dịch N,N-dimetylformamit (6 mL) chứa hợp chất được điều chế theo Ví dụ 347 (150 mg) và metoxamit hydroclorua

(136 mg). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng khoảng 16 giờ. Dung dịch nước bão hòa chứa natri hydro cacbonat được bổ sung, tiếp theo chiết với etyl axetat. Rửa các lớp hữu cơ được kết hợp bằng nước muối bão hòa, làm khô và cô. Tinh chế cặn bằng sắc ký cột (0 đến 15% metanol trong diclometan, NH silica) tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (21,6 mg).

LC/ MS t_R 3,23 phút; MS (ES^+) M/z 535 (M+H) [b]

^{1}H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,36 (s, 1 H), 7,76 - 7,70 (M, 2 H), 7,69 - 7,65 (M, 1 H), 7,51 (br. s, 1 H), 7,38 (br. s, 1 H), 7,24 (d, 1 H), 6,12 (s, 1 H), 6,08 (s, 1 H), 5,75 (dd, 1 H), 3,79 (s, 3 H), 3,49 - 3,39 (M, 1 H), 3,10 (ddd, 1 H), 2,63 (qd, 1 H), 2,53 - 2,42 (M, 1 H).

Ví dụ 354: 5-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-N-xyano-2-thiophencarboxamit



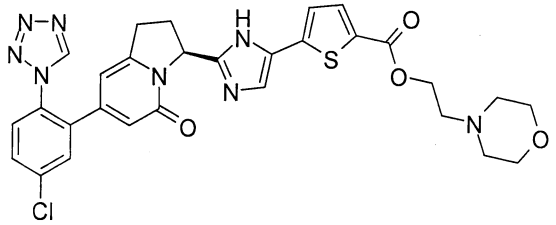
Bổ sung (benzotriazol-1-yloxy)tris(di metylamino)phosphoni hexaflophosphat (105 mg), xyanamit (12,5 mg) và diisopropyletylamin (98 µL) vào dung dịch N,N-dimetylformamit (4 mL) chứa hợp chất được điều chế theo Ví dụ 347 (100 mg) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng khoảng 16 giờ. Bổ sung nước tiếp theo bằng cách chiết với hỗn hợp chứa diclometan và propan-2-ol ở tỷ lệ 2: 1. Rửa các lớp hữu cơ được kết hợp bằng nước muối bão hòa, làm khô và cô. Tinh chế cặn bằng sắc ký cột (0 đến 40% metanol trong diclometan) tiếp theo sắc ký lỏng hiệu năng cao (5 đến 100% axetonitril trong amoni hydro cacbonat trong nước 2 mM) tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (32 mg).

LC/ MS t_R 3,24 phút; MS (ES^+) M/z 530 (M+H) [b]

^{1}H NMR (500 MHz, 2:1 metanol-d_4 và D_2O) δ 9,38 (s, 1 H), 7,76 - 7,71 (M, 2 H), 7,70 - 7,65 (M, 1 H), 7,53 (d, 1 H), 7,32 (br. s, 1 H), 7,19 (d, 1 H), 6,14 (s, 1 H),

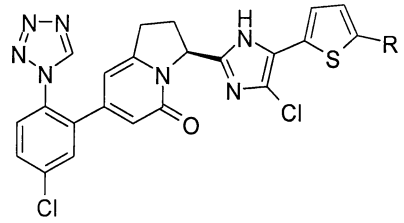
6,09 (s, 1 H), 5,77 (d, 1 H), 3,47 - 3,38 (M, 1 H), 3,11 (ddd, 1 H), 2,71 - 2,59 (M, 1 H), 2,50 - 2,39 (M, 1 H).

Ví dụ 355: 2-(4-morpholinyl)etyl 5-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-thiophencarboxylat



Bổ sung oxalyl clorua (75,3 µL) vào huyền phù diclometan (15 mL) được làm nguội xuống (0 °C) chứa hợp chất được điều chế theo Ví dụ 347 (150 mg) tiếp theo bằng một giọt N,N-dimetylformamit và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng khoảng 3 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng và cặn được hòa tan lại trong diclometan (15 mL). Bổ sung N-(2-hydroxyetyl) morpholin (108 µL) và trietylamin (124 µL) vào dung dịch được làm nguội xuống (0 °C) này, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng khoảng 1 giờ. Bổ sung nước tiếp theo bằng cách chiết với diclometan. Rửa các lớp hữu cơ được kết hợp bằng nước muối bão hòa, làm khô và cô. Tinh chế cặn bằng sắc ký cột (0 đến 5% metanol trong etyl axetat) tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý (60 mg) sau.
LC/ MS t_R 1,72 phút; MS (ES^+) M/z 619 (M+H), 310 [(M+2H)/2] [e]
^{1}H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,36 (s, 1 H), 7,78 - 7,71 (M, 3 H), 7,70 - 7,65 (M, 1 H), 7,45 (br. s, 1 H), 7,28 (d, 1 H), 6,13 (s, 1 H), 6,09 (s, 1 H), 5,75 (dd, 1 H), 4,43 (t, 2 H), 3,72 - 3,68 (M, 4 H), 3,50 - 3,40 (M, 1 H), 3,11 (ddd, 1 H), 2,77 (t, 2 H), 2,69 - 2,61 (M, 1 H), 2,62 – 2,56 (M, 4 H), 2,50 (app. br. s, 1 H).

Từ Ví dụ 356(1) đến Ví dụ 356(3)



Tổng hợp hợp chất nêu ở tiêu đề này có dữ liệu vật lý dưới đây từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 353, 354, và 355 bằng cách sử dụng phương pháp như được mô tả theo Ví dụ 338.

Ví dụ 356(1): 5-(4-clo-2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-N-metoxy-2-thiophencarboxamit

LC/ MS t_R 2,68 phút; MS (ES^+) M/z 569 và 571 $(M+H)^e$

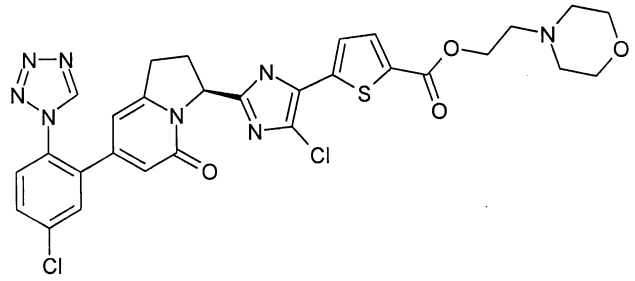
^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,37 (s, 1 H), 7,78 - 7,73 (M, 2 H), 7,70 - 7,64 (M, 1 H), 7,59 (app. br. s, 1 H), 7,37 (d, 1 H), 6,13 (s, 1 H), 6,10 (s, 1 H), 5,70 (dd, 1 H), 3,81 (s, 3 H), 3,44 (td, 1 H), 3,16 - 3,06 (M, 1 H), 2,72 - 2,59 (M, 1 H), 2,41 - 2,32 (M, 1 H).

Ví dụ 356(2): 5-(4-clo-2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-N-xyano-2-thiophencarboxamit

LC/ MS t_R 3,05 phút; MS (ES^+) M/z 564 và 566 $(M+H)^e$

^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,37 (s, 1 H), 7,76 - 7,71 (M, 2 H), 7,68 (d, 1 H), 7,59 (d, 1 H), 7,32 (d, 1 H), 6,13 (s, 1 H), 6,08 (s, 1 H), 5,69 (dd, 1 H), 3,42 (td, 1 H), 3,10 (ddd, 1 H), 2,71 - 2,60 (M, 1 H), 2,41 - 2,33 (M, 1 H).

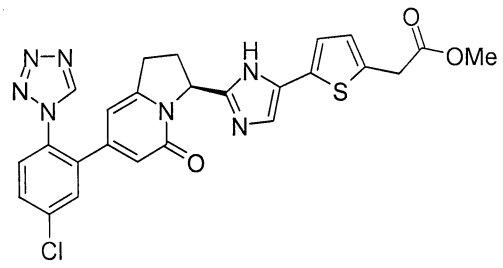
Ví dụ 356(3): 2-(4- morpholinyl)etyl 5-(4-clo-2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-thiophencarboxylat



LC/ MS t_R 3,11 phút; MS (ES^+) M/z 653 và 655 (M+H), 327 và 328 [(M+2H)/2] [b]

^{1}H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,36 (s, 1 H), 7,80 (d, 1 H), 7,75 - 7,72 (M, 2 H), 7,70 - 7,66 (M, 1 H), 7,39 (d, 1 H), 6,13 (s, 1 H), 6,10 (s, 1 H), 5,70 (dd, 1 H), 4,47 (t, 2 H), 3,73 - 3,69 (M, 4 H), 3,49 - 3,39 (M, 1 H), 3,12 (ddd, 1 H), 2,82 (t, 2 H), 2,69 - 2,61 (M, 5 H), 2,42 - 2,33 (M, 1 H).

Ví dụ 357: metyl [5-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-thienyl]axetat

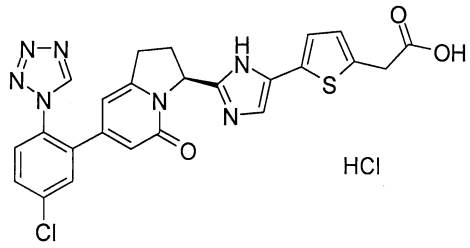


Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 51 → Ví dụ 52 được tiến hành từ metyl 2-[5-(2-cloaxetyl)thiophen-2-yl]axetat tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau.

LC/ MS t_R 3,46 phút; MS (ES^+) M/z 534 (M+H) [b]

^{1}H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,36 (s, 1 H), 7,76 - 7,71 (M, 2 H), 7,70 - 7,65 (M, 1 H), 7,19 (s, 1 H), 7,08 (d, 1 H), 6,85 (d, 1 H), 6,13 (s, 1 H), 6,09 (s, 1 H), 5,76 (dd, 1 H), 3,86 (s, 2 H), 3,72 (s, 3 H), 3,43 (td, 1 H), 3,10 (ddd, 1 H), 2,64 (qd, 1 H), 2,46 (tdd, 1 H).

Ví dụ 358: hydroclorua axit [5-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-thienyl]axetic

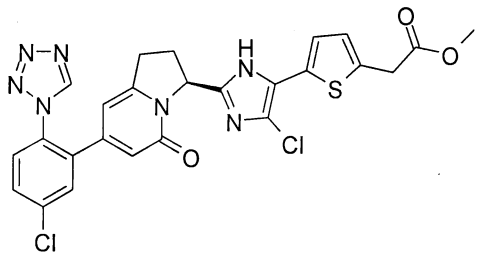


Xử lý hợp chất được điều chế theo Ví dụ 357 (18,2 mg) như được mô tả theo Ví dụ 342 tạo ra, dựa trên sự nghiền với hỗn hợp chứa diclometan và axetonitril ở tỷ lệ 9: 1, hợp chất nêu ở tiêu đề này ở dạng muối hydroclorua có tính chất vật lý sau (14,5 mg).

LC/ MS t_R 3,08 phút; MS (ES^+) M/z 520 (M+H) [b]

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,68 (br. s, 1 H), 9,70 (s, 1 H), 7,94 - 7,55 (M, 4 H), 7,29 (br. s, 1 H), 6,96 (app. s, 1 H), 6,04 (s, 1 H), 6,01 (s, 1 H), 5,72 (dd, 1 H), 3,87 (s, 2 H), 3,31 - 3,24 (obs. M, 1 H), 3,11 - 3,01 (M, 1 H), 2,70 - 2,58 (M, 1 H), 2,37 - 2,26 (M, 1 H).

Ví dụ 359: metyl [5-(4-clo-2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-thienyl]axetat

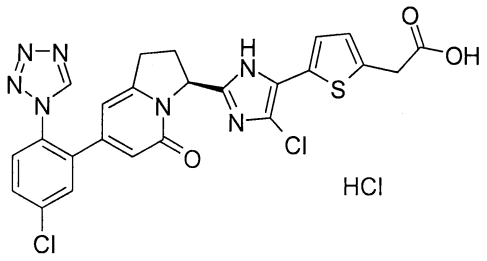


Xử lý hợp chất được điều chế theo Ví dụ 357 (69 mg) như được mô tả theo Ví dụ 338 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (35 mg).

LC/ MS t_R 4,18 phút; MS (ES^+) M/z 568 và 570 (M+H) [b]

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 11,37 (br. s, 1 H), 8,59 (s, 1 H), 7,64 (dd, 1 H), 7,59 - 7,53 (M, 2 H), 7,09 (d, 1 H), 6,90 (d, 1 H), 6,36 (s, 1 H), 5,81 (d, 1 H), 5,76 (s, 1 H), 3,85 (s, 2 H), 3,76 (s, 3 H), 3,50 - 3,38 (M, 1 H), 3,17 (dd, 1 H), 3,02 (dd, 1 H), 2,54 - 2,41 (M, 1 H).

Ví dụ 360: hydroclorua axit [5-(4-clo-2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-thienyl]axetic

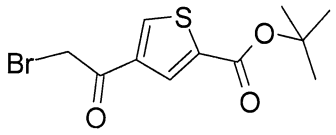


Xử lý hợp chất được điều chế theo Ví dụ 359 (20mg) như được mô tả theo Ví dụ 342 tạo ra, dựa trên sự nghiền với hỗn hợp chứa diclometan và axetonitril ở tỷ lệ 9: 1, hợp chất nêu ở tiêu đề này ở dạng muối hydroclorua có tính chất vật lý sau (11,5 mg).

LC/ MS t_R 3,08 phút; MS (ES^+) M/z 554 và 556 (M+H) [b]

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 13,11 (br. s, 1 H), 12,61 (s, 1 H), 9,71 (s, 1 H), 7,86 - 7,76 (M, 3 H), 7,25 (d, 1 H), 6,96 (d, 1 H), 5,98 (s, 1 H), 5,94 (s, 1 H), 5,54 (dd, 1 H), 3,85 (s, 2 H), 3,33 - 3,22 (M, 1 H), 2,98 (dd, 1 H), 2,58 - 2,49 (obs. M, 1 H), 2,24 - 2,11 (M, 1 H).

Ví dụ 361: tert-butyl 4-(2-bromoaxetyl)thiophen-2-carboxylat



Bổ sung dung dịch phenyltrimetylamoni tribromua (12,5g) trong tetrahydrofuran (20 mL) vào dung dịch tetrahydrofuran (100 mL) chứa tert-butyl 4-axetylthiophen-2-carboxylat (patent Châu Âu số EP 1357123, 2003) (7,91g) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng khoảng 3 giờ. Bổ sung nước (100 mL) vào hỗn hợp phản ứng, tiếp theo bằng cách chiết với etyl axetat. Rửa các lớp hữu cơ được kết hợp bằng nước muối, làm khô và cô. Tinh chế cặn bằng sắc ký cột (0 đến 20% etyl axetat trong heptan) tạo ra sản phẩm theo sáng chế có tính chất vật lý sau (7,73g).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,29 (d, 1 H), 8,11 (d, 1 H), 4,31 (s, 2 H), 1,60 (s, 9 H).

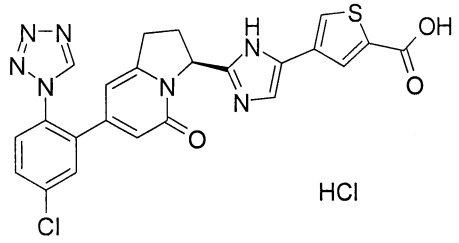
Ví dụ 362: 2- metyl-2-propanyl 4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-thiophencarboxylat

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 51 → Ví dụ 52 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 361 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau.

LC/ MS t_R 1,92 phút; MS (ES^+) M/z 562 (M+H) [a]

^{1}H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,36 (s, 1 H), 7,95 (s, 1 H), 7,77 (s, 1 H), 7,75 - 7,71 (M, 2 H), 7,71 - 7,67 (M, 1 H), 7,34 (br. s, 1 H), 6,13 (s, 1 H), 6,09 (s, 1 H), 5,76 (dd, 1 H), 3,49 - 3,39 (M, 1 H), 3,11 (ddd, 1 H), 2,64 (qd, 1 H), 2,47 (app. br. s, 1 H), 1,59 (s, 9 H).

Ví dụ 363: hydroclorua axit 4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-thiophencarboxylic



Bổ sung axit clohydric 1M (26,7 mL) vào dung dịch 1,4-dioxan (60 mL) chứa hợp chất được điều chế theo Ví dụ 362 (3,0g) và hỗn hợp được gia nhiệt ở 90 °C trong khoảng 5 giờ. Trong khi nguội, thể tích dung môi được làm giảm trong chân không tạo ra chất kết tủa mà được phân lập bằng cách lọc và được rửa bằng nước. Làm khô bã lọc trong chân không tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (2,28g).

LC/ MS t_R 1,47 phút; MS (ES^+) M/z 506 (M+H) [a]

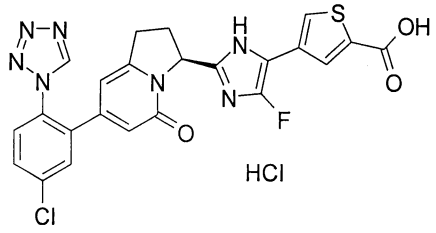
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 14,63 (br. s, 1 H), 13,42 (br. s, 1 H), 9,70 (s, 1 H), 8,25 (br. s, 1 H), 8,17 (s, 1 H), 8,01 (br. s, 1 H), 7,88 - 7,77 (M, 2 H), 7,72 (d,

1 H), 6,05 (s, 1 H), 6,02 (s, 1 H), 5,77 (dd, 1 H), 3,32 - 3,28 (M, 1 H), 3,15 - 3,04 (M, 1 H), 2,76 - 2,60 (M, 1 H), 2,39 - 2,30 (M, 1 H).

Ví dụ 364: tert-butyl 4-{2-[(3S)-7-[5-clo-2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydroindolizin-3-yl]-4-flo-1H-imidazol-5-yl}thiophen-2-carboxylat

Bổ sung natri cacbonat (24,5 mg) và Accuflor® (126 mg) vào dung dịch N,N-dimetylformamit (2 mL) chứa hợp chất được điều chế theo Ví dụ 362 (100 mg) và khuấy huyền phù ở nhiệt độ trong phòng khoảng 1 giờ. Bổ sung nước (10 mL) tiếp theo bằng cách chiết với etyl axetat. Rửa các lớp hữu cơ được kết hợp bằng nước muối, làm khô và cô. Tinh chế cặn bằng sắc ký cột (25 đến 100% etyl axetat trong heptan) tạo ra sản phẩm theo sáng chế có tính chất vật lý sau (29 mg).
LC/ MS t_R 2,31 phút; MS (ES^+) M/z 602 (M+Na), 524 [M-$C(CH_3)_3$+H] [a]
^{1}H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,35 (s, 1 H), 7,86 (s, 1 H), 7,75 - 7,71 (M, 2 H), 7,70 - 7,66 (M, 1 H), 7,64 (d, 1 H), 6,12 (s, 1 H), 6,09 (s, 1 H), 5,66 (dd, 1 H), 3,48 - 3,38 (M, 1 H), 3,10 (ddd, 1 H), 2,68 - 2,58 (M, 1 H), 2,40 - 2,33 (M, 1 H), 1,59 (s, 9 H).

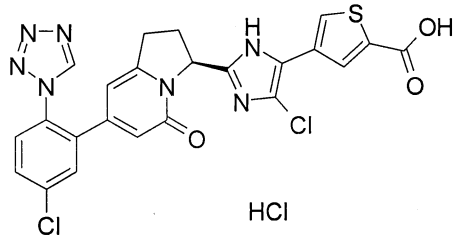
Ví dụ 365: hydroclorua axit 4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-4-flo-1H-imidazol-5-yl)-2-thiophencarboxylic



Xử lý hợp chất được điều chế theo Ví dụ 364 (26 mg) như được mô tả theo Ví dụ 363 tạo ra dựa trên nồng độ của hỗn hợp phản ứng, hợp chất nêu ở tiêu đề này ở dạng muối hydroclorua có tính chất vật lý sau (25 mg).
LC/ MS t_R 3,79 phút; MS (ES^+) M/z 524 (M+H) [b]

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 13,12 (very br. s, 1 H), 12,97 (br. s, 1 H), 9,70 (s, 1 H), 7,93 (s, 1 H), 7,84 (d, 1 H), 7,81 - 7,77 (M, 3 H), 5,97 (s, 1 H), 5,94 (s, 1 H), 5,51 (d, 1 H), 3,33 - 3,23 (M, 1 H), 2,98 (dd, 1 H), 2,58 - 2,54 (M, 1 H), 2,22 - 2,13 (M, 1 H).

Ví dụ 366: hydroclorua axit 4-(4-clo-2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-thiophencarboxylic

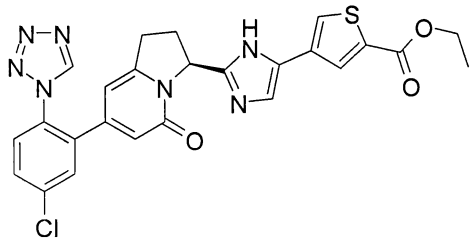


Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 338 → Ví dụ 363 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 362 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau.

LC/ MS t_R 3,84 phút; MS (ES$^+$) M/z 540 và 542 (M+H) [b]

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 13,24 (br. s, 1 H), 9,71 (s, 1 H), 8,14 (d, 1 H), 8,08 (d, 1 H), 7,83 - 7,79 (M, 3 H), 5,99 (s, 1 H), 5,94 (s, 1 H), 5,54 (dd, 1 H), 3,32 - 3,24 (M, 1 H), 2,99 (dd, 1 H), 2,59 - 2,53 (M, 1 H), 2,19 (t, 1 H).

Ví dụ 367: etyl 4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-thiophencarboxylat



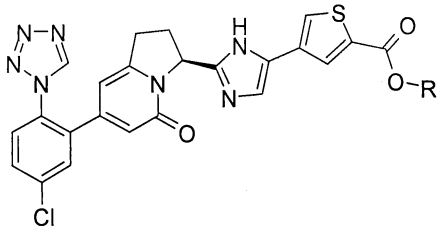
Bổ sung etanol (92 µL) vào huyền phù N,N-dimetylformamit (2 mL) chứa hợp chất được điều chế theo Ví dụ 363 (80 mg), (1H-benzotriazol-1-yloxy) [tris(dimetylamino)]phosphoni hexaflophosphat (77 mg) và N,N-

diisopropyletylamin (68 μL) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng khoảng 16 giờ. Bổ sung nước (10 mL) tiếp theo bằng cách chiết vào trong etyl axetat. Rửa các lớp hữu cơ được kết hợp bằng nước muối, làm khô và cô. Tinh chế cặn bằng sắc ký cột (50 đến 100% etyl axetat trong heptan, sau đó 0 đến 5% metanol trong etyl axetat) tạo ra sản phẩm theo sáng chế có tính chất vật lý sau (59 mg).

LC/ MS t_R 3,64 phút; MS (ES^+) M/z 534 (M+H) [b]

^{1}H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,36 (s, 1 H), 8,04 (d, 1 H), 7,82 (d, 1 H), 7,77 - 7,72 (M, 2 H), 7,71 - 7,66 (M, 1 H), 7,33 (br. s, 1 H), 6,13 (s, 1 H), 6,09 (s, 1 H), 5,76 (dd, 1 H), 4,34 (q, 2 H), 3,44 (td, 1 H), 3,11 (ddd, 1 H), 2,64 (qd, 1 H), 2,46 (app. br. s, 1 H), 1,37 (t, 3 H).

Từ Ví dụ 368(1) đến Ví dụ 368(7)



Tổng hợp hợp chất nêu ở tiêu đề này có dữ liệu vật lý dưới đây từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 363 bằng cách sử dụng rượu có bán sẵn trên thị trường tương ứng, dùng phương pháp như được mô tả theo Ví dụ 367.

Ví dụ 368(1): isopropyl 4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-thiophencarboxylat

Lưu ý: trong trường hợp này, gia nhiệt phản ứng ở 50 °C thêm khoảng 24 giờ để chuyển hóa hoàn toàn thành este.

LC/ MS t_R 3,84 phút; MS (ES^+) M/z 548 (M+H) [b]

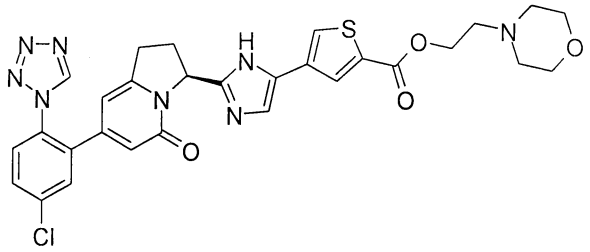
^{1}H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,36 (s, 1 H), 8,02 (d, 1 H), 7,81 (d, 1 H), 7,76 - 7,72 (M, 2 H), 7,70 - 7,67 (M, 1 H), 7,32 (s, 1 H), 6,13 (s, 1 H), 6,09 (s, 1 H), 5,77 (dd, 1 H), 5,19 (td, 1 H), 3,50 - 3,39 (M, 1 H), 3,11 (ddd, 1 H), 2,64 (qd, 1 H), 2,52 - 2,39 (M, 1 H), 1,37 (d, 6 H).

Ví dụ 368(2): 3- metylbutyl 4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-thiophencarboxylat

LC/ MS t_R 4,32 phút; MS (ES^+) M/z 576 (M+H) [b]

^{1}H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,36 (s, 1 H), 8,03 (d, 1 H), 7,83 (d, 1 H), 7,77 - 7,72 (M, 2 H), 7,72 - 7,65 (M, 1 H), 7,33 (br. s, 1 H), 6,14 (s, 1 H), 6,09 (s, 1 H), 5,77 (dd, 1 H), 4,35 (t, 2 H), 3,52 - 3,38 (M, 1 H), 3,11 (ddd, 1 H), 2,65 (qd, 1 H), 2,47 (app. br. s, 1 H), 1,85 - 1,72 (M, 1 H), 1,66 (app. q, 2 H), 0,99 (d, 6 H).

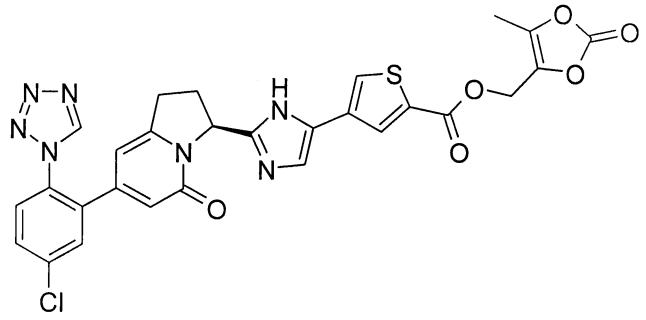
Ví dụ 368(3): 2-(4- morpholinyl)etyl 4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-thiophencarboxylat



LC/ MS t_R 2,73 phút; MS (ES^+) M/z 619 (M+H), 310 [(M+2H)/2] [b]

^{1}H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,36 (s, 1 H), 8,07 (d, 1 H), 7,84 (s, 1 H), 7,76 - 7,71 (M, 2 H), 7,70 - 7,66 (M, 1 H), 7,35 (br. s, 1 H), 6,13 (s, 1 H), 6,09 (s, 1 H), 5,76 (dd, 1 H), 4,45 (t, 2 H), 3,72 - 3,67 (M, 4 H), 3,49 - 3,39 (M, 1 H), 3,11 (ddd, 1 H), 2,78 (t, 2 H), 2,68 - 2,54 (M, 5 H), 2,46 (app. br. s, 1 H).

Ví dụ 368(4): (5- metyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl) metyl 4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-thiophencarboxylat



LC/ MS t_R 3,68 phút; MS (ES^+) M/z 618 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,37 (s, 1 H), 8,10 (d, 1 H), 7,88 (d, 1 H), 7,79 - 7,65 (M, 3 H), 7,34 (br. s, 1 H), 6,13 (s, 1 H), 6,10 (s, 1 H), 5,77 (dd, 1 H), 5,15 (s, 2 H), 3,54 - 3,37 (M, 1 H), 3,10 (dd, 1 H), 2,72 - 2,55 (M, 1 H), 2,54 - 2,31 (M, 1 H), 2,24 (s, 3 H).

Ví dụ 368(5): phenyl 4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-thiophencarboxylat

LC/ MS t_R 4,10 phút; MS (ES^+) M/z 582 (M+H) [b]

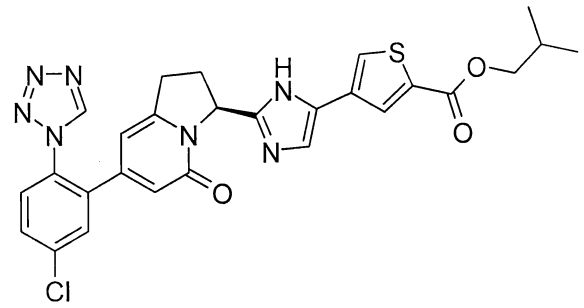
^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,36 (s, 1 H), 8,24 (d, 1 H), 7,96 (s, 1 H), 7,76 - 7,71 (M, 2 H), 7,71 - 7,65 (M, 1 H), 7,49 - 7,42 (M, 2 H), 7,39 (br. s, 1 H), 7,32 - 7,27 (M, 1 H), 7,24 (d, 2 H), 6,14 (s, 1 H), 6,10 (s, 1 H), 5,78 (dd, 1 H), 3,46 (td, 1 H), 3,12 (ddd, 1 H), 2,65 (qd, 1 H), 2,48 (app. br. s, 1 H).

Ví dụ 368(6): 2,3-dihydro-1H-inden-5-yl 4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-thiophencarboxylat

LC/ MS t_R 4,55 phút; MS (ES^+) M/z 622 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,17 (br. s, 1 H), 9,69 (s, 1 H), 8,23 (s, 1 H), 7,98 (s, 1 H), 7,84 - 7,75 (M, 3 H), 7,58 (br. s, 1 H), 7,28 (d, 1 H), 7,13 (s, 1 H), 7,01 (d, 1 H), 5,98 (s, 1 H), 5,96 (s, 1 H), 5,62 (d, 1 H), 3,45 – 3,34 (obs. M, 1 H), 3,00 (dd, 1 H), 2,88 (q, 4 H), 2,55 – 2,44 (obs. M, 1 H), 2,38 – 2,28 (M, 1 H), 2,06 (nhóm 5, 2 H).

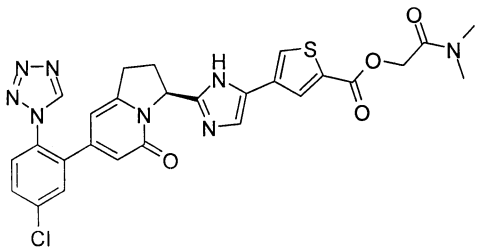
Ví dụ 368(7): isobutyl 4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-thiophencarboxylat



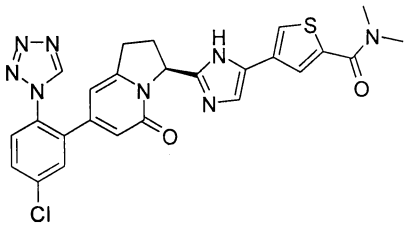
LC/ MS t_R 4,06 phút; MS (ES^+) M/z 562 (M+H) [b]

^{1}H NMR (500 MHz, metanol-d4) δ 9,36 (s, 1 H), 8,04 (d, 1 H), 7,83 (s, 1 H), 7,77 - 7,72 (M, 2 H), 7,71 - 7,65 (M, 1 H), 7,36 (br. s, 1 H), 6,13 (s, 1 H), 6,09 (s, 1 H), 5,76 (dd, 1 H), 4,09 (d, 2 H), 3,49 - 3,38 (M, 1 H), 3,11 (ddd, 1 H), 2,64 (qd, 1 H), 2,47 (app. br. s, 1 H), 2,06 (td, 1 H), 1,02 (d, 6 H).

Ví dụ 369(1) và 369(2): 2-(di metylamino)-2-oxoetyl 4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-thiophencarboxylat và 4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-N,N-dimetyl-2-thiophencarboxamit



và



Hợp chất được điều chế theo Ví dụ 363 (100 mg) được xử lý như được mô tả theo Ví dụ 367 tạo ra hai hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau.

Ví dụ 369(1): 20mg

LC/ MS t_R 3,15 phút; MS (ES^+) M/z 591 (M+H) [b]

^{1}H NMR (500 MHz, metanol-d4) δ 9,36 (s, 1 H), 8,13 (d, 1 H), 7,87 (d, 1 H), 7,78 - 7,71 (M, 2 H), 7,71 - 7,63 (M, 1 H), 7,32 (s, 1 H), 6,13 (s, 1 H), 6,09 (s, 1 H),

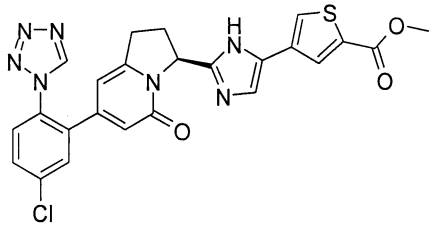
5,77 (dd, 1 H), 5,03 (s, 2 H), 3,52 - 3,40 (M, 1 H), 3,10 (ddd, 1 H), 3,08 (s, 3 H), 2,97 (s, 3 H), 2,71 - 2,56 (M, 1 H), 2,51 - 2,40 (M, 1 H).

Ví dụ 369(2): 12mg

LC/ MS t_R 2,99 phút; MS (ES^+) M/z 533 (M+H) [b]

^{1}H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,37 (s, 1 H), 7,76 - 7,72 (M, 4 H), 7,70 (d, 1 H), 7,31 (s, 1 H), 6,13 (s, 1 H), 6,10 (s, 1 H), 5,77 (dd, 1 H), 3,45 (td, 1 H), 3,25 (very br. s, 6 H), 3,13 (dd, 1 H), 2,71 - 2,59 (M, 1 H), 2,51 - 2,39 (M, 1 H).

Ví dụ 370: metyl 4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-thiophencarboxylat

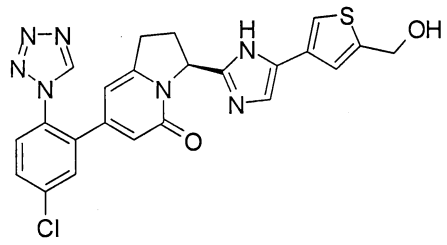


Bổ sung dung dịch 2M chứa (trimetylsilyl)diazo metan trong dietyl ete (296 µL) vào dung dịch chứa hợp chất được điều chế theo Ví dụ 363 (100 mg) trong hỗn hợp chứa diclometan và metanol (2,5 mL) ở tỷ lệ 4:1 và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng khoảng 16 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng và tinh chế cặn bằng sắc ký cột (50 đến 100% etyl axetat trong heptan, sau đó 0 đến 10% metanol trong etyl axetat) tạo ra sản phẩm theo sáng chế có tính chất vật lý sau (72 mg).

LC/ MS t_R 3,46 phút; MS (ES^+) M/z 520 (M+H) [b]

^{1}H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,36 (s, 1 H), 8,05 (d, 1 H), 7,83 (d, 1 H), 7,77 - 7,71 (M, 2 H), 7,72 - 7,65 (M, 1 H), 7,32 (br. s, 1 H), 6,14 (s, 1 H), 6,09 (s, 1 H), 5,77 (dd, 1 H), 3,89 (s, 3 H), 3,52 - 3,39 (M, 1 H), 3,11 (ddd, 1 H), 2,64 (qd, 1 H), 2,47 (app. br. s, 1 H).

Ví dụ 371: (3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-3-{5-[5-(hydroxy metyl)-3-thienyl]-1H-imidazol-2-yl}-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon



Bổ sung dung dịch diisobutylalumini hydrua trong toluen 1,2M (0,13 mL) vào dung dịch tetrahydrofuran (6 mL) được làm nguội xuống (0 °C) chứa hợp chất được điều chế theo Ví dụ 370 (66 mg). Hỗn hợp được để ấm ở nhiệt độ trong phòng và được khuấy 1,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội xuống 0 °C, dung dịch diisobutylalumini hydrua trong toluen 1,2M (0,13 mL) được bổ sung, sau đó hỗn hợp được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy 16 giờ. Bổ sung dung dịch nước chứa kali natri tartrat 10% (10 mL) vào hỗn hợp phản ứng, tiếp theo bằng cách chiết vào trong etyl axetat. Rửa các lớp hữu cơ được kết hợp bằng nước muối, làm khô và cô. Tinh chế cặn bằng sắc ký cột (0 đến 10% metanol trong diclometan) tạo ra sản phẩm theo sáng chế có tính chất vật lý sau (36 mg).

LC/ MS t_R 2,89 phút; MS (ES^+) M/z 492 $(M+H)^b$

^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,35 (s, 1 H), 7,78 - 7,71 (M, 2 H), 7,70 - 7,64 (M, 1 H), 7,44 (s, 1 H), 7,24 (s, 1 H), 7,17 (br. s, 1 H), 6,12 (s, 1 H), 6,09 (s, 1 H), 5,76 (dd, 1 H), 4,73 (s, 2 H), 3,49 - 3,37 (M, 1 H), 3,10 (ddd, 1 H), 2,63 (qd, 1 H), 2,44 (app. br. s, 1 H).

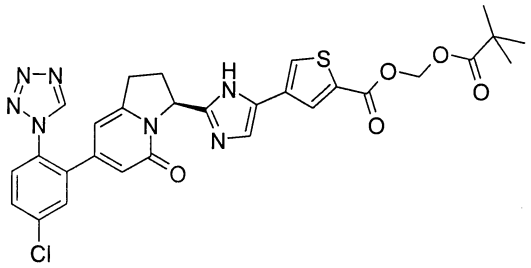
Ví dụ 372: axit 4-{2-[(3S)-7-[5-clo-2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydroindolizin-3-yl]-1-[(prop-2-en-1-yloxy)cacbonyl]-1H-imidazol-5-yl}thiophen-2-carboxylic

Bổ sung N,N-diisopropyletylamin (0,34 mL) vào huyền phù axetonitril (8 mL) chứa hợp chất được điều chế theo Ví dụ 363 (400 mg). Dung dịch được làm nguội xuống 0 °C và dung dịch chứa allyl clorofomat (84 µL) trong axetonitril (0,5 mL) được bổ sung. Hỗn hợp được để ấm ở nhiệt độ trong phòng và được khuấy 16 giờ trước khi pha loãng với etyl axetat (20 mL) và nước (10 mL). Tách các lớp và bổ sung axit clohydric 1M vào lớp nước cho đến khi đạt được pH bằng

2, Rửa lớp nước bằng diclometan, sau đó hỗn hợp chứa diclometan và propan-2-ol ở tỷ lệ 9:1. Làm khô các lớp được kết hợp diclometan và được cô và cặn được tán nhỏ với etyl axetat. Tách riêng các chất rắn bằng cách lọc tạo ra sản phẩm theo sáng chế có tính chất vật lý sau (335 mg).

LC/ MS t_R 1,97 phút; MS (ES^+) M/z 590 (M+H) [a].

Ví dụ 373: [(2,2-dimetylpropanoyl)oxy] metyl 4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-thiophencarboxylat

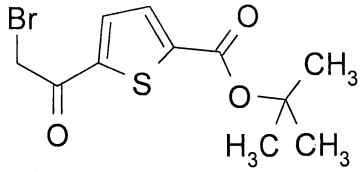


Bổ sung kali cacbonat (116 mg) vào dung dịch N,N-dimetylformamit (4 mL) chứa hợp chất được điều chế theo Ví dụ 372 (330 mg) và khuấy huyền phù ở nhiệt độ trong phòng khoảng 10 phút. Bổ sung dung dịch chứa clo metyl pivalat (89 µL) trong N,N-dimetylformamit (1 mL) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng khoảng 16 giờ. Bổ sung nước (10 mL) tiếp theo bằng cách chiết vào trong etyl axetat. Rửa các lớp hữu cơ được kết hợp bằng nước muối, làm khô và cô. Tinh chế cặn bằng sắc ký cột (20 đến 100% etyl axetat trong heptan, sau đó 0 đến 10% metanol trong etyl axetat) tạo ra sản phẩm theo sáng chế có tính chất vật lý sau (131 mg).

LC/ MS t_R 4,17 phút; MS (ES^+) M/z 620 (M+H) [b]

^{1}H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,36 (s, 1 H), 8,11 (d, 1 H), 7,90 (d, 1 H), 7,79 - 7,64 (M, 3 H), 7,36 (br. s, 1 H), 6,12 (s, 1 H), 6,09 (s, 1 H), 5,95 (s, 2 H), 5,76 (dd, 1 H), 3,54 - 3,35 (M, 1 H), 3,19 - 3,01 (M, 1 H), 2,78 - 2,53 (M, 1 H), 2,45 (app. br. s, 1 H), 1,21 (s, 9 H).

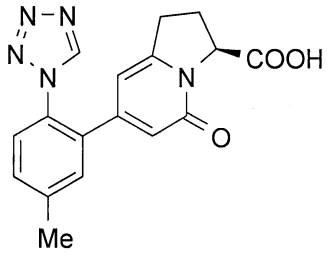
Ví dụ 374: 2- metyl-2-propanyl 5-(bromoaxetyl)-2-thiophencarboxylat



Xử lý tert-butyl 5-axetylthiophen-2-carboxylat (4,5g) như được mô tả theo Ví dụ 361 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (3,9g).

TLC Rf 0,25 (10% etyl axetat trong hexan)

Ví dụ 375: axit 7-[5- metyl-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3- indolizincarboxylic



Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 7 → Ví dụ 8 → Ví dụ 9 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 6 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau. (Lưu ý: theo bước tương ứng với Ví dụ 7 theo quy trình, sử dụng pinacol este của axit 2-amino-5-metylphenylboronic và phức 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen paladi (II) diclorudiclometan).

TLC Rf 0,18 (25% metanol trong diclometan).

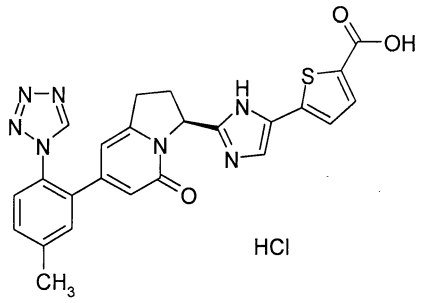
Ví dụ 376: hydroclorua axit 5-(2-{7-[5- metyl-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-thiophencarboxylic

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 51 → Ví dụ 52 → Ví dụ 363 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 375 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau. (Lưu ý: theo bước tương ứng với Ví dụ 51 theo quy trình, sử dụng hợp chất được điều chế theo Ví dụ 374).

LC/ MS t_R 0,67 phút; MS (ESI^-) M/z 484 $(M-H)^f$

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,65 (s, 1 H), 7,88 (M, 1 H), 7,69 (M, 1 H), 7,60 (d, 1 H), 7,55-7,42 (M, 3 H), 5,98 (s, 1 H), 5,89 (s, 1 H), 5,71 (M, 1 H), 3,30 (M, 1 H), 3,05 (M, 1 H), 2,50 - 2,02 (M, 2 H), 2,46 (s, 3 H).

Ví dụ 377: hydroclorua axit 5-(4-clo-2-{7-[5- metyl-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-thiophencarboxylic

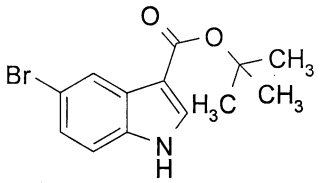


Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 51 → Ví dụ 52 →Ví dụ 338 → Ví dụ 363 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 375 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau. (Lưu ý: theo bước tương ứng với Ví dụ 51 theo quy trình, sử dụng hợp chất được điều chế theo Ví dụ 374).

LC/ MS t_R 0,79 phút; MS (ESI$^-$) M/*z* 518 (M-H)^f

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,66 (s, 1 H), 7,72 (d, 1 H), 7,58 (d, 1 H), 7,56-7,42 (M, 3 H), 5,94 (s, 1 H), 5,85 (s, 1 H), 5,55 (d, 1 H), 3,25 (M, 1 H), 3,00 (M, 1 H), 2,60 - 2,10 (M, 2 H), 2,46 (s, 3 H).

Ví dụ 378: 2- metyl-2-propanyl 5-bromo-1H-indol-3-carboxylat

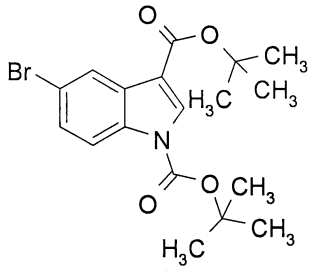


Tạo huyền phù axit 5-bromo-1H-indol-3-carboxylic (500 mg) trong N,N-dimetylformamit di-tert-butyl axetal (2,5 mL) được khuấy ở 100 °C trong khoảng 17 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Bổ sung nước tiếp theo bằng cách chiết với etyl axetat. Rửa các lớp hữu cơ được kết hợp bằng nước muối, làm khô và cô. Tinh chế cặn bằng sắc ký cột (5 đến 40% etyl

axetat trong hexan) tạo ra sản phẩm theo sáng chế có tính chất vật lý sau (173 mg).

LC/ MS t_R 1,07 phút; MS (ESI^+) M/z 297 (M+H) [f].

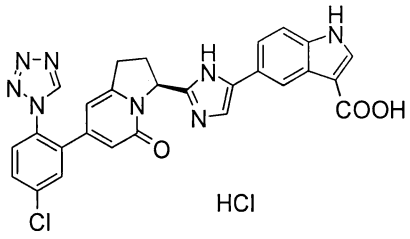
Ví dụ 379: bis(2- metyl-2-propanyl) 5-bromo-1H-indol-1,3-dicarboxylat



Bổ sung di-*tert*-butyl dicacbonat (153 mg), trietylamin (0,12 mL) và 4-dimetylaminopyridin (7,1 mg) vào dung dịch diclometan (2 mL) chứa hợp chất được điều chế theo Ví dụ 378 và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng khoảng 30 phút. Cô hỗn hợp phản ứng và tinh chế cặn bằng sắc ký cột (5 đến 20% etyl axetat trong hexan) tạo ra sản phẩm theo sáng chế có tính chất vật lý sau (204 mg).

TLC Rf 0,70 (25% etyl axetat trong hexan).

Ví dụ 380: 5-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-1H-indol-3-axit carboxylichydroclorua

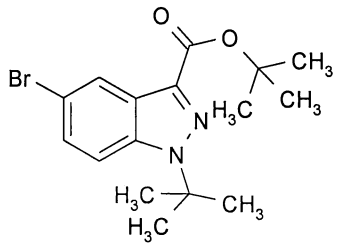


Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 139 → Ví dụ 361 → Ví dụ 51 → Ví dụ 52 → Ví dụ 363 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 379 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau.

LC/ MS t_R 0,61 phút; MS (ES^+) M/z 539 (M+H) [f]

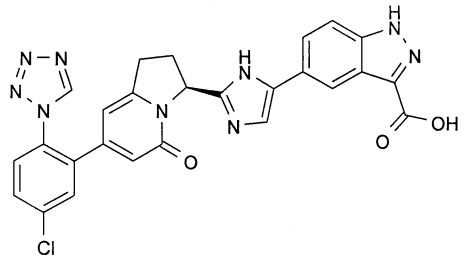
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,05 (s, 1 H), 9,69 (s, 1 H), 8,39 (s, 1 H), 8,09 (d, 1 H), 7,98 (d, 1 H), 7,86 – 7,82 (M, 2 H), 7,71 (s, 1 H), 7,61 – 7,58 (M, 2 H), 6,09 – 6,03 (M, 2 H), 5,87 – 5,76 (M, 1 H), 3,50 - 3,10 (M, 2 H), 2,65 – 2,30 (M, 2 H).

Ví dụ 381: 2- metyl-2-propanyl 5-bromo-1-(2- metyl-2-propanyl)-1H-indazol-3-carboxylat



Xử lý axit 5-bromo-1H-indazol-3-carboxylic (395 mg) như được mô tả theo Ví dụ 378 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (484 mg). TLC Rf 0,91 (33% etyl axetat trong hexan).

Ví dụ 382: axit 5-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-1H-indazol-3-carboxylic

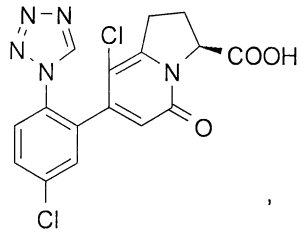


Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 139 → Ví dụ 361 → Ví dụ 51 → Ví dụ 52 → Ví dụ 363 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 381 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau.

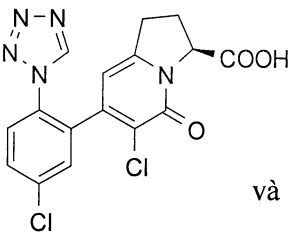
LC/ MS t_R 0,59 phút; MS (ESI$^+$) M/z 540 (M+H)^f

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,68 (s, 1 H), 8,18 (s, 1 H), 7,82 - 7,62 (M, 4 H), 7,59 - 7,40 (M, 2 H), 5,98 (s, 1 H), 5,92 (s, 1 H), 5,62 (M, 1 H), 3,52 - 2,90 (M, 2 H), 2,60 - 2,30 (M, 2 H).

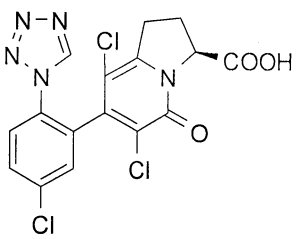
Ví dụ 383(1), (2) và (3): axit 8-clo-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizincarboxylic, 6-clo-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizincarboxylic và axit 6,8-diclo-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizincarboxylic



,



và



Bổ sung 1,3-diclo-5,5-dimetyl imidazolidin-2,4-dion (206 mg) vào dung dịch tetrahydrofuran (5 mL) chứa hợp chất được điều chế theo Ví dụ 9 (500 mg) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 40 °C trong khoảng 0,5 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng. Tinh chế cặn thu được sắc ký lỏng hiệu năng cao (5 đến 95% pha động B (axit trifloaxetic 0,1% trong axetonitril) trong pha động A (axit trifloaxetic trong nước 0,1%)) tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau.

Ví dụ 383(1): 143mg

LC/ MS t_R 0,71 phút; MS (ES^+) M/z 392 và 394 (M+H)[f].

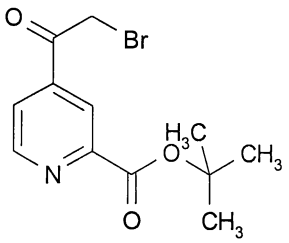
Ví dụ 383(2): 121mg

LC/ MS t_R 0,69 phút; MS (ES^+) M/z 392 và 394 (M+H)[f].

Ví dụ 383(3): 75mg

LC/ MS t_R 0,73 phút; MS (ES^+) M/z 426, 428 và 430 (M+H)[f].

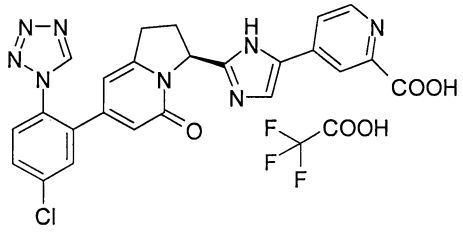
Ví dụ 384: 2- metyl-2-propanyl 4-(bromoaxetyl)-2-pyridincarboxylat



Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 378 → Ví dụ 139 → Ví dụ 361 được tiến hành từ axit 4-bromo-2-pyridincarboxylic tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,99 (d, 1 H), 8,50 – 8,46 (M, 1 H), 7,91 (dd, 1 H), 4,47 (s, 2 H), 1,68 (s, 9 H).

Ví dụ 385: trifloaxetat axit 4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5- tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-pyridincarboxylic

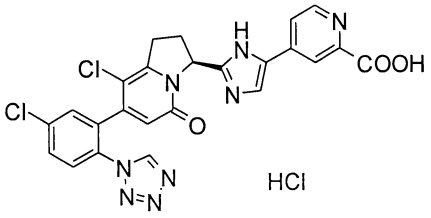


Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 51 → Ví dụ 52 → Ví dụ 363 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 384 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau. (Lưu ý: sử dụng sắc ký lỏng hiệu năng cao (5 đến 100% pha động B (axit trifloaxetic 0,1% trong axetonitril) trong pha động A (axit trifloaxetic trong nước 0,1%)) tạo ra sản phẩm theo sáng chế ở dạng muối axit trifloaxetic).

LC/ MS t_R 0,58 phút; MS (ES^+) M/z 501 $(M+H)^f$

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,68 (s, 1 H), 8,70 (d, 1 H), 8,48 (s, 1 H), 8,36 (s, 1 H), 8,12 (d, 1 H), 7,90 – 7,79 (M, 2 H), 7,74 (s, 1 H), 6,01 (s, 1 H), 5,97 (s, 1 H), 5,75 – 5,67 (M, 1 H), 3,40 - 3,23 (M, 1 H), 3,14 – 2,97 (M, 1 H), 2,70 – 2,25 (M, 2 H).

Ví dụ 386: hydroclorua axit 4-(2-{(3S)-8-clo-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-pyridincarboxylic

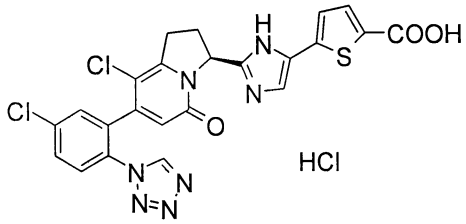


Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 51 → Ví dụ 52 → Ví dụ 363 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 384 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau. (Lưu ý: theo bước tương ứng với Ví dụ 51 theo quy trình, sử dụng hợp chất được điều chế theo Ví dụ 383(1)).

LC/ MS t_R 0,64 phút; MS (ES^+) M/z 535 và 537 (M+H) [f]

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,79 – 9,70 (M, 1 H), 8,34 (d, 1 H), 8,59 – 8,47 (M, 1 H), 8,43 (s, 1 H), 8,27 – 8,17 (M, 1 H), 7,95 – 7,84 (M, 2 H), 7,74 – 7,67 (M, 1 H), 6,40 – 6,31 (M, 1 H), 5,94 – 5,77 (M, 1 H), 3,46 - 3,25 (M, 1 H), 3,24 – 3,10 (M, 1 H), 2,77 – 2,32 (M, 2 H).

Ví dụ 387: hydroclorua axit 5-(2-{(3S)-8-clo-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-thiophencarboxylic



Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 51 → Ví dụ 52 → Ví dụ 363 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 374 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau. (Lưu ý: theo bước tương ứng với Ví dụ 51 theo quy trình, sử dụng hợp chất được điều chế theo Ví dụ 383(1)).

LC/ MS t_R 0,75 phút; MS (ES^+) M/z 540 và 542 (M+H) [f]

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,77 – 9,65 (M, 1 H), 7,89 – 7,84 (M, 2 H), 7,75 – 7,60 (M, 3 H), 7,45 – 7,20 (M, 1 H), 6,36 – 6,30 (M, 1 H), 5,80 – 5,69 (M, 1 H), 3,50 - 3,25 (M, 1 H), 3,22 – 3,05 (M, 1 H), 2,75 – 2,20 (M, 2 H).

Ví dụ 388: trifloaxetat axit 5-(4-clo-2-{(3S)-8-clo-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-thiophencarboxylic

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 51 → Ví dụ 52 → Ví dụ 338 → Ví dụ 363 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 374 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau. (Lưu ý: theo bước tương ứng với Ví dụ 51 theo quy trình, sử dụng hợp chất được điều chế theo Ví dụ 383(1), sử dụng sắc ký lỏng hiệu năng cao (5 đến 100% pha động B (axit trifloaxetic 0,1% trong axetonitril) trong pha động A (axit trifloaxetic trong nước 0,1%)) tạo ra sản phẩm theo sáng chế ở dạng muối axit trifloaxetic).

LC/ MS t_R 0,86 phút; MS (ES^+) M/z 574, 576 và 578 (M+H)[f]

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,75 – 9,69 (M, 1 H), 7,91 - 7,79 (M, 2 H), 7,77 – 7,66 (M, 2 H), 7,46 (d, 1 H), 6,34 – 6,28 (M, 1 H), 5,72 – 5,59 (M, 1 H), 3,40 - 3,22 (M, 1 H), 3,20 – 3,04 (M, 1 H), 2,75 – 2,15 (M, 2 H).

Ví dụ 389: trifloaxetat axit 5-(4-clo-2-{(3S)-6-clo-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-thiophencarboxylic

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 51 → Ví dụ 52 → Ví dụ 338 → Ví dụ 363 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 374 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau. (Lưu ý: theo bước tương ứng với Ví dụ 51 theo quy trình, sử dụng hợp chất được điều chế theo Ví dụ 383(1), sử dụng sắc ký lỏng hiệu năng cao (5 đến 100%pha động B (axit trifloaxetic 0,1% trong axetonitril) trong pha động A (axit trifloaxetic trong nước 0,1%)) tạo ra sản phẩm theo sáng chế ở dạng muối axit trifloaxetic).

LC/ MS t_R 0,84 phút; MS (ES^+) M/z 574, 576 và 578 (M+H)[f]

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,70 (s, 1 H), 7,91 - 7,81 (M, 2 H), 7,77 – 7,65 (M, 2 H), 7,47 (d, 1 H), 6,35 (s, 1 H), 5,71 – 5,57 (M, 1 H), 3,45 - 3,25 (M, 1 H), 3,20 – 3,03 (M, 1 H), 2,70 – 2,15 (M, 2 H).

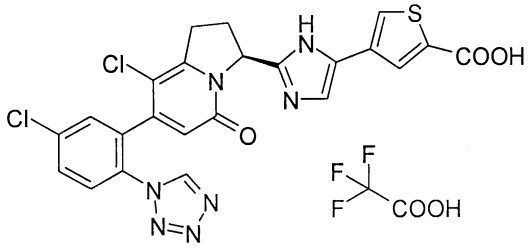
Ví dụ 390: trifloaxetat axit 5-(2-{(3S)-6,8-diclo-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-thiophencarboxylic

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 51 → Ví dụ 52 → Ví dụ 363 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 374 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau. (Lưu ý: theo bước tương ứng với Ví dụ 51 theo quy trình, sử dụng hợp chất được điều chế theo Ví dụ 383(3), sử dụng sắc ký lỏng hiệu năng cao (5 đến 100% pha động B (axit trifloaxetic 0,1% trong axetonitril) trong pha động A (axit trifloaxetic trong nước 0,1%)) tạo ra sản phẩm theo sáng chế ở dạng muối axit trifloaxetic).

LC/ MS t_R 0,78 phút; MS (ES^+) M/z 574, 576 và 578 $(M+H)^f$

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,84 (s, 1 H), 7,99 – 7,88 (M, 2 H), 7,81 (d, 1 H), 7,69 – 7,61 (M, 2 H), 7,30 (d, 1 H), 5,88 – 5,82 (M, 1 H), 3,53 - 3,35 (M, 1 H), 3,30 – 3,16 (M, 1 H), 2,75 – 2,30 (M, 2 H).

Ví dụ 391: trifloaxetat axit 4-(2-{(3S)-8-clo-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-thiophencarboxylic

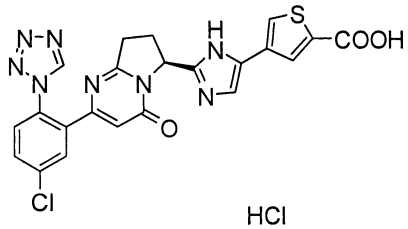


Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 51 → Ví dụ 52 → Ví dụ 363 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 361 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau. (Lưu ý: theo bước tương ứng với Ví dụ 51 theo quy trình, sử dụng hợp chất được điều chế theo Ví dụ 381(1), sử dụng sắc ký lỏng hiệu năng cao (5 đến 100%pha động B (axit trifloaxetic 0,1% trong axetonitril) trong pha động A (axit trifloaxetic trong nước 0,1%)) tạo ra sản phẩm theo sáng chế ở dạng muối axit trifloaxetic).

LC/ MS t_R 0,68 phút; MS (ES^+) M/z 540 và 542 $(M+H)^f$

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,77 – 9,67 (M, 1 H), 8,22 – 8,11 (M, 2 H), 8,00 – 7,85 (M, 3 H), 7,98 – 7,86 (M, 1 H), 6,37 (s, 1 H), 5,94 – 5,77 (M, 1 H), 3,45 – 3,10 (M, 2 H), 2,80 – 2,30 (M, 2 H).

Ví dụ 392: hydroclorua axit 4-(2-{(6S)-2-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-yl}-1H-imidazol-5-yl)-2-thiophencarboxylic



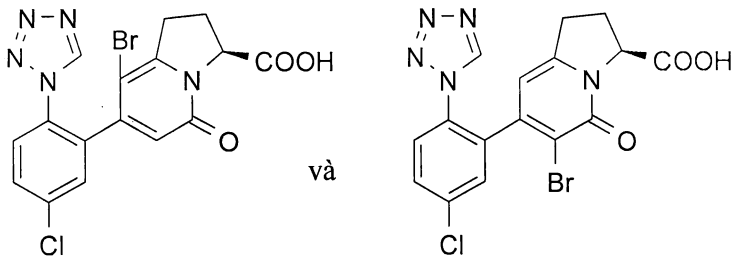
HCl

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 51 → Ví dụ 52 → Ví dụ 363 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 361 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau. (Lưu ý: theo bước tương ứng với Ví dụ 51 theo quy trình, sử dụng hợp chất được điều chế theo Ví dụ 336).

LC/ MS t_R 0,60 phút; MS (ES$^+$) M/z 507 (M+H)^f

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,71 (s, 1 H), 8,20 (s, 1 H), 8,13 (s, 1 H), 7,99 (s, 1 H), 7,93 (d, 1 H), 7,90 – 7,80 (M, 2 H), 6,40 (s, 1 H), 5,83 – 5,74 (M, 1 H), 3,21 - 3,04 (M, 1 H), 2,96 – 2,81 (M, 1 H), 2,75 – 2,20 (M, 2 H).

Ví dụ 393(1) và 393(2): axit 8-bromo-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo- 1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizincarboxylic và axit 6-bromo-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol- 1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizincarboxylic

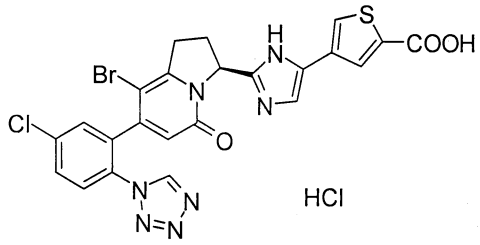


Bổ sung N-bromosucxinimit (117 mg) vào dung dịch tetrahydrofuran (5 mL) được làm nguội xuống (0 °C) chứa hợp chất được điều chế theo Ví dụ 9 (300 mg) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0 °C trong khoảng 0,5 giờ. Bổ sung natri thiosulfat vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được khuấy trong khoảng 0,5 giờ trước khi cô. Tinh chế cặn thu được sắc ký lỏng hiệu năng cao (5 đến 100%pha động B (axit trifloaxetic 0,1% trong axetonitril) trong pha động A (axit trifloaxetic trong nước 0,1%)) tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau.

Ví dụ 393(1): 145mg
LC/ MS t_R 0,93 phút; MS (ES^+) M/z 436 và 438 (M+H)[f].

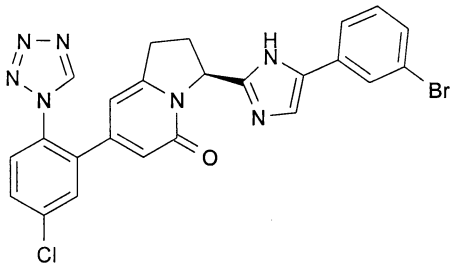
Ví dụ 393(2): 100mg
LC/ MS t_R 0,88 phút; MS (ES^+) M/z 436 và 438 (M+H)[f].

Ví dụ 394: hydroclorua axit 4-(2-{(3S)-8-bromo-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-thiophencarboxylic



Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 51 → Ví dụ 52 → Ví dụ 363 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 361 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau. (Lưu ý: theo bước tương ứng với Ví dụ 51 theo quy trình, sử dụng hợp chất được điều chế theo Ví dụ 393(1))
LC/ MS t_R 0,69 phút; MS (ES^+) M/z 584 và 586 (M+H)[f]
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,73 – 9,64 (M, 1 H), 8,25 – 8,08 (M, 2 H), 7,96 – 7,82 (M, 3 H), 7,65 – 7,56 (M, 1 H), 6,37 – 6,33 (M, 1 H), 5,96 – 5,81 (M, 1 H), 3,46 - 3,25 (M, 1 H), 3,23 – 3,08 (M, 1 H), 2,65 – 2,30 (M, 2 H).

Ví dụ 395: 3-[5-(3-bromophenyl)-1H-imidazol-2-yl]-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon



Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 51 → Ví dụ 52 được tiến hành từ 2-bromo-1-(3-bromophenyl)etanon tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau.

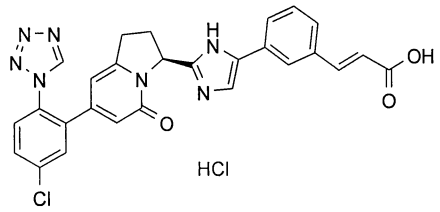
LC/ MS t_R 0,85 phút; MS (ES^+) M/z 534 và 536 (M+H) [f].

Ví dụ 396: 2- metyl-2-propanyl (2E)-3-[3-(2-{7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]acrylat

Bổ sung liên tục N,N-dixyclohexyl metylamin (18 µL) và tert-butyl acrylat (11 mg) vào dung dịch 1,4-dioxan (1 mL) chứa hợp chất được điều chế theo Ví dụ 395 (30 mg). Hỗn hợp được loại bỏ khí bằng agon sau đó bis(tri-tert-butylphosphin) paladi (1,4 mg) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được chiếu xạ dưới các điều kiện vi sóng (100W) ở 110 °C trong khoảng 10 phút trước khi cô. Tinh chế cặn thu được sắc ký lỏng hiệu năng cao (5 đến 100% pha động B (axit trifloaxetic 0,1% trong axetonitril) trong pha động A (axit trifloaxetic trong nước 0,1%)) tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (15mg).

LC/ MS t_R 0,92 phút; MS (ES^+) M/z 582 (M+H) [f].

Ví dụ 397: hydroclorua axit (2E)-3-[3-(2-{7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5- tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]acrylic

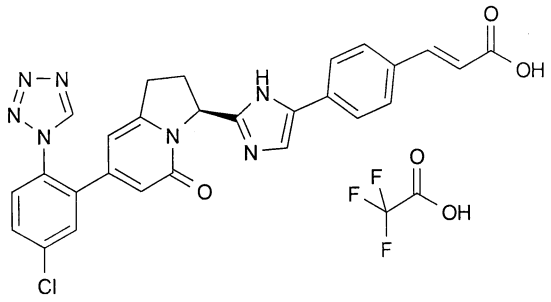


Xử lý hợp chất được điều chế theo Ví dụ 396 (22 mg) như được mô tả theo Ví dụ 363 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (20mg).

LC/ MS t_R 0,66 phút; MS (ES^+) M/z 526 (M+H) [f]

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,69 (s, 1 H), 8,22 – 8,16 (M, 1 H), 7,90 – 7,79 (M, 3 H), 7,80 – 7,50 (M, 5 H), 6,67 (d, 1 H), 6,05 (s, 1 H), 6,02 (s, 1 H), 5,86 – 5,77 (M, 1 H), 3,40 - 3,20 (M, 1 H), 3,19 – 3,02 (M, 1 H), 2,80 – 2,20 (M, 2 H).

Ví dụ 398: axit trifloaxetat (2E)-3-[4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]acrylic

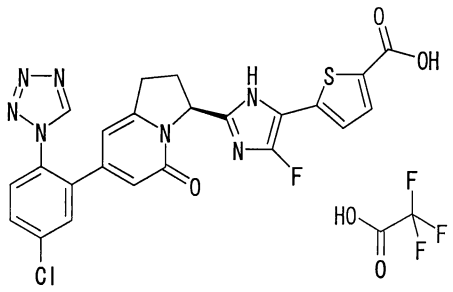


Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 51 → Ví dụ 52 → Ví dụ 396 → Ví dụ 363 được tiến hành từ 2-bromo-1-(4-bromophenyl)etanon tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau. (Lưu ý: sử dụng sắc ký lỏng hiệu năng cao (5 đến 100% pha động B (axit trifloaxetic 0,1% trong axetonitril) trong pha động A (axit trifloaxetic trong nước 0,1%)) tạo ra sản phẩm theo sáng chế ở dạng muối axit trifloaxetic).

LC/ MS t_R 0,67 phút; MS (ES^+) M/z 526 (M+H) [f]

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,68 (s, 1 H), 8,15 -7,70 (M, 8 H), 7,58 (d, 1 H), 6,57 (d, 1 H), 6,03 (s, 1 H), 6,00 (s, 1 H), 5,80 – 5,75 (M, 1 H), 3,50 - 3,20 (M, 1 H), 3,15 – 3,00 (M, 1 H), 2,70 – 2,20 (M, 2 H).

Ví dụ 399: trifloaxetat axit 5-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-4-flo-1H-imidazol-5-yl)-2-thiophencarboxylic

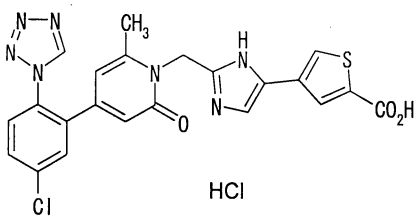


Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 51 → Ví dụ 52 → Ví dụ 364 → Ví dụ 363 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 374 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau. (Lưu ý: sử dụng sắc ký lỏng hiệu năng cao (5 đến 100% pha động B (axit trifloaxetic 0,1% trong axetonitril) trong pha động A (axit trifloaxetic trong nước 0,1%)) tạo ra sản phẩm theo sáng chế ở dạng muối axit trifloaxetic).

LC/ MS t_R 0,80 phút; MS (ESI$^-$) M/z 522 (M-H)^f

^{1}H NMR (300 MHz, metanol-d$_4$) δ 9,34 (s, 1 H), 7,80 - 7,62 (M, 4 H), 7,19 (d, 1 H), 6,11 (s, 1 H), 6,07 (s, 1 H), 5,65 (M, 1 H), 3,40 (M, 1 H), 3,08 (M, 1 H), 2,62 (M, 1 H), 2,37 (M, 1 H).

Ví dụ 400: hydroclorua axit 4-[2-({4-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-6-metyl-2-oxo-1(2H)- pyridinyl} metyl)-1H-imidazol-5-yl]-2-thiophencarboxylic

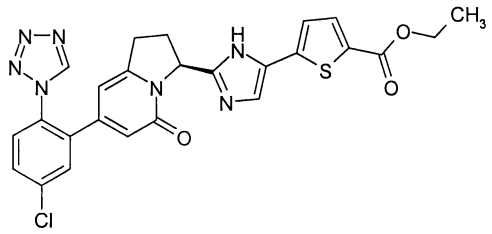


Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 6 → Ví dụ 7 → Ví dụ 8 → Ví dụ 9 → Ví dụ 51 → Ví dụ 52 → Ví dụ 363 được tiến hành từ metyl 2-(4-hydroxy-6-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-1-yl)axetat (J. Het. Chem., 27(5), 1401 (1990)) tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau. (Lưu ý: theo bước tương ứng với Ví dụ 51 theo quy trình, sử dụng hợp chất được điều chế theo Ví dụ 361).

TLC Rf 0,65 (10% metanol, 1% axit axetic trong diclometan)

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,68 (s, 1 H), 8,17 (s, 1 H), 8,12 (d, 1 H), 7,90 (br. s, 1 H), 7,81 (app. s, 2 H), 7,72 (s, 1 H), 6,10 (d, 1 H), 6,01 (d, 1 H), 5,31 (s, 2 H), 2,40 (s, 3 H).

Ví dụ 401: etyl 5-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-thiophencarboxylat



Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 361 → Ví dụ 51 → Ví dụ 52 được tiến hành từ 5-axetyl-thiophen-2-axit carboxylicetyl este tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau.

TLC Rf 0,28 (etyl axetat)

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10,88 (s, 1 H), 8,53 (s, 1 H), 7,69 (d, 1 H), 7,61 (dd, 1 H), 7,53 (d, 1 H), 7,49 (d, 1 H), 7,25 (M, 1 H), 7,19 (d, 1 H), 6,30 (d, 1 H), 5,80 (d, 1 H), 5,72 (s, 1 H), 4,33 (q, 2 H), 3,50 - 3,30 (M, 2 H), 3,10 – 2,95 (M, 1 H), 2,55 – 2,40 (M, 1 H), 1,37 (t, 3 H).

Ví dụ 402: (3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-3-[5-(1-oxido-4-pyridinyl)-1H-imidazol-2-yl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon

Trình tự các ví dụ được thực hiện tương tự như Ví dụ 78 → Ví dụ 51 → Ví dụ 52 được tiến hành từ 4-axetylpyridin-N-oxit [Công bố đơn số WO9509853] tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau.

LC/ MS t_R 3,19 phút; MS (ES^+) M/z 472 (M+H)[b]

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,44 (br. s, 0,7 H), 9,69 (s, 1 H), 8,29 (s, 0,3 H), 8,12 (d, 2 H), 7,75 - 7,89 (M, 3 H), 7,73 (br. s,1 H), 7,66 (d, 2 H), 5,96 (d, 2 H), 5,62 (d, 1 H), 3,29 - 3,39 (M, 1 H), 3,00 (dd, 1 H), 2,54 (br.s, 1 H), 2,29 (t, 1 H).

Ví dụ 403: (3S)-3-[5-(3-aminophenyl)-1H-imidazol-2-yl]-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon

Hợp chất được điều chế theo Ví dụ 173(21) (350 mg) được xử lý như được mô tả theo Ví dụ 74 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (288 mg).

LC/ MS t_R 2,98 phút; MS (ES^+) M/z 471 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,35 (s, 1 H), 7,70 - 7,75 (M, 2 H), 7,64 - 7,69 (M, 1 H), 6,82 - 7,35 (M, 4 H), 6,62 (d, 1 H), 6,13 (s, 1 H), 6,07 (s, 1 H), 5,78 (dd, 1 H), 4,35 - 4,75 (M, 1 H), 3,36 - 3,49 (M, 1 H), 3,02 - 3,14 (M, 1 H), 2,61 (qd, 1 H), 2,44 (M, 1 H).

Từ Ví dụ 404(1) đến Ví dụ 404(3)

Tổng hợp hợp chất nêu ở tiêu đề này có dữ liệu vật lý dưới đây từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 403 và clorua axit tương ứng hoặc clorofomat bằng cách sử dụng phương pháp như được mô tả theo Ví dụ 128.

Ví dụ 404(1): 2- metoxyetyl [3-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat

LC/ MS t_R 3,25 phút; MS (ES^+) M/z 573 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,10 (br. s, 1 H), 9,51 - 9,86 (M, 2 H), 7,68 - 7,93 (M, 4 H), 7,03 - 7,45 (M, 4 H), 5,82 - 6,11 (2 x s, 2 H), 5,51 - 5,75 (M, 1 H), 4,12 - 4,25 (M, 2 H), 3,56 (M, 2 H), 3,31 (s, 2 H), 3,28 (s, 3 H), 3,01 (dd, 1 H), 2,30 - 2,42 (M, 1 H).

Ví dụ 404(2): metyl [3-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat

LC/ MS t_R 3,22 phút; MS (ES^+) M/z 529 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,36 (s, 1 H), 8,91 (d, 0,66 H), 8,62 - 8,49 (M, 0,34 H), 8,09 (t, 0,66 H), 7,79 - 7,60 (M, 4,33 H), 7,45 – 7,10 (br. M, 4 H), 6,13

(s, 1 H), 6,09 (s, 1 H), 5,79 (d, 1 H), 3,74 (s, 3 H), 3,51 - 3,38 (M, 1 H), 3,11 (ddd, 1 H), 2,70 - 2,57 (M, 1 H), 2,56 - 2,31 (M, 1 H).

Ví dụ 404(3): N-[3-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]axetamit

LC/ MS t_R 3,04 phút; MS (ES^+) M/z 513 (M+H) [b]
^{1}H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,37 (s, 1 H), 8,36 (s, 1 H), 7,79 (s, 1 H), 7,76 - 7,71 (M, 2 H), 7,71 - 7,66 (M, 1 H), 7,49 (d, 1 H), 7,38 (d, 1 H), 7,33 - 7,26 (M, 2 H), 6,14 (s, 1 H), 6,09 (s, 1 H), 5,79 (dd, 1 H), 3,48 - 3,40 (M, 1 H), 3,11 (dd, 1 H), 2,68 - 2,59 (M, 1 H), 2,50 - 2,41 (M, 1 H), 2,14 (s, 3 H).

Từ Ví dụ 405(1) đến Ví dụ 405(2)

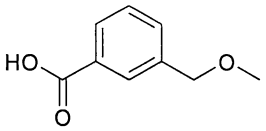
Điều chế hợp chất nêu ở tiêu đề này có dữ liệu vật lý dưới đây bằng cách sử dụng axit carboxylic tương ứng chuyển hóa từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 9 theo quy trình của Ví dụ 234 → Ví dụ 51 → Ví dụ 52,

Ví dụ 405(1): metyl 3-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)benzoat
LC/ MS t_R 3,58 phút; MS (ES^+) M/z 514 (M+H) [b]
^{1}H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,36 (s, 1 H), 8,32 (s, 1 H), 7,87 (d, 1 H), 7,90 (d, 1 H), 7,70 - 7,75 (M, 2 H), 7,65 - 7,70 (M, 1 H), 7,47 (t, 1 H), 7,42 (s, 1 H), 6,09 (s, 1 H), 6,13 (s, 1 H), 5,79 (dd, 1 H), 3,92 (s, 3 H), 3,41 - 3,52 (M, 1 H), 3,11 (ddd, 1 H), 2,60 - 2,69 (M, 1 H), 2,45 - 2,54 (M, 1 H).

Ví dụ 405(2): (3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-3-{5-[3-(metylsulfonyl)phenyl]-1H-imidazol-2-yl}-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon
LC/ MS t_R 3,41 phút; MS (ES^+) M/z 534 (M+H) [b]
^{1}H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,35 (s, 1 H), 8,25 (br. s, 1 H), 8,01 (d, 1 H), 7,78 (d, 1 H), 7,69 - 7,75 (M, 2 H), 7,64 - 7,69 (M, 1 H), 7,60 (t, 1 H), 7,53 (br. s,

1 H), 6,12 (s, 1 H), 6,09 (s, 1 H), 5,79 (dd, 1 H), 3,47 (td, 1 H), 3,14 - 3,16 (s, 3 H), 3,08 - 3,19 (M, 1 H), 2,59 - 2,70 (M, 1 H), 2,51 (br. s, 1 H).

Ví dụ 406: axit 3-(metoxymetyl) benzoic



Gia nhiệt hỗn hợp chứa metyl este của axit 3-bromo metyl benzoic (0,573g) và kali cacbonat (691 mg) trong metanol (8 mL) và tetrahydrofuran (8 mL) và được khuấy dưới dòng khí nitơ ở 55 °C trong khoảng 2 h. Lọc hỗn hợp phản ứng và phần lọc chứa 3- metoxy metylbenzoic axit metyl este được sử dụng trực tiếp ở bước tiếp theo. Bổ sung natri hydroxit 1M (3,75 mL) và phản ứng được khuấy ở 70 °C trong khoảng 30 phút. Làm bay hơi dung môi và cặn được hòa tan nước và được axit hóa (pH~ 2) bằng cách bổ sung HCl 1N. Chiết lớp trong nước bằng etyl axetat và rửa lớp hữu cơ bằng nước, nước muối bão hòa và được làm khô để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn trắng (395 mg) có tính chất vật lý sau.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,10 (s, 1 H), 8,06 (d, 1 H), 7,62 (d, 1 H), 7,49 (t, 1 H), 4,54 (s, 2 H), 3,44 (s, 3 H).

Ví dụ 407: (3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-3-{5-[3-(metoxy metyl)phenyl]-1H-imidazol-2-yl}-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon

Trình tự các ví dụ được thực hiện tương tự như Ví dụ 234 → Ví dụ 51 → Ví dụ 52 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 406 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau.

LC/ MS t_R 3,28 phút; MS (ES^+) M/z 500 $(M+H)^b$

^{1}H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,36 (s, 1 H), 7,70 - 7,76 (M, 2 H), 7,66 - 7,70 (M, 1 H), 7,64 (s, 1 H), 7,58 (d, 1 H), 7,29 - 7,38 (M, 2 H), 7,21 (d, 1 H), 6,09 (s, 1 H), 6,12 (s, 1 H), 5,79 (dd, 1 H), 4,48 (s, 2 H), 3,41 - 3,49 (M, 1 H), 3,39 (s, 3 H), 3,10 (ddd, 1 H), 2,64 (qd, 1 H), 2,42 - 2,51 (M, 1 H).

Ví dụ 408: (3S)-3-[5-(3-axetylphenyl)-1H-imidazol-2-yl]-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon

Trình tự các ví dụ được thực hiện tương tự như Ví dụ 340 → Ví dụ 51 → Ví dụ 52 được tiến hành từ 1,3-diaxetylbenzen tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau.

LC/ MS t_R 3,40 phút; MS (ES^+) M/z 498 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,37 (s, 1 H), 8,31 (br. s, 1 H), 7,92 (br. s, 1 H), 7,86 (M, 2 H), 7,76 - 7,71 (M, 2 H), 7,71 - 7,62 (M, 2 H), 7,61 - 7,34 (M, 3 H), 6,14 (s, 1 H), 6,11 (s, 1 H), 5,81 (dd, 1 H), 3,54 - 3,41 (M, 1 H), 3,13 (ddd, 1 H), 2,73 - 2,60 (M, 4 H), 2,52 (br. s, 1 H).

Ví dụ 409: (3S)-{2-[(3S)-7-[5-clo-2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydroindolizin-3-yl]-1H-imidazol-5-yl}benzaldehyt

Trình tự các ví dụ được thực hiện tương tự như Ví dụ 51 → Ví dụ 52 được tiến hành từ 3-(2-bromoaxetyl)benzaldehyt (J. Med. Chem., 50(18), 4405 (2007)) tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau.

LC/ MS t_R 1,64 phút; MS (ES^+) M/z 484 (M+H) [a].

Ví dụ 410: 3-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)benzaldehyt O- metyloxim

Hợp chất được điều chế theo Ví dụ 409 (100 mg) được khuấy mạnh với hydroxylamin hydroclorua (35 mg) và natri axetat (34 mg) trong etanol (2,5 mL) qua đêm. Phản ứng được khuấy trong khoảng hơn 6 ngày, làm bay hơi etanol dưới dòng khí nitơ và bổ sung tiếp hydroxylamin hydroclorua (70 mg) và natri axetat (68 mg) trong 2 mL của hỗn hợp chứa axit axetic và nước ở tỷ lệ 4: 1. Gia nhiệt phản ứng ở trong khoảng hơn 16 giờ ở 100 °C. Làm bay hơi dung môi và tinh chế sắc ký lỏng hiệu năng cao (5 đến 100% axetonitril trong amoni hydro cacbonat trong nước 2 mM) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (6,5 mg).

LC/ MS t_R 3,60 phút; MS (ES^+) M/z 513 (M+H) [b]

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,69 (s, 1 H), 8,26 (s, 1 H), 7,91 (s, 1 H), 7,80 (M, 3 H), 7,72 (d, 1 H), 7,50 (br. s, 1 H), 7,44 - 7,40 (M, 1 H), 7,39 - 7,35 (M, 1 H), 5,97 (s, 1 H), 5,95 (s, 1 H), 5,63 (d, 1 H), 4,08 (br. s, 1 H), 3,90 (s, 3 H), 3,00 (dd, 1 H), 2,49 - 2,45 (M, 1 H), 2,35 - 2,26 (M, 1 H).

Ví dụ 411: 3-(2-{7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)benzamit

Trình tự các ví dụ được thực hiện tương tự như Ví dụ 51 → Ví dụ 52 → Ví dụ 117 → Ví dụ 55 → Ví dụ 24 được tiến hành từ 3-(bromoaxetyl)benzonitril tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau.

LC/ MS t_R 2,97 phút; MS (ES$^+$) M/z 499 (M+H) [b]

^{1}H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,38 (s, 1 H), 8,20 (s, 1 H), 7,85 (d, 1 H), 7,76 (M, 3 H), 7,70 (d, 1 H), 7,49 (t, 1 H), 7,46 (s, 1 H), 6,14 (s, 1 H), 6,10 (s, 1 H), 5,80 (dd, 1 H), 3,51 – 3,41 (M, 1 H), 3,11 (ddd, 1 H), 2,65 (ddd, 1 H), 2,0 (M, 1 H).

Ví dụ 412: 3-(4-clo-2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)benzonitril

Xử lý hợp chất được điều chế theo Ví dụ 173(20) (91 mg) bằng cách sử dụng phương pháp như được mô tả theo Ví dụ 338 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (32 mg).

LC/ MS t_R 4,12 phút; MS (ES$^+$) M/z 515 (M+H) [b]

^{1}H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,37 (s, 1 H), 8,06 - 7,99 (M, 2 H), 7,76 - 7,72 (M, 2 H), 7,70 (s, 2 H), 7,67 - 7,61 (M, 1 H), 6,14 (s, 1 H), 6,11 (s, 1 H), 5,73 (dd, 1 H), 3,50 - 3,41 (M, 1 H), 3,12 (ddd, 1 H), 2,71 - 2,61 (M, 1 H), 2,44 - 2,36 (M, 1 H).

Ví dụ 413: (3S)-3-[4-clo-5-(3-hydroxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl]-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon

Xử lý hợp chất được điều chế theo Ví dụ 173(22) (84 mg) bằng cách sử dụng phương pháp như được mô tả theo Ví dụ 338 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề

này có tính chất vật lý sau (57 mg).

LC/ MS t_R 3,81 phút; MS (ES^+) M/z 506 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,37 (s, 1 H), 7,76 - 7,72 (M, 2 H), 7,71 - 7,65 (M, 1 H), 7,28 - 7,23 (M, 1 H), 7,18 (t, 1 H), 7,14 (d, 1 H), 6,76 (dd, 1 H), 6,13 (s, 1 H), 6,09 (s, 1 H), 5,72 (dd, 1 H), 3,49 - 3,39 (M, 1 H), 3,10 (ddd, 1 H), 2,64 (qd, 1 H), 2,43 - 2,34 (M, 1 H).

Ví dụ 414: (3S)-3-[5-(2-aminophenyl)-1H-imidazol-2-yl]-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 51 → Ví dụ 52 → Ví dụ 74 được tiến hành từ 2-bromo-1-(2-nitrophenyl)etanon tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau.

LC/ MS t_R 3,01 phút; MS (ES^+) M/z 471 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,35 (s, 1 H), 7,75 - 7,71 (M, 2 H), 7,70 - 7,66 (M, 1 H), 7,39 - 7,20 (M, 2 H), 7,04 - 6,93 (M, 1 H), 6,78 (d, 1 H), 6,68 (br. s, 1 H), 6,16 (s, 1 H), 6,05 (s, 1 H), 5,82 (dd, 1 H), 3,49 - 3,38 (M, 1 H), 3,10 (dd, 1 H), 2,69 - 2,47 (M, 2 H).

Ví dụ 415: metyl [2-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat

Xử lý hợp chất được điều chế theo Ví dụ 414 (50 mg) bằng metyl clorofomat theo phương pháp của Ví dụ 128 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (30 mg).

LC/ MS t_R 4,09 phút; MS (ES^+) M/z 529 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,65 (br. s, 1 H), 11,88 (br. s, 1 H), 9,68 (s, 1 H), 8,11 (d, 1 H), 7,81 (M, 2 H), 7,75 (s, 1 H), 7,68 - 7,63 (M, 2 H), 7,18 (t, 1 H), 6,99 (t, 1 H), 6,00 (s, 1 H), 5,99 (s, 1 H), 5,70 (d, 1 H), 3,63 (s, 3 H), 3,53 - 3,45 (M, 1 H), 3,07 (dd, 1 H), 2,62 - 2,54 (M, 1 H), 2,39 - 2,26 (M, 1 H).

Ví dụ 416: N-[2-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]axetamit

Xử lý hợp chất được điều chế theo Ví dụ 414 (20mg) với axetyl clorua theo phương pháp của Ví dụ 128 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (12,7 mg).

LC/ MS t_R 3,45 phút; MS (ES^+) M/z 513 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,66 (br. s, 1 H), 11,96 (s, 1 H), 9,71 (s, 1 H), 8,38 (d, 1 H), 7,86 - 7,78 (M, 2 H), 7,74 (d, 1 H), 7,70 - 7,64 (M, 2 H), 7,16 (t, 1 H), 7,02 (t, 1 H), 6,00 (s, 1 H), 5,99 (s, 1 H), 5,71 (d, 1 H), 3,33 - 3,29 (M, 1 H), 3,06 (dd, 1 H), 2,62 - 2,55 (M, 1 H), 2,30 (dd, 1 H), 1,93 (s, 3 H).

Ví dụ 417: prop-2-en-1-yl 2-axetylbenzoat

Bổ sung kali cacbonat (5g) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng khoảng 30 phút vào huyền phù N,N-dimetylformamit (60 mL) của axit 2-axetylbenzoic (5g). Bổ sung allyl bromua (2,8 mL) vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng khoảng 18 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng và cặn được tạo huyền phù trong nước (50 mL) tiếp theo bằng cách chiết vào trong etyl axetat. Rửa các lớp hữu cơ được kết hợp bằng nước, nước muối bão hòa, được làm khô và được cô để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (6,04g).

LC/ MS t_R 1,82 phút; MS (ES^+) M/z 205 (M+H) [a].

Ví dụ 418: prop-2-en-1-yl 2-{1-[(trimetylsilyl)oxy]etenyl}benzoat

Bổ sung liên tục trietylamin (3,06 mL) và bromo(trimetyl)silan (2,33 mL) vào dung dịch diclometan (50 mL) được làm nguội xuống (0 °C) chứa hợp chất được điều chế theo Ví dụ 417 (2 g), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng khoảng 60 giờ. Bổ sung nước (30 mL) vào hỗn hợp phản ứng, tiếp tiếp theo bằng cách chiết vào trong diclometan. Rửa các lớp hữu cơ được kết hợp bằng nước muối bão hòa, được làm khô và được cô để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (2,53g).

^1H NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ 7,64 - 7,57 (M, 1 H), 7,50 - 7,45 (M, 1 H), 7,41 (dt, 1 H), 7,34 (dt, 1 H), 6,03 (tdd, 1 H), 5,41 (qd, 1 H), 5,27 (qd, 1 H), 4,78 (td, 2 H), 4,63 (d, 1 H), 4,49 (d, 1 H), 0,18 (s, 9 H).

Ví dụ 419: prop-2-en-1-yl 2-(2-bromoaxetyl)benzoat

Bổ sung N-bromosucxinimit (1,63g) vào dung dịch tetrahydrofuran (50 mL) chứa hợp chất được điều chế theo Ví dụ 418 (2,53g) và phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng khoảng 1 giờ. Bổ sung nước (25 mL) và dung dịch nước bão hòa chứa natri cacbonat (25 mL) vào hỗn hợp phản ứng, tiếp theo bằng cách chiết vào trong etyl axetat. Rửa các lớp hữu cơ được kết hợp bằng nước, nước muối bão hòa, được làm khô và được cô để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (2,33g).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,05 (dd, 1 H), 7,65 (dt, 1 H), 7,56 (dt, 1 H), 7,42 (dd, 1 H), 6,02 (tdd, 1 H), 5,43 (qd, 1 H), 5,33 (dd, 1 H), 4,83 (td, 2 H), 4,34 (s, 2 H).

Ví dụ 420: axit benzoic 2-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 51 → Ví dụ 52 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 419 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau. Sự thủy phân allyl este được diễn ra dưới các điều kiện được sử dụng theo bước tương ứng với Ví dụ 52 theo quy trình.

LC/ MS t_R 3,32 phút; MS (ES^+) M/z 500 (M+H) [b]

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 10,72 (br. s, 1 H), 9,98 (br. s, 1 H), 8,71 (s, 1 H), 8,28 (d, 1 H), 7,80 - 7,64 (M, 3 H), 7,63 - 7,56 (M, 1 H), 7,56 - 7,49 (M, 2 H), 7,43 (t, 1 H), 6,36 (s, 1 H), 5,78 (s, 1 H), 5,50 (d, 1 H), 3,34 - 3,19 (M, 1 H), 2,93 (dd, 1 H), 2,86 - 2,69 (M, 1 H), 2,36 (td, 1 H).

Ví dụ 421: 2-bromo-1-[3-(tetra metyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]etan-1-on

Bổ sung brom (62,64 µL) vào diclometan (3 mL) và dung dịch axit axetic băng (0,06 mL) chứa 1-[3-(4,4,5,5-tetra metyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]etanon (300 mg) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng khoảng 2 giờ. Bổ sung hỗn hợp phản ứng được cô và dung dịch nước bão hòa chứa natri hydro cacbonat (25 mL) vào cặn tiếp theo bằng cách chiết với

diclometan. Rửa các lớp hữu cơ được kết hợp bằng nước, nước muối bão hòa, làm khô và cô để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (0,37g).

LC/ MS t_R 2,34 phút; MS (ES^+) M/z 325 (M+H) [a].

Ví dụ 422: (3S)-7-[5-clo-2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-yl)phenyl]-3-{5-[3-(tetra metyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]-1H-imidazol-2-yl}-1,2,3,5-tetrahydroindolizin-5-on

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 51 → Ví dụ 52 được tiến hành từ Ví dụ 421 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau.

LC/ MS t_R 1,83 phút; MS (ES^+) M/z 582 (M+H) [a].

Ví dụ 423: axit boronic [3-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]

Bổ sung axit clohydric 1M trong nước (0,34 mL) vào dung dịch 1, 4-dioxan (1 mL) chứa hợp chất được điều chế theo Ví dụ 422 (40 mg)và hỗn hợp được khuấy qua đêm ở 90 °C. Bổ sung dung dịch nước bão hòa chứa natri hydro cacbonat vào hỗn hợp phản ứng, tiếp theo bằng cách chiết vào trong diclometan. Rửa các lớp hữu cơ được kết hợp bằng nước muối bão hòa, làm khô (Na_2SO_4) và sau đó cô. Tinh chế cặn sử dụng sắc ký lỏng hiệu năng cao (5 đến 100% pha động B (axit formic 0,1% trong axetonitril) trong pha động A (axit formic 0,1% trong nước)) tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (10 mg).

LC/ MS t_R 2,90 phút; MS (ES^+) M/z 499 (M+H) [b]

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,08 (s, 1 H), 9,70 (s, 1 H), 8,27 (s, 1 H), 8,16 - 8,07 (M, 2 H), 7,82 - 7,77 (M, 3 H), 7,72 (d, 1 H), 7,58 (d, 1 H), 7,43 (d, 1 H), 7,28 (t, 1 H), 5,99 (s, 1 H), 5,94 (s, 1 H), 5,68 - 5,58 (M, 1 H), 3,48 - 3,42 (M, 1 H), 3,01 (dd, 1 H), 2,54 - 2,53 (M, 1 H), 2,42 - 2,33 (M, 1 H).

Ví dụ 424: axit boronic [3-(4-clo-2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 338 → Ví dụ 423 được tiến hành từ

hợp chất được điều chế theo Ví dụ 422 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau.

LC/ MS t_R 3,69 phút; MS (ES^+) M/z 534 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 13,00 (s, 1 H), 9,72 (s, 1 H), 8,30 (br. s, 2 H), 8,07 (s, 1 H), 7,85 - 7,78 (M, 3 H), 7,73 (t, 2 H), 7,44 (t, 1 H), 5,99 (s, 1 H), 5,94 (s, 1 H), 5,59 (dd, 1 H), 3,28 - 3,25 (M, 1 H), 3,03 - 2,94 (M, 1 H), 2,59 - 2,54 (M, 1 H), 2,23 - 2,14 (M, 1 H).

Ví dụ 425: etyl [3-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]axetat

Bổ sung axit clohydric 2M trong ete (18,97 µL) vào etanol (1 mL) dung dịch chứa hợp chất được điều chế theo Ví dụ 345 (39 mg) và hỗn hợp được khuấy ở 90 °C trong khoảng 2 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng và bổ sung nước vào cặn và sau đó trung hòa với dung dịch nước bão hòa chứa natri hydro cacbonat tiếp theo bằng cách chiết với diclometan. Rửa các lớp hữu cơ được kết hợp bằng nước, nước muối bão hòa, làm khô và sau đó cô. Tinh chế cặn bằng sắc ký cột (dung môi rửa giải: 50% đến 100% etyl axetat trong heptan và sau đó 1% metanol trong etyl axetat) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (30 mg).

LC/ MS t_R 3,47 phút; MS (ES^+) M/z 542 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,36 (s, 1 H), 7,76 - 7,71 (M, 2 H), 7,71 - 7,66 (M, 1 H), 7,64 - 7,46 (M, 2 H), 7,42 - 7,26 (M, 2 H), 7,15 (br. s, 1 H), 6,13 (s, 1 H), 6,09 (s, 1 H), 5,79 (d, 1 H), 4,14 (q, 2 H), 3,67 (s, 2 H), 3,51 - 3,38 (M, 1 H), 3,11 (ddd, 1 H), 2,70 - 2,58 (M, 1 H), 2,57 - 2,44 (M, 1 H), 1,24 (t, 3 H).

Ví dụ 426: etyl [3-(4-clo-2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]axetat

Hợp chất được điều chế theo Ví dụ 346 (50 mg) được xử lý bằng cách sử dụng phương pháp như được mô tả theo Ví dụ 425 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (28 mg).

LC/ MS t_R 4,07 phút; MS (ES^+) M/z 576 (M+H) [b]

^{1}H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,37 (s, 1 H), 7,77 - 7,72 (M, 2 H), 7,71 - 7,67 (M, 1 H), 7,65 - 7,60 (M, 2 H), 7,42 (t, 1 H), 7,27 (d, 1 H), 6,14 (s, 1 H), 6,10 (s, 1 H), 5,73 (dd, 1 H), 4,16 (q, 2 H), 3,70 (s, 2 H), 3,50 - 3,40 (M, 1 H), 3,11 (ddd, 1 H), 2,65 (qd, 1 H), 2,45 - 2,35 (M, 1 H), 1,26 (t, 3 H).

Ví dụ 427: 2-[3-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]axetamit

Xử lý hợp chất được điều chế theo Ví dụ 345 (45 mg) bằng cách sử dụng phương pháp như được mô tả theo Ví dụ 114 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (18 mg).

LC/ MS t_R 2,86 phút; MS (ES^+) M/z 513 $(M+H)^b$

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,10 (br. s, 1 H), 9,71 (s, 1 H), 7,85 - 7,75 (M, 3 H), 7,59 (s, 1 H), 7,54 – 7,46 (M, 3 H), 7,23 (t, 1 H), 7,06 (d, 1 H), 6,88 (br. s, 1 H), 5,98 (s, 1 H), 5,95 (s, 1 H), 5,62 (dd, 1 H), 3,42 - 3,39 (M, 3 H), 3,01 (dd, 1 H), 2,55 - 2,45 (M, obs. 1 H), 2,40 - 2,33 (M, 1 H).

Ví dụ 428: 2-[3-(4-clo-2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]axetamit

Xử lý hợp chất được điều chế theo Ví dụ 346 (50 mg) bằng cách sử dụng phương pháp như được mô tả theo Ví dụ 114 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (21 mg).

LC/ MS t_R 3,65 phút; MS (ES^+) M/z 547 $(M+H)^b$

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 13,01 (br. s, 1 H), 9,71 (s, 1 H), 7,87 - 7,77 (M, 3 H), 7,63 - 7,48 (M, 3 H), 7,40 (t, 1 H), 7,22 (d, 1 H), 6,93 (br. s, 1 H), 5,99 (s, 1 H), 5,94 (s, 1 H), 5,58 (dd, 1 H), 3,42 (s, 2 H), 3,30 - 3,23 (M, 1 H), 3,07 - 2,87 (M, 1 H), 2,59 - 2,54 (M, 1 H), 2,19 (t, 1 H).

Ví dụ 429: 2-[3-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]-N- metylaxetamit

Xử lý hợp chất được điều chế theo Ví dụ 345 (45 mg) bằng cách sử dụng phương pháp như được mô tả theo Ví dụ 114 bằng cách sử dụng metylamin

hydroclorua tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (17 mg).

LC/ MS t_R 2,95 phút; MS (ES^+) M/z 527 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,11 (br. s, 1 H), 9,70 (s, 1 H), 7,94 (M, 1 H), 7,85 - 7,75 (M, 3 H), 7,58 (s, 1 H), 7,54 (M, 2 H), 7,48 - 7,45 (M, 1 H), 7,23 (t, 1 H), 5,98 (s, 1 H), 5,95 (s, 1 H), 5,62 (dd, 1 H), 3,44 - 3,40 (M, 1 H), 3,39 (s, 2 H), 3,01 (dd, 1 H), 2,57 (s, 3 H), 2,55 - 2,45 (M, obs. 1 H), 2,38 - 2,35 (M, 1 H).

Ví dụ 430: 2-[3-(4-clo-2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]-N- metylaxetamit

Xử lý hợp chất được điều chế theo Ví dụ 346 (50 mg) bằng cách sử dụng phương pháp như được mô tả theo Ví dụ 114 bằng cách sử dụng metylamin hydroclorua tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (20mg).

LC/ MS t_R 3,77 phút; MS (ES^+) M/z 561 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 13,01 (br. s, 1 H), 9,71 (s, 1 H), 8,00 (d, 1 H), 7,87 - 7,75 (M, 3 H), 7,63 - 7,51 (M, 2 H), 7,39 (t, 1 H), 7,21 (d, 1 H), 5,99 (s, 1 H), 5,94 (s, 1 H), 5,58 (dd, 1 H), 3,44 (s, 2 H), 3,31 - 3,19 (M, 1 H), 3,04 - 2,90 (M, 1 H), 2,58 (s, 3 H), 2,55 - 2,45 (M, obs. 1 H), 2,19 (t, 1 H).

Ví dụ 431: axit 2-[3-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]-2- metylpropanoic - axit formic ở tỷ lệ (1:1)

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 139 → Ví dụ 340 → Ví dụ 51 → Ví dụ 52 → Ví dụ 342 được tiến hành từ metyl 2-(3-bromophenyl)-2-metylpropanoat tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau.

LC/ MS t_R 3,23 phút; MS (ES^+) M/z 542 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,71 (br. s, 1 H), 12,11 (br. s, 1 H), 9,69 (s, 1 H), 8,17 (s, 1 H), 7,84 - 7,76 (M, 3 H), 7,70 - 7,61 (M, 1 H), 7,58 - 7,41 (M, 2 H), 7,35 - 7,24 (M, 1 H), 7,19 - 7,09 (M, 1 H), 5,97 (s, 1 H), 5,95 (s, 1 H), 5,62 (dd, 1 H), 3,50 - 3,20 (obs. M, 1H), 3,00 (dd, 1 H), 2,53 - 2,47 (obs. M, 1 H), 2,40 - 2,30 (M, 1 H), 1,49 (s, 6 H).

Ví dụ 432: axit 2-[3-(4-clo-2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]-2- metylpropanoic

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 139 → Ví dụ 340 → Ví dụ 51 → Ví dụ 52 → Ví dụ 338 → Ví dụ 342 được tiến hành từ metyl 2-(3-bromophenyl)-2-metylpropanoat tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau.

LC/ MS t_R 3,82 phút; MS (ES^+) M/z 576 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 13,07 (br. s, 1 H), 9,72 (s, 1 H), 7,87 - 7,77 (M, 3 H), 7,69 (s, 1 H), 7,59 (d, 1 H), 7,43 (t, 1 H), 7,30 (d, 1 H), 5,99 (s, 1 H), 5,94 (s, 1 H), 5,58 (dd, 1 H), 3,28 - 3,21 (M, 1 H), 3,06 - 2,91 (M, 1 H), 2,60 - 2,55 (M, 1 H), 2,26 - 2,16 (M, 1 H), 1,52 (s, 6 H).

Ví dụ 433: axit benzoic 4-{2-[(3S)-7-[5-clo-2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro indolizin-3-yl]-1H-imidazol-4-yl}

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 51 → Ví dụ 52 → Ví dụ 37 → Ví dụ 55 → Ví dụ 24 được tiến hành từ etyl 4-(2-bromoaxetyl)benzoat (Chem. Pharm. Bull., 54(9), 1318 (2006)) tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau. (Lưu ý: theo bước tương ứng với Ví dụ 51 theo quy trình, sử dụng hợp chất được điều chế theo Ví dụ 11).

LC/ MS t_R 3,14 phút; MS (ES^+) M/z 500 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,30 (s, 1 H), 9,70 (s, 1 H), 7,96 - 7,74 (M, 7 H), 7,69 (s, 1 H), 5,98 (s, 1 H), 5,96 (s, 1 H), 5,66 (M, 1 H), 3,35 (obs. M, 1 H), 3,01 (dd, 1 H), 2,50 (obs. M, 1 H), 2,40 - 2,20 (M, 1 H).

Từ Ví dụ 434(1) đến Ví dụ 434(8)

Tổng hợp hợp chất nêu ở tiêu đề này có dữ liệu vật lý dưới đây từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 433 và amin tương ứng hoặc muối amin HCl bằng cách sử dụng phương pháp như được mô tả theo Ví dụ 114.

Ví dụ 434(1): axit formic - 4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-N-metoxybenzamit ở tỷ lệ (1:1)

LC/ MS t_R 3,01 phút; MS (ES^+) M/z 529 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,38 (s, 1 H), 8,19 (br. s, 1 H), 7,83 - 7,67 (M, 7 H), 7,49 (s, 1 H), 6,14 (s, 1 H), 6,12 (s, 1 H), 5,81 (dd, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 3,53 - 3,43 (M, 1 H), 3,22 - 3,09 (M, 1 H), 2,74 - 2,61 (M, 1 H), 2,55 - 2,43 (M, 1 H).

Ví dụ 434(2): axit formic - 4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-N-etoxybenzamit ở tỷ lệ (1:1)

LC/ MS t_R 3,11 phút; MS (ES^+) M/z 543 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,38 (s, 1 H), 7,84 - 7,67 (M, 7 H), 7,48 (s, 1 H), 6,14 (s, 1 H), 6,10 (s, 1 H), 5,80 (dd, 1 H), 4,04 (q, 2 H), 3,54 - 3,40 (M, 1 H), 3,13 (ddd, 1 H), 2,71 - 2,58 (M, 1 H), 2,54 - 2,44 (M, 1 H), 1,33 (t, 3 H).

Ví dụ 434(3): 4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-N-(2- metoxyetyl)benzamit

LC/ MS t_R 3,09 phút; MS (ES^+) M/z 557 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz , metanol-d_4) δ 9,38 (s, 1 H), 7,86 - 7,68 (M, 7 H), 7,54 - 7,35 (M, 1 H), 6,18 (s, 1 H), 6,12 (s, 1 H) 5,80 (d, 1 H), 3,59 (s, 4 H), 3,52 - 3,44 (M, 1 H), 3,40 (s, 3 H), 3,17 - 3,09 (M, 1 H), 2,71 - 2,61 (M, 1 H), 2,56 - 2,48 (M, 1 H).

Ví dụ 434(4): axit formic - 4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-N-(3-metoxypropyl)benzamit ở tỷ lệ (1:1)

LC/ MS t_R 3,17 phút; MS (ES^+) M/z 571 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz , metanol-d_4) δ 9,38 (s, 1 H), 7,87 - 7,68 (M, 7 H), 7,47 (s, 1 H), 6,13 (2 x s, 2 H), 5,81 (dd, 1 H), 3,50 (td, 5 H), 3,38 (s, 3 H), 3,20 - 3,10 (M, 1 H), 2,73 - 2,60 (M, 1 H), 2,54 - 2,45 (M, 1 H), 1,90 (M, 2 H).

Ví dụ 434(5): axit formic - 4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-N-(2-

metoxyetoxy)benzamit ở tỷ lệ (1:1)

LC/ MS t_R 3,05 phút; MS (ES^+) M/z 573 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,38 (s, 1 H), 7,83 - 7,67 (M, 7 H), 7,49 (s, 1 H), 6,14 (s, 1 H), 6,10 (s, 1 H), 5,81 (dd, 1 H), 4,13 (dd, 2 H), 3,75 - 3,68 (M, 2 H), 3,52 – 3,42 (M, 1 H), 3,41 (s, 3 H), 3,18 - 3,07 (M, 1 H), 2,68 (s, 1 H), 2,56 - 2,44 (M, 1 H).

Ví dụ 434(6): axit formic - 4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-N-(2-floetyl)benzamit ở tỷ lệ (1:1)

LC/ MS t_R 3,13 phút; MS (ES^+) M/z 545 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,38 (s, 1 H), 7,91 - 7,66 (M, 7 H), 7,48 (s, 1 H), 6,16 (s, 1 H), 6,11 (s, 1 H), 5,81 (dd, 1 H), 4,63 (t, 1 H), 4,53 (t, 1 H), 3,76 - 3,62 (M, 2 H), 3,53 - 3,41 (M, 1 H), 3,13 (M, 1 H), 2,74 - 2,60 (M, 1 H), 2,54 - 2,42 (M, 1 H).

Ví dụ 434(7): 4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-N-(2,2-difloetyl)benzamit

LC/ MS t_R 3,28 phút; MS (ES^+) M/z 563 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz , metanol-d_4) δ 9,38 (s, 1 H), 7,93 - 7,80 (M, 4 H), 7,79 - 7,66 (M, 4 H), 7,53 (br. s, 1 H), 6,20 - 6,09 (2 x s, 2 H), 6,06 - 5,89 (M, 1 H), 5,81 (M, 1 H), 3,75 (M, 2 H), 3,47 (br. s, 1 H), 3,13 (M, 1 H), 2,71 - 2,58 (M, 1 H), 2,56 - 2,47 (M, 1 H).

Ví dụ 434(8): 4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-N-(3-flopropyl)benzamit

LC/ MS t_R 3,22 phút; MS (ES^+) M/z 559 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,42 (s, 1 H), 7,87 - 7,66 (M, 7 H), 7,47 (s, 1 H), 6,14 (s, 1 H), 6,11 (s, 1 H), 5,81 (M, 1 H), 4,60 (t, 1 H), 4,50 (t, 1 H), 3,56 - 3,43 (M, 3 H), 3,18 - 3,09 (M, 1 H), 2,73 - 2,59 (M, 1 H), 2,54 - 2,43 (M, 1 H), 2,09 - 1,92 (M, 2 H).

Ví dụ 435: 4-(4-clo-2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-N-(2- metoxyetyl)benzamit

Xử lý hợp chất được điều chế theo Ví dụ 434(3) (20mg) bằng cách sử dụng phương pháp như được mô tả theo Ví dụ 338 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (2 mg).

LC/ MS t_R 3,84 phút; MS (ES^+) M/z 591 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,39 (s, 1 H), 7,93 (d, 2 H), 7,84 (d, 2 H), 7,78 - 7,68 (M, 3 H), 6,15 (s, 1 H), 6,13 (s, 1 H), 5,81 - 5,69 (M, 1 H), 3,60 (s, 4 H), 3,46 (M, 1 H), 3,41 (s, 3 H), 3,19 - 3,09 (M, 1 H), 2,71 - 2,63 (M, 1 H), 2,46 - 2,38 (M, 1 H).

Ví dụ 436: axit formic - 4-(4-clo-2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-N-(2-metoxyetoxy)benzamit ở tỷ lệ (1:1)

Xử lý hợp chất được điều chế theo Ví dụ 434(5) (50 mg) bằng cách sử dụng phương pháp như được mô tả theo Ví dụ 338 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (7 mg).

LC/ MS t_R 3,77 phút; MS (ES^+) M/z 607 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,39 (s, 1 H), 7,88 - 7,81 (M, 4 H), 7,78 - 7,68 (M, 3 H), 6,15 (s, 1 H), 6,13 (s, 1 H) 5,75 (dd, 1 H), 4,18 - 4,12 (M, 2 H), 3,72 (M, 2 H), 3,43 (M, s, 4 H), 3,18 - 3,09 (M, 1 H), 2,68 (M, 1 H), 2,46 - 2,38 (M, 1 H).

Ví dụ 437: 4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-4- metyl-1H-imidazol-5-yl)benzamit

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 114 → Ví dụ 78 → Ví dụ 51 → Ví dụ 52 được tiến hành từ axit 4-propanoylbenzoic tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau.

LC/ MS t_R 2,84 phút; MS (ES^+) M/z 513 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,41 (s, 1 H), 7,97 - 7,89 (M, 2 H), 7,74 (M, 6

H), 6,16 - 6,08 (M, 2 H), 5,78 - 5,72 (M, 1 H), 3,52 - 3,42 (M, 1 H), 3,17 - 3,08 (M, 1 H), 2,71 - 2,61 (M, 1 H), 2,52 - 2,36 (M, 4 H).

Ví dụ 438: 4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-3- metylbenzamit

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 139 → Ví dụ 78 → Ví dụ 51 → Ví dụ 52 được tiến hành từ 4-bromo-3- metylbenzamit tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau.

LC/ MS t_R 2,93 phút; MS (ES^+) M/z 514 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,29 (s, 1 H), 9,70 (s, 1 H), 7,90 (s, 1 H), 7,82 (M, 4 H), 7,72 (s 1 H), 7,70 (d, 1 H), 7,39 (s, 1 H), 7,25 (s, 1 H), 5,98 (s, 2 H), 3,41 – 3,3 (obs, 2 H), 3,04 - 2,95 (M, 1 H), 2,45 (s, 3 H), 2,35 (M, 1 H).

Ví dụ 439: 4-(2-{7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-3-flobenzamit

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 234 → Ví dụ 84 → Ví dụ 52 → Ví dụ 117 → Ví dụ 55 → Ví dụ 24 được tiến hành từ axit 4-xyano-2-flobenzoic tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau.

LC/ MS t_R 3,23 phút; MS (ES^+) M/z 517 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,37 (s, 1 H), 8,10 (br. s, 1 H), 7,80 - 7,64 (M, 5 H), 7,56 - 7,46 (M, 1 H), 6,17 (s, 1 H), 6,10 (s, 1 H), 5,89 - 5,76 (M, 1 H), 3,56 - 3,43 (M, 1 H), 3,19 - 3,07 (M, 1 H), 2,71 - 2,61 (M, 1 H), 2,58 - 2,47 (M, 1 H).

Ví dụ 440: 5-(2-bromoaxetyl)pyridin-2-cacbonitril

Xử lý axit 6-xyanopyridin-3-carboxylic (750 mg) bằng cách sử dụng phương pháp như được mô tả theo Ví dụ 234 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (655 mg).

^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9,14 - 9,03 (M, 1 H), 8,24 (dd, 1 H), 7,69 (dd, 1 H), 4,25 (s, 2 H).

Ví dụ 441: 2-(6-xyanopyridin-3-yl)-2-oxoetyl 7-(2-{[(tert-

butoxy)cacbonyl]amino}-5-clophenyl)-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydroindolizin-3-carboxylat

Hòa tan hợp chất được điều chế theo Ví dụ 19 (400 mg) trong axetonitril (4 mL). Bổ sung N,N-diisopropyletylamin (64,1 µl) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng khoảng 10 phút. Bổ sung tetrabutyl amoni iodua (164 mg) và axit 6-xyanopyridin-3-carboxylic (67,9 mg) và phản ứng được khuấy ở 50 °C trong khoảng 1 h. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước và chiết vào trong etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô và cô trong chân không tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (196 mg).
LC/ MS t_R 2,14 phút; MS (ES^+) M/z 493 (M+H) [a].

Ví dụ 442: 5-(2-{7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-pyridincarboxamit

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 52 → Ví dụ 117 → Ví dụ 55 → Ví dụ 24 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 441 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau.
LC/ MS t_R 3,16 phút; MS (ES^+) M/z 500 (M+H) [b]
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,40 (s, 1 H), 9,69 (s, 1 H), 8,95 (d, 1 H), 8,26 - 8,15 (M, 1 H), 8,01 (M, 2 H), 7,87 - 7,74 (M, 4 H), 7,61 - 7,50 (M, 1 H), 5,98 (s, 1 H), 5,97 (s, 1 H), 5,65 (dd, 1 H), 3,35 (obs. M, 1 H), 3,17 (d, 1 H), 3,08 - 2,98 (M, 1 H), 2,40 - 2,30 (M, 1 H).

Ví dụ 443: 4-(2-{7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)benzencarbothioamit

Bổ sung chất phản ứng Lawesson (71 mg) vào dung dịch tetrahydrofuran (5 mL) theo Ví dụ 114 (125 mg) và phản ứng được gia nhiệt ở 70 °C qua đêm. Bổ sung tiếp chất phản ứng Lawesson (70 mg) và phản ứng được gia nhiệt ở 70 °C trong khoảng 3 h. Sau khi cô, tạo huyền phù cặn trong dung dịch nước bão hòa chứa natri hydro cacbonat (5 mL) và được chiết vào trong etyl axetat. Rửa các lớp hữu cơ được kết hợp bằng nước muối, làm khô và cô. Tinh chế cặn bằng sắc ký cột (0% - 20% metanol trong diclometan) tiếp theo bằng TLC điều chế

(10% metanol trong diclometan) tạo ra sản phẩm theo sáng chế (4,4 mg) có tính chất vật lý sau.

LC/ MS t_R 3,22 phút; MS (ES^+) M/z 515 (M+H) [b]

^{1}H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,28 (s, 1 H), 7,87 (d, 2 H), 7,64 – 7,56 (M, 5 H), 7,49 (s, 1 H), 6,02 (s, 1 H), 6,00 (s, 1 H), 5,71 (M, 1 H), 3,39 – 3,31 (M, 1 H), 3,09 – 3,02 (M, 1 H), 2,62 – 2,55 (M, 1 H), 2,41 – 2,33 (M, 1 H).

Ví dụ 444: (3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-3-{5-[4-(hydroxy metyl)phenyl]-1H-imidazol-2-yl}-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 51 → Ví dụ 52 → Ví dụ 371 được tiến hành từ etyl 4-(2-bromoaxetyl)benzoat (Chem. Pharm. Bull., 54(9), 1318 (2006)) tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau.

LC/ MS t_R 2,84 phút; MS (ES^+) M/z 486 (M+H) [b]

^{1}H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,38 (s, 1 H), 7,80 - 7,56 (M, 5 H), 7,37 (br. s, 3 H), 6,15 (s, 1 H), 6,13 (s, 1 H), 5,86 - 5,75 (M, 1 H), 4,62 (s, 2 H), 3,54 - 3,40 (M, 1 H), 3,13 (ddd, 1 H), 2,72 - 2,60 (M, 1 H), 2,48 - 2,31 (M, 1 H).

Ví dụ 445: (3S)-3-{4-clo-5-[4-(hydroxy metyl)phenyl]-1H-imidazol-2-yl}-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon

Xử lý hợp chất được điều chế theo Ví dụ 444 (70 mg) bằng cách sử dụng phương pháp như được mô tả theo Ví dụ 338 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (47,7 mg).

LC/ MS t_R 3,81 phút; MS (ES^+) M/z 520 (M+H) [b]

^{1}H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,38 (s, 1 H), 7,79 - 7,67 (M, 5 H), 7,46 (d, 2 H), 6,13 (d, 2 H), 5,74 (dd, 1 H), 4,66 (s, 2 H), 3,52 - 3,41 (M, 1 H), 3,12 (ddd, 1 H), 2,66 (M, 1 H), 2,46 - 2,36 (M, 1 H).

Ví dụ 446: (3S)-3-{4-clo-5-[4-(1-hydroxyetyl)phenyl]-1H-imidazol-2-yl}-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon

Xử lý hợp chất được điều chế theo Ví dụ 166 (73 mg) bằng cách sử dụng phương pháp như được mô tả theo Ví dụ 338 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có

tính chất vật lý sau (24,5 mg).

LC/ MS t_R 3,93 phút; MS (ES^+) M/z 534 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,39 (s, 1 H), 7,78 - 7,74 (M, 2 H), 7,72 - 7,68 (M, 3 H), 7,48 (d, 2 H), 6,13 (d, 2 H), 5,74 (dd, 1 H), 4,89 - 4,85 (M, 1 H), 3,52 - 3,42 (M, 1 H), 3,12 (ddd, 1 H), 2,71 - 2,62 (M, 1 H), 2,41 (dd, 1 H), 1,48 (d, 3 H).

Ví dụ 447: (3S)-3-{5-[2-clo-4-(hydroxy metyl)phenyl]-1H-imidazol-2-yl}-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 234 → Ví dụ 51 → Ví dụ 52 → Ví dụ 371 được tiến hành từ axit 2-clo-4-(metoxycacbonyl)benzoic (Bioorg. Med. Chem. Lett., 20(22), 6748 (2010)) tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau.

LC/ MS t_R 3,11 phút; MS (ES^+) M/z 521 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,37 (s, 1 H), 7,85 (br. s, 1 H), 7,78 – 7,69 (M, 3 H), 7,62 – 7,50 (M, 2 H), 7,33 (d, 1 H), 6,18 (s, 1 H), 6,12 (s, 1 H), 5,83 (M, 1 H), 4,62 (s, 2 H), 3,54 - 3,42 (M, 1 H), 3,18 - 3,08 (M, 1 H), 2,71 - 2,61 (M, 1 H), 2,54 (br. s, 1 H).

Ví dụ 448: metyl 5-(1-etoxyetenyl)pyridin-2-carboxylat

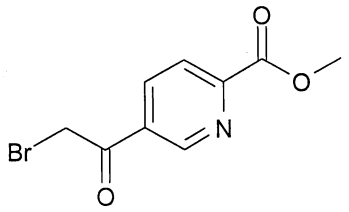
Bổ sung tributyl(1-etoxyetenyl)stannan (1,72 mL) vào dung dịch N,N-dimetylformamit (10 mL) chứa metyl 5-bromopyridin-2-carboxylat (1,0g). Hỗn hợp được loại bỏ khí bằng nitơ trong khoảng 5 phút, tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (107 mg) được bổ sung và hỗn hợp được gia nhiệt ở 120 °C trong khoảng 3 giờ. Tiếp tục làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, bổ sung nước (30 mL) tiếp theo bằng cách chiết vào trong etyl axetat. Rửa các lớp hữu cơ được kết hợp bằng nước muối, làm khô và cô. Tinh chế cặn bằng sắc ký cột (0 đến 70% etyl axetat trong heptan) tạo ra sản phẩm theo sáng chế có tính chất vật lý sau (618 mg).

LC/ MS t_R 1,80 phút; MS (ES^+) M/z 208 (M+H) [a]

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,96 (d, 1 H), 8,16 (dd, 1 H), 8,06 (d, 1 H),

5,08 (d, 1 H), 4,56 (d, 1 H), 3,95 (q, 2 H), 3,89 (s, 3 H), 1,37 (t, 3 H).

Ví dụ 449: metyl 5-(2-bromoaxetyl)pyridin-2-carboxylat



Bổ sung nước (1,9 mL) vào dung dịch tetrahydrofuran (28,7 mL) chứa hợp chất được điều chế theo Ví dụ 448 (594 mg) tiếp theo bằng N-bromosucxinimit (510 mg) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng khoảng 20 phút. Sau khi cô, tinh chế cặn bằng sắc ký cột (0 đến 70% etyl axetat trong heptan) tạo ra sản phẩm theo sáng chế có tính chất vật lý sau (568 mg).

LC/ MS t_R 1,48 phút; MS (ES^+) M/z 258 (M+H) [a]

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,24 (d, 1 H), 8,52 (dd, 1 H), 8,21 (d, 1 H), 5,07 (s, 2 H), 3,97 - 3,88 (M, 3 H).

Ví dụ 450: (3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-3-{5-[6-(hydroxy metyl)-3-pyridinyl]-1H-imidazol-2-yl}-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 51 → Ví dụ 52 → Ví dụ 371 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 449 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau.

LC/ MS t_R 2,78 phút; MS (ES^+) M/z 487 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,26 (M, 1 H), 8,77 - 8,64 (M, 1 H), 8,09 - 7,98 (M, 1 H), 7,68 (M, 2 H), 7,55 (d, 1 H), 7,49 – 7,39 (M, 2 H), 6,08 (s, 1 H) 5,95 (s, 1 H), 5,69 (dd, 1 H), 4,62 - 4,57 (M, 2 H), 3,41 - 3,30 (M, 1 H), 3,09 - 2,97 (M, 1 H), 2,61 - 2,43 (M, 1 H), 2,41 - 2,30 (M, 1 H).

Ví dụ 451: (3S)-3-{4-clo-5-[6-(hydroxy metyl)-3-pyridinyl]-1H-imidazol-2-yl}-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon

Xử lý hợp chất được điều chế theo Ví dụ 450 (15 mg) bằng cách sử dụng

phương pháp như được mô tả theo Ví dụ 338 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (7,4 mg).

LC/ MS t_R 3,24 phút; MS (ES^+) M/z 521 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,40 (s, 1 H), 8,88 (M, 1 H), 8,19 (M, 1 H), 7,76 (M, 2 H), 7,71 – 7,62 (M, 2 H), 6,15 (s, 1 H), 6,11 (s, 1 H), 5,72 (M, 1 H), 4,75 (s, 2 H), 3,52 - 3,40 (M, 1 H), 3,21 - 3,10 (M, 1 H), 2,75 - 2,61 (M, 1 H), 2,47 - 2,36 (M, 1 H).

Ví dụ 452: metyl 5-bromo-6-clopyridin-2-carboxylat

Bổ sung phospho oxyclorua (0,76 mL) vào dung dịch được khuấy chứa 5-bromo-2-(metoxycacbonyl)pyridin-N-oxit (Bioorg. Med. Chem. Lett., 18(4), 1407 (2008)) (2,1g) trong toluen (40 mL) và hỗn hợp được khuấy ở 80 °C trong khoảng 16 h. Bổ sung nước (50 mL) vào hỗn hợp phản ứng, tiếp theo bằng cách chiết vào trong etyl axetat. Rửa liên tục các lớp hữu cơ được kết hợp bằng dung dịch nước bão hòa chứa natri hydro cacbonat, nước và nước muối, sau đó làm khô và cô. Tinh chế cặn bằng sắc ký cột (50% etyl axetat trong heptan) tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (0,65g).

LC/ MS t_R 1,81 phút; MS (ES^+) M/z 250 (M+H) [a]

^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 8,34 (d, 1 H), 7,98 (d, 1 H), 4,02 - 3,93 (M, 3 H).

Ví dụ 453: (3S)-3-{5-[2-clo-6-(hydroxy metyl)-3-pyridinyl]-1H-imidazol-2-yl}-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 448 → Ví dụ 449 → Ví dụ 51 → Ví dụ 52 → Ví dụ 371 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 452 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau.

LC/ MS t_R 3,24 phút; MS (ES^+) M/z 521 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,26 (s, 1 H), 8,31 - 8,22 (M, 1 H), 7,63 – 7,55 (M, 4 H), 7,46 (d, 1 H), 6,09 (s, 1 H), 5,91 (s, 1 H), 5,71 (M, 1 H), 4,55 (s, 2 H), 3,43 - 3,31 (M, 1 H), 3,09 - 2,96 (M, 1 H), 2,62 - 2,48 (M, 1 H), 2,47 - 2,36 (M, 1 H).

Ví dụ 454: N-[4-(2-{7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]-4- metoxybutanamit

Xử lý hợp chất được điều chế theo Ví dụ 127 (105 mg) bằng axit 4-metoxybutanoic (33 µL) theo phương pháp của Ví dụ 133 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (37,3 mg).

LC/ MS t_R 3,24 phút; MS (ES^+) M/z 571 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,35 (s, 1 H), 7,75 - 7,69 (M, 2 H), 7,69 - 7,65 (M, 1 H), 7,62 - 7,53 (M, 4 H), 7,25 (s, 1 H), 6,12 (s, 1 H), 6,08 (s, 1 H), 5,77 (dd, 1 H), 3,46 (t, 2 H), 3,48 - 3,39 (M, 1 H), 3,34 (s, 3 H), 3,09 (ddd, 1 H), 2,68 - 2,58 (M, 1 H), 2,44 (t, 2 H), 2,50 - 2,41 (M, 1 H), 1,94 (nhóm 5, 1 H).

Ví dụ 455: (3S)-7-[5-clo-2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-yl)phenyl]-3-[5-(4-nitrophenyl)-1H-imidazol-2-yl]-1,2,3,5-tetrahydroindolizin-5-on

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 51 → Ví dụ 52 được tiến hành từ 2-bromo-1-(4-nitrophenyl)etanon tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau.

LC/ MS t_R 1,90 phút; MS (ES^+) M/z 520 (M+H) [a].

Ví dụ 456: (3S)-3-[5-(4-aminophenyl)-1H-imidazol-2-yl]-7-[5-clo-2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-yl)phenyl]-1,2,3,5-tetrahydroindolizin-5-on

Xử lý hợp chất được điều chế theo Ví dụ 455 (4,26g) như được mô tả theo Ví dụ 74 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (1,76g).

LC/ MS t_R 1,36 phút; MS (ES^+) M/z 471 (M+H) [a].

Từ Ví dụ 457(1) đến Ví dụ 457(5)

Tổng hợp hợp chất nêu ở tiêu đề này có dữ liệu vật lý dưới đây từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 456 và clorua axit tương ứng hoặc anhydrit bằng cách sử dụng phương pháp như được mô tả theo Ví dụ 128.

Ví dụ 457(1): N-[4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]axetamit

LC/ MS t_R 2,90 phút; MS (ES^+) M/z 513 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,36 (s, 1 H), 7,75 - 7,71 (M, 2 H), 7,70 - 7,66 (M, 1 H), 7,66 - 7,49 (M, 4 H), 7,36 - 7,14 (M, 1 H), 6,13 (s, 1 H), 6,09 (s, 1 H), 5,78 (dd, 1 H), 3,49 - 3,39 (M, 1 H), 3,10 (ddd, 1 H), 2,68 - 2,59 (M, 1 H), 2,47 (br. s, 1 H), 2,13 (s, 3 H).

Ví dụ 457(2): N-[4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]-2-floaxetamit

LC/ MS t_R 2,99 phút; MS (ES^+) M/z 531 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,09 (s, 1 H), 10,06 (s, 1 H), 9,69 (s, 1 H), 7,83 - 7,76 (M, 3 H), 7,70 - 7,56 (M, 4 H), 7,44 (d, 1 H), 5,97 (s, 1 H), 5,95 (s, 1 H), 5,62 (dd, 1 H), 4,96 (d, 2 H), 3,47 - 3,36 (M, 2 H), 3,04 – 2,94 (M, 1 H), 2,38 - 2,30 (M, 1 H).

Ví dụ 457(3): N-[4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]-2,2-difloaxetamit

LC/ MS t_R 3,15 phút; MS (ES^+) M/z 549 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,36 (s, 1 H), 7,75 - 7,60 (M, 7 H), 7,33 (br. s, 1 H), 6,13 (s, 1 H), 6,09 (s, 1 H), 6,16 (t, 1 H), 5,78 (dd, 1 H), 3,49 - 3,40 (M, 1 H), 3,10 (ddd, 1 H), 2,68 - 2,59 (M, 1 H), 2,48 (br. s, 1 H).

Ví dụ 457(4): N-[4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]tetrahydro-3-furancarboxamit

LC/ MS t_R 2,98 phút; MS (ES^+) M/z 569 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,36 (s, 1 H), 7,72 (M, 2 H), 7,70 - 7,66 (M, 1 H), 7,58 (br. s, 4 H), 7,29 (br. s, 1 H), 6,12 (s, 1 H), 6,09 (s, 1 H), 5,78 (dd, 1 H), 4,06 - 4,00 (M, 1 H), 3,96 - 3,87 (M, 2 H), 3,86 - 3,80 (M, 1 H), 3,49 - 3,39 (M, 1 H), 3,23 - 3,16 (M, 1 H), 3,10 (ddd, 1 H), 2,68 - 2,58 (M, 1 H), 2,46 (br. s, 1 H), 2,20 (M, 2 H).

Ví dụ 457(5): N-[4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]tetrahydro-2H-pyran-4-carboxamit

LC/ MS t_R 3,03 phút; MS (ES^+) M/z 583 (M+H) [b]

^{1}H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,35 (s, 1 H), 7,76 - 7,70 (M, 2 H), 7,70 - 7,65 (M, 1 H), 7,65 - 7,48 (M, 4 H), 7,35 - 7,10 (M, 1 H), 6,12 (br. s, 1 H), 6,08 (br. s, 1 H), 5,78 (d, 1 H), 4,05 – 3,97 (M, 2 H), 3,53 - 3,39 (M, 3 H), 3,14 - 3,05 (M, 1 H), 2,69 - 2,58 (M, 2 H), 2,55 - 2,37 (M, 1 H), 1,91 - 1,80 (M, 2 H), 1,80 - 1,73 (M, 2 H).

Ví dụ 458: axit formic - N-[4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-4-flo-1H-imidazol-5-yl)phenyl]axetamit ở tỷ lệ (1:1)

Xử lý hợp chất được điều chế theo Ví dụ 457(1) (70 mg) như được mô tả theo Ví dụ 364 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (14 mg).

LC/ MS t_R 3,79 phút; MS (ES^+) M/z 531 (M+H), 553 (M+Na) [b]

^{1}H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,36 (s, 1 H), 7,76 - 7,71 (M, 2 H), 7,70 - 7,66 (M, 1 H), 7,61 (d, 2 H), 7,50 (d, 2 H), 6,12 (s, 1 H), 6,09 (s, 1 H), 5,69 (dd, 1 H), 3,47 - 3,39 (M, 1 H), 3,10 (ddd, 1 H), 2,67 - 2,58 (M, 1 H), 2,40 - 2,34 (M, 1 H), 2,13 (s, 3 H).

Ví dụ 459: axit formic - N-[4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]etanethioamit ở tỷ lệ (1:1)

Bổ sung chất phản ứng Lawesson (55 mg) vào dung dịch tetrahydrofuran (2 mL) chứa hợp chất được điều chế theo Ví dụ 457(1) (70 mg) và hỗn hợp được gia nhiệt ở 50 °C trong khoảng 2 giờ, sau đó được làm ấm đến 70 °C và được khuấy khoảng 3 giờ. Bổ sung tiếp chất phản ứng Lawesson (55 mg) và hỗn hợp được làm nguội xuống 50 °C và được khuấy 16 giờ. Bổ sung một phần chất phản ứng Lawesson (55 mg), hỗn hợp được khuấy 50 °C trong khoảng 6 giờ, sau đó

tiếp tục bổ sung chất phản ứng Lawesson (55 mg) và hỗn hợp được khuấy ở 50 °C trong khoảng 16 giờ. Tiếp tục làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng hỗn hợp bằng dung dịch nước bão hòa chứa natri hydro cacbonat (20 mL) và chiết vào trong etyl axetat. Làm khô và cô các lớp hữu cơ được kết hợp và tinh chế cặn bằng sắc ký cột (0 đến 6% metanol trong diclometan), tiếp theo sắc ký lỏng hiệu năng cao (5 đến 100% pha động B (axit formic 0,1% trong axetonitril) trong pha động A (axit formic 0,1% trong nước)) tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (17 mg).

LC/ MS t_R 3,17 phút; MS (ES^+) M/z 529 (M+H) [b]

^{1}H NMR (500 MHz , DMSO-d_6) δ 12,16 (br. s, 1 H), 11,64 - 11,51 (M, 1 H), 9,70 (s, 1 H), 7,84 - 7,76 (M, 5 H), 7,74 - 7,66 (M, 2 H), 7,51 (br. s, 1 H), 5,97 (s, 1 H), 5,95 (s, 1 H), 5,62 (d, 1 H), 3,56 - 3,24 (M, 1 H), 3,04 – 2,96 (M, 1 H), 2,59 (s, 3 H), 2,53 - 2,50 (M, 1 H), 2,35 - 2,28 (M, 1 H).

Ví dụ 460: N-[4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]formamit

Hỗn hợp chứa anhydrit axetic (28 µL) và axit formic (14 µL) được khuấy ở 60 °C trong khoảng 2 giờ. Tiếp tục làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, bổ sung dung dịch này vào dung dịch được khuấy tetrahydrofuran (2 mL) chứa hợp chất được điều chế theo Ví dụ 456 (80 mg) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng khoảng 1 giờ 30 phút. Bổ sung nước (20 mL) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, tiếp theo bằng cách chiết vào trong etyl axetat. Làm khô và cô các lớp hữu cơ được kết hợp và tinh chế cặn bằng sắc ký cột (metanol nằm trong khoảng từ 0 đến 8% trong diclometan) tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (53 mg).

LC/ MS t_R 2,87 phút; MS (ES^+) M/z 499 (M+H) [b]

^{1}H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,36 (s, 1 H), 8,26 (s, 1 H), 7,79 - 7,52 (M, 7 H), 7,36 - 7,16 (M, 1 H), 6,13 (s, 1 H), 6,09 (s, 1 H), 5,78 (dd, 1 H), 3,50 - 3,39 (M, 1 H), 3,11 (ddd, 1 H), 2,70 - 2,58 (M, 1 H), 2,55 - 2,39 (M, 1 H).

Ví dụ 461: N-[4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]-N-hydroxyaxetamit

Bổ sung nước (1 mL), amoni clorua (64 mg) và bột kẽm (78 mg) vào dung dịch N,N-dimetylformamit (30 mL) chứa hợp chất được điều chế theo Ví dụ 455 (150 mg) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng khoảng 1 giờ và 30 phút. Bổ sung nước (15 mL) vào hỗn hợp phản ứng, tiếp theo bằng cách chiết vào trong diclometan. Làm khô và cô các lớp hữu cơ được kết hợp. Bổ sung N,N-diisopropyletylamin (53 µL) và axetyl clorua (21 µL) vào dung dịch diclometan (10 mL) chứa cặn thô này và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng khoảng 45 phút. Phân ước bổ sung axetyl clorua (21 µL) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng khoảng hơn 2 giờ trước khi pha loãng bằng nước (30 mL) và chiết vào trong etyl axetat. Làm khô và cô các lớp hữu cơ được kết hợp và tinh chế cặn bằng sắc ký cột (0 đến 10% metanol trong diclometan) tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (33 mg).

LC/ MS t_R 2,93 phút; MS (ES^+) M/z 529 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,35 (s, 1 H), 7,78 - 7,52 (M, 7 H), 7,31 (br. s, 1 H), 6,11 (s, 1 H), 6,08 (s, 1 H), 5,78 (dd, 1 H), 3,49 - 3,39 (M, 1 H), 3,09 (ddd, 1 H), 2,68 - 2,57 (M, 1 H), 2,50 - 2,42 (M, 1 H), 2,29 (br. s, 3 H).

Ví dụ 462: (1E)-N-[4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]-N'-hydroxyetanimidamit

Bổ sung etyl N-hydroxyetencarboximidat (35 mg) vào huyền phù etanol (1 mL) chứa hợp chất được điều chế theo Ví dụ 456 (80 mg) và hỗn hợp được khuấy ở 80 °C trong khoảng 3 ngày. Sau khi cô, tinh chế cặn bằng sắc ký cột (0 đến 6% metanol trong diclometan) tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (13 mg).

LC/ MS t_R 2,72 phút; MS (ES^+) M/z 528 (M+H), 264,5 (M/2+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,36 (s, 1 H), 7,73 (M, 2 H), 7,70 - 7,66 (M, 1 H), 7,66 - 7,56 (M, 2 H), 7,27 (br. s, 1 H), 7,13 (d, 2 H), 6,13 (s, 1 H), 6,09 (s, 1

H), 5,78 (dd, 1 H), 3,50 - 3,40 (M, 1 H), 3,11 (ddd, 1 H), 2,69 - 2,59 (M, 1 H), 2,47 (br. s, 1 H), 1,93 (s, 3 H).

Ví dụ 463: axit formic - (1E)-N-[4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]-N'-metoxyetanimidamit (2:1)

Xử lý hợp chất được điều chế theo Ví dụ 456 (80 mg) như được mô tả theo Ví dụ 462 bằng cách sử dụng etyl N-metoxyetencarboximidat [Tetrahedron, 40(19), 3769 (1984)) thay thế N-hydroxyacetimidat tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (2,4 mg).

LC/ MS t_R 2,99 phút; MS (ES^+) M/z 542 (M+H), 271,5 (M/2+H) [b]

^{1}H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,37 (s, 1 H), 7,76 - 7,72 (M, 2 H), 7,71 - 7,67 (M, 1 H), 7,62 (d, 2 H), 7,28 (s, 1 H), 7,12 (d, 2 H), 6,13 (s, 1 H), 6,10 (s, 1 H), 5,78 (dd, 1 H), 3,78 (s, 3 H), 3,49 - 3,40 (M, 1 H), 3,15 - 3,07 (M, 1 H), 2,67 - 2,59 (M, 1 H), 2,51 - 2,43 (M, 1 H), 1,89 (s, 2 H).

Ví dụ 464: N-[4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]-3-hydroxy-3-metylbutanamit

Xử lý hợp chất được điều chế theo Ví dụ 456 (80 mg) bằng 3-hydroxy-3-metyl butyric axit (22 mg) theo phương pháp của Ví dụ 133 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (26 mg).

LC/ MS t_R 2,99 phút; MS (ES^+) M/z 571 (M+H) [b]

^{1}H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,36 (s, 1 H), 7,75 - 7,71 (M, 2 H), 7,70 - 7,66 (M, 1 H), 7,66 - 7,52 (M, 4 H), 7,36 - 7,16 (M, 1 H), 6,13 (s, 1 H), 6,09 (s, 1 H), 5,78 (dd, 1 H), 3,50 - 3,40 (M, 1 H), 3,11 (ddd, 1 H), 2,69 - 2,59 (M, 1 H), 2,52 (s, 2 H), 2,53 - 2,40 (M, 1 H), 1,33 (s, 6 H).

Ví dụ 465: axit 3-{[4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]amino}-3-oxopropanoic

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 134 → Ví dụ 135 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 456 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau.

LC/ MS t_R 2,84 phút; MS (ES^+) M/z 557 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,08 (br. s, 1 H), 10,53 (br. s, 1 H), 9,69 (s, 1 H), 7,93 - 7,74 (M, 3 H), 7,68 - 7,49 (M, 4 H), 7,41 (br. s, 1 H), 5,97 (s, 1 H), 5,95 (s, 1 H), 5,61 (dd, 1 H), 3,51 - 3,27 (M, 1 H), 3,24 (s, 2 H), 3,06 – 2,94 (M, 1 H), 2,52 - 2,44 (M, 1 H), 2,37 - 2,27 (M, 1 H).

Ví dụ 466: axit 4-{[4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]amino}-4-oxobutanoic

Bổ sung trietylamin (27 µL) vào dung dịch diclometan (2 mL) được khuấy chứa hợp chất được điều chế theo Ví dụ 456 (60 mg) và anhydrit sucxinic (19 mg) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng khoảng 16 giờ. Bổ sung nước (10 mL) và diclometan (10 mL) vào hỗn hợp phản ứng, và kết tủa thu được được phân lập bằng cách lọc tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (24 mg).

LC/ MS t_R 2,84 phút; MS (ES^+) M/z 570 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,06 (br. s, 1 H), 9,94 (s, 1 H), 9,69 (s, 1 H), 7,82 - 7,77 (M, 3 H), 7,63 - 7,52 (M, 4 H), 7,41 (d, 1 H), 5,97 (s, 1 H), 5,95 (s, 1 H), 5,61 (d, 1 H), 3,43 - 3,37 (M, 1 H), 3,03 – 2,96 (M, 1 H), 2,57 - 2,50 (M, 5 H), 2,38 - 2,30 (M, 1 H).

Ví dụ 467: axit 4-{[4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]amino}-2,2-dimetyl-4-oxobutanoic

Xử lý hợp chất được điều chế theo Ví dụ 456 (50 mg) với 2,2- anhydrit dimetylsucxinic (18 µL) theo phương pháp của Ví dụ 466 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (13 mg).

LC/ MS t_R 3,05 phút; MS (ES^+) M/z 599 (M+H) [b]

^{1}H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,39 (s, 1 H), 7,75 (dd, 1 H), 7,72 (d, 1 H), 7,69 (d, 1 H), 7,68 - 7,60 (M, 5 H), 6,16 (s, 1 H), 6,14 (s, 1 H), 5,86 (dd, 1 H), 3,43 - 3,36 (M, 1 H), 3,35 (s, 2 H), 3,26 - 3,15 (M, 1 H), 2,87 - 2,77 (M, 1 H), 2,69 (s, 2 H), 2,49 - 2,39 (M, 1 H), 1,31 (s, 6 H).

Ví dụ 468: axit 4-{[4-(4-clo-2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]amino}-2,2-dimetyl-4-oxobutanoic

Xử lý hợp chất được điều chế theo Ví dụ 467 (17 mg) như được mô tả theo Ví dụ 44 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (6,3 mg).
LC/ MS t_R 3,87 phút; MS (ES^+) M/z 633 (M+H) [b]
Phân tích NMR cho thấy tỷ lệ của chất hỗ biến là 2:1.
Chất hỗ biến chính: ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,90 (s, 1 H), 12,05 (br. s, 1 H), 10,02 (s, 1 H), 9,71 (s, 1 H), 7,84 - 7,77 (M, 3 H), 7,66 (d, 2 H), 7,61 (d, 2 H), 5,99 (s, 1 H), 5,93 (s, 1 H), 5,56 (dd, 1 H), 3,30 - 3,23 (M, 1 H), 3,04 - 2,95 (M, 1 H), 2,59 (s, 2 H), 2,55 - 2,46 (obs. M, 1 H), 2,23 - 2,16 (M, 1 H), 1,21 (s, 6 H).

Chất hỗ biến chính: ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,90 (s, 1 H), 12,05 (br. s, 1 H), 9,88 (br. s, 1 H), 9,69 (s, 1 H), 7,84 - 7,77 (M, 3 H), 7,61 - 7,30 (M, 4 H), 5,99 (s, 1 H), 5,96 (s, 1 H), 5,67 - 5,59 (M, 1 H), 3,30 - 3,23 (M, 1 H), 3,04 - 2,95 (M, 1 H), 2,57 (s, 2 H), 2,55 - 2,46 (obs. M, 1 H), 2,35 - 2,25 (M, 1 H), 1,20 (s, 6 H).

Ví dụ 469: N-[4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]-2-(2- metoxyetoxy)axetamit

Xử lý hợp chất được điều chế theo Ví dụ 456 (80 mg) bằng axit (2-metoxyetoxy)axetic (21 µL) theo phương pháp của Ví dụ 133 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (18,4 mg).
LC/ MS t_R 3,07 phút; MS (ES^+) M/z 587 (M+H) [b]
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,09 (br. s, 1 H), 9,69 (s, 1 H), 9,60 (s, 1 H),

7,84 - 7,76 (M, 3 H), 7,64 (d, 2 H), 7,59 (d, 2 H), 7,43 (s, 1 H), 5,97 (s, 1 H), 5,95 (s, 1 H), 5,61 (d, 1 H), 4,06 (s, 2 H), 3,70 - 3,64 (M, 2 H), 3,56 - 3,50 (M, 2 H), 3,46 - 3,28 (obs. M, 1 H), 3,30 (s, 3 H), 3,00 (dd, 1 H), 2,58 - 2,44 (obs. M, 1 H), 2,38 - 2,28 (M, 1 H).

Ví dụ 470: (3S)-3-[5-(4-aminophenyl)-4-clo-1H-imidazol-2-yl]-7-[5-clo-2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-yl)phenyl]-1,2,3,5-tetrahydroindolizin-5-on

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 51 → Ví dụ 52 → Ví dụ 338 → Ví dụ 74 được tiến hành từ 2-bromo-1-(4-nitrophenyl)etanon tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau.

LC/ MS t_R 2,07 phút; MS (ES^+) M/z 535 (M+H) [a].

Ví dụ 471: N-[4-(4-clo-2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]-2-(2-metoxyetoxy)axetamit

Xử lý hợp chất được điều chế theo Ví dụ 470 (50 mg) bằng axit axetic (2-metoxyetoxy) (8,4 µL) theo phương pháp của Ví dụ 133 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (13,8 mg).

LC/ MS t_R 3,95 phút; MS (ES^+) M/z 621 (M+H) [b]

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,93 (br. s, 1 H), 9,78 (s, 1 H), 9,71 (s, 1 H), 7,85 - 7,78 (M, 3 H), 7,73 (d, 2 H), 7,65 (d, 2 H), 5,99 (s, 1 H), 5,93 (s, 1 H), 5,57 (dd, 1 H), 4,09 (s, 2 H), 3,68 (dd, 2 H), 3,54 (dd, 2 H), 3,30 (s, 3 H), 3,29 - 3,22 (M, 1 H), 2,99 (dd, 1 H), 2,58 - 2,43 (obs. M, 1 H), 2,19 (t, 1 H).

Ví dụ 472: axit 5-{[4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]amino}-5-oxopentanoic - axit formic ở tỷ lệ (1:1)

Xử lý hợp chất được điều chế theo Ví dụ 456 (170 mg) bằng glutaric anhydrit (62 mg) theo phương pháp của Ví dụ 466 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này sau đó tinh chế sắc ký lỏng hiệu năng cao (5 đến 100% pha động B (axit formic 0,1% trong axetonitril) trong pha động A (axit formic 0,1% trong nước))

ở dạng muối axit formic có tính chất vật lý sau (19 mg).

LC/ MS t_R 2,90 phút; MS (ES^+) M/z 585 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,07 (br. s, 1 H), 9,89 (br. s, 1 H), 9,69 (s, 1 H), 8,19 (s, 1 H), 7,84 - 7,77 (M, 3 H), 7,59 (d, 2 H), 7,56 (d, 2 H), 7,38 (br. s, 1 H), 5,97 (s, 1 H), 5,94 (s, 1 H), 5,61 (dd, 1 H), 3,42 - 3,32 (obs. M, 1 H), 2,99 (dd, 1 H), 2,55 - 2,44 (obs. M, 1 H), 2,34 (t, 2 H), 2,38 - 2,24 (obs. M, 1 H), 2,27 (t, 2 H), 1,80 (nhóm 5, 2 H).

Ví dụ 473: axit 5-{[4-(4-clo-2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]amino}-5-oxopentanoic

Xử lý hợp chất được điều chế theo Ví dụ 470 (100 mg) bằng glutaric anhydrit (23 mg) theo phương pháp của Ví dụ 466 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (30,8 mg).

LC/ MS t_R 3,70 phút; MS (ES^+) M/z 619 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,91 (br. s, 1 H), 10,10 (s, 1 H), 9,71 (s, 1 H), 7,84 - 7,77 (M, 3 H), 7,68 (d, 2 H), 7,62 (d, 2 H), 5,98 (s, 1 H), 5,93 (s, 1 H), 5,56 (dd, 1 H), 3,29 - 3,23 (M, 1 H), 2,98 (ddd, 1 H), 2,54 (s, 3 H), 2,53 - 2,47 (obs. M, 1 H), 2,36 (t, 2 H), 2,26 (t, 2 H), 2,22 - 2,16 (M, 1 H), 1,80 (nhóm 5, 1 H).

Ví dụ 474: metyl 5-{[4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]amino}-5-oxopentanoat

Dung dịch metanol (5 mL) chứa hợp chất được điều chế theo Ví dụ 472 (125 mg) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng khoảng 2 ngày. Cô hỗn hợp phản ứng và tinh chế cặn bằng sắc ký cột (0% đến 20% metanol trong diclometan) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (9 mg).

LC/ MS t_R 3,15 phút; MS (ES^+) M/z 599 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,35 (s, 1 H), 7,75 - 7,70 (M, 2 H), 7,69 - 7,65 (M, 1 H), 7,59 (d, 2 H), 7,56 (d, 2 H), 7,25 (br. s, 1 H), 6,12 (s, 1 H), 6,08 (s, 1 H), 5,78 (dd, 1 H), 3,66 (s, 3 H), 3,49 - 3,39 (M, 1 H), 3,10 (ddd, 1 H), 2,63 (qd,

1 H), 2,43 (t, 4 H), 2,50 - 2,38 (obs. M, 1 H), 1,99 (nhóm 5, 2 H).

Ví dụ 475: N-[4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]-N'- metylpentandiamit

Xử lý hợp chất được điều chế theo Ví dụ 472 (98 mg) bằng metylamin hydroclorua (19 mg) theo phương pháp của Ví dụ 114 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (2,0 mg).

LC/ MS t_R 2,89 phút; MS (ES^+) M/z 598 (M+H), 300 (M+2H)/2 [b]

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,06 (s, 1 H), 9,85 (s, 1 H), 9,69 (s, 1 H), 7,83 - 7,78 (M, 3 H), 7,77 - 7,71 (M, 1 H), 7,63 - 7,58 (M, 2 H), 7,57 - 7,52 (M, 2 H), 7,40 (d, 1 H), 5,97 (s, 1 H), 5,95 (s, 1 H), 5,61 (dd, 1 H), 3,44 - 3,35 (M, 1 H), 3,00 (dd, 1 H), 2,56 (d, 3 H), 2,54 - 2,45 (obs. M, 1 H), 2,28 (t, 2 H), 2,35 - 2,25 (M, 1 H), 2,10 (t, 2 H), 1,84 - 1,75 (M, 2 H).

Ví dụ 476: axit (2-{[4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]amino}-2-oxoetoxy)axetic

Xử lý hợp chất được điều chế theo Ví dụ 456 (170 mg) bằng diglycolic anhydrit (63 mg) theo phương pháp của Ví dụ 466 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (87 mg).

LC/ MS t_R 2,89 phút; MS (ES^+) M/z 587 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,54 (br. s, 1 H), 12,08 (br. s, 1 H), 10,03 (br. s, 1 H), 9,69 (s, 1 H), 7,84 - 7,74 (M, 3 H), 7,62 (br. s, 4 H), 7,43 (br. s, 1 H), 5,97 (s, 1 H), 5,95 (s, 1 H), 5,62 (d, 1 H), 4,19 (s, 2 H), 4,16 (s, 2 H), 3,52 - 3,17 (obs. M, 1 H), 2,99 (dd, 1 H), 2,57 - 2,46 (obs. M, 1 H), 2,38 - 2,21 (M, 1 H).

Ví dụ 477: axit (2-{[4-(4-clo-2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]amino}-2-oxoetoxy)axetic

Xử lý hợp chất được điều chế theo Ví dụ 470 (100 mg) bằng diglycolic anhydrit (23 mg) theo phương pháp của Ví dụ 466 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề

này có tính chất vật lý sau (25,2 mg).

LC/ MS t_R 3,68 phút; MS (ES^+) M/z 621 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,93 (s, 1 H), 10,88 (br. s, 1 H), 9,71 (s, 1 H), 7,84 - 7,78 (M, 3 H), 7,77 (d, 2 H), 7,64 (d, 2 H), 5,98 (s, 1 H), 5,94 (s, 1 H), 5,57 (dd, 1 H), 4,16 (s, 2 H), 4,12 (s, 2 H), 3,32 - 3,23 (obs. M, 1 H), 2,98 (ddd, 1 H), 2,56 - 2,45 (obs. M, 1 H), 2,24 - 2,16 (M, 1 H).

Ví dụ 478: metyl (2-{[4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]amino}-2-oxoetoxy)axetat

Hợp chất được điều chế theo Ví dụ 476 (100 mg) được xử lý như được mô tả theo Ví dụ 474 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (17 mg).

LC/ MS t_R 3,10 phút; MS (ES^+) M/z 601 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,36 (s, 1 H), 7,76 - 7,71 (M, 2 H), 7,70 - 7,54 (M, 5 H), 7,34 (br. s, 1 H), 6,13 (s, 1 H), 6,09 (s, 1 H), 5,78 (dd, 1 H), 4,34 (s, 2 H), 4,22 (s, 2 H), 3,79 (s, 3 H), 3,51 - 3,38 (M, 1 H), 3,10 (ddd, 1 H), 2,63 (qd, 1 H), 2,57 - 2,31 (M, 1 H).

Ví dụ 479: metyl [4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-4-flo-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat

Hợp chất được điều chế theo Ví dụ 266 (200 mg) được xử lý như được mô tả theo Ví dụ 364 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (23 mg).

LC/ MS t_R 4,02 phút; MS (ES^+) M/z 547 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,75 (s, 1 H), 9,75 (s, 1 H), 9,71 (s, 1 H), 7,88 – 7,76 (M, 3 H), 7,56 – 7,44 (M, 4 H), 5,98 (s, 1 H), 5,94 (s, 1 H), 5,54 (d, 1 H), 3,68 (s, 3 H), 3,32 – 3,23 (M, 1 H), 3,05 – 2,93 (M, 1 H), 2,59 – 2,52 (M, 1 H), 2,23 – 2,12 (M, 1 H).

Ví dụ 480: metyl [4-(4-bromo-2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-

oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat

Bổ sung N-bromosucxinimit (67,3 mg) vào dung dịch diclometan (3 mL) được làm nguội xuống (0 °C) chứa hợp chất được điều chế theo Ví dụ 266 (200 mg) và hỗn hợp được khuấy ở 0 °C trong khoảng 75 phút. Sau đó hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng diclometan và được rửa bằng nước. Chiết lớp nước nhiều hơn 2 lần bằng diclometan và các lớp hữu cơ được kết hợp được rửa bằng nước muối bão hòa, làm khô và cô. Tinh chế cặn bằng sắc ký cột (0% đến 10% metanol trong diclometan) tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (54,2 mg).

LC/ MS t_R 4,08 phút; MS (ES^+) M/z 607 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,35 (s, 1 H), 7,74 – 7,69 (M, 2 H), 7,69 – 7,65 (M, 1 H), 7,63 – 7,58 (M, 2 H), 7,54 – 7,47 (M, 2 H), 6,12 (s, 1 H), 6,07 (s, 1 H), 5,72 (dd, 1 H), 3,75 (s, 3 H), 3,49 – 3,36 (M, 1 H), 3,16 – 3,00 (M, 1 H), 2,70 – 2,54 (M, 1 H), 2,47 – 2,29 (M, 1 H).

Ví dụ 481: 2- metoxyetyl N-[4-(2-bromopropanoyl)phenyl]carbamat

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 77 → Ví dụ 78 được tiến hành từ 1(4-aminophenyl)propan-1-on tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (lưu ý: theo bước tương ứng với Ví dụ 77 theo quy trình, sử dụng 2- metoxy etyl clorofomat).

LC/ MS t_R 1,91 phút; MS (ES^+) M/z 330 và 332 (M+H) [a].

Ví dụ 482: 2- metoxyetyl [4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-4-metyl-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 51 → Ví dụ 52 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 481 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau.

LC/ MS t_R 3,01 phút; MS (ES^+) M/z 587 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,38 (s, 1 H), 7,77 - 7,73 (M, 2 H), 7,72 - 7,67 (M, 1 H), 7,49 (br. s, 2 H), 7,47 - 7,39 (M, 2 H), 6,12 (2 x s, 2 H), 5,74 (dd, 1 H),

4,34 - 4,24 (M, 2 H), 3,69 - 3,63 (M, 2 H), 3,46 (td, 1 H), 3,42 - 3,40 (M, 3 H), 3,11 (ddd, 1 H), 2,69 - 2,59 (M, 1 H), 2,45 (br. s, 1 H), 2,33 (br. s, 3 H).

Ví dụ 483: 2- metoxyetyl [4-(4-clo-2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 128 → Ví dụ 44 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 456 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau. (Lưu ý: theo bước tương ứng với Ví dụ 128 theo quy trình, sử dụng 2-metoxyetyl clorofomat).

LC/ MS t_R 4,07 phút; MS (ES^+) M/z 607 (M+H) [b]

^{1}H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,35 (s, 1 H), 7,77 - 7,63 (M, 3 H), 7,60 (d, 2 H), 7,50 (d, 2 H), 6,11 (s, 1 H), 6,07 (s, 1 H), 5,71 (dd, 1 H), 4,33 - 4,21 (M, 2 H), 3,70 - 3,60 (M, 2 H), 3,53 - 3,35 (obs. M, 1 H), 3,39 (s, 3 H), 3,17 - 2,99 (M, 1 H), 2,72 - 2,53 (M, 1 H), 2,46 - 2,29 (M, 1 H).

Ví dụ 484: axit formic - 2-floetyl [4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat ở tỷ lệ (1:1)

Bổ sung N,N-diisopropyletylamin (106 µL) vào dung dịch 1,4-dioxan (1 mL) chứa hợp chất được điều chế theo Ví dụ 456 (100 mg), tiếp theo là dung dịch chứa 2-floetyl clorofomat (50 µL) trong 1,4-dioxan (1 mL) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng khoảng 16 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng, cặn được hòa tan lại trong metanol (2 mL) và dung dịch amoniac đậm đặc (59 µL) được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy trong khoảng 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng, sau đó cô. Tạo huyền phù cặn trong nước (25 mL) và chiết vào trong etyl axetat. Rửa các lớp hữu cơ được kết hợp bằng nước muối bão hòa, làm khô và cô. Tinh chế cặn bằng sắc ký cột (0 đến 10% metanol trong diclometan) tiếp theo sắc ký lỏng hiệu năng cao (5 đến 100% pha động B (axit formic 0,1% trong axetonitril) trong pha động A (axit formic 0,1% trong nước)) tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này ở dạng muối axit formic có tính chất vật lý sau (61,1 mg).

LC/ MS t_R 3,13 phút; MS (ES^+) M/z 561 (M+H) [b]

^{1}H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,36 (s, 1 H), 8,17 (s, 0,5 format salt), 7,74 - 7,72 (M, 2 H), 7,69 - 7,67 (M, 1 H), 7,57 (d, 2 H), 7,45 (d, 2 H), 7,25 (s, 1 H), 6,13 (s, 1 H), 6,09 (s, 1 H), 5,78 (dd, 1 H), 4,71 - 4,66 (M, 1 H), 4,61 - 4,56 (M, 1 H), 4,42 - 4,38 (M, 1 H), 4,36 - 4,32 (M, 1 H), 3,48 - 3,41 (M, 1 H), 3,11 (ddd, 1 H), 2,68 - 2,60 (M, 1 H), 2,49 - 2,43 (M, 1 H).

Ví dụ 485: 2-etoxyetyl clorofomat

Bổ sung N,N-diisopropyletylamin (0,11 mL) vào dung dịch tetrahydrofuran (50 mL) được làm nguội xuống (0 °C) chứa triphosgen (4,11g) và hỗn hợp được khuấy trong khoảng 5 phút. Dung dịch chứa 2-etoxyetanol (2,68 mL) trong tetrahydrofuran (15 mL) được bổ sung chậm và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng khoảng 18 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng và cặn được hòa tan trong etyl axetat (100 mL) và được rửa liên tục bằng axit clohydric 0,2 M và nước muối bão hòa, làm khô và cô để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (2,77g).

^{1}H NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ 4,49 - 4,41 (M, 2 H), 3,74 - 3,67 (M, 2 H), 3,56 (q, 2 H), 1,23 (t, 3 H).

Ví dụ 486: 2-etoxyetyl [4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat

Xử lý hợp chất được điều chế theo Ví dụ 456 (100 mg) với 2-etoxyetyl clorofomat (100 mg) như được mô tả theo Ví dụ 484 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (48,8 mg).

LC/ MS t_R 3,26 phút; MS (ES^+) M/z 587 (M+H) [b]

^{1}H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,34 (s, 1 H), 7,75 - 7,69 (M, 2 H), 7,68 - 7,63 (M, 1 H), 7,55 (app. br. s, 2 H), 7,42 (d, 2 H), 7,22 (br. s, 1 H), 6,11 (s, 1 H), 6,06 (s, 1 H), 5,77 (dd, 1 H), 4,30 - 4,18 (M, 2 H), 3,72 - 3,64 (M, 2 H), 3,56 (q, 2 H), 3,43 (td, 1 H), 3,08 (ddd, 1 H), 2,61 (qd, 1 H), 2,45 (app. br. s, 1 H), 1,20 (t, 3 H).

Ví dụ 487: 3- metoxypropyl clorofomat

Xử lý 2- metoxypropan-1-ol (2,49g) như được mô tả theo Ví dụ 485 tạo ra

hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (3,97g).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 4,43 (t, 2 H), 3,48 (t, 2 H), 3,35 (s, 3 H), 2,00 (nhóm 5, 2 H).

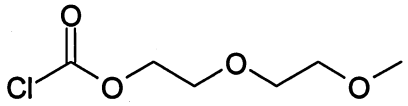
Ví dụ 488: 3- metoxypropyl [4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat

Xử lý hợp chất được điều chế theo Ví dụ 456 (100 mg) với 3-metoxypropyl clorofomat (81 mg) như được mô tả theo Ví dụ 484 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (95 mg).

LC/ MS t_R 3,19 phút; MS (ES^+) M/z 587 (M+H) [b]

^{1}H NMR (250 MHz, metanol-d_4) δ 9,35 (s, 1 H), 7,75 - 7,70 (M, 2 H), 7,69 - 7,65 (M, 1 H), 7,56 (app. br. s, 2 H), 7,44 (app. br. s, 2 H), 7,25 (br. s, 1 H), 6,12 (s, 1 H), 6,08 (s, 1 H), 5,77 (dd, 1 H), 4,20 (t, 2 H), 3,52 (t, 2 H), 3,49 - 3,38 (M, 1 H), 3,34 (s, 3 H), 3,10 (ddd, 1 H), 2,63 (qd, 1 H), 2,47 (app. br. s, 1 H), 1,94 (nhóm 5, 2 H).

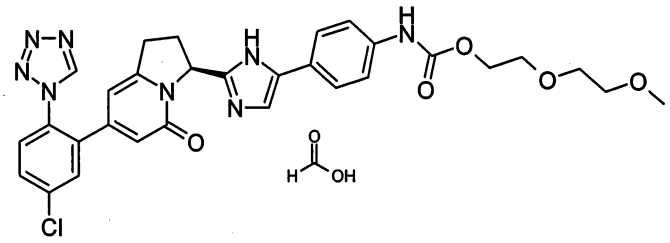
Ví dụ 489: 2-(2- metoxyetoxy)-etyl clorofomat



Xử lý 2-(2- metoxyetoxy)-etan-1-ol (1g) như được mô tả theo Ví dụ 485 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (1,20g).

^{1}H NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ 4,52 - 4,41 (M, 2 H), 3,83 - 3,73 (M, 2 H), 3,70 - 3,62 (M, 2 H), 3,61 - 3,52 (M, 2 H), 3,39 (s, 3 H).

Ví dụ 490: axit formic - 2-(2- metoxyetoxy)etyl [4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat ở tỷ lệ (1:1)

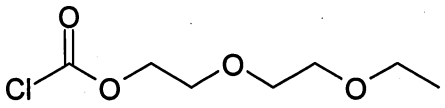


Xử lý hợp chất được điều chế theo Ví dụ 456 (100 mg) với 2-(2-metoxyetoxy)-etyl clorofomat (96,9 mg) như được mô tả theo Ví dụ 484 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (95 mg).

LC/ MS t_R 3,09 phút; MS (ES^+) M/z 617 (M+H) [b]

^{1}H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,36 (s, 1 H), 7,76 - 7,71 (M, 2 H), 7,70 - 7,66 (M, 1 H), 7,57 (d, 2 H), 7,44 (d, 2 H), 7,23 (s, 1 H), 6,13 (s, 1 H), 6,09 (s, 1 H), 5,78 (dd, 1 H), 4,30 - 4,24 (M, 2 H), 3,76 - 3,71 (M, 2 H), 3,68 - 3,64 (M, 2 H), 3,58 - 3,53 (M, 2 H), 3,49 - 3,39 (M, 1 H), 3,36 (s, 3 H), 3,10 (ddd, 1 H), 2,64 (qd, 1 H), 2,50 - 2,42 (M, 1 H).

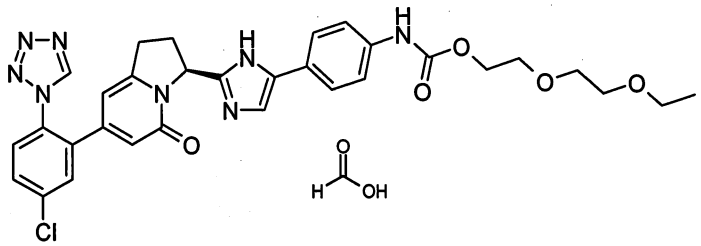
Ví dụ 491: 2-(2-etoxyetoxy)-etyl clorofomat



Xử lý 2-(2-Etoxyetoxy)-etan-1-ol (1g) như được mô tả theo Ví dụ 485 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (1,26g).

^{1}H NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ 4,48 - 4,39 (M, 2 H), 3,79 - 3,71 (M, 2 H), 3,67 - 3,60 (M, 2 H), 3,60 - 3,54 (M, 2 H), 3,51 (q, 2 H), 1,19 (t, 3 H).

Ví dụ 492: axit formic - 2-(2-etoxyetoxy)etyl [4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat ở tỷ lệ (1:1)



Xử lý hợp chất được điều chế theo Ví dụ 456 (100 mg) với clorofomat được điều chế trong 2-(2etoxyetoxy)clorofomat (104 mg) như được mô tả theo Ví dụ 484 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (95 mg).
LC/ MS t_R 3,22 phút; MS (ES^+) M/z 631 (M+H) [b]
^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,36 (s, 1 H), 7,76 - 7,71 (M, 2 H), 7,70 - 7,65 (M, 1 H), 7,57 (d, 2 H), 7,45 (d, 2 H), 7,23 (s, 1 H), 6,13 (s, 1 H), 6,09 (s, 1 H), 5,78 (dd, 1 H), 4,30 - 4,26 (M, 2 H), 3,77 - 3,72 (M, 2 H), 3,68 - 3,64 (M, 2 H), 3,61 - 3,58 (M, 2 H), 3,53 (q, 2 H), 3,49 - 3,39 (M, 1 H), 3,10 (ddd, 1 H), 2,64 (qd, 1 H), 2,50 - 2,41 (M, 1 H), 1,18 (t, 3 H).

Từ Ví dụ 493(1) đến Ví dụ 493(5)

Điều chế hợp chất nêu ở tiêu đề này có dữ liệu vật lý dưới đây từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 456 bằng cách sử dụng rượu tương ứng theo quy trình của Ví dụ 485 → Ví dụ 484.

Ví dụ 493(1): (2S)-2- metoxypropyl [4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat
LC/ MS t_R 3,16 phút; MS (ES^+) M/z 587 (M+H) [b]
^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,34 (s, 1 H), 7,74 - 7,69 (M, 2 H), 7,68 - 7,64 (M, 1 H), 7,63 - 7,35 (M, 4 H), 7,34 - 7,00 (M, 1 H), 6,11 (s, 1 H), 6,07 (s, 1 H), 5,77 (dd, 1 H), 4,15 (dd, 1 H), 4,07 (dd, 1 H), 3,68 - 3,59 (M, 1 H), 3,40 (s, 3 H), 3,50 - 3,36 (M, 1 H), 3,09 (ddd, 1 H), 2,62 (qd, 1 H), 2,46 (app. br. s, 1 H), 1,20 (d, 3 H).

Ví dụ 493(2): 1- metoxy-2-propanyl [4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat
LC/ MS t_R 3,20 phút; MS (ES^+) M/z 587 (M+H) [b]
^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,36 (s, 1 H), 7,75 - 7,71 (M, 2 H), 7,70 - 7,65 (M, 1 H), 7,56 (d, 2 H), 7,44 (d, 2 H), 7,22 (br. s, 1 H), 6,13 (s, 1 H), 6,09 (s, 1

H), 5,78 (dd, 1 H), 5,05 - 4,98 (M, 1 H), 3,51 (dd, 1 H), 3,49 - 3,39 (M, 2 H), 3,38 (s, 3 H), 3,10 (ddd, 1 H), 2,63 (qd, 1 H), 2,47 (app. br. s, 1 H), 1,27 (d, 3 H).

Ví dụ 493(3): tetrahydro-3-furanyl [4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat

LC/ MS t_R 3,05 phút; MS (ES^+) M/z 585 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,36 (s, 1 H), 7,76 - 7,71 (M, 2 H), 7,70 - 7,65 (M, 1 H), 7,56 (app. br. s, 2 H), 7,44 (app. br. s, 2 H), 7,23 (br. s, 1 H), 6,13 (s, 1 H), 6,09 (s, 1 H), 5,78 (dd, 1 H), 5,31 (dd, 1 H), 3,97 - 3,83 (M, 4 H), 3,44 (td, 1 H), 3,10 (ddd, 1 H), 2,63 (qd, 1 H), 2,46 (app. br. s, 1 H), 2,23 (dtd, 1 H), 2,14 - 2,04 (M, 1 H).

Ví dụ 493(4): axit formic - tetrahydro-3-furanyl metyl [4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat ở tỷ lệ (1:1)

LC/ MS t_R 3,14 phút; MS (ES^+) M/z 599 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,36 (s, 1 H), 7,76 - 7,72 (M, 2 H), 7,70 - 7,65 (M, 1 H), 7,57 (d, 2 H), 7,45 (d, 2 H), 7,25 (s, 1 H), 6,13 (s, 1 H), 6,09 (s, 1 H), 5,78 (dd, 1 H), 4,16 (dd, 1 H), 4,05 (dd, 1 H), 3,92 - 3,83 (M, 2 H), 3,76 (q, 1 H), 3,64 (dd, 1 H), 3,49 - 3,39 (M, 1 H), 3,11 (ddd, 1 H), 2,70 - 2,59 (M, 2 H), 2,50 - 2,41 (M, 1 H), 2,14 - 2,05 (M, 1 H), 1,72 (dt, 1 H).

Ví dụ 493(5): tetrahydro-2-furanyl metyl [4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat

LC/ MS t_R 3,16 phút; MS (ES^+) M/z 599 (M+H) [b]

^1H NMR (250 MHz, metanol-d_4) δ 9,36 (s, 1 H), 7,76 - 7,70 (M, 2 H), 7,70 - 7,64 (M, 1 H), 7,56 (app. br. s, 2 H), 7,46 (app. br. s, 2 H), 7,27 (br. s, 1 H), 6,12 (s, 1 H), 6,08 (s, 1 H), 5,78 (dd, 1 H), 4,23 - 4,02 (M, 3 H), 3,95 - 3,73 (M, 2 H), 3,44 (td, 1 H), 3,10 (ddd, 1 H), 2,73 - 2,55 (M, 1 H), 2,46 (app. br. s, 1 H), 2,13 - 1,84

(M, 3 H), 1,80 - 1,63 (M, 1 H).

Ví dụ 494: 3-oxetanyl [4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat

Bổ sung oxetan-3-ol (0,44 mL) vào huyền phù axetonitril (26 mL) của N,N'-disucxinimidyl cacbonat (2,05g) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng khoảng 5 phút. bổ sung N,N-diisopropyletylamin (3,3 mL) vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng khoảng 20 giờ tạo ra dung dịch chứa sản phẩm cacbonat 0,25 M được trộn.

Bổ sung liên tục hợp chất được điều chế theo Ví dụ 456 (100 mg) và N,N-diisopropyletylamin (105 µL) vào dung dịch trong axetonitril 2,5 M (4 mL) chứa cacbonat hỗn hợp được điều chế nêu trên, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng khoảng 18 giờ. Sau khi cô, hòa tan cặn trong metanol (2 mL), sau đó amonia trong nước đặc (60 µL) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng khoảng 2 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng, cặn được tạo huyền phù trong bão hòa natri cacbonat dung dịch (30 mL) và được chiết vào trong etyl axetat. Rửa các lớp hữu cơ được kết hợp bằng nước muối bão hòa, làm khô và cô. Tinh chế cặn sắc ký lỏng hiệu năng cao (5 đến 100% axetonitril trong nước) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (72 mg).

LC/ MS t_R 2,98 phút; MS (ES^+) M/z 571 (M+H) [b]

^{1}H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,34 (s, 1 H), 7,74 - 7,69 (M, 2 H), 7,68 - 7,64 (M, 1 H), 7,56 (app. br. s, 2 H), 7,43 (d, 2 H), 7,23 (br. s, 1 H), 6,12 (s, 1 H), 6,07 (s, 1 H), 5,77 (dd, 1 H), 5,51 - 5,42 (M, 1 H), 4,92 (t, 2 H), 4,68 (dd, 2 H), 3,49 - 3,36 (M, 1 H), 3,09 (ddd, 1 H), 2,62 (qd, 1 H), 2,45 (app. br. s, 1 H).

Từ Ví dụ 495(1) đến Ví dụ 495(3)

Tổng hợp hợp chất nêu ở tiêu đề này có dữ liệu vật lý dưới đây từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 456 và rượu tương ứng bằng cách sử dụng phương pháp như được mô tả theo Ví dụ 494.

Ví dụ 495(1): 2-(di metylamino)etyl [4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-

yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat
LC/ MS t_R 2,50 phút; MS (ES^+) M/z 586 (M+H), 293 (M+2H)/2 [b]
^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,35 (s, 1 H), 7,76 - 7,69 (M, 2 H), 7,69 - 7,64 (M, 1 H), 7,56 (app. br. s, 2 H), 7,45 (app. br. s, 2 H), 7,23 (br. s, 1 H), 6,12 (s, 1 H), 6,07 (s, 1 H), 5,77 (dd, 1 H), 4,26 (t, 2 H), 3,50 - 3,37 (M, 1 H), 3,09 (ddd, 1 H), 2,67 (t, 2 H), 2,65 - 2,56 (M, 1 H), 2,55 - 2,38 (M, 1 H), 2,33 (s, 6 H).

Ví dụ 495(2): 2-(oxan-2-yloxy)etyl N-(4-{2-[(3S)-7-[5-clo-2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydroindolizin-3-yl]-1H-imidazol-5-yl}phenyl)carbamat
LC/ MS t_R 1,70 phút; MS (ES^+) M/z 643 (M+H), 559 (M-C_5H_7O+2H)/2 [a].

Ví dụ 495(3): 3-hydroxy-3- metylbutyl [4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat
LC/ MS t_R 3,08 phút; MS (ES^+) M/z 601 (M+H) [b]
^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,35 (s, 1 H), 7,75 - 7,70 (M, 2 H), 7,69 - 7,65 (M, 1 H), 7,65 - 7,36 (M, 4 H), 7,35 - 7,00 (M, 1 H), 6,12 (s, 1 H), 6,08 (s, 1 H), 5,77 (d, 1 H), 4,28 (t, 2 H), 3,51 - 3,35 (M, 1 H), 3,10 (ddd, 1 H), 2,66 - 2,57 (M, 1 H), 2,57 - 2,28 (M, 1 H), 1,88 (t, 2 H), 1,26 (s, 6 H).

Ví dụ 496: 2-hydroxyetyl [4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat

Bổ sung axit clohydric 1M (2,1 mL) vào 1,4-dioxan (4 mL) dung dịch chứa hợp chất được điều chế theo Ví dụ 495(2) (137 mg) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng khoảng 4 giờ. bổ sung dung dịch nước bão hòa chứa natri hydro cacbonat (25 mL) vào hỗn hợp phản ứng, tiếp theo bằng cách chiết vào trong etyl axetat. Rửa các lớp hữu cơ được kết hợp bằng nước muối bão hòa, làm khô và cô. Tinh chế cặn sắc ký lỏng hiệu năng cao (5 đến 100% axetonitril trong nước) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (24 mg).

LC/ MS t_R 2,84 phút; MS (ES^+) M/z 559 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,04 (br. s, 1 H), 9,68 (s, 1 H), 9,63 (br. s, 1 H), 7,83 - 7,75 (M, 3 H), 7,59 (d, 2 H), 7,42 (d, 2 H), 7,39 (s, 1 H), 5,97 (s, 1 H), 5,95 (s, 1 H), 5,61 (d, 1 H), 4,81 (t, 1 H), 4,09 (t, 2 H), 3,61 (q, 2 H), 3,44 - 3,37 (M, 1 H), 2,99 (dd, 1 H), 2,56 - 2,43 (obs. M, 1 H), 2,38 - 2,29 (M, 1 H).

Ví dụ 497: 2-hydroxy-2- metylpropyl N-(4-axetylphenyl)carbamat

Bổ sung 2- metylpropan-1,2-diol (Công bố đơn Mỹ số US 2010/249087] (0,58g) vào diclometan (62 mL) dung dịch chứa 4-axetylphenyl isoxyanat (1g) và 4-dimetylaminopyridin (76 mg) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng khoảng 3 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng và tinh chế cặn bằng sắc ký cột (0 đến 100% EtOAc trong heptan) tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (0,92g).

LC/ MS t_R 1,49 phút; MS (ES^+) M/z 252 (M+H) [a].

Ví dụ 498: 2-hydroxy-2- metylpropyl [4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 204 → Ví dụ 51 → Ví dụ 52 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 497 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau.

LC/ MS t_R 3,01 phút; MS (ES^+) M/z 587 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,35 (s, 1 H), 7,76 - 7,69 (M, 2 H), 7,69 - 7,65 (M, 1 H), 7,64 - 7,36 (M, 4 H), 7,36 - 7,01 (M, 1 H), 6,12 (s, 1 H), 6,08 (s, 1 H), 5,78 (dd, 1 H), 3,99 (s, 2 H), 3,51 - 3,35 (M, 1 H), 3,09 (ddd, 1 H), 2,68 - 2,56 (M, 1 H), 2,56 - 2,28 (M, 1 H), 1,26 (s, 6 H).

Ví dụ 499: 2-hydroxy-2- metylpropyl [4-(4-clo-2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat

Xử lý hợp chất được điều chế theo Ví dụ 498 (104 mg) như được mô tả

theo Ví dụ 338 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (59,7 mg). LC/ MS t_R 3,94 phút; MS (ES^+) M/z 621 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,36 (s, 1 H), 7,75 - 7,70 (M, 2 H), 7,69 - 7,65 (M, 1 H), 7,61 (d, 2 H), 7,53 (d, 2 H), 6,12 (s, 1 H), 6,08 (s, 1 H), 5,71 (dd, 1 H), 4,00 (s, 2 H), 3,44 (td, 1 H), 3,09 (ddd, 1 H), 2,63 (qd, 1 H), 2,43 - 2,32 (M, 1 H), 1,27 (s, 6 H).

Ví dụ 500: 3-[4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]-1,1-dimetylure

Xử lý hợp chất được điều chế theo Ví dụ 456 (400 mg) như được mô tả theo Ví dụ 132 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (128 mg). LC/ MS t_R 2,90 phút; MS (ES^+) M/z 542 (M+H) [b]

^1H NMR (250 MHz, metanol-d_4) δ 9,36 (s, 1 H), 7,77 - 7,65 (M, 3 H), 7,56 (d, 2 H), 7,39 (d, 2 H), 7,22 (s, 1 H), 6,12 (s, 1 H), 6,09 (d, 1 H), 5,78 (dd, 1 H), 3,53 - 3,36 (M, 1 H), 3,18 - 3,07 (M, 1 H), 3,02 (s, 6 H), 2,70 - 2,54 (M, 1 H), 2,53 - 2,36 (M, 1 H).

Ví dụ 501: 3-[4-(4-clo-2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]-1,1-dimetylure

Xử lý hợp chất được điều chế theo Ví dụ 500 (48 mg) như được mô tả theo Ví dụ 338 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (28,6 mg). LC/ MS t_R 3,85 phút; MS (ES^+) M/z 576 và 578 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,36 (s, 1 H), 7,73 (app. s, 1 H), 7,72 (dd, 1 H), 7,68 (d, 1 H), 7,59 (d, 2 H), 7,48 (d, 2 H), 6,12 (s, 1 H), 6,08 (s, 1 H), 5,70 (dd, 1 H), 3,43 (td, 1 H), 3,09 (ddd, 1 H), 3,03 (s, 6 H), 2,68 – 2,58 (M, 1 H), 2,43 – 2,33 (M, 1 H).

Ví dụ 502: axit formic - 3-[4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]-1- metoxy-1-metylure ở tỷ lệ (1:1)

Xử lý hợp chất được điều chế theo Ví dụ 456 (100 mg) như được mô tả

theo Ví dụ 484 bằng cách sử dụng N- metoxy-N- metylcarba Moyl clorua (Chem. Pharm. Bull., 55(2), 328 (2007)) thay thế 2-floetyl clorofomat tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (13,9 mg).

LC/ MS t_R 3,11 phút; MS (ES^+) M/z 558 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,36 (s, 1 H), 7,75 - 7,71 (M, 2 H), 7,70 - 7,65 (M, 1 H), 7,59 (d, 2 H), 7,51 (d, 2 H), 7,25 (s, 1 H), 6,13 (s, 1 H), 6,09 (s, 1 H), 5,78 (dd, 1 H), 3,76 (s, 3 H), 3,44 (td, 1 H), 3,15 (s, 3 H), 3,10 (ddd, 1 H), 2,69 - 2,58 (M, 1 H), 2,51 - 2,41 (M, 1 H).

Ví dụ 503: 3-[4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]-1-(2- metoxyetyl)-1-metylure

Xử lý hợp chất được điều chế theo Ví dụ 456 (50 mg) như được mô tả theo Ví dụ 484 bằng cách sử dụng N-(2- metoxyetyl)-N- metylcarba Moyl clorua (Chem. Pharm. Bull., 55(2), 328 (2007)) thay thế 2-floetyl clorofomat tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (10,4 mg).

LC/ MS t_R 3,05 phút; MS (ES^+) M/z 586 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,36 (s, 1 H), 7,76 - 7,71 (M, 2 H), 7,70 - 7,65 (M, 1 H), 7,56 (d, 2 H), 7,35 (d, 2 H), 7,22 (s, 1 H), 6,13 (s, 1 H), 6,09 (s, 1 H), 5,78 (dd, 1 H), 3,63 - 3,59 (M, 2 H), 3,58 - 3,54 (M, 2 H), 3,49 - 3,39 (M, 1 H), 3,43 (s, 3 H), 3,10 (ddd, 1 H), 3,05 (s, 3 H), 2,69 - 2,58 (M, 1 H), 2,50 - 2,42 (M, 1 H).

Ví dụ 504: 3-[4-(4-clo-2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]-1-(2- metoxyetyl)-1-metylure

Xử lý hợp chất được điều chế theo Ví dụ 503 (43,5 mg) như được mô tả theo Ví dụ 338 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (17,4 mg).

LC/ MS t_R 4,01 phút; MS (ES^+) M/z 620 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,37 (s, 1 H), 7,77 - 7,71 (M, 2 H), 7,68 (dd, 1 H), 7,61 (d, 2 H), 7,43 (d, 2 H), 6,13 (s, 1 H), 6,09 (s, 1 H), 5,71 (dd, 1 H), 3,64 -

3,60 (M, 2 H), 3,59 - 3,55 (M, 2 H), 3,50 - 3,38 (M, 1 H), 3,43 (s, 3 H), 3,14 - 3,07 (M, 1 H), 3,06 (s, 3 H), 2,69 - 2,59 (M, 1 H), 2,43 - 2,34 (M, 1 H).

Ví dụ 505: 1-(1,2,3,4-tetrahydroquinolin-1-yl)etan-1-on

Bổ sung N,N-diisopropyletylamin (3,12 mL) vào dung dịch diclometan (25 mL) of 1,2,3,4-tetrahydroquinolin (1,89 mL). Hỗn hợp phản ứng được để nguội xuống (0 °C), axetyl clorua (1,18 mL) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng khoảng 2 giờ. Diclometan vào hỗn hợp phản ứng, và rửa lớp hữu cơ bằng nước. Chiết lớp nước bằng diclometan và các lớp hữu cơ được kết hợp được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô và được cô để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (2,97g).

LC/ MS t_R 1,66 phút; MS (ES^+) M/z 176 (M+H) [a].

Ví dụ 506: 1-(1-axetyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)-2-bromoetan-1-on

Bổ sung bromoaxetyl bromua (2,96 mL) vào được làm nguội xuống (0 °C) 1,2-dicloetan (15 mL) dung dịch chứa nhôm triclorua (5,65g) và hỗn hợp được khuấy ở 0 °C trong khoảng 30 phút. Hợp chất được điều chế theo Ví dụ 505 (2,97g) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng khoảng 2 giờ. Sau khi cô, tạo huyền phù cặn trong nước, tiếp theo bằng cách chiết vào trong etyl axetat. Rửa các lớp hữu cơ được kết hợp bằng nước muối bão hòa, được làm khô và cô để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (6,17g).

LC/ MS t_R 1,75 phút; MS (ES^+) M/z 296 (M+H) [a].

Ví dụ 507: 2-clo-1-(1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)etan-1-on hydroclorua

Tạo huyền phù hợp chất được điều chế theo Ví dụ 506 (6,17g) trong axit clohydric được cô (100 mL) và hỗn hợp được khuấy ở 80 °C trong khoảng 2 giờ. Sau khi cô, Tán nhỏ cặn với hỗn hợp chứa etyl axetat và diclometan có tỷ lệ 1:1, thu gom kết tủa thu được bằng cách lọc tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (1,08g).

LC/ MS t_R 1,78 phút; MS (ES^+) M/z 210 (M+H) [a].

Ví dụ 508: (3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-3-[5-(1,2,3,4-tetrahydro-6-quinolinyl)-1H-imidazol-2-yl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 51 → Ví dụ 52 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 507 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau.

LC/ MS t_R 3,05 phút; MS (ES^+) M/z 511 $(M+H)^b$

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,76 (s, 1 H), 9,69 (s, 1 H), 7,95 – 7,58 (M, 3 H), 7,23 – 7,06 (M, 3 H), 6,38 (d, 1 H), 6,00 – 5,90 (M, 2 H), 5,64 – 5,51 (M, 2 H), 3,52 – 3,48 (M, 1 H), 3,22 – 3,11 (M, 2 H), 3,04 – 2,91 (M, 1 H), 2,71 – 2,66 (M, 2 H), 2,51 – 2,48 (M, 1 H), 2,38 – 2,31 (M, 1 H), 1,87 – 1,74 (M, 2 H).

Ví dụ 509: 6-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-4- metyl-1H-imidazol-5-yl)-3- metyl-3,4-dihydro-2(1H)-quinazolinon

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 506 → Ví dụ 51 → Ví dụ 52 được tiến hành từ 3- metyl-3,4-dihydroquinazolin-2(1H)-on tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau. (Lưu ý: theo bước tương ứng với Ví dụ 506 theo quy trình, sử dụng 2-bromopropanoyl bromua).

LC/ MS t_R 2,93 phút; MS (ES^+) M/z 554 $(M+H)^b$

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,86 (s, 1 H), 9,69 (s, 1 H), 9,15 (s, 1 H), 7,92 – 7,67 (M, 3 H), 7,36 – 7,12 (M, 2 H), 6,76 (d, 1 H), 5,96 (s, 1 H), 5,94 (s, 1 H), 5,63 – 5,46 (M, 1 H), 4,44 (s, 2 H), 3,43 – 3,36 (M, 1 H), 3,02 – 2,92 (M, 1 H), 2,87 (s, 3 H), 2,48 – 2,42 (M, 1 H), 2,30 (s, 3 H), 2,24 – 2,16 (M, 1 H).

Ví dụ 510: axit 2-amino-5-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)benzoic

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 448 → Ví dụ 449 → Ví dụ 51 → Ví dụ 52 được tiến hành từ 6-bromo-2H-3,1-benzoxazin-2,4(1H)-dion tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau. (Lưu ý: theo bước tương ứng với Ví dụ 52 theo quy trình, khử bảo vệ của axit amin cũng được thực hiện).

LC/ MS t_R 2,80 phút; MS (ES^+) M/z 514 (M+H) [a]

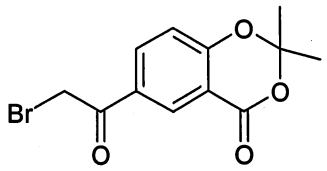
^{1}H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,38 (s, 1 H), 7,85 (s, 1 H), 7,78 - 7,66 (M, 3 H), 7,50 (d, 1 H), 7,18 (s, 1 H), 6,79 (d, 1 H), 6,12 (d, 2 H), 5,79 (dd, 1 H), 3,52 - 3,41 (M, 1 H), 3,12 (ddd, 1 H), 2,69 - 2,59 (M, 1 H), 2,50 - 2,44 (M, 1 H).

Ví dụ 511: 6-axetyl-2,2-dimetyl-2,4-dihydro-1,3-benzodioxin-4-on

Bổ sung trifloaxetic anhydrit (1,17 mL) vào dung dịch chứa axit 5-axetyl-2-hydroxybenzoic (500 mg) trong axit trifloaxetic (4 mL) và axeton (1,2 mL) và hỗn hợp được gia nhiệt ở 90 °C trong khoảng 16 h. Cô hỗn hợp phản ứng, cặn được hòa tan trong etyl axetat và được rửa liên tục bằng dung dịch bão hòa chứa natri hydro cacbonat và nước muối bão hòa, làm khô và cô. Tinh chế cặn bằng sắc ký cột (0 - 60% etyl axetat trong heptan) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (432 mg).

^{1}H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 8,55 (d, 1 H), 8,27 (dd, 1 H), 7,17 (d, 1 H), 2,63 (s, 3 H), 1,77 (s, 6 H).

Ví dụ 512: 6-(2-bromoaxetyl)-2,2-dimetyl-2,4-dihydro-1,3-benzodioxin-4-on



Bổ sung axit axetic (0,2 mL) vào dung dịch diclometan (6 mL) chứa hợp chất được điều chế theo Ví dụ 511 (362 mg) tiếp theo bằng brom (93 µl) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng khoảng 2 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng tạo ra hợp chất thô theo sáng chế có tính chất vật lý sau (534 mg).

^{1}H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 8,52 - 8,45 (M, 1 H), 8,21 (dd, 1 H), 7,11 (d, 1 H), 4,58 (s, 2 H), 1,73 - 1,64 (s, 6 H).

Ví dụ 513: (3S)-7-[5-clo-2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-yl)phenyl]-3-[5-(2,2-dimetyl-4-oxo-2,4-dihydro-1,3-benzodioxin-6-yl)-1H-imidazol-2-yl]-1,2,3,5-tetrahydroindolizin-5-on

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 51 → Ví dụ 52 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 512 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau.

LC/ MS t_R 1,73 phút; MS (ES^+) M/z 556 (M+H) [a].

Ví dụ 514: axit 5-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-hydroxybenzoic

Bổ sung dung dịch chứa hydro clorua trong 1,4-dioxan 4M (2 mL) vào dung dịch 1,4-dioxan (2 mL) chứa hợp chất được điều chế theo Ví dụ 513 (100 mg) tiếp theo bằng nước (1 mL) và hỗn hợp được gia nhiệt ở 60 °C trong khoảng 3 giờ. Tiếp tục làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng etyl axetat (30 mL) và được rửa bằng dung dịch nước bão hòa chứa natri hydro cacbonat. Xử lý các lớp trong nước được kết hợp bằng axit clohydric đậm đặc cho đến khi đạt được pH từ 2 đến 3, chiết một lần với etyl axetat, sau đó rửa bằng nhiều hơn 2 lần bằng hỗn hợp chứa propan-2-ol và clorofom ở tỷ lệ 1: 3. Làm khô và cô pha hữu cơ được kết hợp và cặn được tán nhỏ với diclometan. Thu gom kết tủa thu được bằng cách lọc tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (29,6 mg).

LC/ MS t_R 3,06 phút; MS (ES^+) M/z 516 (M+H) [b]

^{1}H NMR (500 MHz , metanol-d_4) δ 9,43 (s, 1 H), 8,29 (d, 1 H), 7,89 - 7,82 (M, 2 H), 7,81 - 7,68 (M, 3 H), 7,12 (d, 1 H), 6,21 (s, 1 H), 6,19 (s, 1 H), 5,91 (dd, 1 H), 3,43 - 3,36 (M, 1 H), 3,31 - 3,22 (M, 1 H), 2,94 - 2,81 (M, 1 H), 2,51 - 2,39 (M, 1 H).

Ví dụ 515: axit 5-(4-clo-2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-hydroxybenzoic

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 338 → Ví dụ 514 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 513 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau.

LC/ MS t_R 3,92 phút; MS (ES^+) M/z 550 (M+H) [b]

^{1}H NMR (500 MHz , metanol-d_4) δ 9,38 (s, 1 H), 8,25 - 8,17 (M, 1 H), 7,81 -

7,64 (M, 4 H), 7,01 - 6,95 (d, 1 H), 6,13 (s, 1 H), 6,10 (s, 1 H), 5,73 (dd, 1 H), 3,50 - 3,41 (M, 1 H), 3,11 (ddd, 1 H), 2,66 - 2,60 (M, 1 H), 2,43 - 2,33 (M, 1 H).

Ví dụ 516: axit 5-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2- metylbenzoic

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 139 → Ví dụ 78 → Ví dụ 51 (with ví dụ 11) → Ví dụ 52 → Ví dụ 8 → Ví dụ 55 → Ví dụ 24 được tiến hành từ metyl 5-bromo-2- metylbenzoat tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau. (Lưu ý: theo bước tương ứng với Ví dụ 51 theo quy trình, sử dụng hợp chất được điều chế theo Ví dụ 11).

LC/ MS t_R 3,15 phút; MS (ES^+) M/z 514 $(M+H)^b$

^1H NMR (500 MHz , metanol-d_4) δ 9,38 (s, 1 H), 8,20 (M, 1 H), 7,79 - 7,65 (M, 4 H), 7,35 (s, 1 H), 7,30 (d, 1 H), 6,14 (s, 1 H), 6,14 (s, 1 H), 5,81 (dd, 1 H), 3,55 - 3,41 (M, 1 H), 3,19 - 3,08 (M, 1 H), 2,74 - 2,62 (M, 1 H), 2,58 (s, 3 H), 2,53 - 2,45 (M, 1 H).

Ví dụ 517: axit 5-(4-clo-2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2- metylbenzoic

Hợp chất được điều chế theo Ví dụ 516 (90 mg) được xử lý như được mô tả theo Ví dụ 338 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (26 mg).

LC/ MS t_R 4,00 phút; MS (ES^+) M/z 548 $(M+H)^b$

^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,39 (s, 1 H), 8,26 (s, 1 H), 7,82 - 7,67 (M, 4 H), 7,39 (d, 1 H), 6,18 (s, 1 H), 6,08 (s, 1 H), 5,74 (dd, 1 H), 3,51 - 3,40 (M, 1 H), 3,17 - 3,07 (M, 1 H), 2,67 (M, 1 H), 2,62 (s, 3 H), 2,40 (d, 1 H).

Ví dụ 518: (3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-3-{5-[4-(metylsulfonyl)phenyl]-1H-imidazol-2-yl}-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon

Bổ sung dung dịch chứa axit meta-cloperbenzoic (45 mg, 77% trong nước) trong diclometan (1 mL) vào dung dịch diclometan (1 mL) chứa hợp chất được điều chế theo Ví dụ 173(17) (50 mg) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ

trong phòng khoảng 45 phút. Bổ sung nước (10 mL) vào hỗn hợp phản ứng, tiếp theo bằng cách chiết vào trong diclometan. Rửa các lớp hữu cơ được kết hợp bằng natri hydro cacbonat bão hòa, nước muối bão hòa, làm khô và cô. Tinh chế cặn bằng sắc ký cột (0 đến 100% etyl axetat trong heptan, sau đó 0% đến 10% metanol trong etyl axetat) tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (53 mg).

LC/ MS t_R 3,33 phút; MS (ES^+) M/z 534 (M+H) [b]

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,37 (br. s, 1 H), 9,69 (s, 1 H), 7,94 (d, 2 H), 7,86 (d, 2 H), 7,82 - 7,74 (M, 4 H), 5,98 (s, 1 H), 5,96 (s, 1 H), 5,64 (dd, 1 H), 3,43 - 3,27 (obs. M, 1 H), 3,19 (s, 3 H), 3,01 (dd 1 H), 2,55 - 2,45 (obs. M, 1 H), 2,38 - 2,29 (M, 1 H).

Ví dụ 519: (3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-3-(5-{4-[(S)-metylsulfinyl]phenyl}-1H-imidazol-2-yl)-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon

Bổ sung nước (18 µL) vào dung dịch diclometan (8 mL) chứa titan (IV) isopropoxit (0,3 mL) và dietyl (2S,3S)-2,3-dihydroxybutandioat (0,34 mL) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng khoảng 20 phút. Bổ sung dung dịch diclometan (2 mL) chứa hợp chất được điều chế theo Ví dụ 173(17) (0,50g) và bổ sung dung dịch chứa tert-butyl hydroperoxit trong toluen (0,39 mL) (Org. Synth. Coll., 7, 461, 1990) được làm nguội xuống -20 °C. A 2,84 M vào hỗn hợp phản ứng và giữ phản ứng ở -18 °C trong khoảng 20 giờ. Bổ sung nước (0,18 mL) vào hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến (-20 °C), và hỗn hợp được để ấm nhiệt độ trong phòng trong khoảng 1,5 giờ. Bổ sung nhôm oxit và các chất rắn được loại bỏ bằng cách lọc thông qua Celite®, rửa bã lọc bằng diclometan. Phần lọc sau đó được rửa bằng dung dịch nước bão hòa chứa natri sulphit (30 mL), sau đó nước muối bão hòa, làm khô và cô. Tinh chế cặn bằng sắc ký cột (50 đến 100% etyl axetat trong heptan, sau đó 0 đến 20% metanol trong etyl axetat) tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (321 mg).

LC/ MS t_R 1,81 phút; MS (ES^+) M/z 518 (M+H) [e]

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,32 (br. s, 1 H), 9,69 (s, 1 H), 7,88 (d, 2 H), 7,83 - 7,75 (M, 3 H), 7,74 - 7,55 (M, 3 H), 5,98 (s, 1 H), 5,96 (s, 1 H), 5,64 (dd, 1

H), 3,42 - 3,36 (obs. M, 1 H), 3,01 (ddd 1 H), 2,73 (s, 3 H), 2,57 - 2,51 (obs. M, 1 H), 2,38 - 2,28 (M, 1 H).

Ví dụ 520: (3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-3-(5-{4-[(R)-metylsulfinyl]phenyl}-1H-imidazol-2-yl)-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon

Xử lý hợp chất được điều chế theo Ví dụ 173(17) (0,50g) như được mô tả theo Ví dụ 519 bằng cách sử dụng dietyl (2R,3R)-2,3-dihydroxybutandioat thay thế dietyl (2S,3S)-2,3-dihydroxybutandioat tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (350 mg).

LC/ MS t_R 1,81 phút; MS (ES^+) M/z 518 (M+H) [e]

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,32 (br. s, 1 H), 9,69 (s, 1 H), 7,88 (d, 2 H), 7,84 - 7,76 (M, 3 H), 7,74 - 7,57 (M, 3 H), 5,98 (s, 1 H), 5,96 (s, 1 H), 5,65 (dd, 1 H), 3,42 - 3,37 (obs. M, 1 H), 3,01 (dd, 1 H), 2,73 (s, 3 H), 2,57 - 2,51 (obs. M, 1 H), 2,38 - 2,27 (M, 1 H).

Ví dụ 521: (3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-3-{5-[4-(S- metylsulfoni midoyl)phenyl]-1H-imidazol-2-yl}-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon

Bổ sung liên tục rodi (II)axetat dime (5,7 mg), magie oxit (81 mg), 2,2,2-trifloaxetamit (114 mg) và (diaxetoxyiodo)benzen (243 mg) vào dung dịch diclometan (5 mL) chứa hợp chất được điều chế theo Ví dụ 519 (261 mg), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng khoảng 16 giờ. Bổ sung diclometan (30 mL) vào hỗn hợp phản ứng, và các chất rắn được loại bỏ bằng cách lọc thông qua Celite®, rửa bã lọc bằng diclometan. Cô phần lọc và cặn được hòa tan trong metanol (5 mL), sau đó kali cacbonat (348 mg) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng khoảng 2 giờ. Bổ sung diclometan (30 mL) vào hỗn hợp phản ứng, và các chất rắn được loại bỏ bằng cách lọc thông qua Celite®, rửa bã lọc bằng diclometan. Cô phần lọc và tinh chế cặn bằng sắc ký cột (metanol nằm trong khoảng từ 0% đến 10% trong diclometan), tiếp theo sắc ký lỏng hiệu năng cao (5 đến 100% axetonitril trong amoni hydro cacbonat trong nước 2 mM) tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (29,2 mg).

LC/ MS t_R 3,49 phút; MS (ES^+) M/z 533 (M+H) [g]

^{1}H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,37 (s, 1 H), 8,03 (d, 2 H), 7,98 (d, 2 H), 7,76 - 7,72 (M, 2 H), 7,71 - 7,67 (M, 1 H), 7,64 (br. s, 1 H), 6,14 (s, 1 H), 6,11 (s, 1 H), 5,80 (dd, 1 H), 3,46 (td, 1 H), 3,33 (s, 3 H), 3,14 (ddd, 1 H), 2,72 - 2,61 (M, 1 H), 2,49 (tt, 1 H).

Ví dụ 522: (3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-3-{5-[4-(S- metylsulfonimidoyl)phenyl]-1H-imidazol-2-yl}-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon

Hợp chất được điều chế theo Ví dụ 520 (296 mg) được xử lý như được mô tả theo Ví dụ 521 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (3,4 mg).

LC/ MS t_R 3,47 phút; MS (ES^+) M/z 533 (M+H) [g]

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,36 (s, 1 H), 8,06 - 7,84 (M, 4 H), 7,76 - 7,71 (M, 2 H), 7,71 - 7,66 (M, 1 H), 7,59 (br. s, 1 H), 6,14 (s, 1 H), 6,10 (s, 1 H), 5,79 (dd, 1 H), 3,47 (td, 1 H), 3,16 (s, 3 H), 3,12 (ddd, 1 H), 2,70 - 2,60 (M, 1 H), 2,51 (app. br. s, 1 H).

Ví dụ 523: 1-(6-amino-2-flopyridin-3-yl)etan-1-on

Xử lý 2-amino-6-flo-5-iodopyridin (J. Org. Chem. 71(8), 2922 (2006)) (1,5g) như được mô tả theo Ví dụ 90 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (0,46g).

LC/ MS t_R 1,19 phút; MS (ES^+) M/z 155 (M+H) [a].

Ví dụ 524: 1-(6-amino-2- metoxypyridin-3-yl)etan-1-on

Gia nhiệt huyền phù metanol (3 mL) chứa hợp chất được điều chế theo Ví dụ 523 (150 mg) và kali tert-butoxit (546 mg) ở 60 °C trong khoảng 3 giờ. Tiếp tục làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước (20 mL) và được chiết vào trong etyl axetat. Làm khô và cô các lớp hữu cơ được kết hợp tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (138 mg).

LC/ MS t_R 1,35 phút; MS (ES^+) M/z 167 (M+H) [a].

Ví dụ 525: (3S)-3-[5-(6-amino-2- metoxy-3-pyridinyl)-1H-imidazol-2-yl]-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 204 → Ví dụ 51 → Ví dụ 52 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 524 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau.

LC/ MS t_R 2,99 phút; MS (ES^+) M/z 502 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,36 (s, 1 H), 7,79 - 7,60 (M, 4 H), 7,12 (br. s, 1 H), 6,21 - 6,15 (M, 2 H), 6,12 - 6,07 (M, 1 H), 5,86 (br. s, 1 H), 3,99 (br. s, 3 H), 3,48 - 3,37 (M, 1 H), 3,16 - 3,08 (M, 1 H), 2,66 - 2,55 (M, 2 H).

Ví dụ 526: (3S)-3-[5-(6-amino-2-flo-3-pyridinyl)-4-clo-1H-imidazol-2-yl]-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon

Xử lý hợp chất được điều chế theo Ví dụ 216 (94 mg) như được mô tả theo Ví dụ 44 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (38 mg).

LC/ MS t_R 3,75 phút; MS (ES^+) M/z 524 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,35 (s, 1 H), 7,78 - 7,71 (M, 3 H), 7,70 - 7,66 (M, 1 H), 6,46 (dd, 1 H), 6,14 (s, 1 H), 6,07 (s, 1 H), 5,72 (dd, 1 H), 3,46 - 3,37 (M, 1 H), 3,13 - 3,05 (M, 1 H), 2,67 - 2,57 (M, 1 H), 2,45 - 2,38 (M, 1 H).

Ví dụ 527: metyl [5-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-6-flo-2-pyridinyl]carbamat

Xử lý hợp chất được điều chế theo Ví dụ 216 (60 mg) với metyl clorofomat theo phương pháp của Ví dụ 128 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (24 mg).

LC/ MS t_R 3,54 phút; MS (ES^+) M/z 548 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,35 (s, 1 H), 8,30 (br. s, 1 H), 7,82 (d, 1 H), 7,76 - 7,70 (M, 2 H), 7,70 - 7,65 (M, 1 H), 7,32 (br. s, 1 H), 6,14 (s, 1 H), 6,08 (s, 1 H), 5,80 (dd, 1 H), 3,77 (s, 3 H), 3,51 - 3,40 (M, 1 H), 3,11 (dd, 1 H), 2,68 - 2,58 (M, 1 H), 2,55 - 2,47 (M, 1 H).

Ví dụ 528: N-[6-clo-5-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-pyridinyl]axetamit

Bổ sung trietylamin (83 µL) vào dung dịch diclometan (5 mL) chứa hợp chất được điều chế theo Ví dụ 210 (150 mg) tiếp theo bằng axetyl clorua (42 µL) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng khoảng 2 giờ. Bổ sung tiếp trietylamin (83 µL) và axetyl clorua (42 µL) vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng khoảng 16 giờ. Sau đó, phân ước axetyl clorua (42 µL) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng khoảng 16 giờ. Sau đó bổ sung phân ước cuối của axetyl clorua (42 µL) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng khoảng 72 giờ.

Bổ sung nước (10 mL) vào hỗn hợp phản ứng, tiếp theo bằng cách chiết với diclometan. Làm khô và cô các lớp hữu cơ được kết hợp và cặn được hòa tan trong metanol (10 mL). Bổ sung dung dịch amoniac đậm đặc (0,10 mL) vào dung dịch rượu metanolic, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng khoảng 1 giờ. Sau khi cô, tinh chế cặn sắc ký lỏng hiệu năng cao (5 đến 100% axetonitril trong amoni hydro cacbonat trong nước 2 mM) tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (28 mg).

LC/ MS t_R 3,41 phút; MS (ES^+) M/z 548 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,35 (s, 1 H), 8,26 (br. s, 1 H), 8,11 (d, 1 H), 7,76 - 7,71 (M, 2 H), 7,70 - 7,66 (M, 1 H), 7,61 (br. s, 1 H), 6,14 (s, 1 H), 6,08 (s, 1 H), 5,81 (d, 1 H), 3,51 - 3,42 (M, 1 H), 3,11 (dd, 1 H), 2,68 - 2,59 (M, 1 H), 2,57 - 2,49 (M, 1 H), 2,16 (s, 3 H).

Ví dụ 529: 2- metoxyetyl [5-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-pyridinyl]carbamat

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 51 → Ví dụ 52 → Ví dụ 128 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 193 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau. (Lưu ý: theo bước tương ứng với Ví dụ 128 theo quy trình, sử dụng 2- metoxyetyl clorofomat).

LC/ MS t_R 3,19 phút; MS (ES^+) M/z 574 (M+H), 288 (M/2+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,36 (s, 1 H), 8,56 (br. s, 1 H), 8,01 (br. s, 1

H), 7,88 (d, 1 H), 7,75 - 7,71 (M, 2 H), 7,70 - 7,66 (M, 1 H), 7,40 (br. s, 1 H), 6,13 (s, 1 H), 6,09 (s, 1 H), 5,78 (dd, 1 H), 4,33 - 4,28 (M, 2 H), 3,68 - 3,64 (M, 2 H), 3,50 - 3,41 (M, 1 H), 3,39 (s, 3 H), 3,11 (ddd, 1 H), 2,69 - 2,59 (M, 1 H), 2,49 (br. s, 1 H).

Ví dụ 530: 2- metoxyetyl [5-(4-clo-2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-pyridinyl]carbamat

Xử lý hợp chất được điều chế theo Ví dụ 529 (71 mg) như được mô tả theo Ví dụ 44 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (27 mg).

LC/ MS t_R 3,93 phút; MS (ES^+) M/z 608 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,36 (s, 1 H), 8,57 (s, 1 H), 8,03 (dd, 1 H), 7,98 (d, 1 H), 7,75 - 7,71 (M, 2 H), 7,70 - 7,66 (M, 1 H), 6,13 (s, 1 H), 6,09 (s, 1 H), 5,71 (dd, 1 H), 4,34 - 4,30 (M, 2 H), 3,69 - 3,64 (M, 2 H), 3,49 - 3,41 (M, 1 H), 3,39 (s, 3 H), 3,11 (ddd, 1 H), 2,70 - 2,60 (M, 1 H), 2,43 - 2,35 (M, 1 H).

Ví dụ 531: 2- metoxyetyl [6-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-3-pyridinyl]carbamat

Xử lý hợp chất được điều chế theo Ví dụ 229 (160 mg) với 2- metoxyetyl clorofomat theo phương pháp của Ví dụ 484 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (133 mg).

LC/ MS t_R 3,15 phút; MS (ES^+) M/z 574 (M+H) [b]

^1H NMR (250 MHz, metanol-d_4) δ 9,36 (s, 1 H), 8,56 (d, 1 H), 7,94 (dd, 1 H), 7,85 - 7,62 (M, 4 H), 7,49 (br. s, 1 H), 6,14 (s, 1 H), 6,08 (s, 1 H), 5,80 (dd, 1 H), 4,35 - 4,24 (M, 2 H), 3,72 - 3,60 (M, 2 H), 3,56 - 3,42 (M, 1 H), 3,39 (s, 3 H), 3,19 - 2,99 (M, 1 H), 2,75 - 2,38 (M, 2 H).

Ví dụ 532: 2- metoxyetyl [6-(4-clo-2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-3-pyridinyl]carbamat

Xử lý hợp chất được điều chế theo Ví dụ 531 (89 mg) như được mô tả theo Ví dụ 44 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (94 mg).

LC/ MS t_R 4,00 phút; MS (ES^+) M/z 608 (M+H) [b]

^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d_6) δ 12,95 (br. s, 1 H), 10,10 (br. s, 1 H), 9,70 (s, 1 H), 8,74 (d, 1 H), 7,96 (dd, 1 H), 7,89 (d, 1 H), 7,84 - 7,77 (M, 3 H), 5,98 (s, 1 H), 5,93 (s, 1 H), 5,67 (dd, 1 H), 4,27 - 4,21 (M, 2 H), 3,60 - 3,56 (M, 2 H), 3,34 (s, 3 H), 3,27 - 3,18 (M, 1 H), 2,97 (ddd, 1 H), 2,54 - 2,43 (obs. M, 1 H), 2,24 - 2,12 (M, 1 H).

Ví dụ 533: tert-butyl N-(5-axetyl-4- metylpyridin-2-yl)carbamat

Xử lý tert-Butyl-(5-bromo-4- metylpyridin-2-yl)-N-[(tert-butoxy)cacbonyl]carbamat (Bioorg. Med. Chem., 12(5), 1151 (2004)) (3,23g) như được mô tả theo Ví dụ 90 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (0,22g).

LC/ MS t_R 1,93 phút; MS (ES^+) M/z 251 (M+H), 195 (M-t-Bu+H) [a].

Ví dụ 534: tert-butyl N-[5-(2-bromoaxetyl)-4- metylpyridin-2-yl]carbamat hydrobromua

Bổ sung 33% dung dịch theo trọng lượng chứa hydro bromua trong axit axetic (0,23 mL) tiếp theo bằng brom (23 µL) vào dung dịch tetrahydrofuran (5 mL) chứa hợp chất được điều chế theo Ví dụ 533 (236 mg) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng khoảng 1 giờ. Cô của hỗn hợp phản ứng tạo ra hợp chất thô theo sáng chế có tính chất vật lý sau (0,28g).

LC/ MS t_R 2,14 phút; MS (ES^+) M/z 329 và 331 (M+H), 273 và 275 (M-t-Bu+H) [a].

Ví dụ 535: tert-butyl N-(5-{2-[(3S)-7-[5-clo-2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydroindolizin-3-yl]-1H-imidazol-5-yl}-4-metylpyridin-2-yl)carbamat

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 51 → Ví dụ 52 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 534 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau.

LC/ MS t_R 1,71 phút; MS (ES^+) M/z 586 (M+H), 265,5 (M/2+H) [a].

Ví dụ 536: (3S)-3-[5-(6-amino-4- metyl-3-pyridinyl)-1H-imidazol-2-yl]-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon

Xử lý hợp chất được điều chế theo Ví dụ 535 (35 mg) như được mô tả theo Ví dụ 55 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (15 mg).

LC/ MS t_R 2,73 phút; MS (ES^+) M/z 286 (M+H), 244 (M-t-Bu+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,35 (s, 1 H), 7,91 (s, 1 H), 7,76 - 7,71 (M, 2 H), 7,70 - 7,66 (M, 1 H), 7,00 (br. s, 1 H), 6,49 (s, 1 H), 6,12 (s, 1 H), 6,09 (s, 1 H), 5,78 (dd, 1 H), 3,49 - 3,38 (M, 1 H), 3,10 (ddd, 1 H), 2,68 - 2,57 (M, 1 H), 2,54 - 2,43 (M, 1 H), 2,26 (s, 3 H).

Ví dụ 537: (3S)-3-[5-(6-amino-4- metyl-3-pyridinyl)-4-clo-1H-imidazol-2-yl]-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 44 → Ví dụ 55 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 535 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau.

LC/ MS t_R 2,97 phút; MS (ES^+) M/z 520 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,36 (s, 1 H), 7,78 (s, 1 H), 7,75 - 7,72 (M, 2 H), 7,70 - 7,66 (M, 1 H), 6,52 (s, 1 H), 6,12 (s, 1 H), 6,09 (s, 1 H), 5,68 (dd, 1 H), 3,49 - 3,40 (M, 1 H), 3,10 (ddd, 1 H), 2,69 - 2,59 (M, 1 H), 2,47 - 2,38 (M, 1 H), 2,16 (s, 3 H).

Ví dụ 538: 1-(6-aminopyridazin-3-yl)etan-1-on

Gia nhiệt dung dịch chứa 1-(6-clopyridazin-3-yl)etan-1-on (Bioorg. Med. Chem., 13(11), 3705 (2005)) (1,30g) trong amoniac trong nước đậm đặc (1,5 mL) trong khoảng 50 phút ở 120 °C bằng chiếu xạ vi sóng. Sau đó hỗn hợp phản ứng được chiết vào trong etyl axetat. Làm khô và cô các lớp hữu cơ được kết hợp và tinh chế cặn bằng sắc ký cột (0 đến 10% metanol trong diclometan) tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (0,42g).

^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 7,85 (d, 1 H), 6,93 (d, 1 H), 2,67 (s, 3 H).

Ví dụ 539: (3S)-3-[5-(6-amino-3-pyridazinyl)-1H-imidazol-2-yl]-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 204 → Ví dụ 51 → Ví dụ 52 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 538 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau.

LC/ MS t_R 2,79 phút; MS (ES^+) M/z 473 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,36 (s, 1 H), 7,83 - 7,71 (M, 3 H), 7,70 - 7,66 (M, 1 H), 7,56 (br. s, 1 H), 6,97 (d, 1 H), 6,15 (s, 1 H), 6,08 (s, 1 H), 5,81 (d, 1 H), 3,50 - 3,37 (M, 1 H), 3,10 (ddd, 1 H), 2,69 - 2,58 (M, 1 H), 2,55 - 2,42 (M, 1 H).

Ví dụ 540: (3S)-3-[5-(6-amino-3-pyridazinyl)-4-clo-1H-imidazol-2-yl]-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 228 → Ví dụ 534 → Ví dụ 51 → Ví dụ 52 → Ví dụ 44 → Ví dụ 55 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 538 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau.

LC/ MS t_R 3,06 phút; MS (ES^+) M/z 507 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,36 (s, 1 H), 7,98 (d, 1 H), 7,75 - 7,72 (M, 2 H), 7,70 - 7,67 (M, 1 H), 6,99 (d, 1 H), 6,15 (s, 1 H), 6,08 (s, 1 H), 5,77 (dd, 1 H), 3,45 - 3,36 (M, 1 H), 3,10 (ddd, 1 H), 2,69 - 2,60 (M, 1 H), 2,44 - 2,37 (M, 1 H).

Ví dụ 541: (3S)-3-[5-(2-{bis[(4- metoxyphenyl) metyl]amino}pyrimidin-5-yl)-1H-imidazol-2-yl]-7-[5-clo-2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-yl)phenyl]-1,2,3,5-tetrahydroindolizin-5-on

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 51 → Ví dụ 52 được tiến hành từ 1-(2-{bis[(4- metoxyphenyl) metyl]amino}pyrimidin-5-yl)-2-bromoetan-1-on (Công bố đơn số WO2011/141713) tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau.

LC/ MS t_R 2,04 phút; MS (ES^+) M/z 713 (M+H) [a].

Ví dụ 542: (3S)-3-[5-(2-amino-5-pyrimidinyl)-1H-imidazol-2-yl]-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon

Bổ sung axit trifloaxetic (1 mL) vào dung dịch chứa hợp chất được điều chế theo Ví dụ 541 (0,13g) được làm nguội xuống (0 °C) 1,2-dicloetan (2 mL) tiếp theo bằng axit sulfuric đậm đặc (2 giọt) và hỗn hợp được khuấy trong khoảng 25 phút ở 0 °C sau đó được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy khoảng hơn 72 giờ. Sau khi cô, hòa tan cặn trong nước (2 mL) và xử lý với dung dịch nước bão hòa chứa natri hydro cacbonat cho đến khi đạt được pH bằng 8, tiếp theo bằng cách chiết vào trong etyl axetat. Rửa các lớp hữu cơ được kết hợp bằng nước muối bão hòa, làm khô và cô. Tinh chế cặn bằng sắc ký cột (0 đến 10% metanol trong diclometan, sau đó 100% metanol) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (38 mg).

LC/ MS t_R 2,78 phút; MS (ES^+) M/z 473 (M+H) [b]

^{1}H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,36 (s, 1 H), 8,56 (s, 2 H), 7,75 - 7,71 (M, 2 H), 7,70 - 7,66 (M, 1 H), 7,31 (br. s, 1 H), 6,12 (s, 1 H), 6,09 (s, 1 H), 5,77 (dd, 1 H), 3,49 - 3,40 (M, 1 H), 3,11 (ddd, 1 H), 2,68 - 2,58 (M, 1 H), 2,51 - 2,42 (M, 1 H).

Ví dụ 543: (3S)-3-[5-(2-amino-5-pyrimidinyl)-4-clo-1H-imidazol-2-yl]-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 338 → Ví dụ 542 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 541 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau.

LC/ MS t_R 3,42 phút; MS (ES^+) M/z 507 (M+H) [b]

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,92 (s, 1 H), 9,71 (s, 1 H), 8,49 (s, 2 H), 7,85 - 7,78 (M, 3 H), 6,94 (s, 2 H), 5,99 (s, 1 H), 5,93 (s, 1 H), 5,54 (dd, 1 H), 3,31 - 3,24 (M, 1 H), 2,98 (ddd, 1 H), 2,53 - 2,51 (M, 1 H), 2,23 - 2,15 (M, 1 H).

Ví dụ 544: 1-(5-hydroxypyridin-2-yl)etan-1-on

Bổ sung dung dịch metyl magie bromua 1,4 M trong hỗn hợp chứa toluen và tetrahydrofuran ở tỷ lệ 3:1 (16,5 mL) vào dung dịch tetrahydrofuran (15 mL)

được làm nguội xuống (0 °C) chứa 5-hydroxypyridin-2-cacbonitril (0,92g) và hỗn hợp được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy 16 giờ. Bổ sung nối tiếp, dung dịch metyl magie bromua 1,4 M trong hỗn hợp chứa toluen và tetrahydrofuran (8,25 mL) ở tỷ lệ 3:1 và hỗn hợp phản ứng được khuấy khoảng hơn 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung dung dịch nước bão hòa chứa amoni clorua (5 mL) vào hỗn hợp phản ứng được làm nguội xuống (0 °C), tiếp theo bằng axit sulfuric đậm đặc (1,85 mL). Bổ sung dung dịch natri hydroxit 4M vào hỗn hợp này, cho đến khi đạt được pH bằng 5, sau đó chiết hỗn hợp vào trong etyl axetat. Làm khô và cô các lớp hữu cơ được kết hợp tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (1g).

LC/ MS t_R 0,96 phút; MS (ES^+) M/z 138 (M+H) [a].

Ví dụ 545: axit formic - (3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-3-[5-(5-hydroxy-2-pyridinyl)-1H-imidazol-2-yl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon (2:1)

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 204 → Ví dụ 51 → Ví dụ 52 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 544 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này sau đó tinh chế sắc ký lỏng hiệu năng cao (5 đến 100% pha động B (axit formic 0,1% trong axetonitril) trong pha động A (axit formic 0,1% trong nước)) ở dạng muối axit formic có tính chất vật lý sau.

LC/ MS t_R 2,88 phút; MS (ES^+) M/z 473 (M+H) [b]

^{1}H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,36 (s, 1 H), 8,42 (s, 2 H), 8,05 (d, 1 H), 7,75 - 7,72 (M, 2 H), 7,70 - 7,64 (M, 2 H), 7,40 (s, 1 H), 7,24 (dd, 1 H), 6,14 (s, 1 H), 6,09 (s, 1 H), 5,81 (dd, 1 H), 3,49 - 3,40 (M, 1 H), 3,11 (ddd, 1 H), 2,68 - 2,58 (M, 1 H), 2,54 - 2,47 (M, 1 H).

Ví dụ 546: (3S)-3-[4-clo-5-(5-hydroxy-2-pyridinyl)-1H-imidazol-2-yl]-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon

Xử lý hợp chất được điều chế theo Ví dụ 545 (19 mg) như được mô tả theo Ví dụ 338 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (6,8 mg).

LC/ MS t_R 4,12 phút; MS (ES^+) M/z 507 (M+H) [b]

^{1}H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,36 (s, 1 H), 8,16 (d, 1 H), 7,87 (d, 1 H), 7,77

- 7,70 (M, 2 H), 7,70 - 7,65 (M, 1 H), 7,27 (dd, 1 H), 6,15 (s, 1 H), 6,08 (s, 1 H), 5,77 (dd, 1 H), 3,46 - 3,34 (M, 1 H), 3,09 (ddd, 1 H), 2,62 (qd, 1 H), 2,50 - 2,39 (M, 1 H).

Ví dụ 547: (3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-3-[5-(6-flo-3-pyridinyl)-1H-imidazol-2-yl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 204 → Ví dụ 51 → Ví dụ 52 được tiến hành từ 1-(6-flopyridin-3-yl)etan-1-on (Công bố đơn số WO2006/082392) tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau.

LC/ MS t_R 3,39 phút; MS (ES^+) M/z 475 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,29 (br. s, 1 H), 9,69 (s, 1 H), 8,54 (d, 1 H), 8,25 - 8,19 (M, 1 H), 7,82 - 7,76 (M, 3 H), 7,64 (d, 1 H), 7,14 (dd, 1 H), 5,97 (br. s, 1 H), 5,96 (s, 1 H), 5,63 (dd, 1 H), 3,42 - 3,35 (M, 1 H), 3,00 (dd, 1 H), 2,55 - 2,51 (M, 1 H), 2,37 - 2,30 (M, 1 H).

Ví dụ 548: (3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-3-[5-(6-oxo-1,6-dihydro-3-pyridinyl)-1H-imidazol-2-yl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon

Bổ sung axit clohydric 3M vào huyền phù 1,2-dimetoxyetan (3 mL) chứa hợp chất được điều chế theo Ví dụ 547 (80 mg) và hỗn hợp được khuấy ở 80 °C trong khoảng 2 giờ 30 phút. Bổ sung dung dịch nước bão hòa chứa natri hydro cacbonat (12 mL) vào hỗn hợp phản ứng, tiếp theo bằng cách chiết vào trong etyl axetat. Làm khô và cô các lớp hữu cơ được kết hợp và cặn được tán nhỏ trong diclometan (3 mL), thu gom kết tủa thu được bằng cách lọc tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (61 mg).

LC/ MS t_R 2,73 phút; MS (ES^+) M/z 473 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,37 (s, 1 H), 7,92 (dd, 1 H), 7,78 - 7,71 (M, 3 H), 7,71 - 7,67 (M, 1 H), 7,29 (s, 1 H), 6,59 (d, 1 H), 6,13 (s, 1 H), 6,09 (s, 1 H), 5,76 (dd, 1 H), 3,47 - 3,38 (M, 1 H), 3,11 (ddd, 1 H), 2,68 - 2,59 (M, 1 H), 2,48 - 2,41 (M, 1 H).

Ví dụ 549: (3S)-3-[4-clo-5-(6-oxo-1,6-dihydro-3-pyridinyl)-1H-imidazol-2-yl]-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon

Xử lý hợp chất được điều chế theo Ví dụ 548 (49 mg) như được mô tả theo Ví dụ 338 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (15 mg).

LC/ MS t_R 3,35 phút; MS (ES^+) M/z 507 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,36 (s, 1 H), 7,89 (d, 1 H), 7,79 - 7,71 (M, 3 H), 7,71 - 7,66 (M, 1 H), 6,64 (d, 1 H), 6,12 (s, 1 H), 6,10 (s, 1 H), 5,68 (dd, 1 H), 3,48 - 3,40 (M, 1 H), 3,11 (ddd, 1 H), 2,70 - 2,58 (M, 1 H), 2,42 - 2,34 (M, 1 H).

Ví dụ 550: 1-[6-(metylamino)pyridin-3-yl]etan-1-on

Gia nhiệt huyền phù 1-(6-clopyridin-3-yl)etanon (0,30g) trong 40% dung dịch theo trọng lượng chứa metylamin trong nước (4,5 mL) ở 145 °C trong khoảng 50 phút bằng chiếu xạ vi sóng. Tiếp tục làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, chiết hỗn hợp phản ứng vào trong etyl axetat. Làm khô và cô các lớp hữu cơ được kết hợp và tinh chế cặn bằng sắc ký cột (0 đến 70% etyl axetat trong heptan) tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (0,19g).

^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,73 (d, 1 H), 8,03 (dd, 1 H), 6,40 (d, 1 H), 3,01 (d, 3 H), 2,51 (s, 3 H).

Ví dụ 551: 2-bromo-1-[6-(metylamino)pyridin-3-yl]etan-1-on dihydrobromua

Xử lý hợp chất được điều chế theo Ví dụ 550 (0,17g) như được mô tả theo Ví dụ 204 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có (0,20g) theo ính chất vật lý.

LC/ MS t_R 0,89 phút; MS (ES^+) M/z 229 và 231 (M+H) [a].

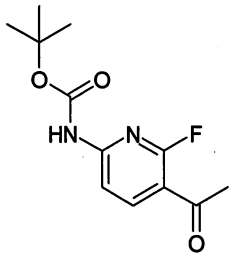
Ví dụ 552: (3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-3-{5-[6-(metylamino)-3-pyridinyl]-1H-imidazol-2-yl}-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 51 → Ví dụ 52 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 551 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau.

LC/ MS t_R 2,73 phút; MS (ES^+) M/z 486 (M+H), 244 (M/2+H) [b]

^{1}H NMR (500 MHz, metanol-d$_4$) δ 9,35 (s, 1 H), 8,24 (d, 1 H), 7,72 (s, 3 H), 7,69 (s, 1 H), 7,17 (br. s, 1 H), 6,56 (d, 1 H), 6,12 (s, 1 H), 6,08 (s, 1 H), 5,77 (dd, 1 H), 3,49 - 3,39 (M, 1 H), 3,10 (ddd, 1 H), 2,88 (s, 3 H), 2,68 - 2,58 (M, 1 H), 2,50 - 2,42 (M, 1 H).

Ví dụ 553: tert-butyl N-(5-axetyl-6-flopyridin-2-yl)carbamat



Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 90 → Ví dụ 228 được tiến hành từ 2-amino-6-flo-5-iodopyridin (J. Org. Chem. 71(8), 2922 (2006)) tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau.

LC/ MS t_R 2,01 phút; MS (ES$^+$) M/z 199 (M-t-Bu+H) [a].

Ví dụ 554: tert-butyl N-(5-axetyl-6-flopyridin-2-yl)-N- metylcarbamat

Bổ sung dung dịch chứa hợp chất được điều chế theo Ví dụ 553 (314 mg) trong N,N-dimetylformamit (5 mL) vào huyền phù N,N-dimetylformamit (2 mL) của natri hydrua (46 mg, 60% phân tán trong dầu khoáng) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng khoảng 10 phút. Bổ sung tiếp iodometan (72 µL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng khoảng 16 giờ. Bổ sung nước (10 mL) vào hỗn hợp phản ứng, tiếp theo bằng cách chiết vào trong etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng liên tục bằng nước và nước muối bão hòa, làm khô và cô. Tinh chế cặn bằng sắc ký cột (0 đến 40% etyl axetat trong heptan) tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (146 mg).

LC/ MS t_R 2,24 phút; MS (ES$^+$) M/z 213 (M+H) [a].

Ví dụ 555: (3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-3-{5-[2-flo-6-(metylamino)-3-pyridinyl]-1H-imidazol-2-yl}-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 204 → Ví dụ 51 → Ví dụ 52 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 554 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau.

LC/ MS t_R 3,13 phút; MS (ES^+) M/z 504 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 10,72 (br. s, 1 H), 8,53 (s, 1 H), 8,26 (dd, 1 H), 7,64 - 7,60 (M, 1 H), 7,56 - 7,53 (M, 1 H), 7,51 (d, 1 H), 6,35 (s, 1 H), 6,30 (dd, 1 H), 5,83 (d, 1 H), 5,65 (s, 1 H), 4,62 - 4,53 (M, 1 H), 3,50 - 3,23 (M, 2 H), 2,99 (dd, 1 H), 2,94 (s, 3 H), 2,52 - 2,40 (M, 1 H).

Ví dụ 556: (3S)-3-{5-[2-clo-6-(metylamino)-3-pyridinyl]-1H-imidazol-2-yl}-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 550 → Ví dụ 90 → Ví dụ 204 → Ví dụ 51 → Ví dụ 52 được tiến hành từ 2,6-diclo-3-iodopyridin tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau.

LC/ MS t_R 3,20 phút; MS (ES^+) M/z 520 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,35 (s, 1 H), 7,82 - 7,71 (M, 3 H), 7,71 - 7,66 (M, 1 H), 7,30 (br. s, 1 H), 6,48 (d, 1 H), 6,14 (s, 1 H), 6,08 (s, 1 H), 5,79 (dd, 1 H), 3,48 - 3,39 (M, 1 H), 3,10 (ddd, 1 H), 2,87 (s, 3 H), 2,67 - 2,57 (M, 1 H), 2,53 - 2,46 (M, 1 H).

Ví dụ 557: (3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-3-{5-[6-(di metylamino)-3-pyridinyl]-1H-imidazol-2-yl}-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 550 → Ví dụ 204 → Ví dụ 51 → Ví dụ 52 được tiến hành từ 1-(6-clopyridin-3-yl)etan-1-on tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau. (Lưu ý: theo bước tương ứng với Ví dụ 550 theo quy trình, sử dụng 40% dung dịch theo trọng lượng chứa dimetylamin trong nước).

LC/ MS t_R 2,89 phút; MS (ES^+) M/z 500 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,36 (s, 1 H), 8,34 (br. s, 1 H), 7,80 (br. s, 1 H), 7,76 - 7,71 (M, 2 H), 7,70 - 7,66 (M, 1 H), 7,22 (br. s, 1 H), 6,70 (d, 1 H),

6,13 (s, 1 H), 6,09 (s, 1 H), 5,77 (dd, 1 H), 3,49 - 3,39 (M, 1 H), 3,14 - 3,10 (M, 1 H), 3,09 (s, 6 H), 2,68 - 2,59 (M, 1 H), 2,55 - 2,41 (M, 1 H).

Ví dụ 558: (3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-3-{5-[6-(etylamino)-3-pyridinyl]-1H-imidazol-2-yl}-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 550 → Ví dụ 204 → Ví dụ 51 → Ví dụ 52 được tiến hành từ 1-(6-clopyridin-3-yl)etan-1-on tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau. (Lưu ý: theo bước tương ứng với Ví dụ 550 theo quy trình, sử dụng 70% dung dịch theo trọng lượng chứa etylamin trong nước).
LC/ MS t_R 2,78 phút; MS (ES^+) M/z 500 (M+H) [b]
^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,38 (s, 1 H), 8,24 (d, 1 H), 7,77 - 7,68 (M, 4 H), 7,18 (br. s, 1 H), 6,57 (d, 1 H), 6,14 (s, 1 H), 6,11 (s, 1 H), 5,78 (dd, 1 H), 3,35 – 3,31 (M, 2 H), 3,50 - 3,41 (M, 1 H), 3,12 (ddd, 1 H), 2,65 (ddd, 1 H), 2,51 - 2,44 (M, 1 H), 1,25 (t, 3 H).

Ví dụ 559: 1-{6-[(2- metoxyetyl)amino]pyridin-3-yl}etan-1-on

Bổ sung 2- metoxyetylamin (1,57 mL) vào dung dịch propan-2-ol (7 mL) chứa 1-(6-clopyridin-3-yl)etanon (0,70g) và gia nhiệt hỗn hợp ở 180 °C trong khoảng 50 phút bằng chiếu xạ vi sóng. Tiếp tục làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước (40 mL) và được chiết vào trong etyl axetat. Làm khô và cô các lớp hữu cơ được kết hợp và tinh chế cặn bằng sắc ký cột (0 đến 80% etyl axetat trong heptan) tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (0,55g).
LC/ MS t_R 0,80 phút; MS (ES^+) M/z 195 (M+H) [a].

Ví dụ 560: 2-bromo-1-{6-[(2- metoxyetyl)amino]pyridin-3-yl}etan-1-on dihydrobromua

Xử lý hợp chất được điều chế theo Ví dụ 559 (0,30g) như được mô tả theo Ví dụ 204 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (0,67g).
LC/ MS t_R 1,25 phút; MS (ES^+) M/z 273 và 275 (M+H) [a].

Ví dụ 561: (3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-3-(5-{6-[(2-metoxyetyl)amino]-3-pyridinyl}-1H-imidazol-2-yl)-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 51 → Ví dụ 52 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 560 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau.

LC/ MS t_R 3,06 phút; MS (ES^+) M/z 530 (M+H), 265,5 (M/2+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,36 (s, 1 H), 8,23 (d, 1 H), 7,75 - 7,70 (M, 3 H), 7,69 (s, 1 H), 7,17 (s, 1 H), 6,61 (d, 1 H), 6,12 (s, 1 H), 6,09 (s, 1 H), 5,77 (dd, 1 H), 3,60 - 3,55 (M, 2 H), 3,51 - 3,46 (M, 2 H), 3,46 - 3,39 (M, 1 H), 3,38 (s, 3 H), 3,10 (ddd, 1 H), 2,69 - 2,58 (M, 1 H), 2,50 - 2,42 (M, 1 H).

Ví dụ 562 : (3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-3-(5-{6-[(2-etoxyetyl)amino]-3-pyridinyl}-1H-imidazol-2-yl)-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 559 → Ví dụ 204 → Ví dụ 51 → Ví dụ 52 được tiến hành từ 1-(6-clopyridin-3-yl)etan-1-on tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau. (Lưu ý: theo bước tương ứng với Ví dụ 559 theo quy trình, sử dụng 2-etoxyetylamin).

LC/ MS t_R 2,90 phút; MS (ES^+) M/z 544 (M+H), 272,5 (M/2+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,36 (s, 1 H), 8,23 (d, 1 H), 7,75 - 7,71 (M, 3 H), 7,69 - 7,65 (M, 1 H), 7,18 (s, 1 H), 6,62 (d, 1 H), 6,12 (s, 1 H), 6,09 (s, 1 H), 5,77 (dd, 1 H), 3,62 (t, 1 H), 3,55 (q, 2 H), 3,48 (t, 2 H), 3,46 - 3,39 (M, 1 H), 3,10 (ddd, 1 H), 2,68 - 2,58 (M, 1 H), 2,49 - 2,42 (M, 1 H), 1,20 (t, 3 H).

Ví dụ 563 : (3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-3-(5-{6-[(3-metoxypropyl)amino]-3-pyridinyl}-1H-imidazol-2-yl)-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 559 → Ví dụ 204 → Ví dụ 51 → Ví dụ 52 được tiến hành từ 1-(6-clopyridin-3-yl)etan-1-on tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau. (Lưu ý: theo bước tương ứng với Ví dụ 559 theo quy trình, sử dụng 3- metoxypropylamin).

LC/ MS t_R 2,85 phút; MS (ES^+) M/z 544 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,36 (s, 1 H), 8,22 (br. s, 1 H), 7,76 - 7,66 (M, 4 H), 7,16 (br. s, 1 H), 6,56 (d, 1 H), 6,12 (s, 1 H), 6,09 (s, 1 H), 5,77 (dd, 1 H), 3,51 (t, 2 H), 3,42 - 3,46 (M, 1 H), 3,37 (t, 2 H), 3,35 (s, 3 H), 3,10 (ddd, 1 H), 2,68 - 2,58 (M, 1 H), 2,52 - 2,41 (M, 1 H), 1,87 (nhóm 5, 2 H).

Ví dụ 564 : (3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-3-(5-{6-[(3-hydroxy-3-metylbutyl)amino]-3-pyridinyl}-1H-imidazol-2-yl)-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 559 → Ví dụ 204 → Ví dụ 51 → Ví dụ 52 được tiến hành từ 1-(6-clopyridin-3-yl)etan-1-on tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau. (Lưu ý: theo bước tương ứng với Ví dụ 559 theo quy trình, sử dụng 4-amino-2- metylbutan-2-ol).

LC/ MS t_R 2,85 phút; MS (ES^+) M/z 558 (M+H), 279,5 (M/2+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,36 (s, 1 H), 8,23 (d, 1 H), 7,76 - 7,70 (M, 3 H), 7,70 - 7,66 (M, 1 H), 7,17 (s, 1 H), 6,57 (d, 1 H), 6,12 (s, 1 H), 6,09 (s, 1 H), 5,77 (dd, 1 H), 3,49 - 3,42 (M, 1 H), 3,41 - 3,37 (M, 2 H), 3,10 (ddd, 1 H), 2,68 - 2,58 (M, 1 H), 2,50 - 2,42 (M, 1 H), 1,83 - 1,77 (M, 2 H), 1,26 (s, 6 H).

Ví dụ 565: 1-{6-[(1,3-oxazol-2-yl metyl)amino]pyridin-3-yl}etan-1-on

Bổ sung 1-(1,3-oxazol-2-yl) metylamin hydroclorua (0,73g) và N,N-diisopropyletylamin (1,25 mL) vào dung dịch propan-2-ol (10 mL) chứa 1-(6-flopyridin-3-yl)etanon (Công bố đơn số WO2006/082392) (0,50g) và gia nhiệt hỗn hợp ở 110 °C trong khoảng 30 phút bằng chiếu xạ vi sóng. Tiếp tục làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước (20 mL) và chiết vào trong etyl axetat. Làm khô và cô các lớp hữu cơ được kết hợp và tinh chế cặn bằng sắc ký cột (0 – 100% etyl axetat trong heptan) tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (0,22g).

LC/ MS t_R 1,04 phút; MS (ES^+) M/z 218 (M+H) [a].

Ví dụ 566: (3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-3-(5-{6-[(1,3-oxazol-2-yl metyl)amino]-3-pyridinyl}-1H-imidazol-2-yl)-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 204 → Ví dụ 51 → Ví dụ 52 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 565 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau.

LC/ MS t_R 2,83 phút; MS (ES^+) M/z 553 (M+H), 277 (M/2+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,35 (s, 1 H), 8,26 (d, 1 H), 7,84 (s, 1 H), 7,76 - 7,71 (M, 3 H), 7,69-7,66 (M, 1 H), 7,17 (br. s, 1 H), 7,09 (s, 1 H), 6,65 (d, 1 H), 6,12 (s, 1 H), 6,08 (s, 1 H), 5,76 (dd, 1 H), 4,67 (s, 2 H), 3,48 - 3,39 (M, 1 H), 3,09 (ddd, 1 H), 2,67 - 2,58 (M, 1 H), 2,49 - 2,42 (M, 1 H).

Ví dụ 567(1) và 567(2): 3-{[5-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-pyridinyl]amino}-N,N-dimetylpropanamit và 3-{[5-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-pyridinyl]amino}propanamit

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 565 → Ví dụ 55 → Ví dụ 250 → Ví dụ 204 → Ví dụ 51 → Ví dụ 52 được tiến hành từ 1-(6-flopyridin-3-yl)etan-1-on (Công bố đơn số WO2006/082392) tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này ở tỷ lệ 1:1 có tính chất vật lý sau (lưu ý: theo bước tương ứng với Ví dụ 565 theo quy trình, sử dụng β-alanin hydroclorua tert-butyl este. Theo bước tương ứng với Ví dụ 250 theo quy trình, sử dụng dimetylamin hydroclorua).

Ví dụ 567(1):

LC/ MS t_R 2,82 phút; MS (ES^+) M/z 571 (M+H), 286 (M/2+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,36 (s, 1 H), 8,25 (s, 1 H), 7,73 (d, 4 H), 7,17 (br. s, 1 H), 6,57 (d, 1 H), 6,12 (s, 1 H), 6,09 (s, 1 H), 5,77 (dd, 1 H), 3,60 (t, 2 H), 3,48 - 3,40 (M, 1 H), 3,10 (ddd, 1 H), 3,04 (s, 3 H), 2,94 (s, 3 H), 2,69 (t, 2 H), 2,66 - 2,60 (M, 1 H), 2,50 - 2,42 (M, 1 H).

Ví dụ 567(2):

LC/ MS t_R 2,67 phút; MS (ES^+) M/z 543 (M+H), 272 (M/2+H) [b]
^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,36 (s, 1 H), 8,25 (d, 1 H), 7,77 - 7,65 (M, 4 H), 7,17 (br. s, 1 H), 6,58 (d, 1 H), 6,12 (s, 1 H), 6,09 (s, 1 H), 5,77 (dd, 1 H), 3,59 (t, 2 H), 3,50 - 3,39 (M, 1 H), 3,10 (ddd, 1 H), 2,66 - 2,58 (M, 1 H), 2,52 (t, 2 H), 2,49 - 2,41 (M, 1 H).

Ví dụ 568: axit trifloaxetic - axit 4-[(5-axetylpyridin-2-yl)amino]butanoic (1: 1)

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 565 → Ví dụ 40 được tiến hành từ 1-(6-flopyridin-3-yl)etan-1-on (Công bố đơn số WO2006/082392) tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau. (Lưu ý: theo bước tương ứng với Ví dụ 565 theo quy trình, sử dụng tert-butyl 4-aminobutanoat).
LC/ MS t_R 0,63 phút; MS (ES^+) M/z 223 (M+H) [a].

Ví dụ 569: 1-(5-axetylpyridin-2-yl)pyrolidin-2-on

Hợp chất được điều chế theo Ví dụ 568 (360 mg) được xử lý như được mô tả theo Ví dụ 250 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (65 mg).
LC/ MS t_R 1,40 phút; MS (ES^+) M/z 205 (M+H) [a].

Ví dụ 570: (3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-3-{5-[6-(2-oxo-1-pyrolidinyl)-3-pyridinyl]-1H-imidazol-2-yl}-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 204 → Ví dụ 51 → Ví dụ 52 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 569 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau.
LC/ MS t_R 3,21 phút; MS (ES^+) M/z 540 (M+H), 562 (M+Na), 270,5 (M/2+H) [b]
^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,65 (s, 1 H), 8,61 (s, 1 H), 8,36 (d, 1 H), 7,93 (d, 1 H), 7,62 (dd, 1 H), 7,55 (M, 2 H), 7,29 - 7,24 (M, 1 H), 6,27 (s, 1 H), 5,89 (d, 1 H), 5,83 (s, 1 H), 4,10 (t, 2 H), 3,53 - 3,44 (M, 1 H), 3,25 - 3,17 (M, 1 H), 3,06 (dd, 1 H), 2,67 (t, 2 H), 2,60 - 2,51 (M, 1 H), 2,15 (nhóm 5, 2 H).

Từ Ví dụ 571(1) đến Ví dụ 571(3)

Tổng hợp hợp chất nêu ở tiêu đề này có dữ liệu vật lý dưới đây từ hợp

chất được điều chế theo Ví dụ 552, 557 và 561 bằng cách sử dụng phương pháp như được mô tả theo Ví dụ 44.

Ví dụ 571(1): (3S)-3-{4-clo-5-[6-(metylamino)-3-pyridinyl]-1H-imidazol-2-yl}-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon
LC/ MS t_R 3,03 phút; MS (ES^+) M/z 520 (M+H) [b]
^{1}H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,35 (s, 1 H), 8,27 (d, 1 H), 7,76 - 7,71 (M, 3 H), 7,70 - 7,66 (M, 1 H), 6,58 (d, 1 H), 6,12 (s, 1 H), 6,08 (s, 1 H), 5,69 (dd, 2 H), 3,49 - 3,38 (M, 1 H), 3,09 (ddd, 1 H), 2,89 (s, 3 H), 2,68 - 2,58 (M, 1 H), 2,42 - 2,34 (M, 1 H).

Ví dụ 571(2): (3S)-3-{4-clo-5-[6-(di metylamino)-3-pyridinyl]-1H-imidazol-2-yl}-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon
LC/ MS t_R 3,21 phút; MS (ES^+) M/z 534 (M+H) [b]
^{1}H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,38 (s, 1 H), 8,39 (d, 1 H), 7,83 (dd, 1 H), 7,78 - 7,73 (M, 2 H), 7,72 - 7,68 (M, 1 H), 6,76 (d, 1 H), 6,14 (s, 1 H), 6,11 (s, 1 H), 5,72 (dd, 1 H), 3,51 - 3,42 (M, 1 H), 3,16 - 3,08 (M, 7 H), 2,65 (qd, 1 H), 2,44 - 2,36 (M, 1 H).

Ví dụ 571(3): (3S)-3-(4-clo-5-{6-[(2- metoxyetyl)amino]-3-pyridinyl}-1H-imidazol-2-yl)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon
LC/ MS t_R 3,21 phút; MS (ES^+) M/z 564 (M+H) [b]
^{1}H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,36 (s, 1 H), 8,26 (d, 1 H), 7,75 - 7,70 (M, 3 H), 7,70 - 7,66 (M, 1 H), 6,63 (d, 1 H), 6,13 (s, 1 H), 6,09 (s, 1 H), 5,69 (dd, 1 H), 3,58 (t, 2 H), 3,51 (t, 2 H), 3,48 - 3,40 (M, 1 H), 3,38 (s, 3 H), 3,10 (ddd, 1 H), 2,68 - 2,59 (M, 1 H), 2,42 - 2,34 (M, 1 H).

Từ Ví dụ 572(1) đến Ví dụ 572(7)

Tổng hợp hợp chất nêu ở tiêu đề này có dữ liệu vật lý dưới đây từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 558, 562, 563, 564, 566, 567(1) và 570 bằng cách

sử dụng phương pháp như được mô tả theo Ví dụ 338.

Ví dụ 572(1): (3S)-3-{4-clo-5-[6-(etylamino)-3-pyridinyl]-1H-imidazol-2-yl}-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon
LC/ MS t_R 3,04 phút; MS (ES^+) M/z 534 (M+H) [b]
^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,36 (s, 1 H), 8,24 (d, 1 H), 7,79 - 7,64 (M, 4 H), 6,57 (d, 1 H), 6,12 (s, 1 H), 6,09 (s, 1 H), 5,70 (dd, 1 H), 3,48 - 3,39 (M, 1 H), 3,35 - 3,31 (M, 2 H), 3,09 (ddd, 1 H), 2,57 - 2,68 (M, 1 H), 2,41 - 2,33 (M, 1 H), 1,24 (t, 3 H).

Ví dụ 572(2): (3S)-3-(4-clo-5-{6-[(2-etoxyetyl)amino]-3-pyridinyl}-1H-imidazol-2-yl)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon
LC/ MS t_R 3,16 phút; MS (ES^+) M/z 578 (M+H) [b]
^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,36 (s, 1 H), 8,26 (d, 1 H), 7,75 - 7,71 (M, 3 H), 7,70 - 7,67 (M, 1 H), 6,64 (d, 1 H), 6,13 (s, 1 H), 6,09 (s, 1 H), 5,69 (dd, 1 H), 3,63 (t, 2 H), 3,55 (q, 2 H), 3,51 (t, 2 H), 3,48 - 3,39 (M, 1 H), 3,10 (ddd, 1 H), 2,68 - 2,58 (M, 1 H), 2,42 - 2,34 (M, 1 H), 1,20 (t, 3 H).

Ví dụ 572(3): (3S)-3-(4-clo-5-{6-[(3- metoxypropyl)amino]-3-pyridinyl}-1H-imidazol-2-yl)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon
LC/ MS t_R 2,20 phút; MS (ES^+) M/z 578 (M+H) [b]
^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,36 (s, 1 H), 8,24 (d, 1 H), 7,74 - 7,70 (M, 2 H), 7,70 - 7,66 (M, 2 H), 6,57 (d, 1 H), 6,12 (s, 1 H), 6,08 (s, 1 H), 5,70 (dd, 1 H), 3,50 (t, 2 H), 3,48 - 3,40 (M, 1 H), 3,38 (t, 2 H), 3,34 (s, 3 H), 3,09 (ddd, 1 H), 2,67 - 2,58 (M, 1 H), 2,40 - 2,33 (M, 1 H), 1,87 (nhóm 5, 2 H).

Ví dụ 572(4): (3S)-3-(4-clo-5-{6-[(3-hydroxy-3- metylbutyl)amino]-3-pyridinyl}-1H-imidazol-2-yl)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon

LC/ MS t_R 3,05 phút; MS (ES^+) M/z 592 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,36 (s, 1 H), 8,26 (d, 1 H), 7,75 - 7,71 (M, 3 H), 7,70 - 7,67 (M, 1 H), 6,59 (d, 1 H), 6,13 (s, 1 H), 6,09 (s, 1 H), 5,69 (dd, 1 H), 3,48 - 3,39 (M, 3 H), 3,10 (ddd, 1 H), 2,68 - 2,58 (M, 1 H), 2,42 - 2,34 (M, 1 H), 1,83 - 1,78 (M, 2 H), 1,27 (s, 6 H).

Ví dụ 572(5): (3S)-3-(4-clo-5-{6-[(1,3-oxazol-2-yl metyl)amino]-3-pyridinyl}-1H-imidazol-2-yl)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon

LC/ MS t_R 3,33 phút; MS (ES^+) M/z 587 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,40 - 9,34 (M, 1 H), 8,27 (br. s, 1 H), 7,85 (s, 1 H), 7,78 - 7,71 (M, 3 H), 7,70 - 7,66 (M, 1 H), 7,10 (s, 1 H), 6,72 - 6,67 (M, 1 H), 6,12 (s, 1 H), 6,08 (s, 1 H), 5,69 (dd, 1 H), 4,70 (s, 2 H), 3,47 - 3,39 (M, 1 H), 3,13 - 3,05 (M, 1 H), 2,68 - 2,58 (M, 1 H), 2,41 - 2,34 (M, 1 H).

Ví dụ 572(6): 3-{[5-(4-clo-2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-pyridinyl]amino}-N,N-dimetylpropanamit

LC/ MS t_R 3,06 phút; MS (ES^+) M/z 605 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,37 (s, 1 H), 8,28 (br. s, 1 H), 7,76 - 7,66 (M, 4 H), 6,62 - 6,57 (M, 1 H), 6,12 (s, 1 H), 6,09 (s, 1 H), 5,70 (dd, 1 H), 3,65 - 3,60 (M, 2 H), 3,48 - 3,39 (M, 1 H), 3,13 - 3,06 (M, 1 H), 3,05 (s, 3 H), 2,94 (s, 3 H), 2,70 (t, 2 H), 2,67 - 2,58 (M, 1 H), 2,42 - 2,34 (M, 1 H).

Ví dụ 572(7): axit formic - (3S)-3-{4-clo-5-[6-(2-oxo-1-pyrolidinyl)-3-pyridinyl]-1H-imidazol-2-yl}-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon ở tỷ lệ (1:1)

LC/ MS t_R 3,99 phút; MS (ES^+) M/z 574 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,37 (s, 1 H), 8,70 (d, 1 H), 8,41 (d, 1 H), 8,08 (dd, 1 H), 7,74 (s, 2 H), 7,70 - 7,67 (M, 1 H), 6,13 (s, 1 H), 6,10 (s, 1 H), 5,72 (dd, 1 H), 4,14 (t, 2 H), 3,50 - 3,40 (M, 1 H), 3,12 (ddd, 1 H), 2,68 (t, 2 H), 2,66 -

2,61 (M, 1 H), 2,43 - 2,36 (M, 1 H), 2,17 (nhóm 5, 2 H).

Ví dụ 573: (3S)-3-[5-(2-amino-1,3-thiazol-5-yl)-4-clo-1H-imidazol-2-yl]-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon

Hợp chất được điều chế theo Ví dụ 235 (67 mg) được xử lý như được mô tả theo Ví dụ 44 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (1,8 mg).
LC/ MS t_R 3,18 phút; MS (ES^+) M/z 512 (M+H) [b]
^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,37 (s, 1 H), 7,77 - 7,71 (M, 2 H), 7,71 - 7,66 (M, 1 H), 7,22 (s, 1 H), 6,13 (s, 1 H), 6,08 (s, 1 H), 5,65 (dd, 1 H), 3,41 (td, 1 H), 3,09 (ddd, 1 H), 2,70 - 2,56 (M, 1 H), 2,39 - 2,30 (M, 1 H).

Ví dụ 574: (3S)-3-[5-(2-amino-4-clo-1,3-thiazol-5-yl)-1H-imidazol-2-yl]-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 201 → Ví dụ 203 → Ví dụ 204 → Ví dụ 51 → Ví dụ 52 được tiến hành từ 2-{[(tert-butoxy)cacbonyl]amino}-4-clo-1,3-thiazol-5-axit carboxylic (Bioorg. Med. Chem., 12(23), 6171 (2004)) tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau. (Lưu ý: theo bước tương ứng với Ví dụ 203 theo quy trình, sử dụng metyl magie bromua. Theo bước tương ứng với Ví dụ 204 theo quy trình, việc loại bỏ nhóm tert-butoxycacbonyl cũng được thực hiện).
LC/ MS t_R 3,38 phút; MS (ES^+) M/z 512 (M+H) [b]
^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,35 (s, 1 H), 7,77 - 7,71 (M, 2 H), 7,70 - 7,65 (M, 1 H), 7,37 (br. s, 1 H), 6,14 (s, 1 H), 6,06 (s, 1 H), 5,74 (d, 1 H), 3,47 - 3,36 (M, 1 H), 3,14 - 3,02 (M, 1 H), 2,68 - 2,54 (M, 1 H), 2,52 - 2,41 (M, 1 H).

Ví dụ 575: N-[4-(4-clo-2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-pyridinyl]axetamit

Xử lý hợp chất được điều chế theo Ví dụ 190(2) (50 mg) như được mô tả theo Ví dụ 44 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (14 mg).
LC/ MS t_R 3,49 phút; MS (ES^+) M/z 548 (M+H) [b]

^{1}H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,37 (s, 1 H), 8,52 (app. br. s, 1 H), 8,32 (d, 1 H), 7,78 - 7,72 (M, 2 H), 7,70 - 7,66 (M, 1 H), 7,43 (d, 1 H), 6,14 (s, 1 H), 6,10 (s, 1 H), 5,74 (dd, 1 H), 3,51 - 3,38 (M, 1 H), 3,19 - 3,07 (M, 1 H), 2,74 - 2,62 (M, 1 H), 2,44 - 2,35 (M, 1 H), 2,20 (s, 3 H).

Ví dụ 576: metyl [4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-pyridinyl]carbamat

Xử lý hợp chất được điều chế theo Ví dụ 190(1) (67 mg) với metyl clorofomat theo phương pháp của Ví dụ 128 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (40 mg).

LC/ MS t_R 3,13 phút; MS (ES^+) M/z 530 (M+H) [b]

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,97 (br. s, 1 H), 9,69 (s, 1 H), 8,14 - 8,02 (M, 2 H), 7,83 - 7,70 (M, 3 H), 7,58 (br. s, 1 H), 7,29 (d, 1 H), 5,98 (s, 1 H), 5,92 (s, 1 H), 5,61 (d, 1 H), 3,67 (s, 3 H), 3,35 (obs. M, 1 H), 2,98 (dd, 1 H), 2,50 (obs. M, 1 H), 2,33 - 2,22 (M, 1 H).

Ví dụ 577(1), 577(2) và 577(3): (3S)-3-[5-(2-amino-3-clo-4-pyridinyl)-1H-imidazol-2-yl]-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon, (3S)-3-[5-(2-amino-5-clo-4-pyridinyl)-1H-imidazol-2-yl]-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon và (3S)-3-[5-(2-amino-5-clo-4-pyridinyl)-4-clo-1H-imidazol-2-yl]-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon

Xử lý hợp chất được điều chế theo Ví dụ 190(1) (97 mg) như được mô tả theo Ví dụ 44 tạo ra sản phẩm theo sáng chế có tính chất vật lý sau.

Ví dụ 577(1): 9,7 mg

LC/ MS t_R 2,97 phút; MS (ES^+) M/z 506 (M+H) [b]

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,68 (s, 1 H), 7,82 - 7,74 (M, 4 H), 7,70 (s, 1 H), 7,16 (d, 1 H), 6,00 (s, 2 H), 5,94 (s, 1 H), 5,92 (s, 1 H), 5,63 (dd, 1 H), 3,65 - 3,07 (obs. M, 1 H), 2,92 - 2,92 (M, 1 H), 2,94 (dd, 1 H), 2,48 - 2,39 (M, 1 H), 2,29 - 2,20 (M, 1 H).

Ví dụ 577(2): 12,6 mg

LC/ MS t_R 3,01 phút; MS (ES^+) M/z 506 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,70 (s, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 7,82 - 7,79 (M, 2 H), 7,79 - 7,76 (M, 1 H), 7,74 (s, 1 H), 7,05 (s, 1 H), 6,04 (s, 2 H), 5,98 (s, 1 H), 5,96 (s, 1 H), 5,65 (dd, 1 H), 3,52 – 3,18 (obs. M, 1 H), 3,05 - 2,95 (M, 1 H), 2,58 - 2,43 (obs. M, 1 H), 2,35 - 2,27 (M, 1 H).

Ví dụ 577(3): 8,6 mg

LC/ MS t_R 3,40 phút; MS (ES^+) M/z 540 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,67 (s, 1 H), 7,97 (s, 1 H), 7,84 - 7,73 (M, 3 H), 7,23 (br. s, 1 H), 6,44 (br. s, 2 H), 5,96 (s, 2 H), 5,67 (dd, 1 H), 3,49 – 3,19 (obs. M, 1 H), 2,97 (dd, 1 H), 2,57 – 2,43 (obs. M, 1 H), 2,39 - 2,25 (M, 1 H).

Ví dụ 578(1) và 578(2): tert-butyl N-(4-{2-[(3S)-7-[5-clo-2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydroindolizin-3-yl]-1H-imidazol-5-yl}pyridin-2-yl)carbamat và tert-butyl N-[(tert-butoxy)cacbonyl]-N-(4-{2-[(3S)-7-[5-clo-2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydroindolizin-3-yl]-1H-imidazol-5-yl}pyridin-2-yl)carbamat

Bổ sung di-*tert*-butyl dicacbonat (250 mg) vào dung dịch *tert*-butanol (1,3 mL) chứa hợp chất được điều chế theo Ví dụ 190(1) (123 mg). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng khoảng 36 giờ, sau đó ở 50 °C trong khoảng hơn 3 giờ. Bổ sung dung dịch amoniac đậm đặc (0,15 mL) vào hỗn hợp phản ứng ở môi trường xung quanh, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng khoảng 6 giờ sau đó ở 50 °C trong khoảng vài giờ nữa. Cô hỗn hợp phản ứng và tinh chế cặn bằng sắc ký cột (0 đến 15% metanol trong etyl axetat) tạo ra sản phẩm theo sáng chế ở tỷ lệ 4:1.

Ví dụ 578(1):

LC/ MS t_R 1,69 phút; MS (ES^+) M/z 572 (M+H) [a].

Ví dụ 578(2):

LC/ MS t_R 2,10 phút; MS (ES^+) M/z 672 (M+H) [a].

Ví dụ 579: (3S)-3-[5-(2-amino-4-pyridinyl)-4-clo-1H-imidazol-2-yl]-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 44 → Ví dụ 206 được tiến hành từ tỷ lệ 4: 1 của hợp chất được điều chế theo Ví dụ 578 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau.

LC/ MS t_R 3,04 phút; MS (ES^+) M/z 506 (M+H) [b]

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 13,09 (br. s, 1 H), 9,71 (s, 1 H), 7,96 (d, 1 H), 7,85 - 7,76 (M, 3 H), 6,85 - 6,75 (M, 2 H), 6,06 (br. s, 2 H), 5,99 (s, 1 H), 5,94 (s, 1 H), 5,57 (dd, 1 H), 3,29 - 3,21 (M, 1 H), 3,04 - 2,93 (M, 1 H), 2,58 - 2,52 (obs M, 1 H), 2,23 - 2,13 (M, 1 H).

Ví dụ 580: tert-butyl N-(4-axetylpyridin-2-yl)-N- metylcarbamat

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 550 → Ví dụ 228 được tiến hành từ 1-(2-clopyridin-4-yl)etanon tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau.

LC/ MS t_R 2,05 phút; MS (ES^+) M/z 251 (M+H) [a].

Ví dụ 581: 2-bromo-1-[2-(metylamino)pyridin-4-yl]etan-1-on

Bổ sung dung dịch 33% theo trọng lượng chứa hydro bromua trong axit axetic (222 µL) vào dung dịch tetrahydrofuran (6 mL) chứa hợp chất được điều chế theo Ví dụ 580 (161 mg) tiếp theo bằng brom (33 µL) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng khoảng 1 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng và cặn được tán nhỏ với hỗn hợp chứa diclometan và *tert*-butyl metyl ete (20 mL) ở tỷ lệ 1: 3, kết tủa thu được được phân lập bằng cách lọc tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau.

LC/ MS t_R 0,71 phút; MS (ES^+) M/z 229 (M+H) [a].

Ví dụ 582: (3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-3-{5-[2-(metylamino)-4-pyridinyl]-1H-imidazol-2-yl}-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 51 → Ví dụ 52 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 581 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau.

LC/ MS t_R 2,93 phút; MS (ES^+) M/z 486 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,36 (s, 1 H), 7,87 (d, 1 H), 7,72 (M, 2 H), 7,68 (dd, 1 H), 7,49 (br. s, 1 H), 6,84 (app. d, 2 H), 6,14 (s, 1 H), 6,08 (s, 1 H), 5,78 (dd, 1 H), 3,43 (td, 1 H), 3,11 (ddd, 1 H), 2,89 (s, 3 H), 2,64 (qd, 1 H), 2,51 - 2,38 (M, 1 H).

Ví dụ 583: prop-2-en-1-yl N-(4-{4-clo-2-[(3S)-7-[5-clo-2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydroindolizin-3-yl]-1H-imidazol-5-yl}pyridin-2-yl)-N- metylcarbamat

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 484 → Ví dụ 44 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 582 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau. (Lưu ý: theo bước tương ứng với Ví dụ 484 theo quy trình, sử dụng allyl clorofomat).

LC/ MS t_R 2,04 phút; MS (ES^+) M/z 604 (M+H) [a].

Ví dụ 584: (3S)-3-{4-clo-5-[2-(metylamino)-4-pyridinyl]-1H-imidazol-2-yl}-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon

Bổ sung tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (9 mg) vào dung dịch tetrahydrofuran (1,5 mL) được loại bỏ khí nitơ chứa hợp chất được điều chế theo Ví dụ 583 (93 mg) và axit N,N'-dimetylbarbituric (29 mg) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng khoảng 2,5 giờ. Bổ sung dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa (30 mL) vào hỗn hợp phản ứng, tiếp theo bằng cách chiết vào trong etyl axetat. Rửa các lớp hữu cơ được kết hợp bằng nước muối bão hòa, làm khô và cô. Tinh chế cặn sắc ký lỏng hiệu năng cao (5 đến 100% axetonitril trong nước) tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (36 mg).

LC/ MS t_R 3,10 phút; MS (ES^+) M/z 520 (M+H) [b]

^{1}H NMR (500 MHz, metanol-d$_4$) δ 9,37 (s, 1 H), 7,96 (dd, 1 H), 7,79 - 7,63 (M, 3 H), 6,91 - 6,82 (M, 2 H), 6,12 (s, 1 H), 6,11 (s, 1 H), 5,72 (dd, 1 H), 3,53 - 3,35 (M, 1 H), 3,19 - 3,02 (M, 1 H), 2,89 (s, 3 H), 2,65 (qd, 1 H), 2,45 - 2,29 (M, 1 H).

Ví dụ 585: (3S)-3-[5-(3-amino-4-pyridinyl)-1H-imidazol-2-yl]-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 51 → Ví dụ 52 → Ví dụ 74 được tiến hành từ 2-bromo-1-(3-nitropyridin-4-yl)etan-1-on (J. Med. Chem., 53(2), 787 (2010)) tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau.

LC/ MS t_R 2,95 phút; MS (ES$^+$) M/z 472 (M+H) [b]

^{1}H NMR (500 MHz, metanol-d$_4$) δ 9,35 (s, 1H), 8,00 (s, 1 H), 7,78 - 7,64 (M, 4 H), 7,59 (s, 1 H), 7,39 (d, 1 H), 6,18 (s, 1 H), 6,05 (s, 1 H), 5,83 (dd, 1 H), 3,48 - 3,37 (M, 1 H), 3,11 (dd, 1 H), 2,65 - 2,56 (M, 1 H), 2,56 - 2,47 (M, 1 H).

Ví dụ 586: (3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-3-[5-(2- metyl-4-pyridinyl)-1H-imidazol-2-yl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon axetat

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 51 → Ví dụ 52 được tiến hành từ 2-bromo-1-(2- metylpyridin-4-yl)etan-1-on (J. Med. Chem., 53(2), 787 (2010)) tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau.

LC/ MS t_R 2,91 phút; MS (ES$^+$) M/z 471 (M+H) [b]

^{1}H NMR (500 MHz, metanol-d$_4$) δ 9,36 (s, 1 H), 8,33 (d, 1 H), 7,77 - 7,62 (M, 5 H), 7,56 (br. s, 1 H), 6,14 (s, 1 H), 6,10 (s, 1 H), 5,79 (dd, 1 H), 3,51 - 3,39 (M, 1 H), 3,12 (ddd, 1 H), 2,70 - 2,59 (M, 1 H), 2,55 (s, 3 H), 2,52 - 2,43 (M, 1 H).

Ví dụ 587: (3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-3-[5-(2,6-dimetyl-4-pyridinyl)-1H-imidazol-2-yl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 139 → Ví dụ 204 → Ví dụ 51 → Ví dụ 52 được tiến hành từ 4-bromo-2,6-dimetylpyridin tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau.

LC/ MS t_R 2,99 phút; MS (ES$^+$) M/z 485 (M+H) [b]

^{1}H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,36 (s, 1 H), 7,76 - 7,71 (M, 2 H), 7,70 - 7,67 (M, 1 H), 7,61 (br. s, 1 H), 7,40 (br. s, 2 H), 6,13 (s, 1 H), 6,10 (s, 1 H), 5,78 (dd, 1 H), 3,51 - 3,40 (M, 1 H), 3,12 (ddd, 1 H), 2,65 (qd, 1 H), 2,52 - 2,43 (obs. M, 1 H), 2,50 (s, 6 H).

Ví dụ 588: (3S)-3-[4-clo-5-(2,6-dimetyl-4-pyridinyl)-1H-imidazol-2-yl]-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon

Xử lý hợp chất được điều chế theo Ví dụ 587 (69 mg) được mô tả theo Ví dụ 44 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (3 mg).

LC/ MS t_R 3,13 phút; MS (ES^+) M/z 519 (M+H) [b]

^{1}H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,37 (s, 1 H), 7,76 - 7,72 (M, 2 H), 7,71 - 7,67 (M, 1 H), 7,46 (s, 2 H), 6,13 (s, 1 H), 6,11 (s, 1 H), 5,72 (dd, 1 H), 3,47 - 3,39 (M, 1 H), 3,12 (ddd, 1 H), 2,71 - 2,61 (M, 1 H), 2,54 (s, 6 H), 2,42 - 2,34 (M, 1 H).

Ví dụ 589: 1-(6-aminopyridin-2-yl)etan-1-on dihydrobromua

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 187 → Ví dụ 188 → Ví dụ 189 được tiến hành từ 6-flopyridin-2-cacbonitril tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau.

^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d_6) δ 7,96 (t, 1 H), 7,59 (d, 1 H), 7,15 (d, 1 H), 4,95 (s, 2 H), 4,12 (br. s, 3 H).

Ví dụ 590: prop-2-en-1-yl N-(6-{2-[(3S)-7-[5-clo-2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydroindolizin-3-yl]-1H-imidazol-5-yl}pyridin-2-yl)carbamat

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 51 → Ví dụ 484 → Ví dụ 52 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 589 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau. (Lưu ý: theo bước tương ứng với Ví dụ 484 theo quy trình, sử dụng allyl clorofomat. Ngoài ra, ở bước tương tự theo quy trình, bỏ qua giai đoạn dùng metanol và dung dịch amoniac đậm đặc và sản phẩm thô được chiết vào trong etyl axetat từ nước).

LC/ MS t_R 1,73 phút; MS (ES^+) M/z 556 (M+H) [a].

Ví dụ 591: (3S)-3-[5-(6-amino-2-pyridinyl)-1H-imidazol-2-yl]-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon

Xử lý hợp chất được điều chế theo Ví dụ 590 (75 mg) như được mô tả theo Ví dụ 584 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (11,5 mg).
LC/ MS t_R 2,83 phút; MS (ES^+) M/z 472 (M+H) [b]
^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,36 (s, 1 H), 7,76 - 7,70 (M, 2 H), 7,70 - 7,65 (M, 1 H), 7,51 - 7,36 (M, 2 H), 7,01 (br. s, 1 H), 6,44 (d, 1 H), 6,14 (s, 1 H), 6,08 (s, 1 H), 5,81 (dd, 1 H), 3,49 - 3,37 (M, 1 H), 3,10 (ddd, 1 H), 2,68 - 2,57 (M, 1 H), 2,55 - 2,46 (M, 1 H).

Ví dụ 592: (3S)-3-[5-(6-amino-2-pyridinyl)-4-clo-1H-imidazol-2-yl]-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 338 → Ví dụ 584 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 590 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau.
LC/ MS t_R 3,19 phút; MS (ES^+) M/z 506 (M+H) [b]
^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,36 (s, 1 H), 7,75 - 7,70 (M, 2 H), 7,70 - 7,65 (M, 1 H), 7,47 (t, 1 H), 7,25 (d, 1 H), 6,46 (d, 1 H), 6,16 (s, 1 H), 6,08 (s, 1 H), 5,80 (dd, 1 H), 3,39 (td, 1 H), 3,09 (ddd, 1 H), 2,67 - 2,56 (M, 1 H), 2,53 - 2,44 (M, 1 H).

Ví dụ 593: axit formic - (3S)-3-[5-(6-amino-3-pyridinyl)-4-flo-1H-imidazol-2-yl]-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon ở tỷ lệ (1:1)

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 484 → Ví dụ 364 → Ví dụ 584 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 194 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này sau đó tinh chế sắc ký lỏng hiệu năng cao (5 đến 100% pha động B (axit formic 0,1% trong axetonitril) trong pha động A (axit formic 0,1% trong nước)) ở dạng muối axit formic có tính chất vật lý sau. (Lưu ý: theo bước tương ứng với Ví dụ 484 theo quy trình, sử dụng allyl clorofomat).

LC/ MS t_R 2,93 phút; MS (ES^+) M/z 490 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,38 (s, 1 H), 8,19 (br. s, 1 H), 8,09 (br. s, 1 H), 7,78 - 7,67 (M, 4 H), 6,73 (d, 1 H), 6,13 (s, 1 H), 6,11 (s, 1 H), 5,68 (dd, 1 H), 3,45 (td, 1 H), 3,12 (ddd, 1 H), 2,70 - 2,59 (M, 1 H), 2,43 - 2,34 (M, 1 H).

Ví dụ 594: 2- metoxyetyl [6-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-4-flo-1H-imidazol-5-yl)-3-pyridinyl]carbamat

Xử lý hợp chất được điều chế theo Ví dụ 531 (200 mg) như được mô tả theo Ví dụ 364 tạo ra sản phẩm theo sáng chế có tính chất vật lý sau (10,5 mg).

LC/ MS t_R 3,95 phút; MS (ES^+) M/z 592 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,35 (s, 1 H), 8,58 (s, 1 H), 7,93 (d, 1 H), 7,75 - 7,70 (M, 2 H), 7,67 (d, 1 H), 7,49 (d, 1 H), 6,15 (s, 1 H), 6,07 (s, 1 H), 5,75 (d, 1 H), 4,31 - 4,27 (M, 2 H), 3,68 - 3,63 (M, 2 H), 3,45 - 3,35 (M, 1 H), 3,39 (s, 3 H), 3,09 (ddd, 1 H), 2,61 (qd, 1 H), 2,45 - 2,38 (M, 1 H).

Ví dụ 595: etyl (3R)-7-[5-clo-2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydroindolizin-3-carboxylat

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 1 → Ví dụ 2 → Ví dụ 3 → Ví dụ 4 → Ví dụ 5 → Ví dụ 6 → Ví dụ 7 → Ví dụ 9 được tiến hành từ etyl 5-oxo-D-prolinat tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau.

LC/ MS t_R 3,70 phút; MS (ES^+) M/z 793 (2 M+Na), 771 (2 M+H), 408 (M+Na), 386 (M+H), 358 (M-N_2+H) [b].

Ví dụ 596: axit (3R)-7-[5-clo-2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydroindolizin-3-carboxylic

Bổ sung axit clohydric 2M (6,4 mL) vào dung dịch 1,4-dioxan (3,8 mL) chứa hợp chất được điều chế theo Ví dụ 595 (1,28g) và phản ứng được khuấy ở 70 °C trong khoảng 2 giờ. Phân ước thứ hai axit clohydric 2M (6,4 mL) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ hơn 2 giờ. Phân ước thứ ba axit clohydric 2M (6,4 mL) được bổ sung và phản ứng được khuấy ở 70 °C trong

khoảng hơn 2 giờ trước khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng. Bổ sung amoni sulfat (13,1g) vào hỗn hợp phản ứng, và huyền phù thu được được chiết vào trong etyl axetat. Rửa các lớp hữu cơ được kết hợp bằng nước muối bão hòa, làm khô và cô. Tán nhỏ cặn với hỗn hợp chứa etyl axetat và heptan ở tỷ lệ 1: 1 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (1,15g).
LC/ MS t_R 3,19 phút; MS (ES^+) M/z 737 (2 M+Na), 715 (2 M+H), 380 (M+Na), 358 (M+H), 330 ($M-N_2+H$) [b].

Ví dụ 597: (3R)-3-[5-(6-amino-3-pyridinyl)-1H-imidazol-2-yl]-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 51 → Ví dụ 52 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 596 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau. (Lưu ý: theo bước tương ứng với Ví dụ 51 theo quy trình, sử dụng hợp chất được điều chế theo Ví dụ 193)
LC/ MS t_R 2,68 phút; MS (ES^+) M/z 472 (M+H) [b]
^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,36 (s, 1 H), 8,20 (app. br. s, 1 H), 7,79 - 7,70 (M, 3 H), 7,67 (d, 1 H), 7,18 (br. s, 1 H), 6,60 (d, 1 H), 6,12 (s, 1 H), 6,08 (s, 1 H), 5,78 (dd, 1 H), 3,44 (td, 1 H), 3,10 (ddd, 1 H), 2,63 (qd, 1 H), 2,46 (app. br. s, 1 H).

Ví dụ 598: axit formic - (3R)-3-[5-(6-amino-3-pyridinyl)-4-clo-1H-imidazol-2-yl]-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon ở tỷ lệ (1:1)

Xử lý hợp chất được điều chế theo Ví dụ 597 (250 mg) như được mô tả theo Ví dụ 44 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này sau đó tinh chế sắc ký lỏng hiệu năng cao (5 đến 100% pha động B (axit formic 0,1% trong axetonitril) trong pha động A (axit formic 0,1% trong nước)) ở dạng muối axit formic có tính chất vật lý sau (86 mg).
LC/ MS t_R 2,94 phút; MS (ES^+) M/z 506 và 508 (M+H) [b]
^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,38 (s, 1 H), 8,21 (d, 1 H), 8,17 (br. s, 1 H), 7,85 (d, 1 H), 7,79 - 7,73 (M, 2 H), 7,72 - 7,69 (M, 1 H), 6,74 (d, 1 H), 6,14 (s, 1

H), 6,12 (s, 1 H), 5,71 (dd, 1 H), 3,46 (td, 1 H), 3,12 (ddd, 1 H), 2,65 (qd, 1 H), 2,44 - 2,36 (M, 1 H).

Ví dụ 599: prop-2-en-1-yl 2-[(diphenyl metylidene)amino]axetat

Bổ sung benzophenon imin (5,6 mL) vào dung dịch diclometan (16 mL) chứa glyxin allyl este (J. Org. Chem., 66(15), 5241 (2001)) (5,05g) và phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng khoảng 22 giờ. Bổ sung diclometan (25 mL) vào hỗn hợp phản ứng, và huyền phù được lọc thông qua Celite®. Cô phần lọc bằng một nửa thể tích ban đầu và *tert*-butyl metyl ete được bổ sung. Lọc huyền phù nhiều hơn một lần thông qua Celite® và cô phần lọc tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (8,56g).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,71 - 7,64 (M, 2 H), 7,53 - 7,45 (M, 3 H), 7,44 - 7,39 (M, 1 H), 7,35 (app. t, 2 H), 7,19 (dd, 2 H), 6,00 - 5,87 (M, 1 H), 5,37 - 5,29 (M, 1 H), 5,25 (dd, 1 H), 4,66 (d, 2 H), 4,25 (s, 2 H).

Ví dụ 600: prop-2-en-1-yl 2-amino-3-oxo-3-phenylpropanoat hydroclorua

Bổ sung dung dịch chứa lithi bis(trimetylsilyl)amit trong tetrahydrofuran 1M (3,6 mL) vào dung dịch tetrahydrofuran (7,2 mL) được làm nguội xuống (-78 °C) chứa hợp chất được điều chế theo Ví dụ 599 (1,0g) và hỗn hợp được khuấy ở -78 °C trong khoảng 30 phút. Dung dịch thu được được bổ sung vào dung dịch tetrahydrofuran (3,6 mL) được làm nguội xuống (-78 °C) chứa benzoyl clorua (0,42 mL) và hỗn hợp được khuấy ở -78 °C trong khoảng 2 giờ. Bổ sung dung dịch 1M trong nước chứa axit clohydric (7,2 mL) vào hỗn hợp phản ứng được làm nguội xuống (-78 °C), và phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng khoảng 1 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng và cặn được tán nhỏ với *tert*-butyl metyl ete. Thu gom kết tủa thu được bằng cách lọc tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (1,13g).

LC/ MS t_R 1,13 phút; MS (ES^+) M/*z* 220 (M+H)[a].

Ví dụ 601: prop-2-en-1-yl 2-{[(3S)-7-[5-clo-2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydroindolizin-3-yl]for Mamido}-3-oxo-3-phenylpropanoat

Bổ sung isobutyl clorofomat (0,41 mL) vào dung dịch tetrahydrofuran (6 mL) được làm nguội xuống (-20 °C) chứa hợp chất được điều chế theo Ví dụ 9 (1,1g) và N- metyl morpholin (0,85 mL) và hỗn hợp được khuấy ở -20 °C trong khoảng 40 phút sau đó ở nhiệt độ trong phòng khoảng 5 phút. Bổ sung huyền phù N,N-dimetylformamit (7 mL) chứa hợp chất được điều chế theo Ví dụ 600 (1,01g) và N- metyl morpholin (0,85 mL) vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng khoảng 1 giờ. Bổ sung nước (20 mL) và dung dịch nước bão hòa chứa natri hydro cacbonat (20 mL) vào hỗn hợp phản ứng, tiếp theo bằng cách chiết vào trong etyl axetat. Rửa các lớp hữu cơ được kết hợp liên tục bằng axit clohydric 1M và nước muối bão hòa, làm khô và cô. Tinh chế cặn bằng sắc ký cột (20% đến 100% etyl axetat trong heptan) tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có (1,17g) tính chất vật lý sau.
LC/ MS t_R 1,99 phút; MS (ES^+) M/z 559 (M+H) [a].

Ví dụ 602: prop-2-en-1-yl 2-[(3S)-7-[5-clo-2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydroindolizin-3-yl]-5-phenyl-1H-imidazol-4-carboxylat

Bổ sung amoni axetat (1,84g) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ hồi lưu trong khoảng 2 giờ vào tạo huyền phù axit axetic (8,1 mL) chứa hợp chất được điều chế theo Ví dụ 601 (0,9g). Bổ sung natri hydro cacbonat bão hòa vào hỗn hợp phản ứng ở môi trường xung quanh, tiếp theo bằng cách chiết vào trong etyl axetat. Rửa các lớp hữu cơ được kết hợp bằng nước muối bão hòa, làm khô và cô. Tinh chế cặn bằng sắc ký cột (20% đến 100% etyl axetat trong heptan) tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (358 mg).
LC/ MS t_R 2,03 phút; MS (ES^+) M/z 540 (M+H) [a].

Ví dụ 603: axit 2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-5-phenyl-1H-imidazol-4-carboxylic

Xử lý hợp chất được điều chế theo Ví dụ 602 (100 mg) như được mô tả theo Ví dụ 584 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (38 mg).
LC/ MS t_R 3,62 phút; MS (ES^+) M/z 500 (M+H) [b]

^{1}H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,36 (s, 1 H), 7,77 - 7,70 (M, 4 H), 7,70 - 7,65 (M, 1 H), 7,42 - 7,32 (M, 3 H), 6,13 (s, 1 H), 6,08 (s, 1 H), 5,76 (dd, 1 H), 3,47 (td, 1 H), 3,11 (ddd, 1 H), 2,65 (qd, 1 H), 2,52 - 2,42 (M, 1 H).

Ví dụ 604: 2-[(3S)-7-[5-clo-2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydroindolizin-3-yl]-5-phenyl-1H-imidazol-4-cacbonitril

Bổ sung 1,1'-cacbonyldiimidazol (14 mg) vào dung dịch N,N-dimetylformamit (2 mL) chứa hợp chất được điều chế theo Ví dụ 603 (50 mg) và hỗn hợp được khuấy ở 100 °C trong khoảng 16 giờ. Bổ sung tiếp 1,1'-cacbonyldiimidazol (14 mg) và hỗn hợp được khuấy tiếp 24 giờ ở 100 °C. Sau đó hỗn hợp được để nguội nhiệt độ trong phòng, sau đó dung dịch amoniac đậm đặc (67 µL) được bổ sung. Chuyển hỗn hợp sang ống được bít kín và gia nhiệt ở 50 °C trong khoảng 16 giờ. Bổ sung dung dịch nước bão hòa chứa natri hydro cacbonat vào hỗn hợp phản ứng ở môi trường xung quanh, tiếp theo bằng cách chiết vào trong etyl axetat. Rửa các lớp hữu cơ được kết hợp bằng nước và nước muối bão hòa, làm khô và cô. Tinh chế cặn bằng sắc ký cột (25% đến 100% etyl axetat trong heptan) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (6 mg).

LC/ MS t_R 1,67 phút; MS (ES^+) M/z 499 (M+H) [a].

Ví dụ 605: 2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-5-phenyl-1H-imidazol-4-cacbonitril

Bổ sung (metoxycacbonylsulfamoyl)trietylamoni hydroxit, muối nội (8,6 mg) vào dung dịch diclometan (0,5 mL) chứa hợp chất được điều chế theo Ví dụ 604 (6 mg), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng khoảng 2 giờ. Bổ sung dung dịch nước bão hòa chứa natri hydro cacbonat vào hỗn hợp phản ứng, tiếp theo bằng cách chiết vào trong diclometan. Rửa các lớp hữu cơ được kết hợp bằng nước muối bão hòa, làm khô và cô. Tinh chế cặn bằng sắc ký cột (80% đến 100% etyl axetat trong heptan) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (3,5 mg).

LC/ MS t_R 4,06 phút; MS (ES^+) M/z 481 (M+H) [b]

^{1}H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,38 (s, 1 H), 7,80 (d, 2 H), 7,78 - 7,72 (M, 2 H), 7,71 - 7,68 (M, 1 H), 7,54 - 7,49 (M, 2 H), 7,47 - 7,42 (M, 1 H), 6,15 (s, 1 H), 6,10 (s, 1 H 5,77 (dd, 1 H), 3,48 - 3,38 (M, 1 H), 3,12 (ddd, 1 H), 2,72 - 2,61 (M, 1 H), 2,45 - 2,35 (M, 1 H).

Ví dụ 606(1) và 606(2): 3-(2-cloaxetyl)-7-[5-clo-2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-yl)phenyl]-1,2,3,5-tetrahydroindolizin-5-on và 3-(2-bromoaxetyl)-7-[5-clo-2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-yl)phenyl]-1,2,3,5-tetrahydroindolizin-5-on

Xử lý hợp chất được điều chế theo Ví dụ 9 (0,50g) như được mô tả theo Ví dụ 234 tạo ra tỷ lệ 2: 1 của hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (0,65g).

Ví dụ 606(1):

LC/ MS t_R 1,73 phút; MS (ES^+) M/z 412 và 414 (M+Na); 390 và 392 (M+H) [a].

Ví dụ 606(2):

LC/ MS t_R 1,76 phút; MS (ES^+) M/z 456 và 458 (M+Na); 434 và 436 (M+H) [a].

Ví dụ 607: 4-(5-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-2-yl)benzamit

Xử lý hỗn hợp chứa hợp chất được điều chế theo Ví dụ 606 (32 mg) ở tỷ lệ 2: 1với 4-amidinobenzamit hydroclorua theo phương pháp của Ví dụ 239 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (3,9 mg).

LC/ MS t_R 2,98 phút; MS (ES^+) M/z 499 (M+H) [b]

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,61 (s, 1 H), 9,71 (s, 1 H), 8,01 (s, 1 H), 7,97 – 7,91 (M, 4 H), 7,84 – 7,77 (M, 3 H), 7,40 (s, 1 H), 6,99 (s, 1 H), 5,92 (s, 2 H), 5,62 – 5,60 (M, 1 H), 3,02 – 2,90 (M, 1 H), 2,54 – 2,51 (M, 1 H), 2,47 – 2,35 (M, 1 H), 2,33 – 2,21 (M, 1 H).

Ví dụ 608: 4-(4-clo-5-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-2-yl)benzamit

Xử lý hợp chất được điều chế theo Ví dụ 607 (60 mg) bằng cách sử dụng phương pháp như được mô tả theo Ví dụ 44 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (6,0 mg).

LC/ MS t_R 3,64 phút; MS (ES^+) M/z 533 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 13,04 (s, 1 H), 9,66 (s, 1 H), 8,03 (s, 1 H), 7,96 (d, 2 H), 7,92 (d, 2 H), 7,82 (s, 2 H), 7,76 (s, 1 H), 7,42 (s, 1 H), 6,00 (s, 1 H), 5,94 (s, 1 H), 5,66 – 5,63 (M, 1 H), 3,24 – 3,10 (M, 1 H), 3,09 – 2,98 (M, 1 H), 2,64 – 2,55 (M, 1 H), 2,20 – 2,09 (M, 1 H).

Ví dụ 609: tert-butyl N-[5-(N-hydroxycarbami midoyl)pyridin-2-yl]carbamat

Bổ sung hydroxylamin hydroclorua (0,95g) vào dung dịch etanol (5 mL) chứa tert-butyl 5-xyano-2-pyridinylcarbamat (0,30g) tiếp theo bằng N,N-diisopropyletylamin (244 µL) và hỗn hợp được khuấy ở 80 °C trong khoảng 1,5 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng và được tạo hỗn hợp đẳng phí bằng clorofom tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (0,345g).

LC/ MS t_R 1,21 phút; MS (ES^+) M/z 253 (M+H) [a].

Ví dụ 610: (6-{[(tert-butoxy)cacbonyl]amino}pyridin-3-yl) metanimidamido axetat

Bổ sung axetic anhydrit (3,85 mL) vào dung dịch axit axetic (10 mL) chứa hợp chất được điều chế theo Ví dụ 609 (0,345g) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng khoảng 30 phút. Cô hỗn hợp phản ứng, cặn được hòa tan trong etyl axetat và được rửa liên tục bằng dung dịch nước bão hòa chứa natri hydro cacbonat và nước muối bão hòa, làm khô và cô để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (0,244g).

LC/ MS t_R 1,60 phút; MS (ES^+) M/z 295 (M+H) [a].

Ví dụ 611: axit axetic - tert-butyl N-(5-carbami midoylpyridin-2-yl)carbamat ở tỷ lệ (1 : 1)

Bổ sung paladi trong cacbon (50 mg) vào dung dịch etanol (3 mL) chứa hợp chất được điều chế theo Ví dụ 610 (0,244g) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt

độ trong phòng dưới dòng khí quyển chứa hydro trong khoảng 1 giờ. Lọc hỗn hợp phản ứng thông qua Celite® và cô phần lọc tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (0,174g).
LC/ MS t_R 1,15 phút; MS (ES^+) M/z 237 (M+H) [a].

Ví dụ 612: tert-butyl N-(5-{5-7-[5-clo-2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydroindolizin-3-yl]-1H-imidazol-2-yl}pyridin-2-yl)carbamat

Bổ sung natri hydro cacbonat (85 mg) vào tetrahydrofuran (2 mL) và dung dịch nước (0,6 mL) chứa hỗn hợp chứa hợp chất được điều chế theo Ví dụ 606 (109 mg) và hỗn hợp được làm ấm đến 70 °C trong khoảng 30 phút ở tỷ lệ 2: 1. Hợp chất được điều chế theo Ví dụ 611 (109 mg) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở 70 °C trong khoảng 3 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng etyl axetat và được rửa bằng liên tục bằng nước và nước muối bão hòa, làm khô và cô. Tinh chế cặn bằng sắc ký cột (0 - 100% metanol trong diclometan) tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (18,5 mg).
LC/ MS t_R 1,68 phút; MS (ES^+) M/z 572 (M+H) [a].

Ví dụ 613: (3S)-3-[2-(6-amino-3-pyridinyl)-1H-imidazol-5-yl]-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon hydroclorua

Xử lý hợp chất được điều chế theo Ví dụ 612 (18,5 mg) bằng cách sử dụng phương pháp như được mô tả theo Ví dụ 55 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (6,8 mg).
LC/ MS t_R 2,79 phút; MS (ES^+) M/z 472 (M+H) [b]
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,73 (s, 1 H), 8,79 (s, 1 H), 8,46 (d, 2 H), 7,83 (s, 2 H), 7,77 (s, 1 H), 7,37 (s, 1 H), 7,09 (d, 1 H), 6,00 (s, 2 H), 5,79 – 5,60 (M, 1 H), 3,31 – 3,20 (M, 1 H), 3,06 – 2,94 (M, 1 H), 2,61 – 2,55 (M, 1 H), 2,33 – 2,24 (M, 1 H).

Ví dụ 614: (3S)-3-[2-(6-amino-3-pyridinyl)-4-clo-1H-imidazol-5-yl]-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon hydroclorua

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 44→ Ví dụ 55 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 612 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau.

LC/ MS t_R 3,03 phút; MS (ES^+) M/z 506 (M+H)[b]

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,08 (s, 1 H), 9,67 (s, 1 H), 8,51 – 8,10 (M, 4 H), 7,84 – 7,79 (M, 2 H), 7,74 (d, 1 H), 7,08 (d, 1 H), 5,97 (s, 1 H), 5,94 (s, 1 H), 5,63 (dd, 1 H), 3,21 – 2,97 (M, 2 H), 2,62 – 2,06 (M, 2 H).

Ví dụ 615: metyl [5-(4-clo-5-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-2-yl)-2-pyridinyl]carbamat

Xử lý hợp chất được điều chế theo Ví dụ 614 (25 mg) với metyl clorofomat theo phương pháp của Ví dụ 128 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (3,8 mg).

LC/ MS t_R 3,70 phút; MS (ES^+) M/z 564 (M+H)[b]

^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,35 (s, 1 H), 8,69 (d, 1 H), 8,13 (dd, 1 H), 7,99 (d, 1 H), 7,76 - 7,71 (M, 2 H), 7,71 - 7,66 (M, 1 H), 6,20 (s, 1 H), 6,04 (s, 1 H), 5,82 - 5,77 (M, 1 H), 3,79 (s, 3 H), 3,42 - 3,38 (M, 1 H), 3,15 - 3,10 (M, 1 H), 2,75 - 2,62 (M, 1 H), 2,31 - 2,28 (M, 1 H).

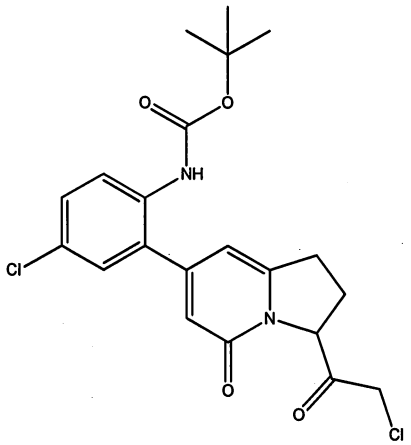
Ví dụ 616: metyl [6-(4-clo-5-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-2-yl)-3-pyridinyl]carbamat

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 77 → Ví dụ 609 → Ví dụ 610 → Ví dụ 611 → Ví dụ 612 → Ví dụ 44 được tiến hành từ 5-aminopyridin-2-cacbonitril tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau.

LC/ MS t_R 3,82 phút; MS (ES^+) M/z 564 (M+H)[b]

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 13,08 (s, 1 H), 10,05 (s, 1 H), 9,64 (s, 1 H), 8,73 (s, 1 H), 7,95 (d, 1 H), 7,88 (d, 1 H), 7,81 (s, 2 H), 7,75 (s, 1 H), 5,99 (s, 1 H), 5,91 (s, 1 H), 5,73 – 5,66 (M, 1 H), 3,72 (s, 3 H), 3,18 – 2,94 (M, 2 H), 2,56 – 2,07 (M, 2 H).

Ví dụ 617: tert-butyl N-{4-clo-2-[3-(2-cloaxetyl)-5-oxo-2,3-dihydro-1H-indolizin-7-yl]phenyl}carbamat



Bổ sung 1-clo-N,N,2-trimetylprop-1-en-1-amin (1,80 mL) vào dung dịch diclometan (100 mL) chứa hợp chất được điều chế theo Ví dụ 19 (2,5g) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng khoảng 1 giờ. Bổ sung dung dịch chứa (trimetylsilyl)diazometan trong dietyl ete 2M (6,2 mL) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng khoảng 45 phút. Sau đó được bổ sung axit clohydric được cô (0,53 mL) và hỗn hợp được khuấy mạnh ở nhiệt độ trong phòng khoảng 30 phút. Bổ sung dung dịch nước bão hòa chứa natri hydro cacbonat (50 mL) vào hỗn hợp phản ứng, tiếp theo bằng cách chiết vào trong diclometan. Rửa các lớp hữu cơ được kết hợp bằng nước muối bão hòa, làm khô và cô. Tinh chế cặn bằng sắc ký cột (20% đến 100% etyl axetat trong heptan) tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (1,79g).

LC/ MS t_R 2,09 phút; MS (ES^+) M/z 459 (M+Na), 437 (M+H) [a].

Ví dụ 618: metyl [4-(5-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-4-flo-1H-imidazol-2-yl)phenyl]carbamat

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 239 → Ví dụ 40 → Ví dụ 24 → Ví dụ 364 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 617 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau.

LC/ MS t_R 3,89 phút; MS (ES^+) M/z 547 (M+H) [b]

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9,33 (s, 1 H), 7,80 - 7,63 (M, 5 H), 7,52 (d, 2 H), 6,17 (s, 1 H), 6,04 (s, 1 H), 5,79 (dd, 1 H), 3,75 (s, 3 H), 3,39 - 3,32 (obs. M, 1 H), 3,18 - 3,07 (M, 1 H), 2,65 (qd, 1 H), 2,48 - 2,37 (M, 1 H).

Ví dụ 619: prop-2-en-1-yl N-(4-carbami midoylphenyl)carbamat

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 225 → Ví dụ 237 được tiến hành từ 4-aminobenzonitril tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau. (Lưu ý: theo bước tương ứng với Ví dụ 225 theo quy trình, allyl clorofomat được sử dụng thay cho metyl clorofomat).

LC/ MS t_R 1,05 phút; MS (ES^+) M/z 220 (M+H) [a].

Ví dụ 620: tert-butyl N-(4-clo-2-{5-oxo-3-[2-(4-{[(prop-2-en-1-yloxy)cacbonyl]amino}phenyl)-1H-imidazol-5-yl]-1,2,3,5-tetrahydroindolizin-7-yl}phenyl)carbamat

Bổ sung kali cacbonat (135 mg) vào dung dịch dimetylsulfoxit (3,5 mL) chứa hợp chất được điều chế theo Ví dụ 617 (200 mg) và Ví dụ 619 (83 mg). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng khoảng 2,5 giờ sau đó ở 90 °C trong khoảng 1 giờ. Bổ sung nước (30 mL) vào hỗn hợp phản ứng, tiếp theo bằng cách chiết vào trong etyl axetat. Rửa các lớp hữu cơ được kết hợp bằng nước và nước muối bão hòa, làm khô và cô. Tinh chế cặn bằng sắc ký cột (0% đến 10% metanol trong diclometan) tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (84,9 mg).

LC/ MS t_R 1,75 phút; MS (ES^+) M/z 602 (M+H) [a].

Ví dụ 621: (3S)-3-[2-(4-aminophenyl)-4-clo-1H-imidazol-5-yl]-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 40 → Ví dụ 24 → Ví dụ 44 → Ví dụ 584 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 620 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau.

LC/ MS t_R 3,29 phút; MS (ES^+) M/z 505 (M+H) [b]

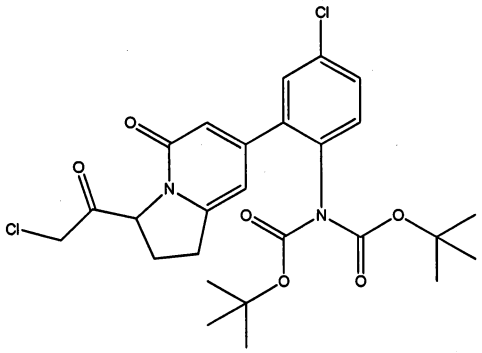
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,34 (br. s, 1 H), 9,65 (s, 1 H), 7,84 - 7,78

(M, 3 H), 7,77 - 7,73 (M, 1 H), 7,51 (d, 2 H), 6,60 (d, 2 H), 5,98 (s, 1 H), 5,91 (s, 1 H), 5,60 (d, 1 H), 5,66 - 5,40 (M, 1 H), 3,20 - 3,09 (M, 1 H), 3,04 - 2,94 (M, 1 H), 2,60 - 2,49 (M, 1 H), 2,14 - 2,05 (M, 1 H).

Ví dụ 622: axit (3S)-7-(2-{bis[(tert-butoxy)cacbonyl]amino}-5-clophenyl)-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydroindolizin-3-carboxylic

Bổ sung natri hydroxit 2M (54,6 mL) vào dung dịch metanol (130 mL) chứa hợp chất được điều chế theo Ví dụ 10 (17,54g) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng khoảng 1 giờ 30 phút. Loại bỏ metanol trong chân không *và* dung dịch nước kết tủa được pha loãng bằng nước (200 mL) và được rửa bằng diclometan. Sau đó xử lý lớp nước với axit clohydric 2M (30 mL) và được chiết vào trong etyl axetat. Làm khô và cô các lớp hữu cơ được kết hợp tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (14,75g).
LC/ MS t_R 2,05 phút; MS (ES^+) M/*z* 405 (M-Boc+H), 527 (M+Na) [a].

Ví dụ 623: tert-butyl N-[(tert-butoxy)cacbonyl]-N-{4-clo-2-[3-(2-cloaxetyl)-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydroindolizin-7-yl]phenyl}carbamat



Bổ sung 1-clo-N,N,2-trimetylprop-1-en-1-amin (3,46 mL) vào dung dịch diclometan (160 mL) chứa hợp chất được điều chế theo Ví dụ 617 (6,0g) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng khoảng 1 giờ. Bổ sung dung dịch chứa (trimetylsilyl)diazometan trong dietyl ete 2M (11,9 mL) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng khoảng 45 phút. Sau đó được bổ sung nhỏ giọt axit clohydric đậm đặc (1,0 mL) và hỗn hợp phản ứng được khuấy mạnh ở nhiệt độ trong phòng khoảng 30 phút. Bổ sung dung dịch nước bão hòa chứa

natri hydro cacbonat (250 mL) vào hỗn hợp phản ứng, tiếp theo bằng cách chiết vào trong diclometan. Làm khô và cô các lớp hữu cơ được kết hợp để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (8,87g).
LC/ MS t_R 2,28 phút; MS (ES^+) M/z 437 (M-Boc+H), 559 (M+Na) [a].

Ví dụ 624: (3S)-3-[2-(4-aminophenyl)-1H-imidazol-5-yl]-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 620 → Ví dụ 40 → Ví dụ 24 → Ví dụ 584 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 623 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau.
LC/ MS t_R 2,88 phút; MS (ES^+) M/z 471 (M+H) [b]
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,93 (br. s, 1 H), 9,69 (s, 1 H), 7,82 - 7,77 (M, 3 H), 7,53 (d, 2 H), 6,73 (br. s, 1 H), 6,57 (d, 2 H), 5,93 - 5,88 (M, 2 H), 5,56 (d, 1 H), 5,31 (br. s, 2 H), 3,38 - 3,27 (M, 1 H), 2,95 - 2,87 (M, 1 H), 2,43 - 2,34 (M, 1 H), 2,27 - 2,20 (M, 1 H).

Ví dụ 625: 2- metoxyetyl [4-(5-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-2-yl)phenyl]carbamat

Bổ sung N,N-diisopropyletylamin (23 µL) vào dung dịch diclometan (1 mL) chứa hợp chất được điều chế theo Ví dụ 624 (30 mg) tiếp theo bằng 2-metoxyetyl clorofomat (7,5 µL) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng khoảng 16 giờ. Bổ sung tiếp N,N-diisopropyletylamin (13 µL) và 2-metoxyetyl clorofomat (7,5 µL) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng khoảng 2 giờ. Bổ sung nước (10 mL) vào hỗn hợp phản ứng, tiếp theo bằng cách chiết vào trong diclometan. Làm khô và cô các lớp hữu cơ được kết hợp, cặn được hòa tan trong metanol (1 mL) và được điều trị bằng dung dịch amoniac đậm đặc (0,20 mL). Sau khi cô, hỗn hợp khuấy 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng và tinh chế cặn bằng sắc ký cột (0 đến 6% metanol trong diclometan) tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (22 mg).
LC/ MS t_R 3,04 phút; MS (ES^+) M/z 573 (M+H) [b]

^{1}H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,39 (s, 1 H), 7,78 - 7,72 (M, 4 H), 7,71 - 7,67 (M, 1 H), 7,53 (d, 2 H), 6,74 (s, 1 H), 6,15 (s, 1 H), 6,07 (s, 1 H), 5,80 (d, 1 H), 4,31 - 4,25 (M, 2 H), 3,68 - 3,63 (M, 2 H), 3,39 (s, 3 H), 3,36 - 3,31 (M, 1 H), 3,08 - 3,00 (M, 1 H), 2,62 - 2,51 (M, 1 H), 2,44 - 2,36 (M, 1 H).

Ví dụ 626: 2-(2- metoxyetoxy)etyl [4-(5-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-2-yl)phenyl]carbamat

Xử lý hợp chất được điều chế theo Ví dụ 624 (30 mg) như được mô tả theo Ví dụ 625 bằng cách sử dụng clorofomat được điều chế theo Ví dụ 489 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (15 mg).

LC/ MS t_R 3,09 phút; MS (ES^+) M/z 617 (M+H) [b]

^{1}H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,39 (s, 1 H), 7,77 - 7,72 (M, 4 H), 7,71 - 7,67 (M, 1 H), 7,53 (d, 2 H), 6,74 (s, 1 H), 6,15 (s, 1 H), 6,07 (s, 1 H), 5,80 (d, 1 H), 4,31 - 4,27 (M, 2 H), 3,76 - 3,72 (M, 2 H), 3,68 - 3,64 (M, 2 H), 3,57 - 3,54 (M, 2 H), 3,36 (s, 3 H), 3,34 - 3,29 (M, 1 H), 3,08 - 3,00 (M, 1 H), 2,61 - 2,51 (M, 1 H), 2,43 - 2,36 (M, 1 H).

Ví dụ 627: (1E)-N-[4-(5-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-2-yl)phenyl]-N'-hydroxyetanimidamit

Xử lý hợp chất được điều chế theo Ví dụ 624 (35 mg) như được mô tả theo Ví dụ 462 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (1,4 mg).

LC/ MS t_R 2,67 phút; MS (ES^+) M/z 528 (M+H), 264,5 (M/2+H) [b]

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,34 (br. s, 0,3 H), 12,20 (br. s, 0,4 H), 12,07 (br. s, 0,3 H), 9,71 - 9,68 (M, 1,3 H), 9,62 (s, 0,3 H), 9,27 (s, 0,4 H), 8,21 (s, 0,4 H), 8,01 (s, 0,3 H), 7,79 (d, 3,3 H), 7,74 (d, 0,6 H), 7,69 (d, 0,8 H), 7,54 (d, 0,8 H), 7,52 - 7,47 (M, 0,6 H), 7,14 (d, 0,6 H), 6,86 (d, 0,3 H), 6,81 - 6,75 (M, 1,3 H), 5,93 - 5,86 (M, 2 H), 5,60 - 5,52 (M, 1 H), 3,42 - 3,29 (M, 1 H), 2,97 - 2,86 (M, 1 H), 2,44 - 2,37 (M, 1 H), 2,30 - 2,21 (M, 1 H), 1,98 (s, 1,2 H), 1,92 (s, 1,8 H).

Ví dụ 628: N-[4-(4-clo-5-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-2-yl)phenyl]axetamit

Xử lý hợp chất được điều chế theo Ví dụ 621 (25 mg) với axetyl clorua theo phương pháp của Ví dụ 484 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (18,8 mg).

LC/ MS t_R 3,63 phút; MS (ES^+) M/z 547 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,34 (s, 1 H), 7,77 - 7,70 (M, 4 H), 7,68 (d, 1 H), 7,65 (d, 2 H), 6,19 (s, 1 H), 6,03 (s, 1 H), 5,79 (dd, 1 H), 3,38 - 3,32 (obs. M, 1 H), 3,12 (ddd, 1 H), 2,74 - 2,62 (M, 1 H), 2,36 - 2,26 (M, 1 H), 2,14 (s, 3 H).

Ví dụ 629: 2- metoxyetyl [4-(4-clo-5-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-2-yl)phenyl]carbamat

Xử lý hợp chất được điều chế theo Ví dụ 621 (25 mg) với 2- metoxyetyl clorofomat theo phương pháp của Ví dụ 484 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (17,1 mg).

LC/ MS t_R 3,91 phút; MS (ES^+) M/z 607 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,34 (s, 1 H), 7,76 - 7,70 (M, 4 H), 7,68 (d, 1 H), 7,53 (d, 2 H), 6,20 (br. s, 1 H), 6,03 (s, 1 H), 5,79 (dd, 1 H), 4,31 - 4,25 (M, 2 H), 3,68 - 3,62 (M, 2 H), 3,39 (s, 3 H), 3,43 - 3,33 (obs. M, 1 H), 3,18 - 3,06 (M, 1 H), 2,74 - 2,61 (M, 1 H), 2,37 - 2,25 (M, 1 H).

Ví dụ 630: 3- metoxypropyl [4-(4-clo-5-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-2-yl)phenyl]carbamat

Xử lý hợp chất được điều chế theo Ví dụ 621 (30 mg) với clorofomat được điều chế theo Ví dụ 487 theo phương pháp của Ví dụ 625 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (12mg).

LC/ MS t_R 3,87 phút; MS (ES^+) M/z 621 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,69 (br. s, 1 H), 9,83 (br. s, 1 H), 9,65 (s, 1 H), 7,81 (s, 2 H), 7,77 - 7,72 (M, 3 H), 7,53 (d, 2 H), 5,99 (br. s, 1 H), 5,91 (s, 1 H), 5,62 (d, 1 H), 4,14 (t, 2 H), 3,43 (t, 2 H), 3,25 (s, 3 H), 3,19 - 3,10 (M, 1 H),

3,05 - 2,96 (M, 1 H), 2,61 - 2,55 (M, 1 H), 2,16 - 2,08 (M, 1 H), 1,86 (nhóm 5, 2 H).

Ví dụ 631: 2-(2- metoxyetoxy)etyl [4-(4-clo-5-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-2-yl)phenyl]carbamat

Xử lý hợp chất được điều chế theo Ví dụ 621 (30 mg) với clorofomat được điều chế theo Ví dụ 489 theo phương pháp của Ví dụ 625 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (15 mg).

LC/ MS t_R 3,76 phút; MS (ES^+) M/z 651 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,69 (br. s, 1 H), 9,95 (br. s, 1 H), 9,65 (s, 1 H), 7,85 - 7,72 (M, 5 H), 7,54 (d, 2 H), 5,99 (s, 1 H), 5,91 (s, 1 H), 5,63 (dd, 1 H), 4,23 - 4,19 (M, 2 H), 3,67 - 3,63 (M, 2 H), 3,58 - 3,54 (M, 2 H), 3,47 - 3,43 (M, 2 H), 3,24 (s, 3 H), 3,20 - 3,10 (M, 1 H), 3,05 - 2,96 (M, 1 H), 2,62 - 2,54 (M, 1 H), 2,17 - 2,08 (M, 1 H).

Ví dụ 632: 3-oxetanyl [4-(4-clo-5-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-2-yl)phenyl]carbamat

Xử lý hợp chất được điều chế theo Ví dụ 621 (30 mg) như được mô tả theo Ví dụ 494 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (15 mg).

LC/ MS t_R 3,67 phút; MS (ES^+) M/z 605 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,72 (s, 1 H), 10,11 (br. s, 1 H), 9,64 (s, 1 H), 7,83 - 7,80 (M, 2 H), 7,79 - 7,72 (M, 3 H), 7,53 (d, 2 H), 5,99 (s, 1 H), 5,91 (s, 1 H), 5,63 (dd, 1 H), 5,43 (nhóm 5, 1 H), 4,83 (t, 2 H), 4,56 (dd, 2 H), 3,19 - 3,10 (M, 1 H), 3,01 (ddd, 1 H), 2,60 - 2,55 (M, 1 H), 2,16 - 2,08 (M, 1 H).

Ví dụ 633: (1E)-N-[4-(4-clo-5-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-2-yl)phenyl]-N'-hydroxyetanimidamit

Xử lý hợp chất được điều chế theo Ví dụ 621 (46 mg) như được mô tả theo Ví dụ 462 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (2,5 mg).

LC/ MS t_R 3,09 phút; MS (ES^+) M/z 562 (M+H), 281,5 (M/2+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,35 (s, 1 H), 7,79 - 7,62 (M, 6 H), 7,19 (d, 2 H), 6,20 (s, 1 H), 6,04 (s, 1 H), 5,80 (ddd, 1 H), 3,36 - 3,30 (M, 1 H), 3,18 - 3,08 (M, 1 H), 2,73 - 2,65 (M, 1 H), 2,36 - 2,27 (M, 1 H), 2,00 (s, 3 H).

Ví dụ 634: 3-[2-(4-aminophenyl)-4-flo-1H-imidazol-5-yl]-7-[5-clo-2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-yl)phenyl]-1,2,3,5-tetrahydroindolizin-5-on

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 620 → Ví dụ 40 → Ví dụ 24 → Ví dụ 364 → Ví dụ 584 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 623 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau.

LC/ MS t_R 1,65 phút; MS (ES^+) M/z 489 (M+H) [a].

Ví dụ 635: 2- metoxyetyl [4-(5-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-4-flo-1H-imidazol-2-yl)phenyl]carbamat

Xử lý hợp chất được điều chế theo Ví dụ 634 (28 mg) như được mô tả theo Ví dụ 625 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (11 mg).

LC/ MS t_R 3,86 phút; MS (ES^+) M/z 591 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,33 (s, 1 H), 7,76 - 7,66 (M, 5 H), 7,53 (d, 2 H), 6,18 (s, 1 H), 6,04 (s, 1 H), 5,79 (dd, 1 H), 4,30 - 4,26 (M, 2 H), 3,67 - 3,63 (M, 2 H), 3,39 (s, 3 H), 3,34 - 3,30 (M, 1 H), 3,16 - 3,09 (M, 1 H), 2,70 - 2,60 (M, 1 H), 2,46 - 2,39 (M, 1 H).

Ví dụ 636: 2-(2- metoxyetoxy)etyl [4-(5-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-4-flo-1H-imidazol-2-yl)phenyl]carbamat

Xử lý hợp chất được điều chế theo Ví dụ 634 (28 mg) với clorofomat được điều chế theo Ví dụ 489 theo phương pháp của Ví dụ 625 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (12mg).

LC/ MS t_R 3,86 phút; MS (ES^+) M/z 635 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,35 (s, 1 H), 7,78 - 7,67 (M, 5 H), 7,54 (d, 2 H), 6,19 (s, 1 H), 6,06 (s, 1 H), 5,81 (dd, 1 H), 4,33 - 4,28 (M, 2 H), 3,78 - 3,74

(M, 2 H), 3,70 - 3,66 (M, 2 H), 3,59 - 3,55 (M, 2 H), 3,38 (s, 3 H), 3,35 - 3,32 (M, 1 H), 3,18 - 3,10 (M, 1 H), 2,71 - 2,61 (M, 1 H), 2,48 - 2,40 (M, 1 H).

Ví dụ 637: prop-2-en-1-yl N-(6-clo-5-xyanopyridin-2-yl)carbamat

Bổ sung allyl clorofomat (2,71 mL) tiếp theo N,N-diisopropyletylamin (5,0 mL) vào dung dịch axetonitril (40 mL) chứa 6-amino-2-clopyridin-3-cacbonitril (Bioorg. Med. Chem. Lett., 20(5), 1697 (2010)) (1,56g) và 4-dimetylaminopyridin (0,12g) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng khoảng 72 giờ. Sau đó, bổ sung phân ước allyl clorofomat (1,1 mL) và N,N-diisopropyletylamin (1,67 mL) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng khoảng 29 giờ. Cô hỗn hợp và tinh chế cặn bằng sắc ký cột (0 đến 50% etyl axetat trong heptan) tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (1,31g).

LC/ MS t_R 1,90 phút; MS (ES^+) M/z 238 (M+H) [a].

Ví dụ 638: prop-2-en-1-yl N-(5-carbami midoyl-6-clopyridin-2-yl)carbamat

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 609 → Ví dụ 610 → Ví dụ 611 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 619 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau.

LC/ MS t_R 0,92 phút; MS (ES^+) M/z 255 (M+H) [a].

Ví dụ 639: (3S)-3-[2-(6-amino-2-clo-3-pyridinyl)-1H-imidazol-5-yl]-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 620 → Ví dụ 40 → Ví dụ 24 → Ví dụ 584 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 623 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau. (Lưu ý: theo bước tương ứng với Ví dụ 620 theo quy trình, sử dụng hợp chất được điều chế theo Ví dụ 638).

LC/ MS t_R 2,90 phút; MS (ES^+) M/z 506 (M+H) [a]

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,86 (s, 1 H), 9,69 (s, 1 H), 7,82 - 7,77 (M, 3 H), 7,75 (d, 1 H), 6,87 (d, 1 H), 6,65 (s, 1 H), 6,47 (d, 1 H), 5,91 (s, 1 H), 5,89 (s,

1 H), 5,58 (d, 1 H), 3,31 - 3,26 (M, 1 H), 2,95 - 2,88 (M, 1 H), 2,42 - 2,37 (M, 1 H), 2,30 - 2,23 (M, 1 H).

Ví dụ 640: 6-amino-2-flopyridin-3-cacbonitril

Bổ sung kẽm xyanit (4,15g) vào huyền phù N,N-dimetylformamit (60 mL) của 6-flo-5-iodopyridin-2-amin (J. Org. Chem., 71(7), 2922 (2006)) (8,0g) và hỗn hợp được loại bỏ khí bằng nitơ trong khoảng 10 phút. Sau đó bổ sung tetrakis(triphenyl-phosphin)paladi(0) (1,94g) và phản ứng được gia nhiệt ở 90 °C trong khoảng 2 giờ 30 phút. Bổ sung nước (300 mL) vào hỗn hợp phản ứng ở môi trường xung quanh, tiếp theo bằng cách chiết vào trong etyl axetat. Làm khô và cô các lớp hữu cơ được kết hợp và tinh chế cặn bằng sắc ký cột (0 đến 50% etyl axetat trong heptan) tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (3,42g).

LC/ MS t_R 1,18 phút; MS (ES^+) M/z 138 (M+H) [a].

Ví dụ 641: prop-2-en-1-yl N-(5-carbami midoyl-6-flopyridin-2-yl)carbamat

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 637 → Ví dụ 609 → Ví dụ 610 → Ví dụ 611 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 640 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau.

LC/ MS t_R 0,93 phút; MS (ES^+) M/z 239 (M+H) [a].

Ví dụ 642: (3S)-3-[2-(6-amino-2-flo-3-pyridinyl)-1H-imidazol-5-yl]-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 620 → Ví dụ 40 → Ví dụ 24 → Ví dụ 584 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 623 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau. (Lưu ý: theo bước tương ứng với Ví dụ 620 theo quy trình, sử dụng hợp chất được điều chế theo Ví dụ 641).

LC/ MS t_R 2,87 phút; MS (ES^+) M/z 490 (M+H) [b]

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,73 (s, 1 H), 9,70 (s, 1 H), 7,96 (dd, 1 H), 7,83 - 7,77 (M, 3 H), 6,81 (d, 1 H), 6,65 (s, 1 H), 6,41 (dd, 1 H), 5,92 (s, 1 H),

5,89 (s, 1 H), 5,58 (d, 1 H), 3,32 - 3,27 (M, 1 H), 2,95 - 2,88 (M, 1 H), 2,43 - 2,34 (M, 1 H), 2,29 - 2,21 (M, 1 H).

Ví dụ 643: (3S)-3-[2-(6-amino-2-flo-3-pyridinyl)-4-clo-1H-imidazol-5-yl]-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 620 → Ví dụ 40 → Ví dụ 24 → Ví dụ 44 → Ví dụ 584 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 623 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau. (Lưu ý: theo bước tương ứng với Ví dụ 620 theo quy trình, sử dụng hợp chất được điều chế theo Ví dụ 641).
LC/ MS t_R 3,58 phút; MS (ES^+) M/z 524 (M+H) [b]
^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,18 (br. s, 1 H), 9,65 (s, 1 H), 7,95 - 7,88 (M, 1 H), 7,83 - 7,80 (M, 2 H), 7,75 (s, 1 H), 6,76 (s, 2 H), 6,40 (dd, 1 H), 6,00 (s, 1 H), 5,91 (s, 1 H), 5,72 (d, 1 H), 3,15 - 3,04 (M, 1 H), 3,03 - 2,95 (M, 1 H), 2,56 - 2,47 (M, 1 H), 2,17 - 2,09 (M, 1 H).

Ví dụ 644: 2-(2- metoxyetoxy)etyl N-(5-xyanopyridin-2-yl)carbamat

Bổ sung clorofomat được điều chế theo Ví dụ 489 (7,94g) vào dung dịch axetonitril (150 mL) chứa 6-aminopyridin-3-cacbonitril (3,70g) tiếp theo bằng N,N-diisopropyletylamin (7,72 mL) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng khoảng 16 giờ. Phân lập chất kết tủa được tạo ra trong hỗn hợp phản ứng bằng cách lọc tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này (2,12g). Bổ sung nước (300 mL) vào phần lọc, tiếp theo bằng cách chiết vào trong etyl axetat. Rửa các lớp hữu cơ được kết hợp bằng nước muối bão hòa, làm khô và cô. Bổ sung dung dịch amoniac đậm đặc (5 mL), tạo huyền phù cặn trong axetonitril (25 mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng khoảng 16 giờ. Kết tủa thu được được phân lập bằng cách lọc tạo ra hỗn hợp thứ hai chứa hợp chất nêu ở tiêu đề này (2,52g) có tính chất vật lý sau.
LC/ MS t_R 1,42 phút; MS (ES^+) M/z 288 (M+Na), 266 (M+H) [a].

Ví dụ 645: 2-(2- metoxyetoxy)etyl N-(5-carbami midoylpyridin-2-yl)carbamat

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 609 → Ví dụ 610 → Ví dụ 611 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 644 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau.

LC/ MS t_R 0,84 phút; MS (ES^+) M/z 283 (M+H) [a].

Ví dụ 646: 2-(2- metoxyetoxy)etyl [5-(5-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-4-flo-1H-imidazol-2-yl)-2-pyridinyl]carbamat

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 620 → Ví dụ 40 → Ví dụ 24 → Ví dụ 364 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 623 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau. (Lưu ý: theo bước tương ứng với Ví dụ 620, sử dụng hợp chất được điều chế theo Ví dụ 645).

LC/ MS t_R 3,74 phút; MS (ES^+) M/z 636 (M+H) [b]

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,75 (br. s, 1 H), 10,41 (s, 1 H), 9,66 (s, 1 H), 8,76 - 8,66 (M, 1 H), 8,15 (dd, 1 H), 7,89 (d, 1 H), 7,83 - 7,78 (M, 2 H), 7,78 - 7,75 (M, 1 H), 5,97 (s, 1 H), 5,93 (s, 1 H), 5,63 (dd, 1 H), 4,26 - 4,20 (M, 2 H), 3,67 - 3,62 (M, 2 H), 3,58 - 3,54 (M, 2 H), 3,47 - 3,43 (M, 2 H), 3,24 (s, 3 H), 3,24 - 3,16 (M, 1 H), 3,00 (ddd, 1 H), 2,62 - 2,53 (M, 1 H), 2,23 - 2,16 (M, 1 H).

Ví dụ 647: 2-(2- metoxyetoxy)etyl [5-(4-clo-5-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-2-yl)-2-pyridinyl]carbamat

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 620 → Ví dụ 40 → Ví dụ 24 → Ví dụ 44 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 623 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau. (Lưu ý: theo bước tương ứng với Ví dụ 620, sử dụng hợp chất được điều chế theo Ví dụ 645).

LC/ MS t_R 3,67 phút; MS (ES^+) M/z 652 và 654 (M+H), 326,5 và 327,5 [(M+2H)/2] [b]

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 13,00 (br. s, 1 H), 10,43 (s, 1 H), 9,65 (s, 1 H), 8,72 (d, 1 H), 8,16 (dd, 1 H), 7,90 (d, 1 H), 7,85 – 7,78 (M, 2 H), 7,75 (app. s, 1 H), 5,98 (s, 1 H), 5,92 (s, 1 H), 5,63 (dd, 1 H), 4,25 - 4,21 (M, 2 H), 3,67 - 3,63

(M, 2 H), 3,58 - 3,54 (M, 2 H), 3,46 - 3,43 (M, 2 H), 3,24 (s, 3 H), 3,22 - 3,12 (M, 1 H), 3,05 - 2,97 (M, 1 H), 2,61 - 2,53 (M, 1 H), 2,17 - 2,08 (M, 1 H).

Ví dụ 648: 2- metoxyetyl N-(5-carbami midoylpyridin-2-yl)carbamat

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 644 → Ví dụ 609 → Ví dụ 610 → Ví dụ 611 được tiến hành từ 6-aminopyridin-3-cacbonitril tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau. (Lưu ý: theo bước tương ứng với Ví dụ 644, sử dụng 2- metoxyetyl clorofomat).

LC/ MS t_R 0,66 phút; MS (ES^+) M/z 239 (M+H) [a].

Ví dụ 649: tert-butyl N-[(tert-butoxy)cacbonyl]-N-(4-clo-2-{3-[2-(6-{[(2-metoxyetoxy)cacbonyl]amino}pyridin-3-yl)-1H-imidazol-5-yl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydroindolizin-7-yl}phenyl)carbamat

Xử lý hợp chất được điều chế theo Ví dụ 623 (3,55g) với hợp chất được điều chế theo Ví dụ 648 theo phương pháp của Ví dụ 620 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (1,09g).

LC/ MS t_R 1,91 phút; MS (ES^+) M/z 721 (M+H), 621 { M-[$CO_2C(CH_3)_3$]+H}[a].

Ví dụ 650: 2- metoxyetyl [5-(5-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-2-yl)-2-pyridinyl]carbamat

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 40 → Ví dụ 24 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 649 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau.

LC/ MS t_R 2,96 phút; MS (ES^+) M/z 574 (M+H), 287,5 [(M+2H)/2] [b]

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,50 (s, 1 H), 10,36 (s, 1 H), 9,69 (s, 1 H), 8,74 (d, 1 H), 8,18 (dd, 1 H), 7,88 (d, 1 H), 7,82 - 7,77 (M, 3 H), 6,93 (d, 1 H), 5,92 (s, 1 H), 5,90 (s, 1 H), 5,60 (d, 1 H), 4,26 - 4,21 (M, 2 H), 3,59 - 3,55 (M, 2 H), 3,28 (s, 3 H), 3,31 - 3,26 (obs. M, 1 H), 2,93 (dd, 1 H), 2,45 - 2,39 (M, 1 H), 2,29 - 2,22 (M, 1 H).

Ví dụ 651: 2- metoxyetyl [5-(5-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-4-flo-1H-imidazol-2-yl)-2-pyridinyl]carbamat

Xử lý hợp chất được điều chế theo Ví dụ 650 (380 mg) như được mô tả theo Ví dụ 364 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (21,3 mg). LC/ MS t_R 3,75 phút; MS (ES^+) M/z 592 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,75 (br. s, 1 H), 10,40 (s, 1 H), 9,67 (s, 1 H), 8,71 (d, 1 H), 8,15 (dd, 1 H), 7,89 (d, 1 H), 7,83 - 7,77 (M, 2 H), 7,77 - 7,74 (M, 1 H), 5,97 (s, 1 H), 5,93 (s, 1 H), 5,63 (dd, 1 H), 4,24 (dd, 2 H), 3,57 (dd, 2 H), 3,28 (s, 3 H), 3,21 (td, 1 H), 3,00 (ddd, 1 H), 2,62 - 2,53 (M, 1 H), 2,24 - 2,16 (M, 1 H).

Ví dụ 652: 2- metoxyetyl [5-(4-clo-5-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-2-yl)-2-pyridinyl]carbamat

Xử lý hợp chất được điều chế theo Ví dụ 650 (100 mg) như được mô tả theo Ví dụ 44 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (40,4 mg). LC/ MS t_R 3,68 phút; MS (ES^+) M/z 608 và 610 (M+H), 304,5 và 305,5 [(M+2H)/2] [b]

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 13,02 (br. s, 1 H), 10,42 (s, 1 H), 9,65 (s, 1 H), 8,72 (d, 1 H), 8,16 (dd, 1 H), 7,90 (d, 1 H), 7,84 – 7,78 (M, 2 H), 7,75 (app. s, 1 H), 5,98 (s, 1 H), 5,92 (s, 1 H), 5,63 (dd, 1 H), 4,27 - 4,21 (M, 2 H), 3,60 - 3,55 (M, 2 H), 3,28 (s, 3 H), 3,22 - 3,13 (M, 1 H), 3,01 (ddd, 1 H), 2,63 - 2,54 (M, 1 H), 2,17 - 2,09 (M, 1 H).

Ví dụ 653: tert-butyl N-(2-{3-[2-(6-aminopyridin-3-yl)-1H-imidazol-5-yl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydroindolizin-7-yl}-4-clophenyl)carbamat

Bổ sung natri hydroxit 6M (5,5 mL) vào metanol (5,5 mL) dung dịch chứa hợp chất được điều chế theo Ví dụ 649 (185 mg) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng khoảng 24 giờ. Loại bỏ metanol trong chân không và cặn trong nước được xử lý bằng axit clohydric 1M (11 mL) và nước (20 mL) tiếp theo bằng cách chiết vào trong etyl axetat. Rửa các lớp hữu cơ được kết hợp bằng nước

muối bão hòa, làm khô và cô. Tinh chế cặn thu được sau khi cô bằng sắc ký cột (0% đến 10% metanol trong diclometan) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (107 mg).
LC/ MS t_R 1,51 phút; MS (ES^+) M/z 519 (M+H), 463 { M-[$C(CH_3)_3$]+H} [a].

Ví dụ 654: (3S)-3-[2-(6-amino-3-pyridinyl)-4-flo-1H-imidazol-5-yl]-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 637 → Ví dụ 40 → Ví dụ 24 → Ví dụ 364 → Ví dụ 584 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 653 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau.
LC/ MS t_R 3,01 phút; MS (ES^+) M/z 490 (M+H) [b]
^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,17 (s, 1 H), 9,66 (s, 1 H), 8,38 (d, 1 H), 7,83 – 7,78 (M, 2 H), 7,78 – 7,73 (M, 2 H), 6,47 (d, 1 H), 6,26 (br. s, 2 H), 5,96 (s, 1 H), 5,91 (s, 1 H), 5,59 (dd, 1 H), 3,20 (td, 1 H), 2,98 (ddd, 1 H), 2,59 - 2,52 (M, 1 H), 2,21 - 2,14 (M, 1 H).

Ví dụ 655: (3S)-3-[5-(4-aminophenyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]-7-[5-clo-2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-yl)phenyl]-1,2,3,5-tetrahydroindolizin-5-on

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 242 → Ví dụ 243 → Ví dụ 74 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 9 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau.
LC/ MS t_R 1,54 phút; MS (ES^+) M/z 472 (M+H) [a].

Từ ví dụ 656(1) đến 656(4)

Tổng hợp hợp chất nêu ở tiêu đề này có dữ liệu vật lý dưới đây từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 655 và clorua axit tương ứng và clorofomat bằng cách sử dụng phương pháp như được mô tả theo Ví dụ 484.

Ví dụ 656(1): metyl [4-(5-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-4H-1,2,4-triazol-3-yl)phenyl]carbamat
LC/ MS t_R 3,61 phút; MS (ES^+) M/z 530 (M+H) [b]

^{1}H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,36 (s, 1 H), 7,85 (d, 2 H), 7,77 - 7,72 (M, 2 H), 7,69 (d, 1 H), 7,58 (d, 2 H), 6,17 (s, 1 H), 6,09 (s, 1 H), 5,85 (dd, 1 H), 3,76 (s, 3 H), 3,40 - 3,33 (obs. M, 1 H), 3,10 (ddd, 1 H), 2,73 - 2,62 (M, 1 H), 2,37 - 2,27 (M, 1 H).

Ví dụ 656(2): axit formic - 2-floetyl [4-(5-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-4H-1,2,4-triazol-3-yl)phenyl]carbamat ở tỷ lệ (1:1)

LC/ MS t_R 3,72 phút; MS (ES^+) M/z 562 (M+H) [b]

^{1}H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,36 (s, 1 H), 7,86 (d, 2 H), 7,78 - 7,72 (M, 2 H), 7,70 (d, 1 H), 7,60 (d, 2 H), 6,17 (s, 1 H), 6,09 (s, 1 H), 5,85 (dd, 1 H), 4,71 - 4,66 (M, 1 H), 4,62 - 4,56 (M, 1 H), 4,44 - 4,39 (M, 1 H), 4,38 - 4,33 (M, 1 H), 3,41 - 3,23 (M, 1 H), 3,10 (dd, 1 H), 2,73 - 2,62 (M, 1 H), 2,32 (app. br. s, 1 H).

Ví dụ 656(3): axit formic - 2- metoxyetyl [4-(5-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-4H-1,2,4-triazol-3-yl)phenyl]carbamat ở tỷ lệ (1:1)

LC/ MS t_R 3,64 phút; MS (ES^+) M/z 574 (M+H) [b]

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 14,12 (br. s, 1 H), 9,99 (br. s, 1 H), 9,69 (s, 1 H), 7,84 (d, 2 H), 7,82 - 7,75 (M, 3 H), 7,58 (d, 2 H), 5,97 (s, 1 H), 5,94 (s, 1 H), 5,67 (dd, 1 H), 4,25 - 4,18 (M, 2 H), 3,60 - 3,53 (M, 2 H), 3,28 (s, 3 H), 3,27 - 3,18 (M, 1 H), 2,98 (dd, 1 H), 2,59 - 2,52 (obs. M, 1 H), 2,16 - 2,05 (M, 1 H).

Ví dụ 656(4): N-[4-(5-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-4H-1,2,4-triazol-3-yl)phenyl]axetamit

LC/ MS t_R 3,51 phút; MS (ES^+) M/z 514 (M+H) [b]

^{1}H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,36 (s, 1 H), 7,88 (d, 2 H), 7,76 - 7,72 (M, 2 H), 7,72 - 7,67 (M, 3 H), 6,16 (s, 1 H), 6,09 (s, 1 H), 5,85 (dd, 1 H), 3,40 - 3,32 (obs. M, 1 H), 3,10 (ddd, 1 H), 2,73 - 2,62 (M, 1 H), 2,37 - 2,28 (M, 1 H), 2,15 (s, 3 H).

Ví dụ 657: axit formic - 3-oxetanyl [4-(5-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-4H-1,2,4-triazol-3-yl)phenyl]carbamat ở tỷ lệ (1:1)

Xử lý hợp chất được điều chế theo Ví dụ 655 (75 mg) như được mô tả theo Ví dụ 494 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (12,9 mg).
LC/ MS t_R 3,65 phút; MS (ES^+) M/z 572 (M+H) [b]
^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,36 (s, 1 H), 7,86 (d, 2 H), 7,76 - 7,72 (M, 2 H), 7,71 - 7,67 (M, 1 H), 7,58 (d, 2 H), 6,16 (s, 1 H), 6,09 (s, 1 H), 5,85 (dd, 1 H), 5,53 - 5,46 (M, 1 H), 4,93 (t, 2 H), 4,69 (dd, 2 H), 3,39 - 3,32 (obs. M, 1 H), 3,10 (ddd, 1 H), 2,72 - 2,62 (M, 1 H), 2,37 - 2,28 (M, 1 H).

Ví dụ 658: (3S)-7-[5-clo-2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydroindolizin-3-cacbonitril

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 114 → Ví dụ 605 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 9 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau.
LC/ MS t_R 1,60 phút; MS (ES^+) M/z 339 (M+H) 361 (M+Na) [a].

Ví dụ 659: (3S)-N-amino-7-[5-clo-2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydroindolizin-3-carboximidamit

Bổ sung hydrazin hydrat (120 µL) vào metanol (2 mL) huyền phù chứa hợp chất được điều chế theo Ví dụ 658 (90 mg) và hỗn hợp được khuấy ở 60 °C trong khoảng 1,5 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng tạo ra hợp chất thô theo sáng chế có tính chất vật lý sau (95 mg).
LC/ MS t_R 1,16 phút; MS (ES^+) M/z 371 (M+H) [a].

Ví dụ 660: 2- metoxyetyl [3-clo-4-(5-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-4H-1,2,4-triazol-3-yl)phenyl]carbamat

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 242 → Ví dụ 243 → Ví dụ 74 → Ví dụ 484 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 659 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau. (Lưu ý: theo bước tương ứng với Ví dụ

242 theo quy trình, sử dụng axit 2-clo-4-nitrobenzoic. Theo bước tương ứng với Ví dụ 484 theo quy trình, sử dụng 2- metoxyetyl clorofomat).

LC/ MS t_R 3,76 phút; MS (ES^+) M/z 608 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 14,02 (br. s, 1 H), 10,20 (br. s, 1 H), 9,69 (s, 1 H), 7,82 - 7,78 (M, 3 H), 7,76 - 7,68 (M, 2 H), 7,51 (d, 1 H), 5,97 (s, 1 H), 5,95 (s, 1 H), 5,71 (d, 1 H), 4,26 - 4,21 (M, 2 H), 3,58 (dd, 2 H), 3,28 (s, 3 H), 3,21 - 3,13 (M, 1 H), 3,03 - 2,94 (M, 1 H), 2,59 - 2,54 (M, 1 H), 2,19 - 2,09 (M, 1 H).

Ví dụ 661: tert-butyl N-[(tert-butoxy)cacbonyl]-N-(6-flo-5-iodopyridin-2-yl)carbamat

Xử lý hợp chất được điều chế theo Ví dụ 640 (5,0g) như được mô tả theo Ví dụ 228 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (5,26g).

LC/ MS t_R 2,47 phút; MS (ES^+) M/z 461 (M+Na) 283 [M-boc-tBu]$^+$ [a].

Ví dụ 662(1) và 662(2): axit 6-{bis[(tert-butoxy)cacbonyl]amino}-2-flopyridin-3-axit carboxylicvà 6-{[(tert-butoxy)cacbonyl]amino}-2-flopyridin-3-carboxylic

Bổ sung dung dịch 2M chứa isopropyl magie clorua trong tetrahydrofuran (2,28 mL) vào dung dịch tetrahydrofuran (40 mL) được làm nguội xuống (0 °C) chứa hợp chất được điều chế theo Ví dụ 661 (2,0g) và hỗn hợp được khuấy ở 0 °C trong khoảng 30 phút. Xử lý hỗn hợp phản ứng được làm nguội xuống (0 °C) với lượng dư cacbon dioxit rắn và để ấm chậm đến nhiệt độ trong phòng. Bổ sung dung dịch nước bão hòa chứa amoni clorua vào hỗn hợp phản ứng, tiếp theo bằng dung dịch nước bão hòa chứa natri hydro cacbonat và rửa hỗn hợp này bằng etyl axetat. Xử lý lớp nước bằng axit clohydric 2M cho đến khi pH bằng 1, sau đó chiết vào trong diclometan. Rửa các lớp hữu cơ được kết hợp bằng nước muối bão hòa, được làm khô và được cô để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này ở tỷ lệ 9: 1 có tính chất vật lý sau (0,73g).

Ví dụ 662(1):

LC/ MS t_R 2,05 phút; MS (ES^+) M/z 356 (M+Na) 201 [M-boc-tBu]$^+$ [a].

Ví dụ 662(2):
LC/ MS t_R 1,74 phút; MS (ES^+) M/z 279 (M+Na) 201 [M-tBu]$^+$ [a].

Ví dụ 663(1) và 663(2): tert-butyl N-[(tert-butoxy)cacbonyl]-N-(5-{N'-[(3S)-7-[5-clo-2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydroindolizin-3-carboximidoyl]hydrazincacbonyl}-6-flopyridin-2-yl)carbamat và tert-butyl N-(5-{N'-[(3S)-7-[5-clo-2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydroindolizin-3-carboximidoyl]hydrazincacbonyl}-6-flopyridin-2-yl)carbamat

Bổ sung oxalyl clorua (13,5 µL) vào hỗn hợp ở tỷ lệ 9:1 chứa các hợp chất được điều chế theo Ví dụ 662 (52 mg) được làm nguội xuống (0 °C) tiếp theo bằng 1 giọt N,N-dimetylformamit và hỗn hợp được khuấy ở 0 °C trong khoảng 1 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng, cặn được hòa tan trong tetrahydrofuran (2 mL) và được bổ sung vào dung dịch tetrahydrofuran (2 mL) được làm nguội xuống (0 °C) chứa hợp chất được điều chế theo Ví dụ 659 (70 mg). Hỗn hợp được khuấy 18 giờ ở nhiệt độ trong phòng sau đó được cô và cặn được tạo huyền phù trong dung dịch nước bão hòa chứa natri hydro cacbonat, tiếp theo bằng cách chiết vào trong etyl axetat. Rửa các lớp hữu cơ được kết hợp bằng nước và nước muối bão hòa, làm khô và cô để thu được các hợp chất nêu ở tiêu đề này ở tỷ lệ 3: 2 có tính chất vật lý sau (120mg).

Ví dụ 663(1):
LC/ MS t_R 1,85 phút; MS (ES^+) M/z 709 (M+H) 609 [M-boc]$^+$ [a].

Ví dụ 663(2):
LC/ MS t_R 1,59 phút; MS (ES^+) M/z 609 (M+H) [a].

Ví dụ 664: (3S)-3-[5-(6-amino-2-flo-3-pyridinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon

Xử lý hỗn hợp ở tỷ lệ 3: 2 chứa các hợp chất được điều chế theo Ví dụ 663 (160 mg) như được mô tả theo Ví dụ 243 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (25 mg).

LC/ MS t_R 3,35 phút; MS (ES^+) M/z 491 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,35 (s, 1 H), 8,07 (t, 1 H), 7,77 - 7,72 (M, 2 H), 7,71 - 7,68 (M, 1 H), 6,50 (dd, 1 H), 6,16 (s, 1 H), 6,08 (s, 1 H), 5,84 (d, 1 H), 3,37 - 3,34 (M, 1 H), 3,08 (dd, 1 H), 2,73 - 2,59 (M, 1 H), 2,36 - 2,22 (M, 1 H).

Ví dụ 665: etyl 2-benzoyl-4-[7-(2-{[(tert-butoxy)cacbonyl]amino}-5-clophenyl)-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydroindolizin-3-yl]-4-oxobutanoat

Bổ sung etyl benzoylaxetat (48 µL) vào huyền phù tetrahydrofuran (5 mL) được làm nguội xuống (0 °C) chứa natri hydrua (11 mg, 60% phân tán trong dầu khoáng) và natri iodua (34 mg), và hỗn hợp được khuấy ở 0 °C trong khoảng 30 phút. Bổ sung dung dịch tetrahydrofuran (1,2 mL) chứa hợp chất được điều chế theo Ví dụ 617 (100 mg) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng khoảng 16 giờ. Bổ sung axit clohydric 0,5 M trong nước (30 mL) vào hỗn hợp phản ứng, tiếp theo bằng cách chiết vào trong etyl axetat. Rửa các lớp hữu cơ được kết hợp bằng nước muối bão hòa, làm khô và cô. Tinh chế cặn bằng sắc ký cột (20 đến 100% etyl axetat trong heptan) tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (112mg).

LC/ MS t_R 2,33 phút; MS (ES^+) M/z 593 (M+H) [a].

Ví dụ 666: 1-[7-(2-amino-5-clophenyl)-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydroindolizin-3-yl]-4-phenylbutan-1,4-dion

Bổ sung axit clohydric trong nước 6M (3 mL) vào dung dịch 1,4-dioxan (3 mL) chứa hợp chất được điều chế theo Ví dụ 665 và hỗn hợp được khuấy ở 100 °C trong khoảng 3 giờ. Pha loãng hỗn hợp bằng nước, bazơ hóa để có pH bằng 8 bằng cách bổ sung natri hydro cacbonat và chiết vào trong etyl axetat. Rửa các lớp hữu cơ được kết hợp bằng nước muối bão hòa, làm khô và cô. Tinh chế cặn bằng sắc ký cột (20% đến 100% etyl axetat trong heptan, sau đó 0 đến

15% metanol trong etyl axetat) tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (29,4 mg).
LC/ MS t_R 2,00 phút; MS (ES^+) M/z 421 (M+H) [a].

Ví dụ 667: 7-(2-amino-5-clophenyl)-3-(5-phenyl-1H-pyrol-2-yl)-1,2,3,5-tetrahydroindolizin-5-on

Bổ sung amoni axetat (100 mg) vào dung dịch axit axetic (1 mL) chứa hợp chất được điều chế theo Ví dụ 666 (39 mg) và hỗn hợp được khuấy ở 90 °C trong khoảng 1 giờ. Tiếp theo bổ sung dung dịch nước bão hòa chứa natri hydro cacbonat (30 mL) vào hỗn hợp phản ứng, bằng cách chiết vào trong etyl axetat. Rửa các lớp hữu cơ được kết hợp bằng nước muối bão hòa, được làm khô và được cô để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (50 mg).
LC/ MS t_R 2,26 phút; MS (ES^+) M/z 402 (M+H) [a].

Ví dụ 668: (3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-3-(5-phenyl-1H-pyrol-2-yl)-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon

Xử lý hợp chất được điều chế theo Ví dụ 667 (37 mg) như được mô tả theo Ví dụ 24 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (20mg).
LC/ MS t_R 4,51 phút; MS (ES^+) M/z 455 (M+H) [b]
^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 10,47 (br. s, 1 H), 8,52 (s, 1 H), 7,61 (dd, 1 H), 7,54 (d, 1 H), 7,52 - 7,48 (M, 3 H), 7,35 (t, 2 H), 7,23 - 7,17 (M, 1 H), 6,41 (s, 1 H), 6,40 (t, 1 H), 6,18 (t, 1 H), 5,96 (d, 1 H), 5,58 (s, 1 H), 3,28 (ddd, 1 H), 2,98 (dd, 1 H), 2,69 (dd, 1 H), 2,49 (tt, 1 H).

Ví dụ 669: (3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-3-[5-(4-nitrophenyl)-1H-pyrol-2-yl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 665→ Ví dụ 666 → Ví dụ 667 → Ví dụ 24 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 623 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau. (Lưu ý: theo bước tương ứng với Ví dụ 665 theo quy trình, sử dụng etyl 4-nitrobenzoylaxetat).
LC/ MS t_R 4,51 phút; MS (ES^+) M/z 500 (M+H) [b]

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,69 (br. s, 1 H), 9,71 (s, 1 H), 8,22 (d, 2 H), 7,86 - 7,77 (M, 5 H), 6,74 (t, 1 H), 6,01 (s, 1 H), 5,95 (s, 1 H), 5,76 - 5,69 (M, 2 H), 3,17 - 3,06 (M, 1 H), 2,96 (dd, 1 H), 2,57 - 2,51 (obs. M, 1 H), 2,18 (dd, 1 H).

Ví dụ 670: (3S)-3-[5-(4-aminophenyl)-1H-pyrol-2-yl]-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon

Xử lý hợp chất được điều chế theo Ví dụ 669 (608 mg) như được mô tả theo Ví dụ 74 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (161 mg).

LC/ MS t_R 3,40 phút; MS (ES^+) M/z 470 (M+H) [b]

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,03 (br. s, 1 H), 9,70 (s, 1 H), 8,05 (br. s, 2 H), 7,83 - 7,77 (M, 3 H), 7,45 (d, 2 H), 6,95 (d, 2 H), 6,25 (t, 1 H), 6,01 (s, 1 H), 5,93 (s, 1 H), 5,71 (d, 1 H), 5,66 (t, 1 H), 3,17 - 3,07 (M, 1 H), 2,95 (dd, 1 H), 2,47 - 2,42 (obs. M, 1 H), 2,22 (dd, 1 H).

Ví dụ 671: metyl [4-(5-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-pyrol-2-yl)phenyl]carbamat

Bổ sung hợp chất được điều chế theo Ví dụ 670 (65 mg) với metyl clorofomat theo phương pháp của Ví dụ 484 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (45,2 mg).

LC/ MS t_R 4,19 phút; MS (ES^+) M/z 528 (M+H) [b]

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 10,40 (br. s, 1 H), 8,53 (s, 1 H), 7,60 (dd, 1 H), 7,54 (d, 1 H), 7,50 (d, 1 H), 7,44 (d, 2 H), 7,38 (d, 2 H), 6,77 (br. s, 1 H), 6,41 (s, 1 H), 6,33 (t, 1 H), 6,15 (t, 1 H), 5,95 (d, 1 H), 5,59 (s, 1 H), 3,28 (ddd, 1 H), 2,97 (dd, 1 H), 2,68 (dd, 1 H), 2,48 (tt, 1 H).

Ví dụ 672: 2- metoxyetyl [4-(5-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-pyrol-2-yl)phenyl]carbamat

Bổ sung hợp chất được điều chế theo Ví dụ 670 (65 mg) với 2- metoxyetyl clorofomat theo phương pháp của Ví dụ 484 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (32,2 mg).

LC/ MS t_R 4,20 phút; MS (ES^+) M/z 572 (M+H) [b]

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 10,40 (br. s, 1 H), 8,53 (s, 1 H), 7,61 (dd, 1 H), 7,54 (d, 1 H), 7,50 (d, 1 H), 7,44 (d, 2 H), 7,37 (d, 2 H), 6,80 (br. s, 1 H), 6,42 (s, 1 H), 6,33 (t, 1 H), 6,16 (app. br. s, 1 H), 5,95 (d, 1 H), 5,58 (s, 1 H), 4,37 - 4,31 (M, 2 H), 3,69 - 3,62 (M, 2 H), 3,42 (s, 3 H), 3,33 - 3,22 (M, 1 H), 2,97 (dd, 1 H), 2,68 (dd, 1 H), 2,48 (tt, 1 H).

Ví dụ 673: metyl 6-amino-2-flopyridin-3-carboxylat

Bổ sung trietylamin (0,76 mL), paladi(II) diclorua (12mg) và 1,1'-binaphtalen-2,2'-diylbis(diphenylphosphan) (45 mg) vào dung dịch metanol (20 mL) chứa 2-amino-6-flo-5-iodopyridin (1,0 g), và hỗn hợp được gia nhiệt ở 100 °C dưới dòng khí cacbon monoxit (3,8 thanh) trong khoảng 20 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng và tinh chế cặn bằng sắc ký cột (etyl axetat 10% đến 80% trong heptan) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (615 mg).
LC/ MS t_R 1,24 phút; MS (ES^+) M/z 171 (M+H)[a].

Ví dụ 674: metyl 6-{bis[(prop-2-en-1-yloxy)cacbonyl]amino}-2-flopyridin-3-carboxylat

Bổ sung 4-dimetylaminopyridin (20mg), N,N-diisopropyletylamin (2,0 mL) và allyl clorofomat (2,6 mL) vào dung dịch axetonitril (3,2 mL) chứa hợp chất được điều chế theo Ví dụ 673 (276 mg), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng khoảng 5 ngày. Bổ sung dung dịch nước bão hòa chứa natri hydro cacbonat (40 mL) vào hỗn hợp phản ứng, tiếp theo bằng cách chiết vào trong etyl axetat. Rửa các lớp hữu cơ được kết hợp bằng nước muối bão hòa, làm khô và cô. Tinh chế cặn bằng sắc ký cột (0% đến 60% etyl axetat trong heptan) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (134 mg).
LC/ MS t_R 1,98 phút; MS (ES^+) M/z 339 (M+H)[a].

Ví dụ 675(1) và 675(2): axit 2-flo-6-{[(prop-2-en-1-yloxy)cacbonyl]amino}pyridin-3-axit carboxylicvà 2-flo-6-[(metoxycacbonyl)amino]pyridin-3-carboxylic

Bổ sung natri hydroxit 1M (3,4 mL) vào metanol (3,5 mL) và dung dịch tetrahydrofuran (3,5 mL) chứa hợp chất được điều chế theo Ví dụ 674 và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng khoảng 16 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng và cặn được pha loãng bằng nước (20 mL) và được rửa bằng etyl axetat. Axit hóa lớp nước bằng axit clohydric 1M để đạt được pH từ 3 đến 4, sau đó chiết vào trong etyl axetat. Rửa các lớp hữu cơ được kết hợp bằng nước muối bão hòa, làm khô và cô để thu được các sản phẩm theo sáng chế ở tỷ lệ 2: 1.

Ví dụ 675(1)
LC/ MS t_R 1,53 phút; MS (ES^+) M/z 241 (M+H)[a].

Ví dụ 675(2)
LC/ MS t_R 1,23 phút; MS (ES^+) M/z 215 (M+H)[a].

Ví dụ 676: etyl 3-(2-flo-6-{[(prop-2-en-1-yloxy)cacbonyl]amino}pyridin-3-yl)-3-oxopropanoat

Bổ sung oxalyl clorua (145 µL) và N,N-dimetylformamit (5 µL) vào dung dịch diclometan (12 mL) được làm nguội xuống (0 °C) chứa hỗn hợp ở tỷ lệ 2: 1 chứa các hợp chất được điều chế theo Ví dụ 675 (287 mg) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng khoảng 2 giờ. Sau đó hỗn hợp phản ứng được cô và cặn được hòa tan trong axetonitril (5 mL).

Tách, bổ sung liên tục trietylamin (620 µL) và magie clorua (310 mg) vào huyền phù axetonitril (5 mL) của etyl kali malonat (488 mg) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng khoảng 4 giờ. Bổ sung liên tục dung dịch axit clorua được điều chế nêu trên và trietylamin (167 µL) vào hỗn hợp phản ứng này, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng khoảng 2 ngày. Bổ sung axit clohydric 0,5 M (30 mL) vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng khoảng 10 phút. Sau đó hỗn hợp được chiết vào trong etyl axetat và các lớp hữu cơ được kết hợp được rửa bằng nước muối bão hòa, làm khô và cô. Tinh chế cặn bằng sắc ký cột (0% đến 50% etyl axetat trong heptan) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (208 mg).

LC/ MS t_R 1,90 phút; MS (ES^+) M/z 311 (M+H) [a].

Ví dụ 677: etyl 4-{7-[5-clo-2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydroindolizin-3-yl}-2-(2-flo-6-{[(prop-2-en-1-yloxy)cacbonyl]amino}pyridin-3-cacbonyl)-4-oxobutanoat

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 665 → Ví dụ 40 → Ví dụ 24 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 623 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau. (Lưu ý: theo bước tương ứng với Ví dụ 665 theo quy trình, sử dụng hợp chất được điều chế theo Ví dụ 676).

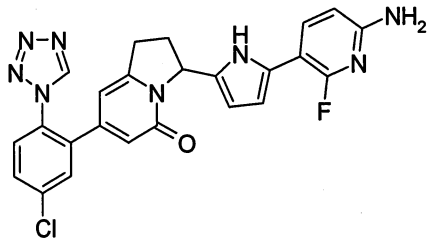
LC/ MS t_R 2,09 phút; MS (ES^+) M/z 664 (M+H) [a].

Ví dụ 678: prop-2-en-1-yl N-[5-(4-{7-[5-clo-2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydroindolizin-3-yl}-4-oxobutanoyl)-6-flopyridin-2-yl]carbamat

Bổ sung axit clohydric 2M (1 mL) vào dung dịch 1,4-dioxan (2 mL) chứa hợp chất được điều chế theo Ví dụ 677 (164 mg) và hỗn hợp được khuấy ở 100 °C trong khoảng 5,5 giờ. Tiếp theo bổ sung dung dịch nước bão hòa chứa natri hydro cacbonat (30 mL) vào hỗn hợp phản ứng, bằng cách chiết vào trong etyl axetat. Rửa các lớp hữu cơ được kết hợp bằng nước muối bão hòa, làm khô và cô. Tinh chế cặn bằng sắc ký cột (50 đến 100% etyl axetat trong heptan, sau đó 0% đến 10% metanol trong etyl axetat) tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (37,2 mg).

LC/ MS t_R 2,00 phút; MS (ES^+) M/z 592 (M+H) [a].

Ví dụ 679: (3S)-3-[5-(6-amino-2-flo-3-pyridinyl)-1H-pyrol-2-yl]-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon



Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 667 → Ví dụ 584 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 678 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau.

LC/ MS t_R 3,97 phút; MS (ES^+) M/z 489 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10,78 (br. s, 1 H), 9,70 (s, 1 H), 7,82 - 7,78 (M, 3 H), 7,74 (dd, 1 H), 6,40 - 6,31 (M, 3 H), 6,17 (app. br. s, 1 H), 6,05 (s, 1 H), 5,93 (s, 1 H), 5,81 (t, 1 H), 5,74 (d, 1 H), 3,17 - 3,06 (M, 1 H), 2,96 (dd, 1 H), 2,46 - 2,40 (M, 1 H), 2,30 (dd, 1 H).

Ví dụ 680(1) và 680(2): etyl 3-[7-(2-{bis[(tert-butoxy)cacbonyl]amino}-5-clophenyl)-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydroindolizin-3-yl]-3-oxopropanoat và etyl 3-[7-(2-{[(tert-butoxy)cacbonyl]amino}-5-clophenyl)-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydroindolizin-3-yl]-3-oxopropanoat

Hợp chất được điều chế theo Ví dụ 622 (3,0g) được xử lý như được mô tả theo Ví dụ 676 tạo ra các sản phẩm theo sáng chế ở tỷ lệ 6: 5 có tính chất vật lý sau.

Ví dụ 680(1):

LC/ MS t_R 2,26 phút; MS (ES^+) M/z 597 (M+Na) [a].

Ví dụ 680(2):

LC/ MS t_R 2,05 phút; MS (ES^+) M/z 475 (M+H) [a].

Ví dụ 681(1) và 681(2): tert-butyl N-[(tert-butoxy)cacbonyl]-N-{4-clo-2-[5-oxo-3-(5-oxo-2,5-dihydro-1H-pyrazol-3-yl)-1,2,3,5-tetrahydroindolizin-7-yl]phenyl}carbamat và tert-butyl N-{4-clo-2-[5-oxo-3-(5-oxo-2,5-dihydro-1H-pyrazol-3-yl)-1,2,3,5-tetrahydroindolizin-7-yl]phenyl}carbamat

Bổ sung dung dịch nước chứa hydrazin hydrat 35% (0,65 mL) vào dung dịch etanol (12 mL) chứa hỗn hợp ở tỷ lệ 6: 5 của các hợp chất được điều chế theo Ví dụ 680 (2,15g) và hỗn hợp được khuấy ở 50 °C trong khoảng 3 giờ. Cô

hỗn hợp phản ứng và tinh chế cặn bằng sắc ký cột (0% đến 10% metanol trong diclometan) tạo ra các sản phẩm theo sáng chế ở tỷ lệ 1 : 2,

Ví dụ 681(1):
LC/ MS t_R 1,97 phút; MS (ES^+) M/z 543 (M+H), 443 (M-$CO_2C(CH_3)_3$+2H) [a].

Ví dụ 681(2):
LC/ MS t_R 1,76 phút; MS (ES^+) M/z 443 (M+H) [a].

Ví dụ 682(1) và 682(2): tert-butyl N-[(tert-butoxy)cacbonyl]-N-{4-clo-2-[(3S)-3-[1-(4-nitrophenyl)-5-oxo-2,5-dihydro-1H-pyrazol-3-yl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydroindolizin-7-yl]phenyl}carbamat và tert-butyl N-{4-clo-2-[(3S)-3-[1-(4-nitrophenyl)-5-oxo-2,5-dihydro-1H-pyrazol-3-yl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydroindolizin-7-yl]phenyl}carbamat

Bổ sung 1-flo-4-nitrobenzen (0,32g) và kali cacbonat (0,48g) vào dung dịch dimetylsulfoxit (12 mL) của hỗn hợp ở tỷ lệ 2:1 chứa hợp chất được điều chế theo Ví dụ 681 (1,03g) được và hỗn hợp được khuấy ở 50 °C trong khoảng 3 giờ. Bổ sung nước (40 mL) vào hỗn hợp phản ứng, tiếp theo bằng cách chiết vào trong etyl axetat. Rửa các lớp hữu cơ được kết hợp bằng nước muối bão hòa, làm khô và cô. Tinh chế cặn bằng sắc ký nhanh (30% đến 100% etyl axetat trong heptan) tạo ra sản phẩm theo sáng chế ở tỷ lệ 1 : 2,

Ví dụ 682(1):
LC/ MS t_R 2,39 phút; MS (ES^+) M/z 686 (M+Na) [a].

Ví dụ 682(2):
LC/ MS t_R 2,20 phút; MS (ES^+) M/z 564 (M+H) [a].

Ví dụ 683: (3S)-3-[1-(4-aminophenyl)-5-oxo-2,5-dihydro-1H-pyrazol-3-yl]-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 40 → Ví dụ 24 → Ví dụ 74 được tiến hành từ hỗn hợp ở tỷ lệ 2:1 chứa hợp chất được điều chế theo Ví dụ 682 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau.

LC/ MS t_R 2,90 phút; MS (ES^+) M/z 487 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,17 (br. s, 1 H), 9,68 (s, 1 H), 7,86 - 7,70 (M, 3 H), 6,82 (d, 2 H), 6,62 (d, 2 H), 5,97 (br. s, 1 H), 5,91 (br. s, 1 H), 5,75 (br. s, 2 H), 5,60 (d, 1 H), 5,43 (br. s, 1 H), 3,21 - 3,06 (M, 1 H), 2,94 (dd, 1 H), 2,59 - 2,42 (obs. M, 1 H), 2,21 - 2,09 (M, 1 H).

Ví dụ 684: metyl [4-(3-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-5-oxo-2,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)phenyl]carbamat

Xử lý hợp chất được điều chế theo Ví dụ 683 (110 mg) với metyl clorofomat theo phương pháp của Ví dụ 484 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (19 mg).

LC/ MS t_R 3,71 phút; MS (ES^+) M/z 545 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,34 (s, 1 H), 7,76 - 7,71 (M, 2 H), 7,70 - 7,65 (M, 1 H), 7,40 (d, 2 H), 7,03 - 6,98 (M, 2 H), 6,17 (s, 1 H), 6,03 (s, 1 H), 5,76 (d, 1 H), 5,59 (s, 1 H), 3,72 (s, 3 H), 3,29 - 3,20 (M, 1 H), 3,06 (dd, 1 H), 2,65 - 2,54 (M, 1 H), 2,33 (dd, 1 H).

Ví dụ 685: 2- metoxyetyl [4-(3-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-5-oxo-2,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)phenyl]carbamat

Xử lý hợp chất được điều chế theo Ví dụ 683 (110 mg) với 2- metoxyetyl clorofomat theo phương pháp của Ví dụ 484 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (39 mg).

LC/ MS t_R 3,79 phút; MS (ES^+) M/z 589 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,34 (s, 1 H), 7,76 - 7,71 (M, 2 H), 7,70 - 7,65 (M, 1 H), 7,40 (d, 2 H), 7,03 - 6,97 (M, 2 H), 6,16 (s, 1 H), 6,03 (s, 1 H), 5,76 (d, 1 H), 5,60 (s, 1 H), 4,28 - 4,22 (M, 2 H), 3,67 - 3,60 (M, 2 H), 3,38 (s, 3 H), 3,29 - 3,20 (M, 1 H), 3,05 (dd, 1 H), 2,65 - 2,54 (M, 1 H), 2,32 (dd, 1 H).

Ví dụ 686: 2-(2- metoxyetoxy)etyl [4-(3-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-5-oxo-2,5-dihydro-1H-pyrazol-1-yl)phenyl]carbamat

Xử lý hợp chất được điều chế theo Ví dụ 683 (100 mg) với lorofomat như được điều chế theo Ví dụ 489 theo phương pháp của Ví dụ 484 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (51,6 mg).

LC/ MS t_R 3,78 phút; MS (ES^+) M/z 633 (M+H) [b]

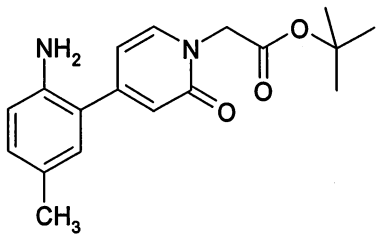
^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,34 (s, 1 H), 7,76 - 7,70 (M, 2 H), 7,69 - 7,64 (M, 1 H), 7,39 (d, 2 H), 7,03 - 6,97 (M, 2 H), 6,16 (s, 1 H), 6,02 (s, 1 H), 5,76 (d, 1 H), 5,59 (s, 1 H), 4,27 - 4,22 (M, 2 H), 3,74 - 3,68 (M, 2 H), 3,66 - 3,61 (M, 2 H), 3,57 - 3,51 (M, 2 H), 3,35 (s, 3 H), 3,29 - 3,18 (M, 1 H), 3,05 (dd, 1 H), 2,65 - 2,53 (M, 1 H), 2,32 (dd, 1 H).

Ví dụ 687: tert-butyl 2-[2-oxo-4-(tetra metyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,2-dihydropyridin-1-yl]axetat

Xử lý hợp chất được điều chế theo Ví dụ 22 (0,50g) như được mô tả theo Ví dụ 282 tạo ra hợp chất thô theo sáng chế có tính chất vật lý sau (0,50g). (Lưu ý: giới hạn thời gian phản ứng khoảng 40 phút).

LC/ MS t_R 1,35 phút; MS (ES^+) M/z 254 (M-C_6H_{10}+H), 198 (M-C_6H_{10}-$C(CH_3)_3$+H) [a].

Ví dụ 688: *tert*-butyl 2-[4-(2-amino-5- metylphenyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-1-yl]axetat



Bổ sung 2-bromo-4- metylanilin (83 mg) và xesi florua (154 mg) dưới dòng khí nitơ vào dung dịch 1,4-dioxan (4,5 mL) chứa hợp chất được điều chế

theo Ví dụ 687 (150 mg). Hỗn hợp được loại bỏ khí bằng nitơ, tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (23,5 mg) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở 90 °C trong khoảng 1,5 giờ. Tiếp tục làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, bổ sung etyl axetat (18 mL), huyền phù thu được được lọc thông qua Celite® và cô phần lọc. Tinh chế cặn bằng sắc ký cột (0% đến 10% metanol trong etyl axetat) tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (100 mg).

LC/ MS t_R 1,78 phút; MS (ES^+) M/z 315 (M+H), 259 (M-$C(CH_3)_3$+H) [a].

Ví dụ 689: metyl {4-[2-({4-[5- metyl-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2-oxo-1(2H)-pyridinyl} metyl)-1H-imidazol-5-yl]phenyl}carbamat

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 24 → Ví dụ 25 → Ví dụ 51 → Ví dụ 52 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 688 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau. (Lưu ý: theo bước tương ứng với Ví dụ 51 theo quy trình, sử dụng metyl [4-(bromoaxetyl)-phenyl]carbamat (J. A M. Chem. Soc. 119(10), 2453 (1997))).

LC/ MS t_R 3,03 phút; MS (ES^+) M/z 483 (M+H) [b]

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,11 (br. s, 1 H), 9,67 (s, 1 H), 9,61 (br. s, 1 H), 7,68 (d, 1 H), 7,63 – 7,60 (M, 3 H), 7,52 (d, 1 H), 7,51 (s, 1 H), 7,44 (d, 1 H), 7,41 (d, 2 H), 6,20 (d, 1 H), 5,83 (dd, 1 H), 5,07 (s, 2 H), 3,65 (s, 3 H), 2,45 (s, 3 H).

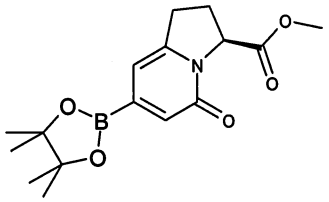
Ví dụ 690: metyl {4-[4-clo-2-({4-[5- metyl-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2-oxo-1(2H)-pyridinyl} metyl)-1H-imidazol-5-yl]phenyl}carbamat

Xử lý hợp chất được điều chế theo Ví dụ 689 (35 mg) như được mô tả theo Ví dụ 44 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (9 mg).

LC/ MS t_R 3,86 phút; MS (ES^+) M/z 517 (M+H) [b]

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,87 (br. s, 1 H), 9,80 (br. s, 1 H), 9,69 (s, 1 H), 7,67 (d, 1 H), 7,64 – 7,57 (M, 3 H), 7,57 – 7,47 (M, 4 H), 6,19 (d, 1 H), 5,85 (dd, 1 H), 5,06 (s, 2 H), 3,68 (s, 3 H), 2,46 (s, 3 H).

Ví dụ 691: metyl (3S)-5-oxo-7-(tetra metyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,2,3,5-tetrahydroindolizin-3-carboxylat



Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 5 → Ví dụ 6 → Ví dụ 282 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 4 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau. (Lưu ý: theo bước tương ứng với Ví dụ 5 theo quy trình, metanol được sử dụng thay cho etanol).

LC/ MS t_R 1,05 phút; MS (ES^+) M/z 238 ($M-C_4H_{10}+H$) [a].

Ví dụ 692: axit (3S)-7-[5- metoxy-2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydroindolizin-3-carboxylic

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 688 → Ví dụ 8 → Ví dụ 9 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 691 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau. (Lưu ý: theo bước tương ứng với Ví dụ 688 theo quy trình, sử dụng 2-bromo-4- metoxyanilin).

LC/ MS t_R 1,44 phút; MS (ES^+) M/z 354 (M+H) [a].

Ví dụ 693: metyl [4-(2-{(3S)-7-[5- metoxy-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 51 → Ví dụ 52 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 692 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau. (Lưu ý: theo bước tương ứng với Ví dụ 51 theo quy trình, sử dụng metyl [4-(bromoaxetyl)-phenyl]carbamat (J. A M. Chem. Soc. 119(10), 2453 (1997))).

LC/ MS t_R 3,03 phút; MS (ES^+) M/z 525 (M+H) [b]

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,04 (br. s, 1 H), 9,63 (s, 1 H), 9,59 (br. s, 1 H), 7,63 (d, 1 H), 7,59 (d, 2 H), 7,44 - 7,35 (M, 3 H), 7,22 (dd, 1 H), 7,16 (d, 1 H),

5,94 (s, 1 H), 5,92 (s, 1 H), 5,60 (d, 1 H), 3,89 (s, 3 H), 3,65 (s, 3 H), 3,43 - 3,36 (M, 1 H), 2,99 (dd, 1 H), 2,57 - 2,42 (obs. M, 1 H), 2,39 - 2,29 (M, 1 H).

Ví dụ 694: 2- metoxyetyl [4-(2-{(3S)-7-[5- metoxy-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 51 → Ví dụ 52 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 692 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau. (Lưu ý: theo bước tương ứng với Ví dụ 51 theo quy trình, sử dụng hợp chất được điều chế theo Ví dụ 324).

LC/ MS t_R 2,94 phút; MS (ES^+) M/z 569 (M+H) [b]

^{1}H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,27 (s, 1 H), 7,54 (d, 1 H), 7,54 (app. br. s, 2 H), 7,43 (app. br. s, 2 H), 7,20 (dd, 1 H), 7,14 (d, 1 H), 7,26 (br. s, 1 H), 6,10 (s, 1 H), 6,07 (s, 1 H), 5,76 (dd, 1 H), 4,29 - 4,22 (M, 2 H), 3,91 (s, 3 H), 3,67 - 3,61 (M, 2 H), 3,48 - 3,39 (M, 1 H), 3,38 (s, 3 H), 3,07 (ddd, 1 H), 2,60 (qd, 1 H), 2,46 (app. br. s, 1 H).

Ví dụ 695: 2- metoxyetyl [4-(4-clo-2-{(3S)-7-[5- metoxy-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat

Xử lý hợp chất được điều chế theo Ví dụ 694 (83 mg) như được mô tả theo Ví dụ 338 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (59,5 mg).

LC/ MS t_R 3,90 phút; MS (ES^+) M/z 603 (M+H) [b]

^{1}H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,29 (s, 1 H), 7,64 - 7,58 (M, 2 H), 7,55 (d, 1 H), 7,52 (d, 2 H), 7,22 (dd, 1 H), 7,17 (d, 1 H), 6,11 (s, 1 H), 6,09 (s, 1 H), 5,70 (dd, 1 H), 4,30 - 4,25 (M, 2 H), 3,93 (s, 3 H), 3,68 - 3,62 (M, 2 H), 3,48 - 3,41 (M, 1 H), 3,39 (s, 3 H), 3,09 (ddd, 1 H), 2,62 (qd, 1 H), 2,42 - 2,34 (M, 1 H).

Ví dụ 696: (3S)-3-[5-(6-amino-3-pyridinyl)-4-clo-1H-imidazol-2-yl]-7-[5-metoxy-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 51 → Ví dụ 52 → Ví dụ 484 → Ví dụ 338 → Ví dụ 584 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 692 tạo ra

hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau. (Lưu ý: theo bước tương ứng với Ví dụ 51 theo quy trình, sử dụng hợp chất được điều chế theo Ví dụ 193. Theo bước tương ứng với Ví dụ 484 theo quy trình, sử dụng allyl clorofomat).
LC/ MS t_R 2,82 phút; MS (ES^+) M/z 502 (M+H) [b]
^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,29 (s, 1 H), 8,21 (s, 1 H), 7,75 (dd, 1 H), 7,56 (d, 1 H), 7,22 (dd, 1 H), 7,17 (d, 1 H), 6,65 (d, 1 H), 6,11 (s, 1 H), 6,09 (s, 1 H), 5,68 (dd, 1 H), 3,93 (s, 3 H), 3,50 - 3,36 (M, 1 H), 3,09 (ddd, 1 H), 2,62 (qd, 1 H), 2,43 - 2,30 (M, 1 H).

Ví dụ 697: metyl [4-(2-{(3S)-7-[6- metyl-3-(1H-tetrazol-1-yl)-2-pyridinyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 688 → Ví dụ 8 → Ví dụ 24 → Ví dụ 51 → Ví dụ 52 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 691 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau. (Lưu ý: theo bước tương ứng với Ví dụ 688 theo quy trình, sử dụng 2-bromo-6- metylpyridin-3-amin. Theo bước tương ứng với Ví dụ 51 theo quy trình, sử dụng metyl [4-(bromoaxetyl)-phenyl]carbamat (J. A M. Chem. Soc. 119(10), 2453 (1997))).
LC/ MS t_R 2,90 phút; MS (ES^+) M/z 510 (M+H), 482 (M-N_2+H) [b]
^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,05 (br. s, 1 H), 9,74 (s, 1 H), 9,58 (br. s, 1 H), 8,12 (d, 1 H), 7,63 (d, 1 H), 7,59 (d, 2 H), 7,40 (d, 2 H), 7,38 (s, 1 H), 6,19 (s, 1 H), 5,78 (s, 1 H), 5,61 (d, 1 H), 3,71 – 3,62 (obs. M, 1 H), 3,65 (s, 3 H), 3,46 – 3,36 (obs. M, 1 H), 3,07 (dd, 1 H), 2,65 (s, 3 H), 2,34 – 2,27 (M, 1 H).

Ví dụ 698: (3S)-3-[5-(6-amino-3-pyridinyl)-1H-imidazol-2-yl]-7-[5-flo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 7 → Ví dụ 9 → Ví dụ 596 → Ví dụ 51 → Ví dụ 52 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 6 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau. (Lưu ý: theo bước tương ứng với Ví dụ 7 theo quy trình, sử dụng 4-flo-2-(tetra metyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)anilin [patent EP1719773 (2006)). Theo bước tương ứng với Ví dụ 51 theo quy trình, sử dụng hợp chất được điều chế theo Ví dụ 193).

LC/ MS t_R 2,50 phút; MS (ES^+) M/z 456 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,35 (s, 1 H), 8,19 (d, 1 H), 7,77 (dd, 1 H), 7,74 - 7,69 (M, 1 H), 7,51 - 7,44 (M, 2 H), 7,20 (s, 1 H), 6,63 (d, 1 H), 6,12 (s, 1 H), 6,09 (s, 1 H), 5,76 (dd, 1 H), 3,50 - 3,39 (M, 1 H), 3,10 (ddd, 1 H), 2,62 (qd, 1 H), 2,50 - 2,41 (M, 1 H).

Ví dụ 699: (3S)-3-[5-(6-amino-3-pyridinyl)-4-clo-1H-imidazol-2-yl]-7-[5-flo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon

Hợp chất được điều chế theo Ví dụ 698 (103 mg) được xử lý như được mô tả theo Ví dụ 338 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (51 mg).
LC/ MS t_R 2,78 phút; MS (ES^+) M/z 490 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,37 (s, 1 H), 8,21 (app. s, 1 H), 7,83 - 7,64 (M, 2 H), 7,58 - 7,39 (M, 2 H), 6,65 (d, 1 H), 6,13 (s, 1 H), 6,10 (s, 1 H), 5,71 (dd, 1 H), 3,52 - 3,38 (M, 1 H), 3,11 (td, 1 H), 2,74 - 2,54 (M, 1 H), 2,45 - 2,30 (M, 1 H).

Ví dụ 700: (3S)-3-[5-(6-amino-3-pyridinyl)-1H-imidazol-2-yl]-7-[2,3-diflo-6-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 688 → Ví dụ 9 → Ví dụ 596 → Ví dụ 51 → Ví dụ 52 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 282 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau. (Lưu ý: theo bước tương ứng với Ví dụ 688 theo quy trình, sử dụng 2-bromo-3,4-difloanilin. Theo bước tương ứng với Ví dụ 51 theo quy trình, sử dụng hợp chất được điều chế theo Ví dụ 193)
LC/ MS t_R 2,57 phút; MS (ES^+) M/z 474 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,35 (s, 1 H), 8,20 (app. br. s, 1 H), 7,75 (d, 1 H), 7,65 (q, 1 H), 7,60 - 7,54 (M, 1 H), 7,19 (br. s, 1 H), 6,61 (d, 1 H), 6,21 (s, 1 H), 6,18 (s, 1 H), 5,77 (dd, 1 H), 3,49 (td, 1 H), 3,14 (ddd, 1 H), 2,64 (qd, 1 H), 2,52 - 2,42 (M, 1 H).

Ví dụ 701: (3S)-3-[5-(6-amino-3-pyridinyl)-4-clo-1H-imidazol-2-yl]-7-[2,3-diflo-6-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon

Xử lý hợp chất được điều chế theo Ví dụ 700 (75 mg) được mô tả theo Ví dụ 338 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (28,9 mg).
LC/ MS t_R 2,85 phút; MS (ES^+) M/z 508 (M+H) [b]
^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,37 (s, 1 H), 8,22 (d, 1 H), 7,77 (dd, 1 H), 7,67 (q, 1 H), 7,61 - 7,55 (M, 1 H), 6,66 (d, 1 H), 6,23 (s, 1 H), 6,20 (s, 1 H), 5,71 (dd, 1 H), 3,51 (td, 1 H), 3,15 (ddd, 1 H), 2,66 (qd, 1 H), 2,41 (tdd, 1 H).

Ví dụ 702: axit formic - (3S)-3-[5-(6-amino-3-pyridinyl)-1H-imidazol-2-yl]-7-[3,5-diflo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon (2:1)

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 688 → Ví dụ 9 → Ví dụ 596 → Ví dụ 51 → Ví dụ 52 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 282 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này sau đó tinh chế sắc ký lỏng hiệu năng cao (pha động B 5 đến 100% (axit formic 0,1% trong axetonitril) trong pha động A (axit formic 0,1% trong nước)) ở dạng muối axit formic có tính chất vật lý sau. (Lưu ý: theo bước tương ứng với Ví dụ 688 theo quy trình, sử dụng 2-bromo-4,6-difloanilin. Theo bước tương ứng với Ví dụ 51 theo quy trình, sử dụng hợp chất được điều chế theo Ví dụ 193).
LC/ MS t_R 2,60 phút; MS (ES^+) M/z 474 (M+H) [b]
^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,47 (s, 1 H), 8,29 (br. s, 2 H), 8,15 (d, 1 H), 7,96 (dd, 1 H), 7,56 - 7,47 (M, 1 H), 7,41 - 7,35 (M, 1 H), 7,31 (s, 1 H), 6,80 (d, 1 H), 6,14 (s, 1 H), 6,13 (s, 1 H), 5,75 (dd, 1 H), 3,51 - 3,38 (M, 1 H), 3,11 (ddd, 1 H), 2,70 - 2,52 (M, 1 H), 2,48 - 2,38 (M, 1 H).

Ví dụ 703: axit formic - (3S)-3-[5-(6-amino-3-pyridinyl)-4-clo-1H-imidazol-2-yl]-7-[3,5-diflo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon ở tỷ lệ (1:1)

Xử lý hợp chất được điều chế theo Ví dụ 702 (40 mg) như được mô tả theo Ví dụ 338 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này sau đó tinh chế sắc ký lỏng hiệu năng cao (pha động B 5 đến 100% (axit formic 0,1% trong axetonitril) trong pha động A (axit formic 0,1% trong nước)) ở dạng muối axit formic có tính chất vật lý sau (8,7 mg).

LC/ MS t_R 2,87 phút; MS (ES^+) M/z 508 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,47 (s, 1 H), 8,30 (br. s, 1 H), 8,20 (d, 1 H), 7,78 (dd, 1 H), 7,57 - 7,48 (M, 1 H), 7,39 (dd, 1 H), 6,68 (d, 1 H), 6,14 (s, 1 H), 6,13 (s, 1 H), 5,67 (dd, 1 H), 3,44 (td, 1 H), 3,10 (ddd, 1 H), 2,69 - 2,55 (M, 1 H), 2,37 (tdd, 1 H).

Ví dụ 704: axit (3S)-7-[5-(diflo metoxy)-2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydroindolizin-3-carboxylic

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 688 → Ví dụ 9 → Ví dụ 596 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 282 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau. (Lưu ý: theo bước tương ứng với Ví dụ 688 theo quy trình, 2-bromo-4-(diflo metoxy)anilin (Công bố đơn số WO2009/144632).

LC/ MS t_R 1,51 phút; MS (ES^+) M/z 390 (M+H), 362 ($M-N_2+H$) [a].

Ví dụ 705: (3S)-3-[5-(6-amino-3-pyridinyl)-1H-imidazol-2-yl]-7-[5-(diflo metoxy)-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 51 → Ví dụ 52 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 704 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau. (Lưu ý: theo bước tương ứng với Ví dụ 51 theo quy trình, sử dụng hợp chất được điều chế theo Ví dụ 193)

LC/ MS t_R 2,71 phút; MS (ES^+) M/z 504 (M+H), 252,5 [(M+2H)/2] [b]

^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,35 (s, 1 H), 8,19 (d, 1 H), 7,75 (dd, 1 H), 7,72 (d, 1 H), 7,47 (dd, 1 H), 7,43 (d, 1 H), 7,19 (s, 1 H), 7,08 (t, 1 H), 6,62 (d, 1 H), 6,12 (s, 1 H), 6,10 (s, 1 H), 5,76 (dd, 1 H), 3,44 (td, 1 H), 3,10 (ddd, 1 H), 2,63 (qd, 1 H), 2,49 - 2,41 (M, 1 H).

Ví dụ 706: (3S)-3-[5-(6-amino-3-pyridinyl)-4-clo-1H-imidazol-2-yl]-7-[5-(diflo metoxy)-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon

Hợp chất được điều chế theo Ví dụ 705 (90 mg) được xử lý như được mô tả theo Ví dụ 338 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (50 mg).

LC/ MS t_R 2,95 phút; MS (ES^+) M/z 538 (M+H) [b]

^{1}H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,38 (s, 1 H), 8,22 (d, 1 H), 7,77 (dd, 1 H), 7,74 (d, 1 H), 7,51 - 7,48 (M, 1 H), 7,46 (d, 1 H), 7,11 (t, 1 H), 6,67 (d, 1 H), 6,15 (s, 1 H), 6,12 (s, 1 H), 5,71 (dd, 1 H), 3,44 (td, 1 H), 3,12 (ddd, 1 H), 2,65 (qd, 1 H), 2,44 - 2,34 (M, 1 H).

Ví dụ 707: (3S)-3-[5-(6-amino-2-flo-3-pyridinyl)-1H-imidazol-2-yl]-7-[5-(diflo metoxy)-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 51 → Ví dụ 52 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 704 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau. (Lưu ý: theo bước tương ứng với Ví dụ 51 theo quy trình, sử dụng hợp chất được điều chế theo Ví dụ 215).

LC/ MS t_R 2,94 phút; MS (ES^+) M/z 522 (M+H) [b]

^{1}H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,37 (s, 1 H), 7,98 (app. br. s, 1 H), 7,74 (d, 1 H), 7,49 (dd, 1 H), 7,45 (d, 1 H), 7,16 (br. s, 1 H), 7,09 (t, 1 H), 6,47 (dd, 1 H), 6,16 (s, 1 H), 6,10 (s, 1 H), 5,80 (dd, 1 H), 3,45 (td, 1 H), 3,11 (ddd, 1 H), 2,64 (qd, 1 H), 2,52 - 2,45 (M, 1 H).

Ví dụ 708: axit (3S)-7-[5-xyano-2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydroindolizin-3-carboxylic

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 688 → Ví dụ 9 → Ví dụ 596 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 282 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau. (Lưu ý: theo bước tương ứng với Ví dụ 688 theo quy trình, sử dụng 2-bromo-4-xyanoanilin).

LC/ MS t_R 1,51 phút; MS (ES^+) M/z 719 (2 M+Na), 697 (2 M+H) [a].

Ví dụ 709: 3-{(3S)-3-[5-(6-amino-3-pyridinyl)-1H-imidazol-2-yl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-7-indolizinyl}-4-(1H-tetrazol-1-yl)benzonitril

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 51 → Ví dụ 52 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 708 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau. (Lưu ý: theo bước tương ứng với Ví dụ 51 theo quy trình, sử dụng hợp chất được điều chế theo Ví dụ 193).

LC/ MS t_R 2,42 phút; MS (ES^+) M/z 463 (M+H), 435 ($M-N_2+H$) [b]

^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,41 (s, 1 H), 8,20 (app. s, 1 H), 8,13 – 8,05 (M, 2 H), 7,90 (d, 1 H), 7,75 (dd, 1 H), 7,20 (br. s, 1 H), 6,62 (d, 1 H), 6,17 (s, 1 H), 6,10 (s, 1 H), 5,78 (dd, 1 H), 3,45 (td, 1 H), 3,11 (ddd, 1 H), 2,64 (qd, 1 H), 2,52 - 2,40 (M, 1 H).

Ví dụ 710: 3-{(3S)-3-[5-(6-amino-3-pyridinyl)-4-clo-1H-imidazol-2-yl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-7-indolizinyl}-4-(1H-tetrazol-1-yl)benzonitril

Xử lý hợp chất được điều chế theo Ví dụ 709 (70 mg) như được mô tả theo Ví dụ 338 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (22,9 mg).

LC/ MS t_R 2,73 phút; MS (ES^+) M/z 497 (M+H), 469 ($M-N_2+H$) [b]

^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,44 (s, 1 H), 8,23 (d, 1 H), 8,15 - 8,07 (M, 2 H), 7,93 (d, 1 H), 7,79 (dd, 1 H), 6,68 (d, 1 H), 6,19 (s, 1 H), 6,12 (s, 1 H), 5,72 (dd, 1 H), 3,47 (td, 1 H), 3,13 (ddd, 1 H), 2,67 (qd, 1 H), 2,45 - 2,37 (M, 1 H).

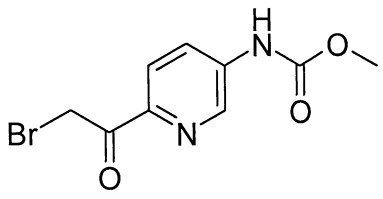
Ví dụ 711: 3-{(3S)-3-[5-(6-amino-2-flo-3-pyridinyl)-1H-imidazol-2-yl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-7-indolizinyl}-4-(1H-tetrazol-1-yl)benzonitril

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 51 → Ví dụ 52 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 708 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau. (Lưu ý: theo bước tương ứng với Ví dụ 51 theo quy trình, sử dụng hợp chất được điều chế theo Ví dụ 215).

LC/ MS t_R 2,66 phút; MS (ES^+) M/z 481 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,42 (s, 1 H), 8,12 - 8,08 (M, 2 H), 7,98 (br. s, 1 H), 7,92 (d, 1 H), 7,17 (d, 1 H), 6,47 (dd, 1 H), 6,20 (s, 1 H), 6,11 (s, 1 H), 5,82 (dd, 1 H), 3,46 (td, 1 H), 3,12 (ddd, 1 H), 2,65 (qd, 1 H), 2,54 - 2,47 (M, 1 H).

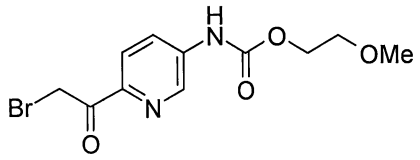
Ví dụ 712: metyl N-[6-(2-bromoaxetyl)pyridin-3-yl]carbamat



Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 10 → Ví dụ 188 → Ví dụ 55 → Ví dụ 128 → Ví dụ 204 được tiến hành từ 5-amino-2-xyanopyridin tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau. (Lưu ý: theo bước tương ứng với Ví dụ 128 theo quy trình, sử dụng metyl clorofomat).

LC/ MS t_R 1,68 phút; MS (ES^+) M/z 273 và 275 (M+H)[a].

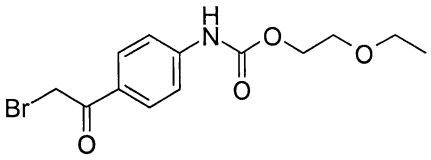
Ví dụ 713: 2- metoxyetyl N-[6-(2-bromoaxetyl)pyridin-3-yl]carbamat



Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 128 → Ví dụ 188 → Ví dụ 204 được tiến hành từ 5-amino-2-xyanopyridin tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau. (Lưu ý: theo bước tương ứng với Ví dụ 128 theo quy trình, sử dụng 2- metoxyetyl clorofomat)

LC/ MS t_R 1,69 phút; MS (ES^+) M/z 317 và 319 (M+H)[a].

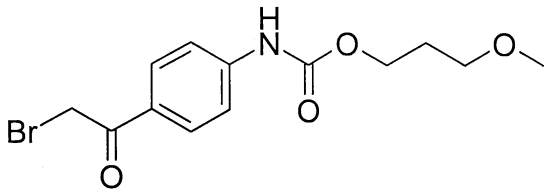
Ví dụ 714: 2-etoxyetyl N-[4-(2-bromoaxetyl)phenyl]carbamat



Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 128 → Ví dụ 78 được tiến hành từ 4-aminoaxetophenon tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau. (Lưu ý: theo bước tương ứng với Ví dụ 128 theo quy trình, sử dụng clorofomat được điều chế theo Ví dụ 485)

LC/ MS t_R 1,85 phút; MS (ES^+) M/z 330 và 332 (M+H)[a].

Ví dụ 715: 3- metoxypropyl N-[4-(2-bromoaxetyl)phenyl]carbamat



Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 128 → Ví dụ 78 được tiến hành từ 4-aminoaxetophenon tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau. (Lưu ý: theo bước tương ứng với Ví dụ 128 theo quy trình, sử dụng clorofomat được điều chế theo Ví dụ 487)

LC/ MS t_R 1,83 phút; MS (ES^+) M/z 330 và 332 (M+H) [a].

Ví dụ 716: (6S)-6-[5-(4-aminophenyl)-1H-imidazol-2-yl]-2-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-7,8-dihydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-4(6H)-on

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 51 → Ví dụ 52 → Ví dụ 74 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 336 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau. (Lưu ý: theo bước tương ứng với Ví dụ 51 theo quy trình, sử dụng 2-bromo-1-(4-nitrophenyl)etan-1-on). LC/ MS t_R 2,64 phút; MS (ES^+) M/z 472 (M+H) [b]

^{1}H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,45 (s, 1 H), 7,92 (d, 1 H) 7,80 - 7,66 (M, 2 H), 7,44 - 7,36 (M, 2 H), 7,10 (s, 1 H), 6,78 - 6,71 (M, 2 H), 6,35 (s, 1 H), 5,73 (dd, 1 H), 3,29 - 3,25 (M, 1 H), 2,92 – 2,88 (M, 1 H), 2,67 - 2,63 (M, 1 H), 2,38 – 2,35 (M, 1 H).

Ví dụ 717: 3-oxetanyl [4-(2-{(6S)-2-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-yl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat

Xử lý hợp chất được điều chế theo Ví dụ 716 (100 mg) như được mô tả theo Ví dụ 494 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (13,4 mg). LC/ MS t_R 2,96 phút; MS (ES^+) M/z 572 (M+H) [b]

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,13 (s, 1 H), 9,74 (s, 1 H) 7,97 (d, 1 H) 7,89 - 7,79 (M, 2 H) 7,61 (br. s, 1 H) 7,43 (d, 2 H) 6,34 (s, 1 H) 5,61 (dd, 1 H) 5,41 (t,

1 H) 4,82 – 4,78 (M, 2 H) 4,59 - 4,51 (M, 2 H) 3,20 – 3,18 (M, 1 H) 2,81 - 2,72 (M, 1 H) 2,59 - 2,54 (M, 1 H) 2,26 - 2,18 (M, 1 H).

Từ Ví dụ 718(1) đến Ví dụ 718(13)

Điều chế hợp chất nêu ở tiêu đề này có dữ liệu vật lý dưới đây bằng cách sử dụng alpha-bromoketon tương ứng chuyển hóa từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 336 theo quy trình của Ví dụ 51 → Ví dụ 52,

Ví dụ 718(1): 2- metoxyetyl [4-(2-{(6S)-2-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-yl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat

Theo bước tương ứng với Ví dụ 51 theo quy trình, sử dụng hợp chất được điều chế theo Ví dụ 324.

LC/ MS t_R 3,06 phút; MS (ES^+) M/z 574 (M+H) [b]

^{1}H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,46 (s, 1 H), 7,92 (d, 1 H), 7,81 - 7,67 (M, 2 H), 7,59 (d, 2 H), 7,46 (d, 2 H), 7,27 (s, 1 H), 6,36 (s, 1 H), 5,74 (dd, 1 H), 4,32 - 4,24 (M, 2 H), 3,66 (dd, 2 H), 3,41 (s, 3 H), 3,30 - 3,24 (M, 1 H), 3,01 - 2,87 (M, 1 H), 2,77 - 2,59 (M, 1 H), 2,45 - 2,34 (M, 1 H).

Ví dụ 718(2): 2-etoxyetyl [4-(2-{(6S)-2-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-yl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat

Theo bước tương ứng với Ví dụ 51 theo quy trình, sử dụng hợp chất được điều chế theo Ví dụ 714.

LC/ MS t_R 2,93 phút; MS (ES^+) M/z 588 (M+H) [b]

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,15 (s, 1 H), 9,68 (s, 2 H), 7,99 (s, 1 H), 7,88 - 7,80 (M, 2 H), 7,64 - 7,40 (M, 5 H), 6,36 (s, 1 H), 5,64 - 5,59 (M, 1 H), 4,22 - 4,16 (M, 2 H), 3,63 - 3,57 (M, 2 H), 3,51 - 3,43 (M, 2 H), 3,26 - 3,12 (M, 1 H), 2,80 - 2,72 (M, 1 H), 2,60 - 2,54 (M, 1 H), 2,26 - 2,12 (M, 1 H) 1,10 (t, 3H).

Ví dụ 718(3): 3- metoxypropyl [4-(2-{(6S)-2-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-yl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat

Theo bước tương ứng với Ví dụ 51 theo quy trình, sử dụng hợp chất được điều chế theo Ví dụ 715.

LC/ MS t_R 3,22 phút; MS (ES^+) M/z 589 (M+H)[b]

^{1}H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,44 (s, 1 H), 7,90 (d, 1 H), 7,76 (dd, 1 H), 7,69 (d, 1 H), 7,59 - 7,54 (bd, 2 H), 7,46 - 7,41 (bd, 2 H), 7,28 - 7,22 (bs, 1 H), 6,34 (s, 1 H), 5,72 (dd, 10,0 Hz, 1 H), 4,20 (t, 2 H), 3,51 (t, 2 H), 3,34 (s, 3 H), 3,29 - 3,25 (M, 1 H), 2,94 - 2,98 (M, 1 H), 2,70 - 2,62 (M, 1 H), 2,41 - 2,34 (M, 1 H), 1,93 (nhóm 5, 2 H).

Ví dụ 718(4): metyl [4-(2-{(6S)-2-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-yl}-4-metyl-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat

Theo bước tương ứng với Ví dụ 51 theo quy trình, sử dụng hợp chất được điều chế theo Ví dụ 78.

LC/ MS t_R 3,00 phút; MS (ES^+) M/z 544 (M+H)[b]

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,99 (s, 1 H), 9,77 (s, 1 H), 9,57 (s, 1 H), 8,02 - 7,94 (M, 1 H), 7,89 - 7,77 (M, 2 H), 7,57 - 7,35 (M, 4 H), 6,36 (s, 1 H), 5,59 - 5,50 (M, 1 H), 3,72 (s, 3 H), 3,20 (s, 1 H), 2,76 – 2,71 (M, 1 H), 2,55 – 2,50 (M, 1 H), 2,35 - 2,15 (M, 4 H).

Ví dụ 718(5): 2- metoxyetyl [4-(2-{(6S)-2-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-yl}-4- metyl-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat

Theo bước tương ứng với Ví dụ 51 theo quy trình, sử dụng hợp chất được điều chế theo Ví dụ 481.

LC/ MS t_R 3,01 phút; MS (ES^+) M/z 588 (M+H)[b]

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,98 (s, 1 H), 9,85 (s, 2 H), 8,02 (d, 1 H), 7,89 - 7,78 (M, 2 H), 7,56 - 7,36 (M, 4 H), 6,36 (s, 1 H), 5,61 - 5,48 (M, 1 H),

4,25 (t, 2 H), 3,50 (t, 2 H), 3,25 (s, 3 H), 3,25 - 3,13 (M, 1 H), 2,81 – 2,78 (M, 1 H), 2,69 – 2,65 (M, 1 H), 2,35 - 2,16 (M, 4 H).

Ví dụ 718(6): (6S)-6-[5-(6-amino-3-pyridinyl)-1H-imidazol-2-yl]-2-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-7,8-dihydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-4(6H)-on

Theo bước tương ứng với Ví dụ 51 theo quy trình, sử dụng hợp chất được điều chế theo Ví dụ 193.

LC/ MS t_R 2,52 phút; MS (ES^+) M/z 473 $(M+H)^b$

^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,47 (s, 1 H), 8,22 (s, 1 H), 7,93 (d, 1 H), 7,82 - 7,69 (M, 3 H), 7,24 (br. s., 1 H), 6,65 (d, 1 H), 6,36 (s, 1 H), 5,74 (dd, 1 H), 3,31 - 3,26 (M, 1 H), 2,94 (ddd, 1 H), 2,75 - 2,62 (M, 1 H), 2,44 - 2,34 (M, 1 H).

Ví dụ 718(7): (6S)-2-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-6-{5-[6-(metylamino)-3-pyridinyl]-1H-imidazol-2-yl}-7,8-dihydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-4(6H)-on

Theo bước tương ứng với Ví dụ 51 theo quy trình, sử dụng hợp chất được điều chế theo Ví dụ 551.

LC/ MS t_R 2,59 phút; MS (ES^+) M/z 487 $(M+H)^b$

^1H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,08 (s, 1 H), 9,67 (s, 1 H), 8,36 (s, 1 H), 7,99 (s, 1 H), 7,89 - 7,79 (M, 2 H), 7,71 - 7,57 (M, 1 H), 7,34 (s, 1 H), 6,63 - 6,29 (M, 3 H), 5,64 - 5,53 (M, 1 H), 3,21 (dd, 1 H), 2,83 - 2,73 (M, 4 H), 2,62 - 2,55 (M, 1 H), 2,32 - 2,13 (M, 1 H).

Ví dụ 718(8): (6S)-2-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-6-(5-{6-[(2-metoxyetyl)amino]-3-pyridinyl}-1H-imidazol-2-yl)-7,8-dihydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-4(6H)-on

Theo bước tương ứng với Ví dụ 51 theo quy trình, sử dụng hợp chất được điều chế theo Ví dụ 560.

LC/ MS t_R 2,68 phút; MS (ES^+) M/z 531 $(M+H)^b$

^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,34 (s, 1 H), 8,09 (d, 1 H), 7,81 - 7,73 (M, 2 H), 7,69 - 7,64 (M, 1 H), 7,62 - 7,55 (M, 1 H), 7,18 (s, 1 H), 6,64 (d, 1 H), 6,24 (s,

1 H), 5,62 (dd, 1 H), 3,54 - 3,45 (M, 2 H), 3,43 - 3,36 (M, 2 H), 3,29 (s, 3 H), 3,20 - 3,12 (M, 1 H), 2,82 (ddd, 1 H), 2,56 (dd, 1 H), 2,32 - 2,21 (M, 1 H).

Ví dụ 718(9): (6S)-6-[5-(6-amino-2-flo-3-pyridinyl)-1H-imidazol-2-yl]-2-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-7,8-dihydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-4(6H)-on (chất đối hình tinh khiết)

Theo bước tương ứng với Ví dụ 51 theo quy trình, sử dụng hợp chất được điều chế theo Ví dụ 215.

LC/ MS t_R 2,86 phút; MS (ES^+) M/z 491 (M+H) [b]

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,22 (s, 1 H), 9,74 (s, 1 H), 8,02 – 7,95 (M, 2 H), 7,86 (dd, 1 H), 7,83 (d, 1 H), 7,12 (d, 1 H), 6,42 – 6,34 (M, 2 H), 6,27 (s, 2 H), 5,62 (dd, 1 H), 3,19 (td, 1 H), 2,81 – 2,71 (M, 1 H), 2,60 – 2,55 (M, 1 H), 2,26 – 2,16 (M, 1 H).

Ví dụ 718(10): (6S)-6-[5-(6-amino-2-clo-3-pyridinyl)-1H-imidazol-2-yl]-2-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-7,8-dihydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-4(6H)-on

Theo bước tương ứng với Ví dụ 51 theo quy trình, sử dụng hợp chất được điều chế theo Ví dụ 209.

TLC Rf 0,40 (metanol 10% trong etyl axetat)

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,23 (s, 1 H), 9,71 (s, 1 H), 8,02 -7,91 (M, 2 H), 7,88 - 7,72 (M, 2 H), 7,42 (d, 1 H), 6,55 - 6,24 (M, 4 H), 5,62 (dd, 1 H), 3,25 - 3,07 (M, 1 H), 2,83 - 2,66 (M, 1 H), 2,59 – 2,52 (obs. M, 1 H), 2,31 - 2,13 (M, 1 H).

Ví dụ 718(11): metyl [6-(2-{(6S)-2-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-yl}-1H-imidazol-5-yl)-3-pyridinyl]carbamat

Theo bước tương ứng với Ví dụ 51 theo quy trình, sử dụng hợp chất được điều chế theo Ví dụ 712.

LC/ MS t_R 2,94 phút; MS (ES^+) M/z 531 (M+H) [b]

^{1}H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,50 (s, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,00 - 7,88 (M, 3 H), 7,83 - 7,49 (M, 3 H), 6,40 (s, 1 H), 5,81 - 5,70 (M, 1 H), 3,78 (s, 3 H), 3,41 - 3,34 (M, 1 H), 2,99 - 2,83 (M, 1 H), 2,74 - 2,66 (M, 1 H), 2,51 - 2,40 (M, 1 H).

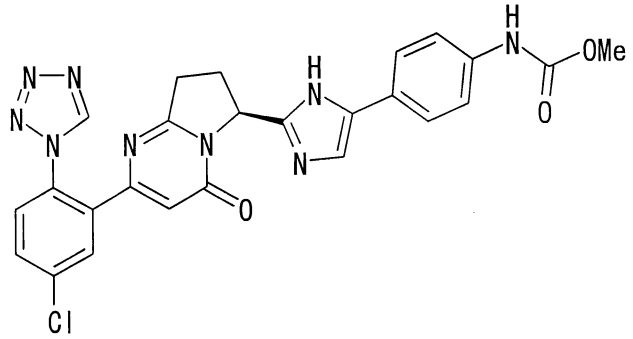
Ví dụ 718(12): 2- metoxyetyl [6-(2-{(6S)-2-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-yl}-1H-imidazol-5-yl)-3-pyridinyl]carbamat

Theo bước tương ứng với Ví dụ 51 theo quy trình, sử dụng hợp chất được điều chế theo Ví dụ 713.

LC/ MS t_R 2,97 phút; MS (ES$^+$) M/z 575 (M+H) [b]

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,26 (s, 1 H), 9,87 (s, 1 H), 9,78 (s, 1 H), 8,39 (s, 1 H), 8,00 - 7,64 (M, 4 H), 7,55 - 7,30 (M, 1 H), 6,39 - 6,27 (M, 1 H), 5,74 - 5,46 (M, 1 H), 4,31 - 4,10 (M, 2 H), 3,65 - 3,53 (M, 2 H), 3,29 (s, 3 H), 3,23 - 3,04 (M, 1 H), 2,83 - 2,68 (M, 1 H), 2,62 - 2,56 (M, 1 H), 2,28 - 2,10 (M, 1 H).

Ví dụ 718(13): metyl [4-(2-{(6S)-2-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-yl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat



LC/ MS t_R 0,68 phút; MS (ES$^+$) M/z 530 (M+H) [f]

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,5 (s, 0,3 H), 12,2 (s, 0,7 H), 9,75 - 9,65 (s, 1,3 H), 9,57 (s, 0,7 H), 7,98 - 7,92 (M, 1 H), 7,91 - 7,77 (M, 2 H), 7,65 - 7,35 (M, 4,7 H), 7,12 (s, 0,3 H), 6,33 (s, 0,7 H), 6,30 (s, 0,3 H), 5,65 - 5,54 (M, 1 H), 3,66 (s, 0,9 H), 3,64 (s, 2,1 H), 3,39 - 3,10 (M, 1 H), 2,80 - 2,68 (M, 1 H), 2,58 - 2,13

(M, 2 H).

Từ Ví dụ 719(1) đến 719(2)

Tổng hợp hợp chất nêu ở tiêu đề này có dữ liệu vật lý dưới đây từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 718(6) và clorofomat tương ứng bằng cách sử dụng phương pháp như được mô tả theo Ví dụ 128.

Ví dụ 719(1): metyl [5-(2-{(6S)-2-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-yl}-1H-imidazol-5-yl)-2-pyridinyl]carbamat

LC/ MS t_R 1,48 phút; MS (ES^+) M/z 531 (M+H) [a]

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,3 (s, 1 H), 10,1 (s, 1 H), 9,71 (s, 1 H), 8,59 (d, 1 H), 8,06 – 7,75 (M, 5 H), 7,56 (d, 1 H), 6,34 (s, 1 H), 5,65 – 5,57 (M, 1 H), 3,65 (s, 3 H), 3,26 - 3,17 (M, 1 H), 2,82 – 2,71 (M, 1 H), 2,71 – 2,38 (M, 1 H), 2,32 – 2,17 (M, 1 H).

Ví dụ 719(2): 2- metoxyetyl [5-(2-{(6S)-2-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-yl}-1H-imidazol-5-yl)-2-pyridinyl]carbamat

LC/ MS t_R 3,10 phút; MS (ES^+) M/z 575 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,35 (s, 1 H), 10,16 (s, 1 H), 9,79 (s, 1 H), 8,70 (s, 1 H), 8,13 - 8,01 (M, 2 H), 7,95 - 7,81 (M, 3 H), 7,64 (s, 1 H), 6,45 - 6,35 (M, 1 H), 5,69 (d, 1 H), 4,33 - 4,23 (M, 2 H), 3,67 - 3,58 (M, 2 H), 3,34 (s, 3 H), 3,32 - 3,19 (M, 1 H), 2,90 - 2,79 (M, 1 H), 2,67 - 2,62 (M, 1 H), 2,33 - 2,22 (M, 1 H).

Ví dụ 720: 2- metoxyetyl [6-(2-{(6S)-2-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-yl}-4-flo-1H-imidazol-5-yl)-3-pyridinyl]carbamat

Xử lý hợp chất được điều chế theo Ví dụ 718(12) (267 mg) như được mô tả theo Ví dụ 364 tạo ra sản phẩm theo sáng chế có tính chất vật lý sau (11,4 mg).

LC/ MS t_R 3,79 phút; MS (ES^+) M/z 593 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,44 (s, 1 H), 8,62 (br. s, 1 H), 7,97 - 7,87 (M, 2 H), 7,77 (dd, 1 H), 7,70 (d, 1 H), 7,52 (d, 1 H), 6,37 (s, 1 H), 5,69 (dd, 1 H), 4,33 - 4,27 (M, 2 H), 3,69 - 3,62 (M, 2 H), 3,39 (s, 3 H), 3,25 (td, 1 H), 2,90 (ddd, 1 H), 2,65 (qd, 1 H), 2,39 - 2,30 (M, 1 H).

Từ Ví dụ 721(1) đến Ví dụ 721(10)

Tổng hợp hợp chất nêu ở tiêu đề này có dữ liệu vật lý dưới đây từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 718(1), 718(2), 718(3), 718(7), 718(8), 718(9), 718(11), 718(12), 719(1), 719(2) bằng cách sử dụng phương pháp như được mô tả theo Ví dụ 338.

Ví dụ 721(1): 2- metoxyetyl [4-(4-clo-2-{(6S)-2-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-yl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat

LC/ MS t_R 3,94 phút; MS (ES^+) M/z 608 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,92 (s, 1 H), 9,91 (s, 1 H), 9,76 (s, 1 H), 8,00 (d, 1 H), 7,86 (dd, 1 H), 7,83 (d, 1 H), 7,60 (d, 2 H), 7,56 (d, 2 H), 6,34 (s, 1 H), 5,57 (dd, 1 H), 4,24 – 4,20 (M, 2 H), 3,60 – 3,55 (M, 2 H), 3,29 (s, 3 H), 3,17 – 3,07 (M, 1 H), 2,82 – 2,72 (M, 1 H), 2,62 – 2,55 (M, 1 H), 2,22 – 2,12 (M, 1 H).

Ví dụ 721(2): 2-etoxyetyl [4-(4-clo-2-{(6S)-2-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-yl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat

LC/ MS t_R 4,12 phút; MS (ES^+) M/z 623 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,92 (s, 1 H), 9,92 (br. s, 1 H), 9,74 (s, 1 H), 8,00 (d, 1 H), 7,88 - 7,81 (M, 2 H), 7,63 - 7,54 (M, 4 H), 6,34 (s, 1 H), 5,57 (dd, 1 H), 4,23 - 4,19 (M, 2 H), 3,63 - 3,59 (M, 2 H), 3,48 (q, 2 H), 3,17 - 3,08 (M, 1 H), 2,77 (d, 1 H), 2,61 - 2,56 (M, 1 H), 2,17 (d, 1 H), 1,13 (t, 3 H).

Ví dụ 721(3): 3- metoxypropyl [4-(4-clo-2-{(6S)-2-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-yl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat

LC/ MS t_R 4,05 phút; MS (ES^+) M/z 622 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,45 (s, 1 H), 7,91 (d, 1 H), 7,76 (dd, 1 H), 7,70 (d, 1 H), 7,61 (d, 2 H), 7,52 (d, 2 H), 6,35 (s, 1 H), 5,66 (dd, 1 H), 4,21 (t, 2 H), 3,52 (t, 2 H), 3,34 (s, 3 H), 3,29 - 3,25 (M, 1 H), 2,94 - 2,87 (M, 1 H), 2,70 - 2,62 (M, 1 H), 2,36 - 2,30 (M, 1 H), 1,94 (nhóm 5, 2 H).

Ví dụ 721(4): (6S)-6-{4-clo-5-[6-(metylamino)-3-pyridinyl]-1H-imidazol-2-yl}-2-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-7,8-dihydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-4(6H)-on

LC/ MS t_R 2,82 phút; MS (ES^+) M/z 521 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,81 (s, 1 H), 9,76 (s, 1 H), 8,29 (d, 1 H), 8,00 (d, 1 H), 7,86 (dd, Hz, 1 H), 7,83 (d, 1 H), 7,65 (dd, 1 H), 6,76 (d, 1 H), 6,54 (d, 1 H), 6,34 (s, 1 H), 5,55 (dd, 1 H), 3,17 – 3,08 (M, 1 H), 2,80 (s, 3 H), 2,78 – 2,72 (M, 1 H), 2,61 – 2,54 (M, 1 H), 2,22 – 2,12 (M, 1 H).

Ví dụ 721(5): (6S)-6-(4-clo-5-{6-[(2-metoxyetyl)amino]-3-pyridinyl}-1H-imidazol-2-yl)-2-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-7,8-dihydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-4(6H)-on

LC/ MS t_R 2,94 phút; MS (ES^+) M/z 565 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,46 (s, 1 H), 8,27 (d, 1 H), 7,92 (d, 1 H), 7,80 - 7,68 (M, 3 H), 6,65 (d, 1 H), 6,37 (s, 1 H), 5,67 (dd, 1 H), 3,65 - 3,57 (M, 2 H), 3,55 - 3,50 (M, 2 H), 3,40 (s, 3 H), 3,30 - 3,25 (M, 1 H), 2,97 - 2,86 (M, 1 H), 2,68 (dd, 1 H), 2,39 - 2,30 (M, 1 H).

Ví dụ 721(6): (6S)-6-[5-(6-amino-2-flo-3-pyridinyl)-4-clo-1H-imidazol-2-yl]-2-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-7,8-dihydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-4(6H)-on

LC/ MS t_R 3,63 phút; MS (ES^+) M/z 525 (M+H) [b]

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,71 (s, 1 H), 9,75 (s, 1 H), 8,00 (d, 1 H), 7,86 (dd, 1 H), 7,82 (d, 1 H), 7,61 (dd, 1 H), 6,66 (s, 2 H), 6,41 (dd, 1 H), 6,34 (s, 1 H), 5,57 (dd, 1 H), 3,16 – 3,06 (M, 1 H), 2,80 – 2,70 (M, 1 H), 2,60 – 2,54 (M, 1 H), 2,20 – 2,10 (M, 1 H).

Ví dụ 721(7): metyl [6-(4-clo-2-{(6S)-2-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-yl}-1H-imidazol-5-yl)-3-pyridinyl]carbamat

LC/ MS t_R 3,83 phút; MS (ES$^+$) M/z 565 (M+H)[b]

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 13,15 (s, 1 H), 10,06 (s, 1 H), 9,80 (s, 1 H), 8,80 (s, 1 H), 8,06 (d, 1 H), 8,03 (dd, 1 H), 7,97 (d, 1 H), 7,92 (dd, 1 H), 7,88 (d, 1 H), 6,38 (s, 1 H), 5,71 (dd, 1 H), 3,77 (s, 3 H), 3,20 – 3,08 (M, 1 H), 2,89 – 2,77 (M, 1 H), 2,66 – 2,58 (M, 1 H), 2,24 – 2,14 (M, 1 H).

Ví dụ 721(8): 2- metoxyetyl [6-(4-clo-2-{(6S)-2-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-yl}-1H-imidazol-5-yl)-3-pyridinyl]carbamat

LC/ MS t_R 3,87 phút; MS (ES$^+$) M/z 609 (M+H)[b]

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 13,09 (s, 1 H), 10,12 (s, 1 H), 9,74 (s, 1 H), 8,76 (d, 1 H), 8,00 (d, 1 H), 7,97 (d, 1 H), 7,91 (d, 1 H), 7,86 (dd, 1 H), 7,82 (s, 1 H), 6,33 (s, 1 H), 5,65 (dd, 1 H), 4,29 – 4,21 (M, 2 H), 3,64 – 3,53 (M, 2 H), 3,30 (s, 3 H), 3,13 – 3,01 (M, 1 H), 2,83 – 2,70 (M, 1 H), 2,60 – 2,53 (M, 1 H), 2,18 – 2,07 (M, 1 H).

Ví dụ 721(9): metyl [5-(4-clo-2-{(6S)-2-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-yl}-1H-imidazol-5-yl)-2-pyridinyl]carbamat

LC/ MS t_R 3,77 phút; MS (ES$^+$) M/z 565 (M+H)[b]

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 13,20 (s, 1 H), 10,41 (s, 1 H), 9,81 (s, 1 H), 8,62 (s, 1 H), 8,09 - 7,90 (M, 3 H), 7,88 - 7,80 (M, 2 H), 6,36 (s, 1 H), 5,61 - 5,53

(M, 1 H), 3,73 - 3,64 (s, 3 H), 3,21 - 3,08 (M, 1 H), 2,83 - 2,69 (M, 1 H), 2,61 - 2,56 (M, 1 H), 2,21 - 2,14 (M, 1 H).

Ví dụ 721(10): 2- metoxyetyl [5-(4-clo-2-{(6S)-2-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-yl}-1H-imidazol-5-yl)-2-pyridinyl]carbamat

LC/ MS t_R 3,77 phút; MS (ES^+) M/z 609 (M+H) [b]

^{1}H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,46 (s, 1 H), 8,60 (d, 1 H), 8,08 (dd, 1 H), 8,00 (d, 1 H), 7,95 (d, 1 H), 7,79 (dd, 1 H), 7,72 (d, 1 H), 6,39 (s, 1 H), 5,70 (dd, 1 H), 4,34 (t, 2 H), 3,69 (t, 2 H), 3,42 (s, 3 H), 3,30 - 3,27 (M, 1 H), 2,98 - 2,90 (M, 1 H), 2,75 - 2,65 (M, 1 H), 2,41 - 2,33 (M, 1 H).

Ví dụ 722: (6S)-6-[5-(6-amino-3-pyridinyl)-4-flo-1H-imidazol-2-yl]-2-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-7,8-dihydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-4(6H)-on

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 484 → Ví dụ 364 → Ví dụ 584 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 718(6) tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau. (Lưu ý: theo bước tương ứng với Ví dụ 484 theo quy trình, sử dụng allyl clorofomat).

LC/ MS t_R 2,80 phút; MS (ES^+) M/z 491 (M+H) [b]

^{1}H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,43 (s, 1 H), 8,09 (s, 1 H), 7,89 (d, 1 H), 7,75 (dd, 1 H), 7,68 (d, 1 H), 7,62 (dd, 1 H), 6,63 (d, 1 H), 6,34 (s, 1 H), 5,62 (dd, 1 H), 3,29 - 3,21 (M, 1 H), 2,89 (ddd, 1 H), 2,65 (qd, 1 H), 2,37 - 2,28 (M, 1 H).

Ví dụ 723: ((6S)-6-[5-(6-amino-3-pyridinyl)-4-clo-1H-imidazol-2-yl]-2-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-7,8-dihydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-4(6H)-on (chất đối hình tinh khiết)

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 128 → Ví dụ 338 → Ví dụ 584 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 718(6) tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau. (Lưu ý: theo bước tương ứng với Ví dụ 128 theo quy trình, sử dụng allyl clorofomat).

LC/ MS t_R 2,78 phút; MS (ES^+) M/z 507 (M+H) [b]

^{1}H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,46 (s, 1 H), 8,24 - 8,20 (M, 1 H), 7,93 (d, 1 H), 7,81 - 7,76 (M, 2 H), 7,74 - 7,69 (M, 1 H), 6,67 (d, 1 H), 6,38 (s, 1 H), 5,69 - 5,63 (M, 1 H), 3,31 - 3,25 (M, 1 H), 2,97 - 2,87 (M, 1 H), 2,73 - 2,63 (M, 1 H), 2,40 - 2,30 (M, 1 H).

Ví dụ 724: metyl [4-(5-{(6S)-2-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-yl}-1H-imidazol-2-yl)phenyl]carbamat

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 234 → Ví dụ 239 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 336 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau.

LC/ MS t_R 2,93 phút; MS (ES^+) M/z 530 (M+H) [b]

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,82 (s, 1 H), 7,73 - 7,65 (M, 3 H), 7,62 (dd, 1 H), 7,50 (d, 1 H), 7,38 (d, 2 H), 7,00 (br. s, 1 H), 6,94 (s, 1 H), 6,34 (s, 1 H), 5,75 (dd, 1 H), 3,79 (s, 3 H), 3,48 - 3,36 (M, 1 H), 2,88 (ddd, 1 H), 2,60 - 2,47 (M, 2 H).

Ví dụ 725: metyl [4-(4-clo-5-{(6S)-2-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-yl}-1H-imidazol-2-yl)phenyl]carbamat

Xử lý hợp chất được điều chế theo Ví dụ 724 (55 mg) như được mô tả theo Ví dụ 338 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (5,6 mg).

LC/ MS t_R 3,70 phút; MS (ES^+) M/z 564 (M+H) [b]

^{1}H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,43 (s, 1 H), 7,90 (d, 1 H), 7,77 (dd, 1 H), 7,73 (d, 2 H), 7,71 (d, 1 H), 7,54 (d, 2 H), 6,42 (s, 1 H), 5,76 (dd, 1 H), 3,75 (s, 3 H), 3,26 - 3,14 (M, 1 H), 2,96 (ddd, 1 H), 2,76 - 2,64 (M, 1 H), 2,28 (tdd, 1 H).

Ví dụ 726: 6-(5-clo-2-nitrophenyl)-2-(propan-2-yl)-3,4-dihydropyrimidin-4-on

Bổ sung kali cacbonat (0,46g) và 2- metylpropanimidamit hydroclorua (0,30g) vào dung dịch N,N-dimetylformamit (3 mL) chứa hợp chất được điều chế theo Ví dụ 33 (0,60g) và hỗn hợp được khuấy ở 100 °C trong khoảng 5 giờ. Sau đó hỗn hợp phản ứng được cô và tinh chế cặn bằng sắc ký cột (10 đến 100% etyl

axetat trong heptan) tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (0,31g).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 12,29 (br. s, 1 H), 7,86 (d, 1 H), 7,61 - 7,52 (M, 2 H), 6,56 (s, 1 H), 2,93 (td, 1 H), 1,32 (d, 6 H).

Ví dụ 727: metyl {4-[2-({4-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2-isopropyl-6-oxo-1(6H)-pyrimidinyl} metyl)-1H-imidazol-5-yl]phenyl}carbamat

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 322 → Ví dụ 74 → Ví dụ 9 → Ví dụ 25 → Ví dụ 51 → Ví dụ 52 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 726 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau. (Lưu ý: theo bước tương ứng với Ví dụ 51 theo quy trình, sử dụng metyl [4-(bromoaxetyl)-phenyl]carbamat (J. A M. Chem. Soc. 119(10), 2453 (1997))).

LC/ MS t_R 3,40 phút; MS (ES^+) M/z 546 (M+H)[b]

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,16 (br. s, 1 H), 9,77 (s, 1 H), 9,60 (br. s, 1 H), 7,97 (d, 1 H), 7,89 - 7,84 (M, 1 H), 7,83 - 7,78 (M, 1 H), 7,59 (d, 2 H), 7,44 (s, 1 H), 7,40 (d, 2 H), 6,71 (s, 1 H), 5,25 (s, 2 H), 3,65 (s, 3 H), 3,32 - 3,30 (obs. M, 1 H), 0,87 (d, 6 H).

Ví dụ 728: metyl {4-[4-clo-2-({4-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2-isopropyl-6-oxo-1(6H)-pyrimidinyl} metyl)-1H-imidazol-5-yl]phenyl}carbamat

Xử lý hợp chất được điều chế theo Ví dụ 727 (55 mg) được mô tả theo Ví dụ 338 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (17 mg).

LC/ MS t_R 4,32 phút; MS (ES^+) M/z 580 (M+H)[b]

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,87 (br. s, 1 H), 9,80 (br. s, 1 H), 9,79 (s, 1 H), 8,00 (d, 1 H), 7,88 - 7,84 (M, 1H), 7,84 - 7,79 (M, 1 H), 7,62 - 7,57 (M, 2 H), 7,57 - 7,49 (M, 2 H), 6,71 (s, 1 H), 5,23 (s, 2 H), 3,68 (s, 3 H), 3,16 (td, 1 H), 0,84 (d, 6 H).

Ví dụ 729: metyl {4-[2-({4-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2-xyclopropyl-6-oxo-1(6H)-pyrimidinyl} metyl)-1H-imidazol-5-yl]phenyl}carbamat

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 726 → Ví dụ 20 → Ví dụ 74 → Ví dụ 9 → Ví dụ 25 → Ví dụ 51 → Ví dụ 52 được tiến hành từ xyclopropancarboximidamit hydroclorua tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau. (Lưu ý: theo bước tương ứng với Ví dụ 51 theo quy trình, sử dụng metyl [4-(bromoaxetyl)-phenyl]carbamat (J. A M. Chem. Soc. 119(10), 2453 (1997))).

LC/ MS t_R 3,30 phút; MS (ES^+) M/z 544 (M+H)[b]

^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,41 (s, 1 H), 7,87 (d, 1 H), 7,78 - 7,72 (M, 1 H), 7,67 (d, 1 H), 7,60 (M, 2 H), 7,44 (M, 2 H), 7,37 - 7,25 (br. s, 1 H), 6,61 (s, 1 H), 5,52 (s, 2 H), 3,74 (s, 3 H), 2,22 - 2,10 (M, 1 H), 0,89 (M, 2 H), 0,63 - 0,56 (M, 2 H).

Ví dụ 730: metyl {4-[4-clo-2-({4-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2-xyclopropyl-6-oxo-1(6H)-pyrimidinyl}metyl)-1H-imidazol-5-yl]phenyl} carbamat

Xử lý hợp chất được điều chế theo Ví dụ 729 (70 mg) như được mô tả theo Ví dụ 338 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (40 mg).

LC/ MS t_R 4,21 phút; MS (ES^+) M/z 578 (M+H)[b]

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,87 (br. s, 1 H), 9,81 (br. s, 1 H), 9,74 (s, 1 H), 7,97 (d, 1 H), 7,88 - 7,77 (M, 2 H), 7,64 - 7,50 (M, 4 H), 6,64 (s, 1 H), 5,36 (s, 2 H), 3,68 (s, 3 H), 2,20 - 2,09 (M, 1 H), 0,81 (M, 2 H), 0,44 (M, 2 H).

Ví dụ 731: metyl {4-[2-({4-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2-xyclopropyl-6-oxo-1(6H)-pyrimidinyl} metyl)-4-flo-1H-imidazol-5-yl]phenyl}carbamat

Xử lý hợp chất được điều chế theo Ví dụ 729 (70 mg) như được mô tả theo Ví dụ 364 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (20mg).

LC/ MS t_R 4,18 phút; MS (ES^+) M/z 562 (M+H)[b]

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,71 (br. s, 1 H), 9,74 (M, 2 H), 7,95 (s, 1 H), 7,87 - 7,75 (M, 2 H), 7,57 - 7,40 (M, 4 H), 6,63 (s, 1 H), 5,34 (s, 2 H), 3,67 (s, 3 H), 2,23 - 2,04 (M, 1 H), 0,88 - 0,72 (M, 2 H), 0,44 (M, 2 H).

Ví dụ 732: metyl {4-[2-({4-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-6-oxo-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1(6H)-pyrimidinyl}metyl)-1H-imidazol-5-yl]phenyl} carbamat

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 726 → Ví dụ 20 → Ví dụ 74 → Ví dụ 9 → Ví dụ 25 → Ví dụ 51 → Ví dụ 52 được tiến hành từ tetrahydro-2H-pyran-4-carboximidamit hydroclorua tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau. (Lưu ý: theo bước tương ứng với Ví dụ 51 theo quy trình, sử dụng metyl [4-(bromoaxetyl)-phenyl]carbamat (J. A M. Chem. Soc. 119(10), 2453 (1997))).

LC/ MS t_R 3,27 phút; MS (ES^+) M/z 588 $(M+H)^b$

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,20 (br. s, 1 H), 9,79 (s, 1 H), 9,60 (br. s, 1 H), 7,96 (d, 1 H), 7,85 (d, 1 H), 7,82 (s, 1 H), 7,58 (d, 2 H), 7,44 (s, 1 H), 7,39 (d, 2 H), 6,68 (s, 1 H), 5,31 (s, 2 H), 3,77 (M, 2 H), 3,65 (s, 3 H), 3,41 (M, 1 H), 3,29 (t, 2 H), 1,44 (M, 2 H), 1,28 - 1,18 (M, 2 H).

Ví dụ 733: metyl {4-[2-({4-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2-(metoxy metyl)-6-oxo-1(6H)-pyrimidinyl} metyl)-1H-imidazol-5-yl]phenyl}carbamat

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 726 → Ví dụ 20 → Ví dụ 74 → Ví dụ 9 → Ví dụ 25 → Ví dụ 51 → Ví dụ 52 được tiến hành từ metoxyaxetamidin hydroclorua tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau. (Lưu ý: theo bước tương ứng với Ví dụ 51 theo quy trình, sử dụng metyl [4-(bromoaxetyl)-phenyl]carbamat (J. A M. Chem. Soc. 119(10), 2453 (1997))).

LC/ MS t_R 3,13 phút; MS (ES^+) M/z 548 $(M+H)^b$

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,13 (br. s, 1 H), 9,78 (s, 1 H), 9,60 (br. s, 1 H), 7,99 (d, 1 H), 7,89 - 7,85 (M, 1 H), 7,84 - 7,80 (M, 1 H), 7,59 (d, 2 H), 7,44 - 7,36 (M, 3 H), 6,70 (s, 1 H), 5,24 (s, 2 H), 4,49 (s, 2 H), 3,65 (s, 3 H), 3,15 (s, 3 H).

Ví dụ 734: metyl {4-[4-clo-2-({4-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2-(metoxy metyl)-6-oxo-1(6H)-pyrimidinyl} metyl)-1H-imidazol-5-yl]phenyl}carbamat

Hợp chất được điều chế theo Ví dụ 733 (85 mg) được xử lý như được mô tả theo Ví dụ 338 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (26 mg).

LC/ MS *t*R 4,04 phút; MS (ES+) M/*z* 582 (M+H) [b]

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,84 (br. s, 1 H), 9,86 - 9,73 (M, 2 H), 8,03 (s, 1 H), 7,92 - 7,78 (M, 2 H), 7,63 - 7,47 (M, 4 H), 6,71 (s, 1 H), 5,21 (s, 2 H), 4,35 (s, 2 H), 3,67 (s, 3 H), 3,12 (s, 3 H).

Ví dụ 735: (3S)-3-[5-(4-aminophenyl)-1H-imidazol-2-yl]-7-[5- metyl-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 51 → Ví dụ 52 → Ví dụ 74 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 375 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau. (Lưu ý: theo bước tương ứng với Ví dụ 51 theo quy trình, sử dụng 2-bromo-1-(4-nitrophenyl)etanon).

LC/ MS t_R 2,72 phút; MS (ES^+) M/*z* 451 (M+H) [b]

^{1}H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,32 (s, 1 H), 7,53 (M, 2 H), 7,49 (s, 1 H), 7,37 (M, 2 H), 7,04 (br. s, 1 H), 6,74 (d, 2 H), 6,11 (s, 1 H), 6,07 (s, 1 H), 5,77 (dd, 1 H), 3,48 - 3,38 (M, 1 H), 3,13 - 3,04 (M, 1 H), 2,65 - 2,56 (M, 1 H), 2,52 (s, 3 H), 2,51 - 2,41 (M, 1 H).

Ví dụ 736: 2- metoxyetyl [4-(2-{(3S)-7-[5- metyl-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat

Xử lý hợp chất được điều chế theo Ví dụ 735 (40 mg) với 2- metoxyetyl clorofomat theo phương pháp của Ví dụ 128 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (36 mg).

LC/ MS t_R 3,12 phút; MS (ES^+) M/*z* 553 (M+H) [b]

^{1}H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,30 (s, 1 H), 7,55 (d, 2 H), 7,52 - 7,45 (M, 3 H), 7,43 (d, 2 H), 7,21 (s, 1 H), 6,09 (s, 1 H), 6,05 (s, 1 H), 5,77 (dd, 1 H), 4,28 - 4,22 (M, 2 H), 3,67 - 3,61 (M, 2 H), 3,47 - 3,40 (M, 1 H), 3,38 (s, 3 H), 3,12 - 3,02 (M, 1 H), 2,66 - 2,55 (M, 1 H), 2,50 (s, 3 H), 2,48 - 2,40 (M, 1 H).

Ví dụ 737: 3-oxetanyl [4-(2-{(3S)-7-[5- metyl-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat

Xử lý hợp chất được điều chế theo Ví dụ 735 (100 mg) như được mô tả theo Ví dụ 494 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (15 mg).
LC/ MS t_R 2,93 phút; MS (ES^+) M/z 551 (M+H) [b]
^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,31 (s, 1 H), 7,65 - 7,54 (M, 2 H), 7,54 - 7,46 (M, 3 H), 7,46 - 7,36 (M, 2 H), 7,36 - 7,20 (M, 1 H), 6,10 (s, 1 H), 6,06 (s, 1 H), 5,77 (d, 1 H), 5,47 (nhóm 5, 1 H), 4,92 (t, 2 H), 4,68 (dd, 2 H), 3,50 - 3,37 (M, 1 H), 3,08 (ddd, 1 H), 2,62 (qd, 1 H), 2,51 (s, 3 H), 2,49 - 2,39 (M, 1 H).

Từ Ví dụ 738(1) đến Ví dụ 738(12)

Điều chế hợp chất nêu ở tiêu đề này có dữ liệu vật lý dưới đây bằng cách sử dụng alpha-bromoketon tương ứng chuyển hóa từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 375 theo quy trình của Ví dụ 51 → Ví dụ 52,

Ví dụ 738(1) và 738(2): metyl [4-(4- metyl-2-{(3S)-7-[5- metyl-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat và metyl [4-(5- metyl-2-{(3S)-7-[5- metyl-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1,3-oxazol-4-yl)phenyl]carbamat

Thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này ở tỷ lệ (1,9 : 1) và được tách bằng sắc ký cột. (Lưu ý: theo bước tương ứng với Ví dụ 51 theo quy trình, sử dụng hợp chất được điều chế theo Ví dụ 78).

Ví dụ 738(1):
LC/ MS t_R 2,94 phút; MS (ES^+) M/z 523 (M+H) [b]
^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,88 (s, 1 H), 9,65 (s, 1 H), 9,59 (br. s, 1 H), 7,59 (d, 1 H), 7,50 (M, 2 H), 7,45 (M, 3 H), 7,38 (d, 1 H), 5,93 (s, 1 H), 5,85 (s, 1 H), 5,59 - 5,49 (M, 1 H), 3,65 (s, 3 H), 3,40 - 3,38 (M, 1 H), 3,36 – 3,33 (obs. M, 1 H), 3,02 - 2,90 (M, 1 H), 2,45 (s, 3 H), 2,35 - 2,26 (s, 3 H), 2,23 - 2,16 (M, 1 H).

Ví dụ 738(2):
LC/ MS t_R 4,02 phút; MS (ES^+) M/z 524 (M+H) [b]

^{1}H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,31 (s, 1 H), 7,54 - 7,46 (M, 7 H), 6,13 (s, 1 H), 6,05 (s, 1 H), 5,76 (dd, 1 H), 3,73 (s, 3 H), 3,34 (s, 3 H), 3,32 – 3,27 (obs. M, 1 H), 3,17 - 3,01 (M, 1 H), 2,70 - 2,58 (M, 1 H), 2,51 (s, 3 H), 2,48 (s, 3 H), 2,43 - 2,24 (M, 1 H).

Ví dụ 738(3): 2- metoxyetyl [4-(4- metyl-2-{(3S)-7-[5- metyl-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat

Theo bước tương ứng với Ví dụ 51 theo quy trình, sử dụng hợp chất được điều chế theo Ví dụ 481.

LC/ MS t_R 3,11 phút; MS (ES^+) M/z 567 (M+H) [b]

^{1}H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,31 (s, 1 H), 7,54 - 7,49 (M, 3 H), 7,49 - 7,45 (M, 2 H), 7,45 - 7,37 (M, 2 H), 6,10 (s, 1 H), 6,06 (s, 1 H), 5,71 (d, 1 H), 4,28 - 4,25 (M, 2 H), 3,66 - 3,62 (M, 2 H), 3,48 - 3,41 (M, 1 H), 3,39 (s, 3 H), 3,07 (ddd, 1 H), 2,61 (qd, 1 H), 2,51 (s, 3 H), 2,47 - 2,37 (M, 1 H), 2,31 (app. br. s, 3 H).

Ví dụ 738(4): 2-etoxyetyl [4-(2-{(3S)-7-[5- metyl-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat

Theo bước tương ứng với Ví dụ 51 theo quy trình, sử dụng hợp chất được điều chế theo Ví dụ 714.

LC/ MS t_R 3,13 phút; MS (ES^+) M/z 567 (M+H) [b]

^{1}H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,32 (s, 1 H), 7,57 (d, 2 H), 7,54 - 7,47 (M, 3 H), 7,45 (d, 2 H), 7,23 (s, 1 H), 6,11 (s, 1 H), 6,07 (s, 1 H), 5,78 (dd, 1 H), 4,28 - 4,25 (M, 2 H), 3,71 - 3,67 (M, 2 H), 3,60 - 3,54 (M, 2 H), 3,48 - 3,39 (M, 1 H), 3,13 - 3,04 (M, 1 H), 2,63 (qd, 1 H), 2,52 (s, 3 H), 2,50 - 2,43 (M, 1 H), 1,20 (t, 3 H).

Ví dụ 738(5): 3- metoxypropyl [4-(2-{(3S)-7-[5- metyl-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat

Theo bước tương ứng với Ví dụ 51 theo quy trình, sử dụng hợp chất được điều chế theo Ví dụ 715.

LC/ MS t_R 3,11 phút; MS (ES^+) M/z 567 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,32 (s, 1 H), 7,64 - 7,56 (M, 1 H), 7,55 - 7,47 (M, 4 H), 7,46 - 7,38 (M, 2 H), 7,29 (br. s, 1 H), 6,11 (s, 1 H), 6,07 (s, 1 H), 5,78 (d, 1 H), 4,21 (t, 2 H), 3,53 (t, 2 H), 3,48 - 3,39 (M, 1 H), 3,35 (s, 3 H), 3,09 (ddd, 1 H), 2,68 - 2,57 (M, 1 H), 2,52 (s, 3 H), 2,50 - 2,39 (M, 1 H), 1,94 (nhóm 5, 2 H).

Ví dụ 738(6): (3S)-3-[5-(6-amino-3-pyridinyl)-1H-imidazol-2-yl]-7-[5- metyl-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon

Theo bước tương ứng với Ví dụ 51 theo quy trình, sử dụng hợp chất được điều chế theo Ví dụ 193.

LC/ MS t_R 2,67 phút; MS (ES^+) M/z 452 (M+H) 227 (M+H)/2 [b]

^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,32 (s, 1 H), 8,29 - 8,08 (M, 1 H), 7,81 - 7,67 (M, 1 H), 7,57 - 7,50 (M, 2 H), 7,49 (s, 1 H), 7,36 - 6,99 (M, 1 H), 6,61 (d, 1 H), 6,11 (s, 1 H), 6,07 (s, 1 H), 5,76 (dd, 1 H), 3,51 - 3,38 (M, 1 H), 3,15 - 3,01 (dd, 1 H), 2,70 - 2,56 (M, 1 H), 2,52 (s, 3 H), 2,50 - 2,32 (M, 1 H).

Ví dụ 738(7): (3S)-3-{5-[6-(metylamino)-3-pyridinyl]-1H-imidazol-2-yl}-7-[5-metyl-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon

Theo bước tương ứng với Ví dụ 51 theo quy trình, sử dụng hợp chất được điều chế theo Ví dụ 551.

LC/ MS t_R 2,76 phút; MS (ES^+) M/z 466 (M+H) 234 (M+H)/2 [b]

^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,32 (s, 1 H), 8,33 - 8,17 (M, 1 H), 7,79 - 7,64 (M, 1 H), 7,57 - 7,51 (M, 2 H), 7,49 (s, 1 H), 7,21 (br. s, 1 H), 6,54 (d, 1 H), 6,10 (s, 1 H), 6,07 (s, 1 H), 5,76 (dd, 1 H), 3,53 - 3,38 (M, 1 H), 3,09 (ddd, 1 H), 2,90 (s, 3 H), 2,69 - 2,58 (M, 1 H), 2,52 (s, 3 H), 2,49 - 2,37 (M, 1 H).

Ví dụ 738(8): (3S)-3-[5-(6-amino-2-flo-3-pyridinyl)-1H-imidazol-2-yl]-7-[5-metyl-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon

Theo bước tương ứng với Ví dụ 51 theo quy trình, sử dụng hợp chất được điều chế theo Ví dụ 215.

LC/ MS t_R 3,06 phút; MS (ES^+) M/z 470 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,31 (s, 1 H), 8,16 - 7,76 (M, 1 H), 7,55 - 7,49 (M, 2 H), 7,47 (s, 1 H), 7,14 (br. s, 1 H), 6,45 (d, 1 H), 6,12 (s, 1 H), 6,05 (s, 1 H), 5,78 (d, 1 H), 3,48 - 3,37 (M, 1 H), 3,08 (dd, 1 H), 2,68 - 2,55 (M, 1 H), 2,53 - 2,43 (M, 4 H).

Ví dụ 738(9): (3S)-3-[5-(6-amino-2-clo-3-pyridinyl)-1H-imidazol-2-yl]-7-[5-metyl-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon

Theo bước tương ứng với Ví dụ 51 theo quy trình, sử dụng hợp chất được điều chế theo Ví dụ 209.

LC/ MS t_R 3,11 phút; MS (ES^+) M/z 486 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,31 (s, 1 H), 7,99 - 7,65 (M, 1 H), 7,55 - 7,50 (M, 2 H), 7,48 (s, 1 H), 7,37 (br. s, 1 H), 6,56 (d, 1 H), 6,12 (s, 1 H), 5,79 (dd, 1 H), 3,49 - 3,38 (M, 1 H), 3,09 (dd, 1 H), 2,65 - 2,57 (M, 1 H), 2,55 - 2,44 (M, 4 H).

Ví dụ 738(10): metyl [6-(2-{(3S)-7-[5- metyl-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-3-pyridinyl]carbamat

Theo bước tương ứng với Ví dụ 51 theo quy trình, sử dụng hợp chất được điều chế theo Ví dụ 712,

LC/ MS t_R 3,07 phút; MS (ES^+) M/z 510 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,32 (s, 1 H), 8,64 - 8,46 (M, 1 H), 7,95 (d, 1 H), 7,81 (br. s, 1 H), 7,58 - 7,30 (M, 4 H), 6,13 (s, 1 H), 6,06 (s, 1 H), 5,80 (d, 1 H), 3,77 (s, 3 H), 3,50 - 3,40 (M, 1 H), 3,10 (ddd, Hz, 1 H), 2,68 - 2,56 (M, 1 H), 2,52 (M, 4 H).

Ví dụ 738(11): axit formic - 2- metoxyetyl [6-(2-{(3S)-7-[5- metyl-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-3-pyridinyl]carbamat ở tỷ lệ (1:1)

Theo bước tương ứng với Ví dụ 51 theo quy trình, sử dụng hợp chất được điều chế theo Ví dụ 713. Theo bước tương ứng với Ví dụ 52 theo quy trình, sử dụng sắc ký lỏng hiệu năng cao (pha động B 5 đến 100% (axit formic 0,1% trong axetonitril) trong pha động A (axit formic 0,1% trong nước)) tạo ra sản phẩm theo sáng chế ở dạng muối axit formic.

LC/ MS t_R 2,98 phút; MS (ES^+) M/z 554 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,32 (s, 1 H), 8,58 (s, 1 H), 8,17 (s, 1 H), 7,96 (d, 1 H), 7,76 (d, 1 H), 7,56 - 7,46 (M, 4 H), 6,13 (s, 1 H), 6,07 (s, 1 H), 5,81 (dd, 1 H), 4,33 - 4,25 (M, 2 H), 3,69 - 3,62 (M, 2 H), 3,52 - 3,41 (M, 1 H), 3,40 (s, 3 H), 3,10 (ddd, 1 H), 2,69 - 2,57 (M, 1 H), 2,55 - 2,45 (M, 4 H).

Ví dụ 738(12): 6-(2-{(3S)-7-[5- metyl-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-3,4-dihydro-2(1H)-quinolinon

Theo bước tương ứng với Ví dụ 51 theo quy trình, sử dụng 6-(bromoaxetyl)-3,4-dihydroquinolin-2(1H)-on.

LC/ MS t_R 2,97 phút; MS (ES^+) M/z 505 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,32 (s, 1 H), 7,55 - 7,43 (M, 5 H), 7,24 (br. s, 1 H), 6,86 (d, 1 H), 6,11 (s, 1 H), 6,07 (s, 1 H), 5,77 (dd, 1 H), 3,44 (td, 1 H), 3,09 (ddd, 1 H), 2,98 (t, 2 H), 2,68 - 2,60 (M, 1 H), 2,60 - 2,55 (M, 2 H), 2,52 (s, 3 H), 2,50 - 2,42 (M, 1 H).

Ví dụ 739: metyl [5-(2-{(3S)-7-[5- metyl-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-pyridinyl]carbamat

Xử lý hợp chất được điều chế theo Ví dụ 738(6) (200 mg) với metyl clorofomat theo phương pháp của Ví dụ 484 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (213 mg).

LC/ MS t_R 3,12 phút; MS (ES^+) M/z 510 (M+H) 256 (M+H)/2 [b]

^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,32 (s, 1 H), 8,62 - 8,48 (M, 1 H), 8,10 - 7,97 (M, 1 H), 7,88 (d, 1 H), 7,55 - 7,47 (M, 3 H), 7,40 (br. s, 1 H), 6,11 (s, 1 H), 6,07 (s, 1 H), 5,78 (dd, 1 H), 3,77 (s, 3 H), 3,51 - 3,39 (M, 1 H), 3,10 (ddd, 1 H), 2,70 - 2,58 (M, 1 H), 2,52 (s, 4 H).

Ví dụ 740: 2-metoxyetyl [5-(2-{(3S)-7-[5- metyl-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-pyridinyl]carbamat

Xử lý hợp chất được điều chế theo Ví dụ 738(6) (124 mg) với 2-metoxyetyl clorofomat theo phương pháp của Ví dụ 484 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (81 mg).

LC/ MS t_R 3,13 phút; MS (ES^+) M/z 554 (M+H) 278 (M+H)/2 [b]

^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,32 (s, 1 H), 8,62 - 8,49 (M, 1 H), 8,03 (d, 1 H), 7,89 (d, 1 H), 7,55 - 7,47 (M, 3 H), 7,40 (br. s, 1 H), 6,11 (s, 1 H), 6,08 (s, 1 H), 5,78 (dd, 1 H), 4,31 (dd, 2 H), 3,69 - 3,64 (M, 2 H), 3,51 - 3,43 (M, 1 H), 3,40 (s, 3 H), 3,11 (ddd, 1 H), 2,64 (qd, 1 H), 2,52 (s, 4 H).

Từ Ví dụ 741(1) đến Ví dụ 741(3):

Tổng hợp hợp chất nêu ở tiêu đề này có dữ liệu vật lý dưới đây từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 738(4), 738(5) và 738(11) bằng cách sử dụng phương pháp như được mô tả theo Ví dụ 338.

Ví dụ 741(1): 2-etoxyetyl [4-(4-clo-2-{(3S)-7-[5- metyl-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat

LC/ MS t_R 4,14 phút; MS (ES^+) M/z 601 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,32 (s, 1 H), 7,62 (d, 2 H), 7,56 - 7,51 (M, 4 H), 7,50 (s, 1 H), 6,11 (s, 1 H), 6,07 (s, 1 H), 5,71 (dd, 1 H), 4,30 - 4,25 (M, 2 H), 3,72 - 3,67 (M, 2 H), 3,57 (q, 2 H), 3,48 - 3,38 (M, 1 H), 3,09 (ddd, 1 H), 2,69 - 2,57 (M, 1 H), 2,52 (s, 3 H), 2,44 - 2,35 (M, 1 H), 1,21 (t, 3 H).

Ví dụ 741(2): 3-metoxypropyl [4-(4-clo-2-{(3S)-7-[5- metyl-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat

LC/ MS t_R 4,10 phút; MS (ES^+) M/z 601 (M+H) [b]

^{1}H NMR (500 MHz, metanol-d$_4$) δ 9,33 (s, 1 H), 7,62 (d, 2 H), 7,56 - 7,51 (M, 4 H), 7,50 (s, 1 H), 6,11 (s, 1 H), 6,07 (s, 1 H), 5,71 (dd, 1 H), 4,25 - 4,20 (M, 2 H), 3,53 (t, 2 H), 3,44 (td, 1 H), 3,36 (s, 3 H), 3,09 (ddd, 1 H), 2,64 (qd, 1 H), 2,52 (s, 3 H), 2,44 - 2,35 (M, 1 H), 1,95 (nhóm 5, 2 H).

Ví dụ 741(3): 2-metoxyetyl [6-(4-clo-2-{(3S)-7-[5- metyl-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-3-pyridinyl]carbamat

LC/ MS t_R 3,96 phút; MS (ES$^+$) M/z 588 (M+H) [b]

^{1}H NMR (500 MHz, metanol-d$_4$) δ 9,32 (s, 1 H), 8,68 - 8,61 (M, 1 H), 8,01 - 7,89 (M, 2 H), 7,56 - 7,45 (M, 3 H), 6,13 (s, 1 H), 6,06 (s, 1 H), 5,78 (dd, 1 H), 4,33 - 4,26 (M, 2 H), 3,71 - 3,62 (M, 2 H), 3,44 - 3,35 (M, 4 H), 3,14 - 3,04 (M, 1 H), 2,66 - 2,55 (M, 1 H), 2,51 (s, 3 H), 2,48 - 2,41 (M, 1 H).

Từ Ví dụ 742(1) đến Ví dụ 742(5):

Tổng hợp hợp chất nêu ở tiêu đề này có dữ liệu vật lý dưới đây từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 738(6), 738(7), 738(10), 739 và 740 bằng cách sử dụng phương pháp như được mô tả theo Ví dụ 44.

Ví dụ 742(1): (3S)-3-[5-(6-amino-3-pyridinyl)-4-clo-1H-imidazol-2-yl]-7-[5-metyl-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon

LC/ MS t_R 2,96 phút; MS (ES$^+$) M/z 486 (M+H) [b]

^{1}H NMR (500 MHz, metanol-d$_4$) δ 9,32 (s, 1 H), 8,21 (d, 1 H), 7,76 (dd, 1 H), 7,55 - 7,51 (M, 2 H), 7,51 - 7,48 (M, 1 H), 6,65 (d, 1 H), 6,10 (s, 1 H), 6,07 (s, 1 H), 5,69 (dd, 1 H), 3,48 - 3,39 (M, 1 H), 3,09 (ddd, 1 H), 2,69 - 2,57 (M, 1 H), 2,52 (s, 3 H), 2,42 - 2,33 (M, 1 H).

Ví dụ 742(2): axit formic - (3S)-3-{4-clo-5-[6-(metylamino)-3-pyridinyl]-1H-imidazol-2-yl}-7-[5-metyl-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon ở tỷ lệ (1:1)

Tinh chế sắc ký lỏng hiệu năng cao (5 đến 100% pha động B (axit formic 0,1% trong axetonitril) trong pha động A (axit formic 0,1% trong nước)) tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này ở dạng muối axit formic.

LC/ MS t_R 3,00 phút; MS (ES^+) M/z 500 (M+H) 250 (M+H)/2 [b]

^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,32 (s, 1 H), 8,26 (d, 1 H), 8,15 (s, 1 H), 7,78 (dd, 1 H), 7,55 - 7,51 (M, 2 H), 7,50 (s, 1 H), 6,64 (d, 1 H), 6,10 (s, 1 H), 6,07 (s, 1 H), 5,69 (dd, 1 H), 3,48 - 3,38 (M, 1 H), 3,09 (ddd, 1 H), 2,91 (s, 3 H), 2,63 (qd, 1 H), 2,52 (s, 3 H), 2,42 - 2,33 (M, 1 H).

Ví dụ 742(3): axit formic - metyl [6-(4-clo-2-{(3S)-7-[5- metyl-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-3-pyridinyl]carbamat ở tỷ lệ (1:1)

LC/ MS t_R 3,95 phút; MS (ES^+) M/z 544 (M+H) 250 (M+H)/2 [b]

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,96 (br. s, 1 H), 10,00 (br. s, 1 H), 9,67 (s, 1 H), 8,73 (s, 1 H), 8,02 - 7,93 (M, 1 H), 7,92 - 7,86 (M, 1 H), 7,60 (d, 1 H), 7,55 - 7,47 (M, 2 H), 5,95 (s, 1 H), 5,86 (s, 1 H), 5,66 (dd, 1 H), 3,70 (s, 3 H), 3,21 - 3,16 (M, 1 H), 3,02 - 2,92 (M, 1 H), 2,55 – 2,48 (obs. M, 1H), 2,46 (s, 3 H), 2,26 - 2,10 (M, 1 H).

Ví dụ 742(4): metyl [5-(4-clo-2-{(3S)-7-[5- metyl-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-pyridinyl]carbamat

LC/ MS t_R 3,88 phút; MS (ES^+) M/z 544 (M+H) [b]

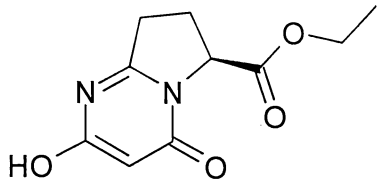
^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,33 (s, 1 H), 8,58 (d, 1 H), 8,07 - 8,02 (M, 1 H), 8,02 - 7,96 (M, 1 H), 7,54 - 7,52 (M, 2 H), 7,50 (s, 1 H), 6,11 (s, 1 H), 6,08 (s, 1 H), 5,71 (dd, 1 H), 3,79 (s, 3 H), 3,45 (td, 1 H), 3,10 (ddd, 1 H), 2,65 (qd, 1 H), 2,53 (s, 3 H), 2,44 - 2,35 (M, 1 H).

Ví dụ 742(5): 2-metoxyetyl [5-(4-clo-2-{(3S)-7-[5-metyl-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-pyridinyl]carbamat

LC/ MS t_R 3,87 phút; MS (ES^+) M/z 588 (M+H) [b]

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 13,09 (br. s, 1 H), 10,37 (s, 1 H), 9,68 (s, 1 H), 8,57 (d, 1 H), 8,04 (dd, 1 H), 7,91 (d, 1 H), 7,60 (d, 1 H), 7,55 - 7,49 (M, 2 H), 5,96 (s, 1 H), 5,86 (s, 1 H), 5,57 (dd, 1 H), 4,24 (dd, 2 H), 3,58 (dd, 2 H), 3,29 (s, 3 H), 3,27 - 3,22 (M, 1 H), 3,00 (dd, 1 H), 2,55 - 2,53 (M, 1 H), 2,47 (s, 3 H), 2,24 - 2,14 (M, 1 H).

Ví dụ 743: etyl (6S)-2-hydroxy-4-oxo-4H,6H,7H,8H-pyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-carboxylat



Bổ sung liên tục trietylamin (51,2 mL) và etyl malonyl clorua (20,8 mL) vào huyền phù 1,4-dioxan (570 mL) của etyl (2S)-5-aminopyrolidin-2-carboxylat hydroclorua (J. Org. Chem. 52(26), 5717 (1987)) (28,3g) và hỗn hợp được khuấy ở 80 °C trong khoảng 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, được pha loãng bằng etyl axetat (500 mL), được lọc và cô phần lọc tạo ra hợp chất thô theo sáng chế có tính chất vật lý sau (42,6g).

LC/ MS t_R 0,80 phút; MS (ES^+) M/z 225 (M+H) [a].

Ví dụ 744: etyl (6S)-2-clo-4-oxo-4H,6H,7H,8H-pyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-carboxylat

Tạo huyền phù hợp chất được điều chế theo Ví dụ 743 (30,2g) trong phosphoro(V) oxyclorua (125 mL) và hỗn hợp được khuấy ở 100 °C trong khoảng 1 giờ. hỗn hợp phản ứng được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, được cô, cặn được tạo huyền phù trong dung dịch nước chứa natri hydro cacbonat 1M (100 mL) và được chiết vào trong etyl axetat. Rửa các lớp hữu cơ được kết hợp bằng nước muối bão hòa, làm khô và cô. Tinh chế cặn bằng sắc ký cột (etyl axetat 0 đến 70% trong heptan) tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (5,31g).

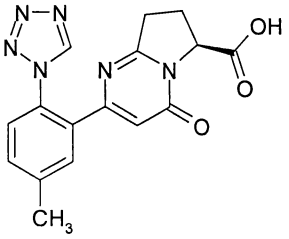
LC/ MS t_R 1,43 phút; MS (ES^+) M/z 265 (M+Na), 243 (M+H) [a].

Ví dụ 745: etyl (6S)-2-(2-amino-5- metylphenyl)-4-oxo-4H,6H,7H,8H-pyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-carboxylat

Bổ sung 4- metyl-2-(4,4,5,5-tetra metyl-1,3,2-dioxa-borolan-2-yl)anilin hydroclorua (9,50g) vào dung dịch 1,4-dioxan (290 mL) chứa hợp chất được điều chế theo Ví dụ 744 (7,32g) và dung dịch 2M trong nước chứa natri cacbonat (45,2 mL) dưới dòng khí nitơ. Hỗn hợp được loại bỏ khí bằng nitơ, phức 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen paladi (II) diclorudiclometan (1,31g) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở 100 °C trong khoảng 4 giờ trước khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng etyl axetat (300 mL) và lớp hữu cơ được phân lập, làm khô và cô. Tinh chế cặn bằng sắc ký cột (10% đến 100% etyl axetat trong heptan) tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (6,50g).

LC/ MS t_R 1,52 phút; MS (ES^+) M/z 314 (M+H) [a].

Ví dụ 746: axit (6S)-2-[5-metyl-2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-4H,6H,7H,8H-pyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-carboxylic



Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 8 → Ví dụ 9 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 745 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau.

LC/ MS t_R 1,37 phút; MS (ES^+) M/z 699 (2 M+Na), 677 (2 M+H), 361 (M+Na), 339 (M+H), 311 (M-N_2+H) [a].

Từ Ví dụ 747(1) đến Ví dụ 747(11)

Điều chế hợp chất nêu ở tiêu đề này có dữ liệu vật lý dưới đây bằng cách sử dụng alpha-bromoketon tương ứng chuyển hóa từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 746 theo quy trình của Ví dụ 51 → Ví dụ 52,

Ví dụ 747(1): metyl [4-(2-{(6S)-2-[5-metyl-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-yl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat

Theo bước tương ứng với Ví dụ 51 theo quy trình, sử dụng metyl [4-(bromoaxetyl)-phenyl]carbamat (J. A M. Chem. Soc. 119(10), 2453 (1997)).
LC/ MS t_R 2,99 phút; MS (ES^+) M/z 510 (M+H) [b]
^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,40 (s, 1 H), 7,67 (s, 1 H), 7,63 - 7,51 (M, 4 H), 7,44 (br. s, 2 H), 7,29 (br. s, 1 H), 6,33 (s, 1 H), 5,72 (dd, 1 H), 3,74 (s, 3 H), 3,33 (br. s, 1 H), 3,30 - 3,23 (M, 1 H), 2,96 - 2,84 (M, 1 H), 2,66 (qd, 1 H), 2,52 (s, 3 H), 2,39 (d, 1 H).

Ví dụ 747(2): 2- metoxyetyl [4-(2-{(6S)-2-[5- metyl-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-yl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat

Theo bước tương ứng với Ví dụ 51 theo quy trình, sử dụng hợp chất được điều chế theo Ví dụ 324.
LC/ MS t_R 3,04 phút; MS (ES^+) M/z 554 (M+H) [b]
^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,41 (s, 1 H), 7,68 (s, 1 H), 7,58 (app. br. s, 2 H), 7,56 (app. s, 2 H), 7,46 (app. br. s, 2 H), 7,28 (br. s, 1 H), 6,35 (s, 1 H), 5,74 (dd, 1 H), 4,28 (dd, 2 H), 3,66 (dd, 2 H), 3,41 (s, 3 H), 3,35 - 3,25 (M, 1 H), 2,91 (ddd, 1 H), 2,68 (qd, 1 H), 2,54 (s, 3 H), 2,40 (app. br. s, 1 H).

Ví dụ 747(3): 2-etoxyetyl [4-(2-{(6S)-2-[5- metyl-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-yl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat

Theo bước tương ứng với Ví dụ 51 theo quy trình, sử dụng hợp chất được điều chế theo Ví dụ 714.

LC/ MS t_R 3,11 phút; MS (ES^+) M/z 568 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,40 (s, 1 H), 7,70 - 7,13 (M, 8 H), 6,33 (s, 1 H), 5,72 (dd, 1 H), 4,33 - 4,19 (M, 2 H), 3,73 - 3,65 (M, 2 H), 3,57 (q, 2 H), 3,33 (M, 1 H), 2,90 (M, 1 H), 2,71 - 2,61 (M, 1 H), 2,53 (s, 3 H), 2,40 (br. s, 1 H), 1,20 (t, 3 H).

Ví dụ 747(4): 3- metoxypropyl [4-(2-{(6S)-2-[5- metyl-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-yl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat

Theo bước tương ứng với Ví dụ 51 theo quy trình, sử dụng hợp chất được điều chế theo Ví dụ 715.

LC/ MS t_R 1,54 phút; MS (ES^+) M/z 568 (M+H) [a]

^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,39 (s, 1 H), 7,84 - 6,91 (M, 9 H), 6,33 (s, 1 H), 5,72 (dd, 1 H), 4,62 (br. s, 1 H), 4,20 (t, 2 H), 3,52 (t, 2 H), 3,34 (s, 3 H), 3,29 - 3,20 (M, 1 H), 2,90 (ddd, 1 H), 2,65 (M, 1 H), 2,52 (s, 3 H), 2,39 (br. s, 1 H), 1,93 (nhóm 5, 2 H).

Ví dụ 747(5): axit formic - metyl [4-(4- metyl-2-{(6S)-2-[5- metyl-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-yl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat ở tỷ lệ (1:1)

Theo bước tương ứng với Ví dụ 51 theo quy trình, sử dụng hợp chất được điều chế theo Ví dụ 78. Theo bước tương ứng với Ví dụ 52 theo quy trình, sử dụng sắc ký lỏng hiệu năng cao (5 đến 100% pha động B (axit formic 0,1% trong axetonitril) trong pha động A (axit formic 0,1% trong nước)) tạo ra sản phẩm theo sáng chế ở dạng muối axit formic

LC/ MS t_R 2,93 phút; MS (ES^+) M/z 524 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,03 (br. s, 1 H), 9,69 (br. s, 1 H), 9,64 (br. s, 1 H), 8,21 (br. s, 1 H), 7,83 - 7,24 (M, 7 H), 6,18 (br. s, 1 H), 5,55 (d, 1 H), 3,66 (s, 3 H), 3,68 - 3,56 (obs. M, 1 H), 3,28 - 3,10 (M, 1 H), 2,84 - 2,68 (M, 1 H), 2,47 (s, 3 H), 2,29 (br. s, 3 H), 2,19 (br. s, 1 H).

Ví dụ 747(6): 2- metoxyetyl [4-(4- metyl-2-{(6S)-2-[5- metyl-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-yl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat

Theo bước tương ứng với Ví dụ 51 theo quy trình, sử dụng hợp chất được điều chế theo Ví dụ 481.

LC/ MS t_R 3,03 phút; MS (ES^+) M/z 568 (M+H) [b]

Phân tích NMR cho thấy a 3: 2 tỷ lệ của chất hỗ biến.

Chất hỗ biến chính: ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,00 (s, 1 H), 9,70 (br. s, 1 H), 9,69 (s, 1 H), 7,70 (br. s, 1 H), 7,61 (s, 1 H), 7,59 - 7,35 (M, 5 H), 6,19 (s, 1 H), 5,55 (dd, 1 H), 4,21 - 4,17 (M, 2 H), 3,58 - 3,54 (M, 2 H), 3,28 (s, 3 H), 3,26 - 3,13 (M, 1 H), 2,81 - 2,70 (M, 1 H), 2,58 - 2,48 (M, 1 H), 2,47 (s, 3 H), 2,33 (s, 3 H), 2,26 - 2,17 (M, 1 H).

Chất hỗ biến chính: ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,20 (s, 1 H), 9,82 (br. s, 1 H), 9,71 (s, 1 H), 7,72 (br. s, 1 H), 7,63 (s, 1 H), 7,59 - 7,35 (M, 5 H), 6,18 (s, 1 H), 5,56 (dd, 1 H), 4,24 - 4,20 (M, 2 H), 3,60 - 3,56 (M, 2 H), 3,29 (s, 3 H), 3,26 - 3,13 (M, 1 H), 2,81 - 2,70 (M, 1 H), 2,58 - 2,48 (M, 1 H), 2,48 (s, 3 H), 2,19 (s, 3 H), 2,19 - 2,11 (M, 1 H).

Ví dụ 747(7): (6S)-6-[5-(6-amino-3-pyridinyl)-1H-imidazol-2-yl]-2-[5- metyl-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-7,8-dihydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-4(6H)-on

Theo bước tương ứng với Ví dụ 51 theo quy trình, sử dụng hợp chất được điều chế theo Ví dụ 193.

LC/ MS t_R 2,54 phút; MS (ES^+) M/z 453 (M+H) [b]

^{1}H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,40 (s, 1 H), 8,25 – 8,15 (br. s, 1 H), 7,80 - 7,70 (br. s, 1 H), 7,65 (s, 1 H), 7,55 (s, 2 H), 7,30 – 7,20 (br. s, 1 H), 6,58 (d, 1 H), 6,32 (s, 1 H), 5,70 (M, 1 H), 3,35 (M, 1 H), 2,92 – 2,85 (M, 1 H) 2,70 - 2,60 (M, 1 H) , 2,52 (s, 3 H), 2,43 – 2,30 (br. s, 1 H).

Ví dụ 747(8): axit formic - (6S)-6-{5-[6-(metylamino)-3-pyridinyl]-1H-imidazol-2-yl}-2-[5-metyl-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-7,8-dihydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-4(6H)-on ở tỷ lệ (1:1)

Theo bước tương ứng với Ví dụ 51 theo quy trình, sử dụng hợp chất được điều chế theo Ví dụ 551.

LC/ MS t_R 2,51 phút; MS (ES^+) M/z 467 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,40 (s, 1 H), 8,25 (s, 1 H), 8,20 (s, 1 H), 7,87 (d, 1 H), 7,67 (s, 1 H), 7,56 (M, 2 H), 7,28 (s, 1 H), 6,70 (d, 1 H), 6,34 (s, 1 H), 5,72 (dd, 1 H), 3,30 – 3,23 (M, 1 H), 3,01 – 2,85 (M, 1 H), 2,93 (s, 3 H), 2,67 (dt, 1 H), 2,53 (s, 3 H), 2,38 (td, 1 H).

Ví dụ 747(9): (6S)-6-[5-(6-amino-2-clo-3-pyridinyl)-1H-imidazol-2-yl]-2-[5-metyl-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-7,8-dihydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-4(6H)-on

Theo bước tương ứng với Ví dụ 51 theo quy trình, sử dụng hợp chất được điều chế theo Ví dụ 209.

LC/ MS t_R 2,20 phút; MS (ES^+) M/z 487 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,41 (s, 1 H), 7,91 (br. s, 1 H), 7,68 (s, 1 H), 7,57 (app. s, 2 H), 7,39 (br. s, 1 H), 6,57 (d, 1 H), 6,36 (s, 1 H), 5,76 (ddd, 1 H), 3,36 - 3,26 (obs. M, 1 H), 2,91 (ddd, 1 H), 2,67 (qd, 1 H), 2,54 (s, 3 H), 2,48 - 2,36 (M, 1 H).

Ví dụ 747(10): metyl [6-(2-{(6S)-2-[5- metyl-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-yl}-1H-imidazol-5-yl)-3-pyridinyl]carbamat

Theo bước tương ứng với Ví dụ 51 theo quy trình, sử dụng hợp chất được điều chế theo Ví dụ 712,

LC/ MS t_R 2,94 phút; MS (ES^+) M/z 511 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,40 (s, 1 H), 8,56 (br. s, 1 H), 7,94 (d, 1 H), 7,76 (br. s, 1 H), 7,66 (s, 1 H), 7,55 (app. s, 2 H), 7,51 (br. s, 1 H), 6,34 (s, 1 H), 5,75 (dd, 1 H), 3,76 (s, 3 H), 3,36 - 3,25 (obs. M, 1 H), 2,90 (ddd, 1 H), 2,66 (qd, 1 H), 2,52 (s, 3 H), 2,47 - 2,37 (M, 1 H).

Ví dụ 747(11): 2-metoxyetyl [6-(2-{(6S)-2-[5-metyl-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-yl}-1H-imidazol-5-yl)-3-pyridinyl]carbamat

Theo bước tương ứng với Ví dụ 51 theo quy trình, sử dụng hợp chất được điều chế theo Ví dụ 713.

LC/ MS t_R 2,88 phút; MS (ES^+) M/z 555 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,40 (s, 1 H), 8,57 (br. s, 1 H), 7,94 (d, 1 H), 7,87 - 7,31 (M, 5 H), 6,35 (s, 1 H), 5,75 (d, 1 H), 4,60 (br. s, 1 H), 4,34 - 4,23 (M, 2 H), 3,71 - 3,61 (M, 2 H), 3,43 - 3,37 (M, 3 H), 3,28 - 3,36 (M, 1 H), 2,91 (ddd, 1 H), 2,72 - 2,61 (M, 1 H), 2,53 (s, 3 H), 2,35 - 2,47 (M, 1 H).

Ví dụ 748: metyl [5-(2-{(6S)-2-[5-metyl-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-yl}-1H-imidazol-5-yl)-2-pyridinyl]carbamat

Xử lý hợp chất được điều chế theo Ví dụ 747(7) (212mg) với metyl clorofomat theo phương pháp của Ví dụ 128 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (181 mg).

LC/ MS t_R 2,87 phút; MS (ES^+) M/z 511 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,40 (s, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,02 (d, 1 H), 7,89 (d, 1 H), 7,67 (s, 1 H), 7,56 (s, 2 H), 7,40 (br. s, 1 H), 6,34 (s, 1 H), 5,73 (dd, 1 H), 3,77 (s, 3 H), 3,25 - 3,38 (M, 1 H), 2,91 (ddd, 1 H), 2,67 (qd, 1 H), 2,53 (s, 3 H), 2,35 - 2,46 (M, 1 H).

Ví dụ 749: 2- metoxyetyl [5-(2-{(6S)-2-[5- metyl-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-yl}-1H-imidazol-5-yl)-2-pyridinyl]carbamat

Xử lý hợp chất được điều chế theo Ví dụ 747(7) (212mg) với 2-metoxyetyl clorofomat theo phương pháp của Ví dụ 128 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (235 mg).

LC/ MS t_R 2,98 phút; MS (ES^+) M/z 555 (M+H) [b]

^{1}H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,40 (s, 1 H), 8,56 (br. s, 1 H), 8,03 (d, 1 H), 7,88 (d, 1 H), 7,67 (s, 1 H), 7,56 (s, 2 H), 7,41 (br. s, 1 H), 6,34 (s, 1 H), 5,73 (dd, 1 H), 4,62 (br. s, 1 H), 4,25 - 4,35 (M, 2 H), 3,61 - 3,70 (M, 2 H), 3,39 (s, 3 H), 3,32 - 3,35 (M, 1 H), 2,91 (ddd, 1 H), 2,67 (qd, 1 H), 2,53 (s, 3 H), 2,35 - 2,46 (M, 1 H).

Từ Ví dụ 750(1) đến Ví dụ 750(8)

Tổng hợp hợp chất nêu ở tiêu đề này có dữ liệu vật lý dưới đây từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 747(1), 747(2), 747(3), 747(4), 747(8), 747(11), 748 và 749 bằng cách sử dụng phương pháp như được mô tả theo Ví dụ 338.

Ví dụ 750(1): metyl [4-(4-clo-2-{(6S)-2-[5-metyl-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-yl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat

LC/ MS t_R 3,82 phút; MS (ES^+) M/z 544 (M+H) [b]

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,90 (br. s, 1 H), 9,80 (s, 1 H), 9,71 (s, 1 H), 7,72 (s, 1 H), 7,60 (M, 3 H), 7,52 (M, 3 H), 5,75 (M, 1 H), 3,75 (s, 3 H), 3,20 - 3,05 (M, 1 H), 2,8 - 2,7 (M, 1 H), 2,62 - 2,50 (obs. M, 2 H), 2,45 (s, 3 H).

Ví dụ 750(2): 2-metoxyetyl [4-(4-clo-2-{(6S)-2-[5-metyl-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-yl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat

LC/ MS t_R 3,82 phút; MS (ES^+) M/z 588 (M+H) [b]

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,91 (br. s, 1 H), 9,91 (br. s, 1 H), 9,71 (s, 1 H), 7,73 (s, 1 H), 7,66 - 7,58 (M, 3 H), 7,58 - 7,52 (M, 3 H), 6,21 (s, 1 H), 5,57 (dd, 1 H), 4,22 (dd, 2 H), 3,58 (dd, 2 H), 3,29 (s, 3 H), 3,18 - 3,06 (M, 1 H), 2,77 (ddd, 1 H), 2,63 - 2,53 (M, 1 H), 2,48 (s, 3 H), 2,21 - 2,12 (M, 1 H).

Ví dụ 750(3): 2-etoxyetyl [4-(4-clo-2-{(6S)-2-[5-metyl-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-yl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat

LC/ MS t_R 4,00 phút; MS (ES^+) M/z 602 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,40 (s, 1 H), 7,68 (s, 1 H), 7,64 (s, 1 H), 7,62 (s, 1 H), 7,57 - 7,48 (M, 3 H), 6,35 (s, 1 H), 5,66 (dd, 1 H), 4,36 - 4,17 (M, 2 H), 3,78 - 3,63 (M, 2 H), 3,57 (q, 2 H), 3,29 - 3,22 (M, 1 H), 2,90 (ddd, 1 H), 2,75 - 2,60 (M, 2 H), 2,53 (s, 3 H), 2,40 - 2,24 (M, 1 H), 1,21 (t, 3 H).

Ví dụ 750(4): 3-metoxypropyl [4-(4-clo-2-{(6S)-2-[5- metyl-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-yl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat

LC/ MS t_R 3,95 phút; MS (ES^+) M/z 602 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,40 (s, 1 H), 7,68 (s, 1 H), 7,62 (d, 2 H), 7,59 - 7,43 (M, 4 H), 6,35 (s, 1 H), 5,66 (dd, 1 H), 4,28 - 4,16 (M, 2 H), 3,53 (t, 2 H), 3,35 (s, 3 H), 3,30 - 3,22 (M, 1 H), 2,90 (ddd, 1 H), 2,67 (qd, 1 H), 2,53 (s, 3 H), 2,41 - 2,28 (M, 1 H), 1,95 (nhóm 5, 2 H).

Ví dụ 750(5): axit formic - (6S)-6-{4-clo-5-[6-(metylamino)-3-pyridinyl]-1H-imidazol-2-yl}-2-[5-metyl-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-7,8-dihydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-4(6H)-on ở tỷ lệ (1:1)

LC/ MS t_R 2,75 phút; MS (ES^+) M/z 501 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,81 (br. s, 1 H), 9,70 (s, 1 H), 8,29 (d, 1 H), 8,16 (s, 2 H), 7,72 (s, 1 H), 7,64 (dd, 1 H), 7,62 (d, 1 H), 7,58 - 7,52 (M, 1 H), 6,72 - 6,78 (M, 1 H), 6,53 (d, 1 H), 6,20 (s, 1 H), 5,55 (dd, 1 H), 3,12 (td, 1 H), 2,83 - 2,71 (M, 4 H), 2,62 - 2,52 (M, 1 H), 2,48 (s, 3 H), 2,16 (tdd, 1 H).

Ví dụ 750(6): 2-metoxyetyl [6-(4-clo-2-{(6S)-2-[5-metyl-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-yl}-1H-imidazol-5-yl)-3-pyridinyl]carbamat

LC/ MS t_R 3,76 phút; MS (ES^+) M/z 589 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 13,08 (br. s, 1 H), 10,11 (br. s, 1 H), 9,69 (s, 1 H), 8,75 (s, 1 H), 8,00 - 7,93 (M, 1 H), 7,93 - 7,87 (M, 1 H), 7,73 (s, 1 H), 7,62 (d, 1 H), 7,55 (d, 1 H), 6,19 (s, 1 H), 5,64 (dd, 1 H), 4,27 - 4,19 (M, 2 H), 3,66 - 3,51

(M, 2 H), 3,29 (s, 3 H), 3,07 (td, 1 H), 2,77 (ddd, 1 H), 2,61 - 2,52 (M, 1 H), 2,48 (s, 3 H), 2,16 - 2,07 (M, 1 H).

Ví dụ 750(7): metyl [5-(4-clo-2-{(6S)-2-[5- metyl-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-yl}-1H-imidazol-5-yl)-2-pyridinyl]carbamat

LC/ MS t_R 3,63 phút; MS (ES^+) M/z 545 (M+H) [b]

^{1}H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,42 (s, 1 H), 8,60 (d, 1 H), 8,04 - 8,10 (M, 1 H), 7,98 - 8,03 (M, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,55 - 7,60 (M, 2 H), 6,37 (s, 1 H), 5,69 (dd, 1 H), 3,80 (s, 3 H), 3,35 (d, 1 H), 2,92 (ddd, 1 H), 2,69 (qd, 1 H,), 2,55 (s, 3 H), 2,32 - 2,41 (M, 1 H).

Ví dụ 750(8): 2-metoxyetyl [5-(4-clo-2-{(6S)-2-[5-metyl-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-yl}-1H-imidazol-5-yl)-2-pyridinyl]carbamat

LC/ MS t_R 3,66 phút; MS (ES^+) M/z 589 (M+H) [b]

^{1}H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,40 (s, 1 H), 8,58 (d, 1 H), 8,02 - 8,11 (M, 1 H), 7,92 - 8,03 (M, 1 H), 7,68 (s, 1 H), 7,50 - 7,62 (M, 2 H), 6,35 (s, 1 H), 5,67 (dd, 1 H),

4,23 - 4,41 (M, 2 H), 3,60 - 3,75 (M, 2 H), 3,40 (s, 3 H), 3,36 (br. s, 1 H),, 2,90 (ddd, 1 H), 2,68 (qd, 1 H), 2,53 (s, 3 H), 2,35 (qd, 1 H).

Ví dụ 751: metyl [6-(4-clo-2-{(6S)-2-[5-metyl-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-yl}-1H-imidazol-5-yl)-3-pyridinyl]carbamat

Xử lý hợp chất được điều chế theo Ví dụ 747(10) (106 mg) với mô tả theo Ví dụ 44 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (20mg).

LC/ MS t_R 3,78 phút; MS (ES^+) M/z 545 (M+H) [b]

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 13,08 (br. s, 1 H), 10,00 (br. s, 1 H), 9,69 (s, 1 H), 8,73 (s, 1 H), 7,96 (dd, 1 H), 7,90 (d, 1 H), 7,73 (s, 1 H), 7,61 (d, 1 H), 7,55

(dd, 1 H), 6,19 (s, 1 H), 5,64 (dd, 1 H), 3,70 (s, 3 H), 3,07 (td, 1 H), 2,76 (ddd, 1 H), 2,60 – 2,52 (obs. M, 1 H), 2,48 (3H, s), 2,16 – 2,07 (M, 1 H).

Ví dụ 752: (6S)-6-[5-(6-amino-3-pyridinyl)-4-clo-1H-imidazol-2-yl]-2-[5- metyl-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-7,8-dihydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-4(6H)-on

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 228 → Ví dụ 338 → Ví dụ 55 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 747(7) tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau.

LC/ MS t_R 2,70 phút; MS (ES^+) M/z 487 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz , metanol-d_4) δ 9,40 (s, 1 H), 8,21 (d, 1 H), 7,76 (dd, 1 H), 7,67 (s, 1 H), 7,59 - 7,51 (M, 2 H), 6,65 (d,1 H), 6,34 (s, 1 H), 5,64 (dd, 1 H), 3,30 - 3,22 (M, 1 H), 2,89 (ddd, 1 H), 2,71 - 2,60 (M, 3 H), 2,53 (s, 3 H), 2,33 (tdd, 1 H).

Ví dụ 753: etyl (3S)-7-(2-azido-5-clophenyl)-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydroindolizin-3-carboxylat

Bổ sung liên tục azidotrimetylsilan (4,24 mL) và *tert*-butyl nitrit (4,84 mL) vào dung dịch axetonitril (100 mL) được làm nguội xuống (0 °C) chứa hợp chất được điều chế theo Ví dụ 7 (8,95g) và hỗn hợp được khuấy ở 0 °C trong khoảng 1 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng và tinh chế cặn bằng sắc ký cột (10% đến 75% etyl axetat trong heptan) tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (7,0g).

LC/ MS t_R 2,10 phút; MS (ES^+) M/z 359 (M+H) [a].

Ví dụ 754: etyl (3S)-7-{5-clo-2-[4-(tributylstannyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]phenyl}-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydroindolizin-3-carboxylat

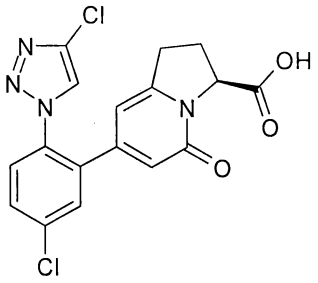
Bổ sung tributyl(etynyl)stannan (6,1 mL) vào dung dịch toluen (50 mL) chứa hợp chất được điều chế theo Ví dụ 753 (5,0g) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ hồi lưu trong khoảng 3 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng và tinh chế cặn bằng sắc ký cột (5% đến 75% etyl axetat trong heptan) tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (6,42g).

LC/ MS t_R 2,95 phút; MS (ES^+) M/z 671, 673 và 675 (M+H)[a].

Ví dụ 755: etyl (3S)-7-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydroindolizin-3-carboxylat

Bổ sung nhỏ giọt dung dịch chứa hợp chất được điều chế theo Ví dụ 754 (3,4g) trong THF (36 mL) trong khoảng 15 phút vào dung dịch chứa đồng(II) clorua (1,51g) được làm nguội xuống (0 °C) THF (540 mL). Hỗn hợp được khuấy ở 0 °C hơn 15 phút sau đó được cô. Hòa tan cặn trong axetonitril, được rửa bằng hexan và được cô lớp axetonitril. Tạo huyền phù cặn trong nước và được chiết vào trong etyl axetat. Rửa các lớp hữu cơ được kết hợp bằng nước muối bão hòa, làm khô và cô. Tinh chế cặn bằng sắc ký cột (50 đến 100% etyl axetat trong heptan) tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (1,12g).
LC/ MS t_R 1,92 phút; MS (ES^+) M/z 441 và 443 (M+Na), 419 và 421 (M+H)[a].

Ví dụ 756: axit (3S)-7-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydroindolizin-3-carboxylic



Xử lý hợp chất được điều chế theo Ví dụ 755 (0,90g) như được mô tả theo Ví dụ 8 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (0,81g).
LC/ MS t_R 1,67 phút; MS (ES^+) M/z 391 và 393 (M+H)[a].

Từ Ví dụ 757(1) đến Ví dụ 757(9)

Điều chế hợp chất nêu ở tiêu đề này có dữ liệu vật lý dưới đây bằng cách sử dụng alpha-bromoketon tương ứng chuyển hóa từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 756 theo quy trình của Ví dụ 51 → Ví dụ 52,

Ví dụ 757(1): 2- metoxyetyl [4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat

Theo bước tương ứng với Ví dụ 51 theo quy trình, sử dụng hợp chất được điều chế theo Ví dụ 324.

LC/ MS t_R 3,38 phút; MS (ES^+) M/z 606 và 608 $(M+H)^b$

^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 8,30 (s, 1 H), 7,73 – 7,69 (M, 2 H), 7,65 (d, 1 H), 7,59 (app. br. s, 2 H), 7,45 (app. br. s, 2 H), 7,35 – 7,12 (M, 1 H), 6,16 (s, 1 H), 6,15 (s, 1 H), 5,81 (d, 1 H), 4,31 - 4,26 (M, 2 H), 3,69 - 3,63 (M, 2 H), 3,52 - 3,45 (M, 1 H), 3,41 (s, 3 H), 3,14 (ddd, 1 H), 2,66 (qd, 1 H), 2,51 (app. br. s, 1 H).

Ví dụ 757(2): (3S)-3-[5-(6-amino-3-pyridinyl)-1H-imidazol-2-yl]-7-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon

Theo bước tương ứng với Ví dụ 51 theo quy trình, sử dụng hợp chất được điều chế theo Ví dụ 193.

LC/ MS t_R 2,92 phút; MS (ES^+) M/z 505 và 507 (M+H), 253 và 254 $[(M+2H)/2]^b$

^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 8,30 (s, 1 H), 8,22 (d, 1 H), 7,78 (dd, 1 H), 7,74 – 7,68 (M, 2 H), 7,65 (d, 1 H), 7,22 (br. s, 1 H), 6,64 (d, 1 H), 6,16 (s, 1 H), 6,14 (s, 1 H), 5,80 (dd, 1 H), 3,48 (td, 1 H), 3,14 (ddd, 1 H), 2,66 (qd, 1 H), 2,53 - 2,45 (M, 1 H).

Ví dụ 757(3): (3S)-7-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-3-{5-[6-(metylamino)-3-pyridinyl]-1H-imidazol-2-yl}-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon

Theo bước tương ứng với Ví dụ 51 theo quy trình, sử dụng hợp chất được điều chế theo Ví dụ 551.

LC/ MS t_R 2,98 phút; MS (ES^+) M/z 519 và 521 (M+H), 260 và 261 $[(M+2H)/2]^b$

^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 8,28 (s, 1 H), 8,25 (br. s, 1 H), 7,73 (br. s, 1 H), 7,72 – 7,67 (M, 2 H), 7,63 (d, 1 H), 7,17 (br. s, 1 H), 6,54 (d, 1H), 6,14 (s, 1

H), 6,12 (s, 1 H), 5,78 (dd, 1H), 3,47 (td, 1 H), 3,13 (ddd, 1 H), 2,88 (s, 3 H), 2,64 (qd, 1 H), 2,49 (app. br. s, 1 H).

Ví dụ 757(4): (3S)-3-[5-(6-amino-2-flo-3-pyridinyl)-1H-imidazol-2-yl]-7-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon

Theo bước tương ứng với Ví dụ 51 theo quy trình, sử dụng hợp chất được điều chế theo Ví dụ 215.

LC/ MS t_R 3,22 phút; MS (ES^+) M/z 523 và 525 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 8,28 (s, 1 H), 8,04 (app. br. s, 1 H), 7,72 - 7,67 (M, 2 H), 7,64 (d, 1 H), 7,18 (br. s, 1 H), 6,44 (d, 1 H), 6,14 (s, 1 H), 6,13 (s, 1 H), 5,84 - 5,76 (M, 1 H), 3,52 - 3,40 (M, 1 H), 3,12 (ddd, 1 H), 2,63 (qd, 1 H), 2,55 - 2,46 (M, 1 H).

Ví dụ 757(5): (3S)-3-[5-(6-amino-2-clo-3-pyridinyl)-1H-imidazol-2-yl]-7-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon

Theo bước tương ứng với Ví dụ 51 theo quy trình, sử dụng hợp chất được điều chế theo Ví dụ 209.

LC/ MS t_R 3,23 phút; MS (ES^+) M/z 539, 541 và 543 (M+H), 270, 271 và 272 [(M+2H)/2] [b]

^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 8,27 (s, 1 H), 7,88 (app. br. s, 1 H), 7,72 - 7,65 (M, 2 H), 7,62 (d, 1 H), 7,38 (br. s, 1 H), 6,53 (d, 1 H), 6,13 (s, 1 H), 6,11 (s, 1 H), 5,80 (d, 1 H), 3,54 - 3,39 (M, 1 H), 3,11 (dd, 1 H), 2,68 - 2,56 (M, 1 H), 2,55 - 2,47 (M, 1 H).

Ví dụ 757(6): metyl [6-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-3-pyridinyl]carbamat

Theo bước tương ứng với Ví dụ 51 theo quy trình, sử dụng hợp chất được điều chế theo Ví dụ 712,

LC/ MS t_R 3,31 phút; MS (ES^+) M/z 585 và 587 (M+Na), 563 và 565 (M+H), 282 và 283 [(M+2H)/2] [b]

^{1}H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 8,56 (app. br. s, 1 H), 8,28 (s, 1 H), 7,94 (d, 1 H), 7,81 (app. br. s, 1 H), 7,72 - 7,67 (M, 2 H), 7,66 – 7,61 (M, 1 H), 7,54 (br. s, 1 H), 6,14 (app. s, 2 H), 5,82 (app. br. s, 1 H), 3,77 (s, 3 H), 3,49 (app. br. s, 1 H), 3,13 (ddd, 1 H), 2,64 (qd, 1 H), 2,54 (app. br. s, 1 H).

Ví dụ 757(7): axit formic - 2- metoxyetyl [6-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-3-pyridinyl]carbamat ở tỷ lệ (1:1)

Theo bước tương ứng với Ví dụ 51 theo quy trình, sử dụng hợp chất được điều chế theo Ví dụ 713. Theo bước tương ứng với Ví dụ 52 theo quy trình, sử dụng sắc ký lỏng hiệu năng cao (5 đến 100% pha động B (axit formic 0,1% trong axetonitril) trong pha động A (axit formic 0,1% trong nước)) tạo ra sản phẩm theo sáng chế ở dạng muối axit formic.

LC/ MS t_R 3,27 phút; MS (ES^+) M/z 607 và 609 (M+H), 304 và 305 [(M+2H)/2]^b

Phân tích NMR cho thấy tỷ lệ của chất hỗ biến là 2: 1.

Chất hỗ biến chính: ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,21 (br. s, 1 H), 9,90 (br. s, 1 H), 8,70 (s, 1 H), 8,52 (br. s, 1 H), 8,23 (br. s , 0,5 H), 7,90 – 7,82 (M, 1 H), 7,79 – 7,71 (M, 3 H), 7,68 (d, 1 H), 7,48 (br. s, 1 H), 5,98 (s, 1 H), 5,96 (br. s, 1 H), 5,64 (d, 1 H), 4,24 – 4,19 (M, 2 H), 3,59 – 3,54 (M, 2 H), 3,42 – 3,34 (obs. M, 1 H), 3,28 (s, 3 H), 3,06 – 2,95 (M, 1 H), 2,55 – 2,50 (obs. M, 1 H), 2,37 – 2,29 (M, 1 H).

Chất hỗ biến chính: ^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,50 (br. s, 1 H), 10,00 (br. s, 1 H), 8,70 (s, 1 H), 8,63 (br. s, 1 H), 8,23 (br. s, 0,5 H), 7,90 – 7,82 (M, 1 H), 7,79 – 7,71 (M, 3 H), 7,68 (d, 1 H), 7,33 (br. s, 1 H), 5,98 (s, 1 H), 5,95 (br. s, 1 H), 5,71 (app. br. s, 1 H), 4,24 – 4,19 (M, 2 H), 3,59 – 3,54 (M, 2 H), 3,42 – 3,34 (obs. M, 1 H), 3,28 (s, 3 H), 3,06 – 2,95 (M, 1 H), 2,55 – 2,50 (obs. M, 1 H), 2,31 – 2,21 (app. br. s, 1 H).

Ví dụ 757(8): 6-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-3,4-dihydro-2(1H)-quinolinon

Theo bước tương ứng với Ví dụ 51 theo quy trình, sử dụng 6-(bromoaxetyl)-3,4-dihydroquinolin-2(1H)-on.

LC/ MS t_R 3,16 phút; MS (ES^+) M/z 558 và 560 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 8,29 (s, 1 H), 7,72 - 7,67 (M, 2 H), 7,66 - 7,60 (M, 1 H), 7,50 (br. s, 1 H), 7,46 (d, 1 H), 7,24 (br. s, 1 H), 6,86 (d, 1 H), 6,15 (s, 1 H), 6,13 (s, 1 H), 5,79 (dd, 1 H), 3,47 (td, 1 H), 3,13 (ddd, 1 H), 2,98 (t, 2 H), 2,65 (qd, 1 H), 2,58 (t, 2 H), 2,54 - 2,43 (M, 1 H).

Ví dụ 757(9): axit formic - 4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)benzamit ở tỷ lệ (1:1)

Theo bước tương ứng với Ví dụ 51 theo quy trình, sử dụng hợp chất được điều chế theo Ví dụ 119. Theo bước tương ứng với Ví dụ 52 theo quy trình, sử dụng sắc ký lỏng hiệu năng cao (5 đến 100% pha động B (axit formic 0,1% trong axetonitril) trong pha động A (axit formic 0,1% trong nước)) tạo ra sản phẩm theo sáng chế ở dạng muối axit formic.

LC/ MS t_R 3,12 phút; MS (ES^+) M/z 532 và 534 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,26 (br. s, 1 H), 8,69 (s, 1 H), 8,22 (br. s, 1 H), 7,93 (br. s, 1 H), 7,84 (d, 2 H), 7,79 - 7,67 (M, 5 H), 7,62 (br. s, 1 H), 7,28 (br. s, 1 H), 5,98 (s, 1 H), 5,96 (s, 1 H), 5,64 (d, 1 H), 3,42 – 3,34 (obs. M, 1 H), 3,02 (dd, 1 H), 2,58 – 2,50 (obs. M, 1 H), 2,32 (app. br. s, 1 H).

Ví dụ 758: metyl [5-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-pyridinyl]carbamat

Xử lý hợp chất được điều chế theo Ví dụ 757(2) (50 mg) với metyl clorofomat theo phương pháp của Ví dụ 484 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (27 mg).

LC/ MS t_R 3,42 phút; MS (ES^+) M/z 563 và 565 (M+H), 282 và 283 [(M+2H)/2] [b]

^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 8,56 (app. br. s, 1 H), 8,28 (s, 1 H), 8,07 – 7,97 (M, 1 H), 7,93 - 7,83 (M, 1 H), 7,73 - 7,67 (M, 2 H), 7,66 - 7,62 (M, 1 H), 7,41 (br. s, 1 H), 6,14 (s, 1 H), 6,13 (s, 1 H), 5,80 (dd, 1 H), 3,77 (s, 3 H), 3,48 (td, 1 H), 3,14 (ddd, 1 H), 2,65 (qd, 1 H), 2,51 (app. br. s, 1 H).

Ví dụ 759: 2- metoxyetyl [5-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-pyridinyl]carbamat

Xử lý hợp chất được điều chế theo Ví dụ 757(2) (50 mg) với 2-metoxyetyl clorofomat theo phương pháp của Ví dụ 128 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (30,7 mg).

LC/ MS t_R 3,47 phút; MS (ES^+) M/z 607 và 609 (M+H), 304 và 305 [(M+2H)/2] [b]

^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 8,57 (app. br. s, 1 H), 8,28 (s, 1 H), 8,09 – 7,98 (M, 1 H), 7,92 - 7,82 (M, 1 H), 7,72 - 7,67 (M, 2 H), 7,66 - 7,61 (M, 1 H), 7,42 (br. s, 1 H), 6,13 (app. s, 2 H), 5,80 (dd, 1 H), 4,34 – 4,27 (M, 2 H), 3,69 – 3,63 (M, 2 H), 3,49 (td, 1 H), 3,39 (s, 3 H), 3,14 (ddd, 1 H), 2,65 (qd, 1 H), 2,52 (app. br. s, 1 H).

Từ Ví dụ 760(1) đến Ví dụ 760(3)

Tổng hợp hợp chất nêu ở tiêu đề này có dữ liệu vật lý dưới đây từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 757(2), 757(3) và 757(6) bằng cách sử dụng phương pháp như được mô tả theo Ví dụ 44.

Ví dụ 760(1): (3S)-3-[5-(6-amino-3-pyridinyl)-4-clo-1H-imidazol-2-yl]-7-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon

LC/ MS t_R 3,18 phút; MS (ES^+) M/z 539, 541 và 543 (M+H), 270, 271 và 272 [(M+2H)/2] [b]

^{1}H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 8,28 (s, 1 H), 8,21 (d, 1 H), 7,76 (dd, 1 H), 7,72 – 7,67 (M, 2 H), 7,63 (d, 1 H), 6,65 (d, 1 H), 6,15 (s, 1 H), 6,12 (s, 1 H), 5,71 (dd, 1 H), 3,47 (td, 1 H), 3,12 (ddd, 1 H), 2,65 (qd, 1 H), 2,44 - 2,36 (M, 1 H).

Ví dụ 760(2): (3S)-7-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-3-{4-clo-5-[6-(metylamino)-3-pyridinyl]-1H-imidazol-2-yl}-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon

LC/ MS t_R 3,18 phút; MS (ES^+) M/z 553, 555 và 557 (M+H), 277, 278 và 279 [(M+2H)/2] [b]

^{1}H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 8,28 (s, 1 H), 8,27 (d, 1 H), 7,74 (dd, 1 H), 7,72 - 7,67 (M, 2 H), 7,63 (d, 1 H), 6,59 (d, 1 H), 6,15 (s, 1 H), 6,12 (s, 1 H), 5,71 (dd, 1H), 3,47 (td, 1 H), 3,12 (ddd, 1 H), 2,90 (s, 3 H), 2,65 (qd, 1 H), 2,44 - 2,36 (M, 1 H).

Ví dụ 760(3): metyl [6-(4-clo-2-{(3S)-7-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-3-pyridinyl]carbamat

LC/ MS t_R 4,27 phút; MS (ES^+) M/z 597, 599 và 601 (M+H), 299, 300 và 301 [(M+2H)/2] [b]

^{1}H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 8,64 (d, 1 H), 8,28 (s, 1 H), 8,01 - 7,92 (M, 2 H), 7,72 - 7,67 (M, 2 H), 7,63 (d, 1 H), 6,15 (app. s, 2 H), 5,81 (dd, 1 H), 3,77 (s, 3 H), 3,44 (td, 1 H), 3,12 (ddd, 1 H), 2,63 (qd, 1 H), 2,50 - 2,42 (M, 1 H).

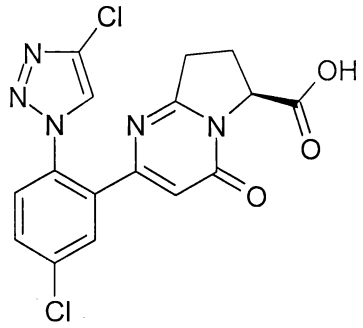
Ví dụ 761: axit formic - 2- metoxyetyl [6-(4-clo-2-{(3S)-7-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-3-pyridinyl]carbamat ở tỷ lệ (1:1)

Xử lý hợp chất được điều chế theo Ví dụ 757(7) (54 mg) như được mô tả theo Ví dụ 338 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này sau đó tinh chế sắc ký lỏng hiệu năng cao (5 đến 100% pha động B (axit formic 0,1% trong axetonitril) trong pha động A (axit formic 0,1% trong nước)) ở dạng muối axit formic có tính chất vật lý sau (4 mg).

LC/ MS t_R 4,33 phút; MS (ES^+) M/z 641, 643 và 645 (M+H), 321, 322 và 323 [(M+2H)/2] [b]

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,98 (br. s, 1 H), 10,12 (br. s, 1 H), 8,75 (app. br. s, 1 H), 8,72 (s, 1 H), 8,51 (s, 0,5 H), 7,97 (d, 1 H), 7,90 (d, 1 H), 7,81 – 7,76 (M, 2 H), 7,74 (d, 1 H), 6,01 (s, 1 H), 5,94 (s, 1 H), 5,69 (dd, 1 H), 4,27 – 4,22 (M, 2 H), 3,62 – 3,56 (M, 2 H), 3,30 (s, 3 H), 3,25 (td, 1 H), 3,00 (dd, 1 H), 2,54 – 2,45 (obs. M, 1 H), 2,25 – 2,16 (M, 1 H).

Ví dụ 762: axit (6S)-2-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-4H,6H,7H,8H-pyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-carboxylic



Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 753 → Ví dụ 754 → Ví dụ 755 → Ví dụ 8 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 334 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau.

LC/ MS t_R 1,59 phút; MS (ES^+) M/z 392 và 394 (M+H) [a].

Từ Ví dụ 763(1) đến Ví dụ 763(9)

Điều chế hợp chất nêu ở tiêu đề này có dữ liệu vật lý dưới đây bằng cách sử dụng alpha-bromoketon tương ứng chuyển hóa từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 762 theo quy trình của Ví dụ 51 → Ví dụ 52,

Ví dụ 763(1): metyl [4-(2-{(6S)-2-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-yl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat

Theo bước tương ứng với Ví dụ 51 theo quy trình, sử dụng metyl [4-(bromoaxetyl)-phenyl]carbamat (J. A M. Chem. Soc. 119(10), 2453 (1997)).

LC/ MS t_R 3,24 phút; MS (ES^+) M/z 563 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 8,36 (s, 1 H), 7,88 (d, 1 H), 7,72 (dd, 1 H), 7,64 (d, 1 H), 7,61 - 7,51 (M, 2 H), 7,50 - 7,37 (M, 2 H), 7,26 (br. s, 1 H), 6,16 (s, 1 H), 5,74 (dd, 1 H), 3,73 (s, 3 H), 3,39 (td, 1 H), 3,01 (ddd, 1 H), 2,69 (qd, 1 H), 2,51 - 2,35 (M, 1 H).

Ví dụ 763(2): 2- metoxyetyl [4-(2-{(6S)-2-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-yl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat

Theo bước tương ứng với Ví dụ 51 theo quy trình, sử dụng hợp chất được điều chế theo Ví dụ 324.

LC/ MS t_R 3,29 phút; MS (ES^+) M/z 607 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 8,38 (s, 1 H), 7,89 (d, 1 H), 7,73 (dd, 1 H), 7,65 (d, 1 H), 7,63 - 7,53 (M, 2 H), 7,49 - 7,39 (M, 2 H), 7,29 (br. s, 1 H), 6,17 (s, 1 H), 5,75 (dd, 1 H), 4,30 - 4,21 (M, 2 H), 3,70 - 3,61 (M, 2 H), 3,48 - 3,35 (M, 4 H), 3,02 (ddd, 1 H), 2,71 (qd, 1 H), 2,51 - 2,33 (M, 1 H).

Ví dụ 763(3): metyl [4-(2-{(6S)-2-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-yl}-4- metyl-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat

Theo bước tương ứng với Ví dụ 51 theo quy trình, sử dụng hợp chất được điều chế theo Ví dụ 78.

LC/ MS t_R 3,19 phút; MS (ES^+) M/z 577 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 8,38 (s, 1 H), 7,89 (d, 1 H), 7,73 (dd, 1 H), 7,65 (d, 1 H), 7,55 - 7,39 (M, 4 H), 6,16 (s, 1 H), 5,69 (dd, 1 H), 3,78 - 3,71 (s, 3 H), 3,47 - 3,35 (M, 1 H), 3,01 (ddd, 1 H), 2,69 (qd, 1 H), 2,46 - 2,20 (M, 4 H).

Ví dụ 763(4): 2- metoxyetyl [4-(2-{(6S)-2-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-yl}-4- metyl-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat

Theo bước tương ứng với Ví dụ 51 theo quy trình, sử dụng hợp chất được điều chế theo Ví dụ 481.

LC/ MS t_R 3,20 phút; MS (ES^+) M/z 621 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 8,39 (s, 1 H), 7,90 (d, 1 H), 7,74 (dd, 1 H), 7,66 (d, 1 H), 7,58 - 7,36 (M, 4 H), 6,17 (s, 1 H), 5,71 (dd, 1 H), 4,35 - 4,23 (M, 2 H), 3,72 - 3,61 (M, 2 H), 3,49 - 3,36 (M, 4 H), 3,02 (ddd, 1 H), 2,80 - 2,60 (M, 1 H), 2,52 - 2,23 (M, 4 H).

Ví dụ 763(5): (6S)-6-[5-(6-amino-3-pyridinyl)-1H-imidazol-2-yl]-2-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-7,8-dihydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-4(6H)-on

Theo bước tương ứng với Ví dụ 51 theo quy trình, sử dụng hợp chất được điều chế theo Ví dụ 193.

LC/ MS t_R 2,86 phút; MS (ES^+) M/z 506 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 8,27 (s, 1 H), 8,10 (s, 1 H), 7,79 (d, 1 H), 7,70 - 7,60 (M, 2 H), 7,55 (d, 1 H), 7,12 (br. s, 1 H), 6,52 (d, 1 H), 6,06 (s, 1 H), 5,63 (dd, 1 H), 3,29 (td, 1 H), 2,92 (ddd, 1 H), 2,65 - 2,53 (M, 1 H), 2,36 - 2,26 (M, 1 H).

Ví dụ 763(6): axit formic - (6S)-2-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-{5-[6-(metylamino)-3-pyridinyl]-1H-imidazol-2-yl}-7,8-dihydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-4(6H)-on ở tỷ lệ (1:1)

Theo bước tương ứng với Ví dụ 51 theo quy trình, sử dụng hợp chất được điều chế theo Ví dụ 551. Theo bước tương ứng với Ví dụ 52 theo quy trình, sử dụng sắc ký lỏng hiệu năng cao (5 đến 100% pha động B (axit formic 0,1% trong axetonitril) trong pha động A (axit formic 0,1% trong nước)) tạo ra sản phẩm theo sáng chế ở dạng muối axit formic.

LC/ MS t_R 2,81 phút; MS (ES^+) M/z 520 (M+H) [b]

^{1}H NMR (500 MHz, metanol-d4) δ 8,38 (s, 1 H), 8,22 (s, 1 H), 8,20 (s, 1 H), 7,94 - 7,87 (M, 2 H), 7,73 (dd, 1 H), 7,65 (d, 1 H), 7,31 (s, 1 H), 6,73 (d, 1 H), 6,17 (s, 1 H), 5,74 (dd, 1 H), 3,46 - 3,35 (M, 1 H), 3,03 (ddd, 1 H), 2,94 (s, 3 H), 2,77 - 2,64 (M, 1 H), 2,48 - 2,33 (M, 1 H).

Ví dụ 763(7): axit formic - metyl [6-(2-{(6S)-2-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-yl}-1H-imidazol-5-yl)-3-pyridinyl]carbamat ở tỷ lệ (1:1)

Theo bước tương ứng với Ví dụ 51 theo quy trình, sử dụng hợp chất được điều chế theo Ví dụ 712, Theo bước tương ứng với Ví dụ 52 theo quy trình, sử dụng sắc ký lỏng hiệu năng cao (5 đến 100% pha động B (axit formic 0,1% trong axetonitril) trong pha động A (axit formic 0,1% trong nước)) tạo ra sản phẩm theo sáng chế ở dạng muối axit formic.

LC/ MS t_R 3,16 phút; MS (ES^+) M/z 564 (M+H) [b]

^{1}H NMR (500 MHz, metanol-d4) δ 8,58 - 8,53 (M, 1 H), 8,36 (s, 1 H), 8,18 (s, 1 H), 7,96 - 7,90 (M, 1 H), 7,88 (d, 1 H), 7,78 - 7,68 (M, 2 H), 7,66 - 7,61 (M, 1 H), 7,51 (s, 1 H), 6,18 (s, 1 H), 5,77 (dd, 1 H), 3,76 (s, 3 H), 3,41 (td, 1 H), 3,01 (ddd, 1 H), 2,70 (qd, 1 H), 2,45 (tdd, 1 H).

Ví dụ 763(8): 2- metoxyetyl [6-(2-{(6S)-2-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-yl}-1H-imidazol-5-yl)-3-pyridinyl]carbamat

Theo bước tương ứng với Ví dụ 51 theo quy trình, sử dụng hợp chất được điều chế theo Ví dụ 713.

LC/ MS t_R 3,16 phút; MS (ES^+) M/z 608 (M+H) [b]

^{1}H NMR (500 MHz, metanol-d4) δ 8,58 (app. br. s, 1 H), 8,39 (s, 1 H), 7,96 (d, 1 H), 7,90 (d, 1 H), 7,82 - 7,72 (M, 2 H), 7,67 (d, 1 H), 7,53 (br. s, 1 H), 6,20 (s, 1 H), 5,79 (dd, 1 H), 4,33 - 4,29 (M, 2 H), 3,69 - 3,65 (M, 2 H), 3,48 - 3,38 (M, 4 H), 3,04 (ddd, 1 H), 2,77 - 2,67 (M, 1 H), 2,51 - 2,42 (M, 1 H).

Ví dụ 763(9): axit formic - 4-(2-{(6S)-2-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-yl}-1H-imidazol-5-yl)benzamit ở tỷ lệ (1:1)

Theo bước tương ứng với Ví dụ 51 theo quy trình, sử dụng hợp chất được điều chế theo Ví dụ 119. Theo bước tương ứng với Ví dụ 52 theo quy trình, sử dụng sắc ký lỏng hiệu năng cao (5 đến 100% pha động B (axit formic 0,1% trong axetonitril) trong pha động A (axit formic 0,1% trong nước)) tạo ra sản phẩm theo sáng chế ở dạng muối axit formic.

LC/ MS t_R 3,09 phút; MS (ES^+) M/z 533 và 535 (M+H) [b]

^{1}H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 8,37 (s, 1 H), 8,35 (br. s, 1 H), 7,92 - 7,83 (M, 3 H), 7,77 (d, 2 H), 7,72 (dd, 1 H), 7,64 (d, 1 H), 7,49 (s, 1 H), 6,17 (s, 1 H), 5,76 (dd, 1 H), 3,41 (td, 1 H), 3,03 (ddd, 1 H), 2,71 (qd, 1 H), 2,49 - 2,39 (M, 1 H).

Ví dụ 764: metyl [5-(2-{(6S)-2-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-yl}-1H-imidazol-5-yl)-2-pyridinyl]carbamat

Xử lý hợp chất được điều chế theo Ví dụ 763(5) (175 mg) với metyl clorofomat theo phương pháp của Ví dụ 128 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (162 mg).

LC/ MS t_R 3,33 phút; MS (ES^+) M/z 565 (M+H) [b]

^{1}H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 8,58 (br. s, 1 H), 8,39 (s, 1 H), 8,04 (d, 1 H), 7,93 - 7,88 (M, 2 H), 7,75 (dd, 1 H), 7,69 - 7,64 (M, 1 H), 7,44 (br. s, 1 H), 6,19 (s, 1 H), 5,77 (dd, 1 H), 3,79 (s, 3 H), 3,48 - 3,38 (M, 1 H), 3,05 (ddd, 1 H), 2,79 - 2,68 (M, 1 H), 2,51 - 2,41 (M, 1 H).

Ví dụ 765: 2- metoxyetyl [5-(2-{(6S)-2-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-yl}-1H-imidazol-5-yl)-2-pyridinyl]carbamat

Xử lý hợp chất được điều chế theo Ví dụ 763(5) (175 mg) với 2-metoxyetyl clorofomat theo phương pháp của Ví dụ 128 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (116 mg).

LC/ MS t_R 3,38 phút; MS (ES^+) M/z 608 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 8,58 (br. s, 1 H), 8,39 (s, 1 H), 8,04 (d, 1 H), 7,94 - 7,88 (M, 2 H), 7,75 (dd, 1 H), 7,69 - 7,65 (M, 1 H), 7,44 (br. s, 1 H), 6,19 (s, 1 H), 5,77 (dd, 1 H), 4,34 - 4,31 (M, 2 H), 3,69 - 3,67 (M, 2 H), 3,48 - 3,38 (M, 4 H), 3,05 (ddd, 1 H), 2,73 (qd, 1 H), 2,46 (M, 1 H).

Từ Ví dụ 766(1) đến Ví dụ 766(7):

Tổng hợp hợp chất nêu ở tiêu đề này có dữ liệu vật lý dưới đây từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 763(1), 763(2), 763(6), 763(7), 763(8), 764 và 765 bằng cách sử dụng phương pháp như được mô tả theo Ví dụ 338.

Ví dụ 766(1): metyl [4-(4-clo-2-{(6S)-2-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-yl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat

LC/ MS t_R 4,22 phút; MS (ES^+) M/z 597 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,91 (s, 1 H), 9,81 (s, 1 H), 8,77 (s, 1 H), 7,96 (d, 1 H), 7,85 - 7,80 (M, 1 H), 7,77 - 7,74 (M, 1 H), 7,62 - 7,58 (M, 2 H), 7,57 - 7,52 (M, 2 H), 6,15 (s, 1 H), 5,58 (dd, 1 H), 3,68 (s, 3 H), 3,24 - 3,15 (M, 1 H), 2,86 (ddd, 1 H), 2,66 - 2,57 (M, 1 H), 2,23 - 2,15 (M, 1 H).

Ví dụ 766(2): 2- metoxyetyl [4-(4-clo-2-{(6S)-2-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-yl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat

LC/ MS t_R 4,22 phút; MS (ES^+) M/z 641 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 8,39 (s, 1 H), 7,91 (d, 1 H), 7,75 (dd, 1 H), 7,69 - 7,63 (M, 3 H), 7,55 (d, 2 H), 6,20 (s, 1 H), 5,70 (dd, 1 H), 4,32 - 4,28 (M, 2 H), 3,69 - 3,66 (M, 2 H), 3,45 - 3,37 (M, 4 H), 3,03 (ddd, 1 H), 2,72 (qd, 1H), 2,39 (tdd, 1 H).

Ví dụ 766(3): (6S)-2-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-6-{4-clo-5-[6-(metylamino)-3-pyridinyl]-1H-imidazol-2-yl}-7,8-dihydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-4(6H)-on

LC/ MS t_R 3,05 phút; MS (ES^+) M/z 554 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 8,36 (s, 1 H), 8,26 (d, 1 H), 7,89 (d, 1 H), 7,77 - 7,69 (M, 2 H), 7,65 (d, 1 H), 6,59 (d, 1 H), 6,17 (s, 1 H), 5,66 (dd, 1 H), 3,37 (qd, 1 H), 3,00 (ddd, 1 H), 2,89 (s, 3 H), 2,69 (qd, 1 H), 2,37 (tdd, 1 H).

Ví dụ 766(4): axit formic - metyl [6-(4-clo-2-{(6S)-2-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-yl}-1H-imidazol-5-yl)-3-pyridinyl]carbamat ở tỷ lệ (1:1)

Tinh chế sắc ký lỏng hiệu năng cao (5 đến 100% pha động B (axit formic 0,1% trong axetonitril) trong pha động A (axit formic 0,1% trong nước)) tạo ra sản phẩm theo sáng chế ở dạng muối axit formic.

LC/ MS t_R 4,19 phút; MS (ES^+) M/z 598 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 8,69 (s, 1 H), 8,39 (s, 1 H), 8,37 (s, 1 H), 8,02 - 7,94 (M, 2 H), 7,90 (d, 1 H), 7,77 - 7,71 (M, 1 H), 7,66 (d, 1 H), 6,19 (s, 1 H), 5,75 (dd, 1 H), 3,78 (s, 3 H), 3,41 - 3,34 (M, 1 H), 3,01 (ddd, 1 H), 2,75 - 2,65 (M, 1 H), 2,44 - 2,34 (M, 1 H).

Ví dụ 766(5): 2- metoxyetyl [6-(4-clo-2-{(6S)-2-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-yl}-1H-imidazol-5-yl)-3-pyridinyl]carbamat

LC/ MS t_R 4,17 phút; MS (ES^+) M/z 642 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 13,11 (br. s, 1 H), 10,12 (br. s, 1 H), 8,77 (s, 1 H), 8,76 (d, 1 H), 7,99 - 7,96 (M, 2 H), 7,93 - 7,90 (M, 1 H), 7,85 - 7,81 (M, 1 H), 7,78 - 7,74 (M, 1 H), 6,13 (s, 1 H), 5,67 (dd, 1 H), 4,26 - 4,23 (M, 2 H), 3,60 - 3,58 (M, 2 H), 3,30 (s, 3 H), 3,21 - 3,13 (M, 1 H), 2,90 - 2,82 (M, 1 H), 2,61 - 2,55 (M, 1 H), 2,19 - 2,12 (M, 1 H).

Ví dụ 766(6): metyl [5-(4-clo-2-{(6S)-2-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-yl}-1H-imidazol-5-yl)-2-pyridinyl]carbamat

LC/ MS t_R 4,05 phút; MS (ES^+) M/z 598 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 13,11 (br. s, 1 H), 10,38 (s, 1 H), 8,77 (s, 1 H), 8,57 (s, 1 H), 8,08 - 8,01 (M, 1 H), 7,98 - 7,89 (M, 2 H), 7,86 - 7,79 (M, 1 H), 7,78 - 7,71 (M, 1 H), 6,15 (s, 1 H), 5,59 (dd, 1 H), 3,69 (s, 3 H), 3,21 (td, 1 H), 2,87 (ddd, 1 H), 2,68 - 2,58 (M, 1 H), 2,30 - 2,12 (M, 1 H).

Ví dụ 766(7): 2- metoxyetyl [5-(4-clo-2-{(6S)-2-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-yl}-1H-imidazol-5-yl)-2-pyridinyl]carbamat

LC/ MS t_R 4,07 phút; MS (ES^+) M/z 642 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 13,12 (br. s, 1 H), 10,39 (s, 1 H), 8,80 - 8,76 (s, 1 H), 8,60 - 8,54 (M, 1 H), 8,07 - 8,01 (M, 1 H), 7,98 - 7,89 (M, 2 H), 7,86 - 7,80 (M, 1 H), 7,78 - 7,72 (M, 1 H), 6,18 - 6,12 (s, 1 H), 5,59 (dd, 1 H), 4,30 - 4,17 (M, 2 H), 3,62 - 3,53 (M, 2 H), 3,30 - 3,27 (s, 3 H), 3,25 - 3,14 (M, 1 H), 2,87 (ddd, 1 H), 2,61 (qd, 1 H), 2,27 - 2,13 (M, 1 H).

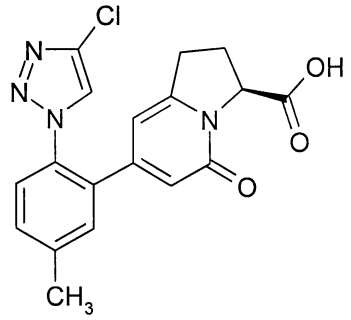
Ví dụ 767: (6S)-6-[5-(6-amino-3-pyridinyl)-4-clo-1H-imidazol-2-yl]-2-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-7,8-dihydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-4(6H)-on

Xử lý hợp chất được điều chế theo Ví dụ 763(5) (160 mg) như được mô tả theo Ví dụ 44 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý (60 mg) sau.

LC/ MS t_R 3,11 phút; MS (ES^+) M/z 541 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 8,39 (s, 1 H), 8,23 (d, 1 H), 7,91 (d, 1 H), 7,82 - 7,73 (M, 2 H), 7,67 (d, 1 H), 6,67 (dd, 1 H), 6,20 (s, 1 H), 5,69 (dd, 1 H), 3,45 - 3,36 (M, 1 H), 3,03 (ddd, 1 H), 2,75 - 2,67 (M, 1 H), 2,44 - 2,35 (M, 1 H).

Ví dụ 768: axit (3S)-7-[2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-5- metylphenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydroindolizin-3-carboxylic



Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 7 → Ví dụ 753 → Ví dụ 754 → Ví dụ 755 → Ví dụ 8 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 6 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau. (Lưu ý: theo bước tương ứng với Ví dụ 7 theo quy trình, 2-amino-5- metylphenylboronic axit pinacol este và sử dụng phức 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen paladi (II) dicloru diclometan).
LC/ MS t_R 1,63 phút; MS (ES^+) M/z 371 và 373 (M+H) [a].

Từ Ví dụ 769(1) đến Ví dụ 769(5)

Điều chế hợp chất nêu ở tiêu đề này có dữ liệu vật lý dưới đây bằng cách sử dụng alpha-bromoketon tương ứng chuyển hóa từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 768 theo quy trình của Ví dụ 51 → Ví dụ 52,

Ví dụ 769(1): metyl [4-(2-{(3S)-7-[2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-5-metylphenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat

Theo bước tương ứng với Ví dụ 51 theo quy trình, sử dụng metyl [4-(bromoaxetyl)-phenyl]carbamat (J. A M. Chem. Soc. 119(10), 2453 (1997)).
LC/ MS *t*R 3,19 phút; MS (ES+) M/z 542 (M+H) [b]
^{1}H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 8,23 (s, 1 H), 7,57 (d, 2 H), 7,49 - 7,47 (M, 2 H), 7,47 - 7,42 (M, 3 H), 7,23 (s, 1 H), 6,13 - 6,10 (M, 2 H), 5,79 (dd, 1 H), 3,74 (s, 3 H), 3,51 - 3,42 (M, 1 H), 3,11 (ddd, 1 H), 2,69 - 2,59 (M, 1 H), 2,52 - 2,47 (M, 4 H).

Ví dụ 769(2): 2- metoxyetyl [4-(2-{(3S)-7-[2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-5-metylphenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat

Theo bước tương ứng với Ví dụ 51 theo quy trình, sử dụng hợp chất được điều chế theo Ví dụ 324.

LC/ MS *t*R 3,24 phút; MS (ES+) M/*z* 586 (M+H) [b]

^{1}H NMR (500 MHz, metanol-d$_4$) δ 8,23 (s, 1 H), 7,57 (br. s, 2 H), 7,49 - 7,38 (M, 5 H), 7,33 - 7,13 (M, 1 H), 6,11 (s, 2 H), 5,79 (dd, 1 H), 4,29 - 4,24 (M, 2 H), 3,67 - 3,62 (M, 2 H), 3,51 - 3,41 (M, 1 H), 3,39 (s, 3 H), 3,11 (ddd, 1 H), 2,68 - 2,58 (M, 1 H), 2,55 - 2,42 (M, 4 H).

Ví dụ 769(3): metyl [4-(2-{(3S)-7-[2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-5-metylphenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-4- metyl-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat

Theo bước tương ứng với Ví dụ 51 theo quy trình, sử dụng hợp chất được điều chế theo Ví dụ 78.

LC/ MS *t*R 3,18 phút; MS (ES+) M/*z* 556 (M+H) [b]

^{1}H NMR (500 MHz, metanol-d$_4$) δ 8,24 (s, 1 H), 7,51 - 7,44 (M, 5 H), 7,44 - 7,40 (M, 2 H), 6,12 (s, 1 H), 6,11 (s, 1 H), 5,74 (dd, 1 H), 3,74 (s, 3 H), 3,51 - 3,42 (M, 1 H), 3,10 (ddd, 1 H), 2,67 - 2,58 (M, 1 H), 2,50 (s, 3 H), 2,49 - 2,42 (M, 1 H), 2,31 (s, 3 H).

Ví dụ 769(4): 2- metoxyetyl [4-(2-{(3S)-7-[2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-5-metylphenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-4- metyl-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat

Theo bước tương ứng với Ví dụ 51 theo quy trình, sử dụng hợp chất được điều chế theo Ví dụ 481.

LC/ MS *t*R 3,19 phút; MS (ES+) M/*z* 600 (M+H) [b]

^{1}H NMR (500 MHz, metanol-d$_4$) δ 8,23 (s, 1 H), 7,52 - 7,38 (M, 7 H), 6,14 - 6,08 (M, 2 H), 5,77 - 5,71 (M, 1 H), 4,29 - 4,25 (M, 2 H), 3,67 - 3,62 (M, 2 H), 3,52 -

3,42 (M, 1 H), 3,39 (s, 3 H), 3,10 (ddd, 1 H), 2,65 - 2,57 (M, 1 H), 2,50 (s, 3 H), 2,49 - 2,41 (M, 1 H), 2,31 (br. s, 3 H).

Ví dụ 769(5): (3S)-3-[5-(6-amino-3-pyridinyl)-1H-imidazol-2-yl]-7-[2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-5- metylphenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon

Theo bước tương ứng với Ví dụ 51 theo quy trình, sử dụng hợp chất được điều chế theo Ví dụ 193.

LC/ MS *t*R 2,87 phút; MS (ES+) M/*z* 485 (M+H) [b]

^{1}H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 8,23 (s, 1 H), 8,21 (br. s, 1 H), 7,75 (d, 1 H), 7,50 - 7,48 (M, 2 H), 7,46 (s, 1 H), 7,20 (br. s, 1 H), 6,61 (d, 1 H), 6,12 (s, 1 H), 6,11 (s, 1 H), 5,78 (dd, 1 H), 3,52 - 3,41 (M, 1 H), 3,18 - 3,08 (M, 1 H), 2,69 - 2,59 (M, 1 H), 2,50 (s, 3 H), 2,55 - 2,45 (M, 1 H).

Ví dụ 770: metyl [5-(2-{(3S)-7-[2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-5- metylphenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-pyridinyl]carbamat

Xử lý hợp chất được điều chế theo Ví dụ 769(5) (140 mg) với metyl clorofomat theo phương pháp của Ví dụ 128 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (84 mg).

LC/ MS *t*R 3,32 phút; MS (ES+) M/*z* 543 (M+H), 272 (M/2+H) [b]

^{1}H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 8,55 (br. s, 1 H), 8,22 (s, 1 H), 8,01 (d, 1 H), 7,87 (d, 1 H), 7,46 - 7,49 (M, 2 H), 7,45 (br. s, 1 H), 7,39 (br. s, 1 H), 6,11 (s, 2 H), 5,79 (dd, 1 H), 3,77 (s, 3 H), 3,41 - 3,53 (M, 1 H), 3,12 (ddd, 1 H), 2,64 (qd, 1 H), 2,46 - 2,55 (M, 4 H).

Ví dụ 771: 2- metoxyetyl [5-(2-{(3S)-7-[2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-5-metylphenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-pyridinyl]carbamat

Xử lý hợp chất được điều chế theo Ví dụ 769(5) (140 mg) với 2-metoxyetyl clorofomat theo phương pháp của Ví dụ 128 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (98 mg).

LC/ MS *t*R 3,32 phút; MS (ES+) M/*z* 587 (M+H), 294 (M/2+H) [b]

^{1}H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 8,57 (br. s, 1 H), 8,24 (s, 1 H), 8,03 (br. s, 1 H), 7,88 (d, 1 H), 7,51 - 7,48 (M, 2 H), 7,46 (s, 1 H), 7,42 (br. s, 1 H), 6,15 - 6,10 (M, 2 H), 5,80 (dd, 1 H), 4,34 - 4,29 (M, 2 H), 3,69 - 3,65 (M, 2 H), 3,53 - 3,44 (M, 1 H), 3,40 (s, 3 H), 3,13 (ddd, 1 H), 2,70 - 2,60 (M, 1 H), 2,51 (s, 3 H), 2,57 - 2,47 (M, 1 H).

Từ Ví dụ 772(1) đến Ví dụ 772(2)

Tổng hợp hợp chất nêu ở tiêu đề này có dữ liệu vật lý dưới đây từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 769(1) và 769(2) bằng cách sử dụng phương pháp như được mô tả theo Ví dụ 338.

Ví dụ 772(1): metyl [4-(4-clo-2-{(3S)-7-[2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-5-metylphenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat

LC/ MS *t*R 4,29 phút; MS (ES+) M/*z* 576 (M+H) [b]

^{1}H NMR (500 MHz , DMSO-d_6) δ 12,85 (br. s, 1 H), 9,80 (s, 1 H), 8,68 (s, 1 H), 7,63 - 7,59 (M, 2 H), 7,57 - 7,52 (M, 3 H), 7,52 - 7,46 (M, 2 H), 5,98 (s, 1 H), 5,86 (s, 1 H), 5,57 (dd, 1 H), 3,68 (s, 3 H), 3,31 - 3,25 (M, 1 H), 3,04 – 2,96 (M, 1 H), 2,57 - 2,53 (M, 1 H), 2,45 (s, 3 H), 2,23 - 2,16 (M, 1 H).

Ví dụ 772(2): 2- metoxyetyl [4-(4-clo-2-{(3S)-7-[2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-5-metylphenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat

LC/ MS *t*R 4,31 phút; MS (ES+) M/*z* 620 (M+H) [b]

^{1}H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 8,23 (s, 1 H), 7,63 (d, 2 H), 7,53 (d, 2 H), 7,50 - 7,48 (M, 2 H), 7,47 (s, 1 H), 6,13 (s, 1 H), 6,11 (s, 1 H), 5,73 (dd, 1 H), 4,30 - 4,27 (M, 2 H), 3,67 - 3,64 (M, 2 H), 3,51 - 3,42 (M, 1 H), 3,40 (s, 3 H), 3,12 (ddd, 1 H), 2,69 - 2,60 (M, 1 H), 2,51 (s, 3 H), 2,44 - 2,37 (M, 1 H).

Từ Ví dụ 773(1) đến Ví dụ 773(3)

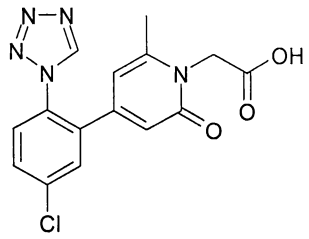
Tổng hợp hợp chất nêu ở tiêu đề này có dữ liệu vật lý dưới đây từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 769(5), 770 và 771 bằng cách sử dụng phương pháp như được mô tả theo Ví dụ 44

Ví dụ 773(1): (3S)-3-[5-(6-amino-3-pyridinyl)-4-clo-1H-imidazol-2-yl]-7-[2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-5- metylphenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon
LC/ MS *t*R 3,05 phút; MS (ES+) M/*z* 519 (M+H) [b]
^{1}H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 8,23 (s, 1 H), 8,22 (d, 1 H), 7,77 (dd, 1 H), 7,50 - 7,48 (M, 2 H), 7,47 (s, 1 H), 6,65 (d, 1 H), 6,13 (s, 1 H), 6,10 (s, 1 H), 5,70 (dd, 1 H), 3,51 - 3,42 (M, 1 H), 3,11 (ddd, 1 H), 2,69 - 2,59 (M, 1 H), 2,51 (s, 3 H), 2,43 - 2,36 (M, 1 H).

Ví dụ 773(2): metyl [5-(4-clo-2-{(3S)-7-[2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-5-metylphenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-pyridinyl]carbamat
LC/ MS *t*R 4,14 phút; MS (ES+) M/*z* 577 (M+H) [b]
^{1}H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 8,58 (d, 1 H), 8,23 (s, 1 H), 8,05 - 8,02 (M, 1 H), 8,00 – 7,96 (M, 1 H), 7,49 - 7,47 (M, 2 H), 7,46 (s, 1 H), 6,13 (s, 1 H), 6,11 (s, 1 H), 5,73 (dd, 1 H), 3,78 (s, 3 H), 3,52 - 3,43 (M, 1 H), 3,12 (ddd, 1 H), 2,70 - 2,61 (M, 1 H), 2,50 (s, 3 H), 2,44 - 2,37 (M, 1 H).

Ví dụ 773(3): 2- metoxyetyl [5-(4-clo-2-{(3S)-7-[2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-5- metylphenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-pyridinyl]carbamat
LC/ MS *t*R 4,15 phút; MS (ES+) M/*z* 621 (M+H), 311 (M/2+H) [b]
^{1}H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 8,58 (d, 1 H), 8,23 (s, 1 H), 8,07 - 8,03 (M, 1 H), 8,00 – 7,97 (M, 1 H), 7,50 - 7,48 (M, 2 H), 7,47 (s, 1 H), 6,14 (s, 1 H), 6,11 (s, 1 H), 5,72 (dd, 1 H), 4,34 - 4,30 (M, 2 H), 3,69 - 3,65 (M, 2 H), 3,52 - 3,43 (M, 1 H), 3,40 (s, 3 H), 3,12 (ddd, 1 H), 2,70 - 2,61 (M, 1 H), 2,51 (s, 3 H), 2,45 - 2,37 (M, 1 H).

Ví dụ 774: axit axetic 2-{4-[5-clo-2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-yl)phenyl]-6- metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-1-yl}



Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 6 → Ví dụ 7 → Ví dụ 8 → Ví dụ 9 được tiến hành từ metyl 2-(4-hydroxy-6- metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-1-yl)axetat (J. Het. Chem., 27(5), 1401 (1990)) tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau.

LC/ MS t_R 1,53 phút; MS (ES^+) M/z 713 (2 M+Na), 691 (2 M+H), 368 (M+Na), 346 (M+H), 318 ($M-N_2+H$) [a].

Ví dụ 775: 1-{[5-(4-aminophenyl)-1H-imidazol-2-yl]metyl}-4-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-6- metyl-2(1H)-pyridinon

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 51 → Ví dụ 52 → Ví dụ 74 được tiến hành hợp chất được điều chế theo Ví dụ 774 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau. (Lưu ý: theo bước tương ứng với Ví dụ 51 theo quy trình, sử dụng 2-bromo-1-(4-nitrophenyl)etan-1-on).

LC/ MS t_R 2,87 phút; MS (ES^+) M/z 459 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,35 (s, 1 H), 7,75 (M, 2 H), 7,70 (d, 1 H), 7,45 – 7,35 (br. s, 2 H), 7,20 – 7,00 (br. s, 1 H), 6,72 (d, 2 H), 6,25 (s, 1 H), 5,95 (s, 1 H), 5,32 (s, 2 H), 2,67 (s, 2 H), 2,47 (s, 3 H).

Ví dụ 776: 2- metoxyetyl {4-[2-({4-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-6- metyl-2-oxo-1(2H)-pyridinyl} metyl)-1H-imidazol-5-yl]phenyl}carbamat

Xử lý hợp chất được điều chế theo Ví dụ 775 (232 mg) với 2- metoxyetyl clorofomat theo phương pháp của Ví dụ 128 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (70 mg).

LC/ MS t_R 3,22 phút; MS (ES^+) M/z 561 (M+H) [b]

^{1}H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,35 (s, 1 H), 7,75 – 7,65 (M, 3 H), 7,50 – 7,40 (br. d, 2 H), 7,30 – 7,20 (br. d, 2 H), 7,17 – 7,05 (br. s, 1 H), 6,27 (s, 1 H), 5,95 (s, 1 H), 5,35 (s, 2 H), 4,25 (M, 2 H), 3,65 (M, 2 H), 3,4 (s, 3 H), 2,45 (s, 3 H).

Từ Ví dụ 777(1) đến Ví dụ 777(8)

Điều chế hợp chất nêu ở tiêu đề này có dữ liệu vật lý dưới đây bằng cách sử dụng alpha-bromoketon tương ứng chuyển hóa từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 774 theo quy trình của Ví dụ 51 → Ví dụ 52

Ví dụ 777(1): metyl {4-[2-({4-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-6- metyl-2-oxo-1(2H)-pyridinyl} metyl)-4- metyl-1H-imidazol-5-yl]phenyl}carbamat

Theo bước tương ứng với Ví dụ 51 theo quy trình, sử dụng hợp chất được điều chế theo Ví dụ 78.

LC/ MS t_R 3,06 phút; MS (ES^+) M/z 531 (M+H)[b]

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,80 (s, 1 H), 9,70 (M, 1 H), 9,60 (br. s, 1 H), 7,82 (M, 3 H), 7,50 – 7,35 (M, 4 H), 6,05 (s, 1 H), 5,95 (s, 1 H), 5,10 (s, 2 H), 3,15 (s, 3 H), 2,55 (s, 3 H), 2,30 (s, 3 H).

Ví dụ 777(2): 2-metoxyetyl {4-[2-({4-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-6-metyl-2-oxo-1(2H)-pyridinyl}metyl)-4-metyl-1H-imidazol-5-yl]phenyl}carbamat

Theo bước tương ứng với Ví dụ 51 theo quy trình, sử dụng hợp chất được điều chế theo Ví dụ 481.

LC/ MS t_R 3,09 phút; MS (ES^+) M/z 575 (M+H)[b]

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,76 (s, 1 H), 9,72 (M, 2 H), 7,80 (M, 3 H), 7,60 – 7,40 (M, 4 H), 6,27 (s, 1 H), 5,95 (s, 1 H), 5,10 (s, 2 H), 4,24 (M, 2 H), 3,60 (M, 2 H), 3,30 (s, 3 H), 2,5 (s, 3 H), 2,30 (s, 3 H).

Ví dụ 777(3): 1-{[5-(6-amino-3-pyridinyl)-1H-imidazol-2-yl]metyl}-4-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-6- metyl-2(1H)-pyridinon

Theo bước tương ứng với Ví dụ 51 theo quy trình, sử dụng hợp chất được điều chế theo Ví dụ 193.

LC/ MS t_R 2,68 phút; MS (ES^+) M/z 460 (M+H) [b]

^1H NMR (250 MHz, DMSO-d_6) δ 11,89 (s, 1 H), 9,68 (s, 1 H), 8,24 (s, 1 H), 8,07 – 7,72 (M, 3 H), 7,65 (d, 1 H), 7,26 (s, 1 H), 6,41 (d, 1 H), 6,02 (s, 2 H), 5,96 – 5,70 (M, 2 H), 5,13 (s, 2 H), 3,32 (d, 3 H).

Ví dụ 777(4): 4-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-6-metyl-1-({5-[6-(metylamino)-3-pyridinyl]-1H-imidazol-2-yl} metyl)-2(1H)-pyridinon

Theo bước tương ứng với Ví dụ 51 theo quy trình, sử dụng hợp chất được điều chế theo Ví dụ 551.

LC/ MS t_R 2,73 phút; MS (ES^+) M/z 474 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,36 (s, 1 H), 8,32 – 8,22 (br. s., 1 H), 7,80 – 7,73 (M, 3 H), 7,70 (d, 1 H), 7,3 – 7,2 (br. s, 1 H), 6,55 (d, 1 H), 6,29 (s, 1 H), 6,00 (s, 1 H), 5,34 (s, 2 H), 2,89 (s, 3 H), 2,50 (s, 3 H).

Ví dụ 777(5): 1-{[5-(6-amino-2-flo-3-pyridinyl)-1H-imidazol-2-yl] metyl}-4-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-6- metyl-2(1H)-pyridinon

Theo bước tương ứng với Ví dụ 51 theo quy trình, sử dụng hợp chất được điều chế theo Ví dụ 215.

LC/ MS t_R 3,04 phút; MS (ES^+) M/z 478 (M+H), 500 (M+Na) [b]

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,95 (s, 1 H), 9,70 (s, 1 H), 7,95 (dd, 1 H), 7,80 (M, 3 H), 7,05 (s, 1 H), 6,35 (d, 1 H), 6,27 (s, 2 H), 6,05 (s, 1 H), 5,70 (s, 1 H), 5,16 (s, 2 H), 3,30 (s, 3 H).

Ví dụ 777(6): 1-{[5-(6-amino-2-clo-3-pyridinyl)-1H-imidazol-2-yl] metyl}-4-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-6- metyl-2(1H)-pyridinon

Theo bước tương ứng với Ví dụ 51 theo quy trình, sử dụng hợp chất được điều chế theo Ví dụ 209.

LC/ MS t_R 3,04 phút; MS (ES^+) M/z 494 (M+H), 516 (M+Na) [b]

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,05 (s, 1 H), 9,70 (s, 1 H), 7,95 (d, 1 H), 7,80 (M, 3 H), 7,40 (s, 1 H), 6,50 (d, 1 H), 6,33 (s, 2 H), 6,08 (s, 1 H), 5,90 (s, 1 H), 5,17 (s, 2 H), 3,30 (s, 3 H).

Ví dụ 777(7): metyl {6-[2-({4-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-6-metyl-2-oxo-1(2H)-pyridinyl}metyl)-1H-imidazol-5-yl]-3-pyridinyl}carbamat

Theo bước tương ứng với Ví dụ 51 theo quy trình, sử dụng hợp chất được điều chế theo Ví dụ 712,

LC/ MS t_R 1,52 phút; MS (ES^+) M/z 518 (M+H) [a]

^{1}H NMR (250 MHz, metanol-d_4) δ 9,36 (s, 1 H), 8,56 (s, 1 H), 7,95 (d, 1 H), 7,73 (M, 4 H), 7,50 (s, 1 H), 6,26 (s, 1 H), 5,97 (s, 1 H), 5,49 (s, 1 H), 5,34 (s, 2 H), 3,76 (s, 3 H), 2,49 (s, 3 H).

Ví dụ 777(8): 2-metoxyetyl {6-[2-({4-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-6-metyl-2-oxo-1(2H)-pyridinyl} metyl)-1H-imidazol-5-yl]-3-pyridinyl}carbamat

Theo bước tương ứng với Ví dụ 51 theo quy trình, sử dụng hợp chất được điều chế theo Ví dụ 713.

LC/ MS t_R 3,04 phút; MS (ES^+) M/z 562 (M+H) [b]

^{1}H NMR (250 MHz, metanol-d_4) δ 9,36 (s, 1 H), 8,56 (s, 1 H), 8,03 – 7,86 (M, 1 H), 7,87 – 7,60 (M, 4 H), 7,51 (s, 1 H), 6,27 (s, 1 H), 5,98 (s, 1 H), 5,35 (s, 2 H), 4,37 – 4,16 (M, 2 H), 3,82 – 3,62 (M, 2 H), 3,39 (s, 3 H), 2,49 (s, 3 H).

Ví dụ 778: metyl {5-[2-({4-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-6-metyl-2-oxo-1(2H)-pyridinyl} metyl)-1H-imidazol-5-yl]-2-pyridinyl}carbamat

Xử lý hợp chất được điều chế theo Ví dụ 777(3) (30 mg) với metyl clorofomat theo phương pháp của Ví dụ 128 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (7 mg).

LC/ MS t_R 3,22 phút; MS (ES^+) M/z 518 (M+H) [b]

^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d_6) δ 12,10 (s, 1 H), 10,13 (s, 1 H), 9,68 (s, 1 H), 8,58 (s, 1 H), 8,01 (d, 1 H), 7,78 (d, 4 H), 7,52 (s, 1 H), 6,04 (s, 1 H), 5,91 (s, 1 H), 5,16 (s, 2 H), 3,65 (s, 3 H), 2,50 (obs. s, 3 H).

Ví dụ 779: 2-metoxyetyl {5-[2-({4-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-6-metyl-2-oxo-1(2H)-pyridinyl} metyl)-1H-imidazol-5-yl]-2-pyridinyl}carbamat

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 51 → Ví dụ 128 → Ví dụ 52 được tiến hành hợp chất được điều chế theo Ví dụ 774 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau. (Lưu ý: theo bước tương ứng với Ví dụ 51 theo quy trình, sử dụng hợp chất được điều chế theo Ví dụ 193. Theo bước tương ứng với Ví dụ 128 theo quy trình, sử dụng 2- metoxyetyl clorofomat).

LC/ MS t_R 3,19 phút; MS (ES^+) M/z 562 (M+H) [b]

^1H NMR (250 MHz, DMSO-d_6) δ 10,15 (br. s., 2 H), 9,70 (s, 1 H), 8,60 (s, 1 H), 8,02 (d, 1 H), 7,79 (M, 4 H), 7,52 (br. s, 1 H), 6,08 (s, 1 H), 5,92 (s, 1 H), 5,20 (s, 2 H), 4,22 (M, 2 H), 3,58 (M, 2 H), 3,30 (s, 3 H), 2,50 (obs. s, 3 H).

Từ Ví dụ 780(1) đến Ví dụ 780(5)

Tổng hợp hợp chất nêu ở tiêu đề này có dữ liệu vật lý dưới đây từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 776, 777(4), 777(7), 777(8) và 779 bằng cách sử dụng phương pháp như được mô tả theo Ví dụ 338.

Ví dụ 780(1): 2-metoxyetyl {4-[4-clo-2-({4-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-6-metyl-2-oxo-1(2H)-pyridinyl} metyl)-1H-imidazol-5-yl]phenyl}carbamat

LC/ MS t_R 4,08 phút; MS (ES^+) M/z 595 (M+H) [b]

^1H NMR (250 MHz, DMSO-d_6) δ 12,80 (br. s, 1 H), 9,86 (s, 1 H), 9,70 (s, 1 H), 7,80 (M, 3 H), 7,55 (dd, 4 H), 6,00 (s, 1 H), 5,90 (s, 1 H), 5,12 (s, 2 H), 4,20 (M, 2 H), 3,55 (M, 2 H), 3,30 (s, 3 H), 2,40 (s, 3 H).

Ví dụ 780(2): 1-({4-clo-5-[6-(metylamino)-3-pyridinyl]-1H-imidazol-2-yl} metyl)-4-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-6- metyl-2(1H)-pyridinon

LC/ MS t_R 3,00 phút; MS (ES^+) M/z 508 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,71 (s, 1 H), 8,29 (s, 1 H), 7,80 (M, 3 H), 7,63 (M, 1 H), 6,71 (M, 1 H), 6,52 (d, 1 H), 6,03 (s, 1 H), 5,94 (s, 1 H), 5,15 (s, 2 H), 2,80 (s, 3 H), 2,45 (s, 3 H).

Ví dụ 780(3): metyl {6-[4-clo-2-({4-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-6- metyl-2-oxo-1(2H)-pyridinyl} metyl)-1H-imidazol-5-yl]-3-pyridinyl}carbamat
LC/ MS t_R 4,01 phút; MS (ES^+) M/z 552 (M+H) [b]
^1H NMR (250 MHz, DMSO-d_6) δ 12,92 (s, 1 H), 9,98 (s, 1 H), 9,70 (s, 1 H), 8,71 (s, 1 H), 7,98 – 7,91 (M, 1 H), 7,87 (d, 1 H), 7,81 (M, 3 H), 6,00 (s, 1 H), 5,93 (s, 1 H), 5,17 (s, 2 H), 3,69 (s, 3 H), 2,38 (s, 3 H).

Ví dụ 780(4): 2-metoxyetyl {6-[4-clo-2-({4-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-6-metyl-2-oxo-1(2H)-pyridinyl}metyl)-1H-imidazol-5-yl]-3-pyridinyl}carbamat
LC/ MS t_R 4,03 phút; MS (ES^+) M/z 596 (M+H) [b]
^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,92 (s, 1 H), 10,09 (s, 1 H), 9,70 (s, 1 H), 8,73 (d, 1 H), 7,99 – 7,91 (M, 1 H), 7,87 (d, 1 H), 7,81 (M, 3 H), 6,00 (s, 1 H), 5,93 (s, 1 H), 5,17 (s, 2 H), 4,30 – 4,16 (M, 2 H), 3,65 – 3,52 (M, 2 H), 3,28 (s, 3 H), 2,38 (s, 3 H).

Ví dụ 780(5): 2-metoxyetyl {5-[4-clo-2-({4-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-6-metyl-2-oxo-1(2H)-pyridinyl}metyl)-1H-imidazol-5-yl]-2-pyridinyl}carbamat
LC/ MS t_R 3,94 phút; MS (ES^+) M/z 596 (M+H) [b]
^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,72 (s, 1 H), 8,58 (s, 1 H), 8,03 (M, 1 H), 7,90 (M, 1 H), 7,82 (M, 4 H), 6,04 (s, 1 H), 5,95 (s, 1 H), 5,18 (s, 2 H), 4,25 (M, 2 H), 3,59 (M, 2 H), 3,30 (s, 3 H), 2,48 (s, 3 H).

Từ Ví dụ 781(1) đến Ví dụ 781(2)

Tổng hợp hợp chất nêu ở tiêu đề này có dữ liệu vật lý dưới đây từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 777(3) và 777(5) bằng cách sử dụng phương pháp như được mô tả theo Ví dụ 44.

Ví dụ 781(1): 1-{[5-(6-amino-3-pyridinyl)-4-clo-1H-imidazol-2-yl]metyl}-4-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-6- metyl-2(1H)-pyridinon
LC/ MS t_R 3,05 phút; MS (ES^+) M/z 494 (M+H) [b]

^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d_6) δ 12,71 (s, 1 H), 9,70 (s, 1 H), 8,19 (d, 1 H), 7,97 – 7,70 (M, 3 H), 7,62 (d, 1 H), 6,49 (d, 1 H), 6,17 (s, 2 H), 6,01 (d, 1 H), 5,93 (s, 1 H), 5,11 (s, 2 H), 2,45 (M, 3 H).

Ví dụ 781(2): 1-{[5-(6-amino-2-flo-3-pyridinyl)-4-clo-1H-imidazol-2-yl] metyl}-4-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-6- metyl-2(1H)-pyridinon

LC/ MS t_R 3,84 phút; MS (ES$^+$) M/z 512 (M+H) [b]

^{1}H NMR (250 MHz, metanol-d_4) δ 9,37 (s, 1 H), 7,79 – 7,64 (M, 4 H), 6,45 (M, 1 H), 6,23 (s, 1 H), 5,97 (s, 1 H), 5,28 (s, 2 H), 2,69 (s, 2 H), 2,45 (s, 3 H).

Ví dụ 782: N-carba Moyl-5-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-thiophencarboxamit

Bổ sung (benzotriazol-1-yloxy)tris(dimetylamino)phosphoni hexaflophosphat (26,2 mg), xyanamit (3,1 mg) và diisopropyletylamin (24,5 μL) vào dung dịch N,N-dimetylformamit (1 mL) chứa hợp chất được điều chế theo Ví dụ 347 (25 mg) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng khoảng 16 giờ. Bổ sung axit clohydric đậm đặc (1 mL) vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng khoảng 24 giờ, sau đó được làm ấm đến 50 °C và được khuấy hơn 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, được pha loãng bằng nước (6 mL) và natri hydro cacbonat rắn được bổ sung với lượng đủ để bazơ hóa dịch nổi bề mặt để có pH bằng 9. Chiết huyền phù thu được vào trong hỗn hợp chứa etyl axetat và propan-2-ol ở tỷ lệ 1: 1, các lớp hữu cơ được kết hợp được rửa bằng nước muối bão hòa, làm khô và cô. Tán nhỏ cặn thu được, sau khi cô với diclometan, kết tủa thu được được phân lập bằng cách lọc để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (5,3 mg).

LC/ MS t_R 3,29 phút; MS (ES$^+$) M/z 548 (M+H) [b]

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,40 (br. s, 1 H), 10,50 (br. s, 1 H), 9,69 (s, 1 H), 8,09 (d, 1 H), 7,91 (br. s, 1 H), 7,84 - 7,75 (M, 3 H), 7,60 (s, 1 H), 7,33 (br. s, 1 H), 7,28 (d, 1 H), 5,99 (s, 1 H), 5,94 (s, 1 H), 5,60 (d, 1 H), 3,36 – 3,26 (obs. M, 1 H), 3,00 (dd, 1 H), 2,57 – 2,49 (obs. M, 1 H), 2,39 - 2,27 (M, 1 H).

Ví dụ 783: (3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-3-{5-[5-(metylsulfonyl)-2-thienyl]-1H-imidazol-2-yl}-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 234 → Ví dụ 51 → Ví dụ 52 được tiến hành từ axit 5- metansulfonylthiophen-2-carboxylic tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau.

LC/ MS t_R 3,61 phút; MS (ES^+) M/z 540 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 11,21 (br. s, 1 H), 8,62 (s, 1 H), 7,62 (dd, 1 H), 7,59 (d, 1 H), 7,55 (d, 1 H), 7,52 (d, 1 H), 7,27 (obs. s, 1 H), 7,20 (d, 1 H), 6,28 (s, 1 H), 5,83 (d, 1 H), 5,81 (br. s, 1 H), 3,51 - 3,40 (M, 1 H), 3,31 - 3,22 (M, 1 H), 3,18 (s, 3 H), 3,05 (dd, 1 H), 2,59 - 2,45 (M, 1 H).

Ví dụ 784: (3S)-3-{4-clo-5-[5-(metylsulfonyl)-2-thienyl]-1H-imidazol-2-yl}-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon

Xử lý hợp chất được điều chế theo Ví dụ 783 (100 mg) như được mô tả theo Ví dụ 338 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý (60 mg) sau.

LC/ MS t_R 3,91 phút; MS (ES^+) M/z 596 và 598 (M+Na), 574 và 576 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 12,35 (br. s, 1 H), 8,71 (s, 1 H), 7,68 - 7,60 (M, 2 H), 7,57 (d, 1 H), 7,56 - 7,52 (M, 1 H), 7,05 (app. br. s, 1 H), 6,32 (s, 1 H), 5,95 (s, 1 H), 5,84 (d, 1 H), 3,64 - 3,52 (M, 1 H), 3,22 (s, 3 H), 3,10 (dd, 1 H), 2,85 (app. br. s, 1 H), 2,65 - 2,52 (M, 1 H).

Ví dụ 785: 5-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-N-(metylsulfonyl)-2-thiophencarboxamit

Xử lý hợp chất được điều chế theo Ví dụ 347 (62 mg) như được mô tả theo Ví dụ 355 bằng cách sử dụng metansulfonamit thay thế N-(2-hydroxyetyl) morpholin tạo ra, dựa trên sự tinh chế sắc ký lỏng hiệu năng cao (5 đến 100% pha động B (axit formic 0,1% trong axetonitril) trong pha động A (axit formic 0,1% trong nước)), hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (11 mg).

LC/ MS t_R 3,47 phút; MS (ES^+) M/z 583 (M+H) [b]

^{1}H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,36 (s, 1 H), 7,78 - 7,72 (M, 3 H), 7,71 - 7,67 (M, 1 H), 7,45 (s, 1 H), 7,29 (d, 1 H), 6,13 (s, 1 H), 6,10 (s, 1 H), 5,76 (dd, 1 H), 3,50 - 3,40 (M, 1 H), 3,33 (s, 3 H), 3,12 (ddd, 1 H), 2,69 - 2,60 (M, 1 H), 2,53 - 2,45 (M, 1 H).

Ví dụ 786: 5-(4-clo-2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-N-(metylsulfonyl)-2-thiophencarboxamit

Xử lý hợp chất được điều chế theo Ví dụ 785 (26 mg) như được mô tả theo Ví dụ 338 tạo ra, dựa trên sự tinh chế sắc ký lỏng hiệu năng cao (5 đến 100% pha động B (axit formic 0,1% trong axetonitril) trong pha động A (axit formic 0,1% trong nước)), hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (4,5 mg).

LC/ MS t_R 3,91 phút; MS (ES^+) M/z 617 và 619 (M+H) [b]

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,37 (s, 1 H), 7,82 (d, 1 H), 7,78 - 7,72 (M, 2 H), 7,71 - 7,66 (M, 1 H), 7,40 (d, 1 H), 6,14 (s, 1 H), 6,10 (s, 1 H), 5,70 (dd, 1 H), 3,49 - 3,39 (M, 1 H), 3,33 (s, 3 H), 3,12 (ddd, 1 H), 2,71 - 2,61 (M, 1 H), 2,42 - 2,34 (M, 1 H).

Ví dụ 787: axit 5-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-furoic

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 51 → Ví dụ 52 → Ví dụ 8 → Ví dụ 55 → Ví dụ 24 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 662 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau. (Lưu ý: theo bước tương ứng với Ví dụ 51 theo quy trình, metyl 5-(2-bromoaxetyl)furan-2-carboxylat [sử dụng bằng sáng chế Mỹ số 2007/265265]).

LC/ MS t_R 3,20 phút; MS (ES^+) M/z 490 (M+H) [b]

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 13,02 (br. s, 1 H), 12,44 (br. s, 1 H), 9,69 (s, 1 H), 7,84 - 7,76 (M, 3 H), 7,50 (d, 1 H), 7,21 (d, 1 H), 6,63 (d, 1 H), 5,98 (s, 1 H), 5,94 (s, 1 H), 5,62 (dd, 1 H), 3,31 - 3,28 (M, 1 H), 3,00 (dd, 1 H), 2,56 - 2,52 (M, 1 H), 2,33 - 2,24 (M, 1 H).

Ví dụ 788: 5-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-furamit

Xử lý hợp chất được điều chế theo Ví dụ 787 (40 mg) như được mô tả theo Ví dụ 114 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (16 mg).

LC/ MS t_R 3,07 phút; MS (ES^+) M/z 489 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,37 (s, 1 H), 7,76 - 7,72 (M, 2 H), 7,71 - 7,66 (M, 1 H), 7,53 (br. s, 1 H), 7,16 (d, 1 H), 6,70 (d, 1 H), 6,14 (s, 1 H), 6,10 (s, 1 H), 5,78 (dd, 1 H), 3,48 - 3,39 (M, 1 H), 3,12 (ddd, 1 H), 2,66 (qd, 1 H), 2,51 - 2,40 (M, 1 H).

Ví dụ 789: 5-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-N- metyl-2-furamit

Xử lý hợp chất được điều chế theo Ví dụ 787 (40 mg) như được mô tả theo Ví dụ 114 bằng cách sử dụng metylamin hydroclorua thay thế amoni clorua tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (19 mg).

LC/ MS t_R 3,18 phút; MS (ES^+) M/z 502 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,38 (s, 1 H), 7,77 - 7,72 (M, 2 H), 7,71 - 7,67 (M, 1 H), 7,52 (br. s, 1 H), 7,10 (d, 1 H), 6,68 (d, 1 H), 6,14 (s, 1 H), 6,10 (s, 1 H), 5,78 (dd, 1 H), 3,48 - 3,39 (M, 1 H), 3,13 (ddd, 1 H), 2,92 (s, 3 H), 2,66 (qd, 1 H), 2,52 - 2,40 (M, 1 H).

Ví dụ 790: axit 5-(4-clo-2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-furoic

Xử lý hợp chất được điều chế theo Ví dụ 787 (50 mg) bằng cách sử dụng phương pháp như được mô tả theo Ví dụ 338 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (30 mg).

LC/ MS t_R 3,81 phút; MS (ES^+) M/z 524 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 13,53 (br. s, 1 H), 9,71 (s, 1 H), 7,82 (d, 1 H), 7,81 - 7,80 (M, 2 H), 7,25 (d, 1 H), 6,82 (d, 1 H), 5,98 (s, 1 H), 5,94 (s, 1 H), 5,60

(dd, 1 H), 3,27 - 3,23 (M, 1 H), 2,99 (ddd, 1 H), 2,56 - 2,52 (M, 1 H), 2,17 (dd, 1 H).

Ví dụ 791: 5-(4-clo-2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-furamit

Hợp chất được điều chế theo Ví dụ 790 (60 mg) được xử lý như được mô tả theo Ví dụ 114 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (9 mg).
LC/ MS t_R 3,64 phút; MS (ES^+) M/z 523 (M+H) [b]
^{1}H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,37 (s, 1 H), 7,76 - 7,72 (M, 2 H), 7,71 - 7,67 (M, 1 H), 7,23 (d, 1 H), 6,84 (d, 1 H), 6,14 (s, 1 H), 6,10 (s, 1 H), 5,72 (dd, 1 H), 3,45 (td, 1 H), 3,12 (ddd, 1 H), 2,70 - 2,61 (M, 1 H), 2,42 (tdd, 1 H).

Ví dụ 792: axit formic - 5-(4-clo-2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-N- metyl-2-furamit ở tỷ lệ (1:1)

Xử lý hợp chất được điều chế theo Ví dụ 790 (60 mg) bằng cách sử dụng phương pháp như được mô tả theo Ví dụ 114 bằng cách sử dụng metylamin hydroclorua thay thế amoni clorua, tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này sau đó tinh chế sắc ký lỏng hiệu năng cao (5 đến 100% pha động B (axit formic 0,1% trong axetonitril) trong pha động A (axit formic 0,1% trong nước)) ở dạng muối axit formic có tính chất vật lý sau (12mg).
LC/ MS t_R 3,76 phút; MS (ES^+) M/z 537 (M+H) [b]
^{1}H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,37 (s, 1 H), 8,13 (br. s, 1 H), 7,77 - 7,72 (M, 2 H), 7,72 - 7,66 (M, 1 H), 7,17 (d, 1 H), 6,83 (d, 1 H), 6,14 (s, 1 H), 6,11 (s, 1 H), 5,72 (dd, 1 H), 3,45 (td, 1 H), 3,20 - 3,07 (M, 1 H), 2,94 (s, 3 H), 2,73 - 2,59 (M, 1 H), 2,43 (tdd, 1 H).

Ví dụ 793: tert-butyl 4-{2-[(3S)-7-[5-clo-2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydroindolizin-3-yl]-1H-imidazol-5-yl}furan-2-carboxylat

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 139 → Ví dụ 361 → Ví dụ 51 → Ví dụ 52

được tiến hành từ tert-butyl 4-bromofuran-2-carboxylat [patent EP1489077, 2004] tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau.
LC/ MS t_R 1,81 phút; MS (ES^+) M/z 546 (M+H), 490 (M-$C(CH_3)_3$+H) [a].

Ví dụ 794: hydroclorua axit 4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-furoic

Xử lý hợp chất được điều chế theo Ví dụ 793 (100 mg) như được mô tả theo Ví dụ 363 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này ở dạng muối hydroclorua có tính chất vật lý sau (17,7 mg).

LC/ MS t_R 2,85 phút; MS (ES^+) M/z 490 (M+H) [b]
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 13,46 (br. s, 1 H), 9,71 (s, 1 H), 8,40 (br. s, 1 H), 7,89 (br. s, 1 H), 7,86 - 7,80 (M, 2 H), 7,72 (d, 1 H), 7,68 (s, 1 H), 6,05 (s, 1 H), 6,01 (s, 1 H), 5,77 (dd, 1 H), 3,34 - 3,28 (M, 1 H), 3,12 - 3,04 (M, 1 H), 2,72 - 2,62 (M, 1 H), 2,38 - 2,29 (M, 1 H).

Ví dụ 795: axit 4-(4-clo-2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-furoic - axit formic ở tỷ lệ (1:1)

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 338 → Ví dụ 363 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 793 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này sau đó tinh chế sắc ký lỏng hiệu năng cao (5 đến 100% pha động B (axit formic 0,1% trong axetonitril) trong pha động A (axit formic 0,1% trong nước)) ở dạng muối axit formic có tính chất vật lý sau.
LC/ MS t_R 3,70 phút; MS (ES^+) M/z 524 (M+H) [b]
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 13,09 (br. s, 1 H), 9,71 (s, 1 H), 8,19 (s, 1 H), 8,18 (s, 0,5 H), 7,83 - 7,77 (M, 3 H), 7,48 (s, 1 H), 5,98 (s, 1 H), 5,93 (s, 1 H), 5,54 (dd, 1 H), 3,34 – 3,23 (M, 1 H), 2,98 (dd, 1 H), 2,58 – 2,48 (M, 1 H), 2,23 - 2,14 (M, 1 H).

Ví dụ 796: 2- metyl-2-propanyl 5-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-3-furoat

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 378 → Ví dụ 139 → Ví dụ 361 → Ví dụ 51 → Ví dụ 52 được tiến hành từ axit 5-bromofuran-3-carboxylic tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau.

LC/ MS t_R 4,22 phút; MS (ES^+) M/z 546 (M+H), 490 (M-$C(CH_3)_3$+H), 462 (M-N_2-$C(CH_3)_3$+H) [b]

^{1}H NMR (250 MHz, metanol-d_4) δ 9,36 (s, 1 H), 7,98 (s, 1 H), 7,76 - 7,68 (M, 3 H), 7,30 (s, 1 H), 6,80 (s, 1 H), 6,12 (s, 1 H), 6,09 (s, 1 H), 5,76 (dd, 1 H), 3,51 - 3,38 (M, 1 H), 3,17 - 3,04 (M, 1 H), 2,70 - 2,57 (M, 1 H), 2,50 - 2,40 (M, 1 H), 1,55 (s, 9 H).

Ví dụ 797: axit 5-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-3-furoic - axit formic ở tỷ lệ (1:1)

Xử lý hợp chất được điều chế theo Ví dụ 796 (135 mg) như được mô tả theo Ví dụ 363 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này sau đó tinh chế sắc ký lỏng hiệu năng cao (5 đến 100% pha động B (axit formic 0,1% trong axetonitril) trong pha động A (axit formic 0,1% trong nước)) ở dạng muối axit formic có tính chất vật lý sau (62,6 mg).

LC/ MS t_R 3,22 phút; MS (ES^+) M/z 490 (M+H) [b]

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,32 (br. s, 1 H), 9,69 (s, 1 H), 8,18 (app. s, 2 H), 7,83 - 7,78 (M, 3 H), 7,36 (br. s, 1 H), 6,67 (br. s, 1 H), 5,98 (s, 1 H), 5,95 (s, 1 H), 5,61 (dd, 1 H), 3,39 - 3,30 (M, 1 H), 3,00 (dd, 1 H), 2,54 – 2,44 (obs. M, 1 H), 2,32 - 2,25 (M, 1 H).

Ví dụ 798: axit 2-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-1,3-oxazol-4-carboxylic

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 361 → Ví dụ 51 → Ví dụ 52 → Ví dụ 8

→ Ví dụ 55 → Ví dụ 24 được tiến hành từ etyl 2-axetyl-1,3-oxazol-4-carboxylat (Công bố đơn số WO2010/143116) tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này sau đó tinh chế sắc ký lỏng hiệu năng cao (5 đến 100% pha động B (axit formic 0,1% trong axetonitril) trong pha động A (axit formic 0,1% trong nước)) ở dạng muối axit formic có tính chất vật lý sau. (Lưu ý: theo bước tương ứng với Ví dụ 51 theo quy trình, sử dụng hợp chất được điều chế theo Ví dụ 11).

LC/ MS t_R 3,16 phút; MS (ES^+) M/z 491 (M+H) [b]

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,73 (br. s, 1 H), 9,71 (s, 1 H), 8,56 (br. s, 1 H), 8,20 (s, 0,5 H), 7,84 - 7,72 (M, 4 H), 6,00 (s, 1 H), 5,92 (s, 1 H), 5,64 (d, 1 H), 3,40 – 3,29 (obs. M, 1 H), 3,01 (dd, 1 H), 2,58 – 2,47 (obs. M, 1 H), 2,32 - 2,22 (M, 1 H).

Ví dụ 799: axit 5-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-1H-pyrol-2-carboxylic

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 51 → Ví dụ 52 → Ví dụ 8 → Ví dụ 55 → Ví dụ 24 được tiến hành từ metyl 5-(2-bromoaxetyl)-1H-pyrol-2-carboxylat (Chem. Pharm. Bull., 46(4), 559 (1998)) tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này sau đó tinh chế sắc ký lỏng hiệu năng cao (5 đến 100% pha động B (axit formic 0,1% trong axetonitril) trong pha động A (axit formic 0,1% trong nước)) ở dạng muối axit formic có tính chất vật lý sau. (Lưu ý: theo bước tương ứng với Ví dụ 51 theo quy trình, sử dụng hợp chất được điều chế theo Ví dụ 622).

LC/ MS t_R 3,02 phút; MS (ES^+) M/z 489 (M+H) [b]

^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d_6) δ 12,04 (br. s, 1 H), 11,57 (br. s, 1 H), 9,69 (s, 1 H), 8,19 (s, 0,5 H), 7,85 - 7,75 (M, 3 H), 7,50 (br. s, 1 H), 6,71 (dd, 1 H), 6,33 (br. s, 1 H), 5,96 (s, 1 H), 5,94 (s, 1 H), 5,60 (dd, 1 H), 3,47 - 3,28 (obs. M, 1 H), 3,05 - 2,91 (M, 1 H), 2,56 - 2,39 (obs. M, 1 H), 2,38 - 2,20 (M, 1 H).

Ví dụ 800: axit 4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-1H-pyrol-2-carboxylic

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 51 → Ví dụ 52 → Ví dụ 8 → Ví dụ 55 →

Ví dụ 24 được tiến hành từ etyl 4-(2-cloaxetyl)-1H-pyrol-2-carboxylat (Chem. Pharm. Bull., 44(1), 48 (1996)) tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này sau đó tinh chế sắc ký lỏng hiệu năng cao (5 đến 100% pha động B (axit formic 0,1% trong axetonitril) trong pha động A (axit formic 0,1% trong nước)) có tính chất vật lý sau. (Lưu ý: theo bước tương ứng với Ví dụ 51 theo quy trình, sử dụng hợp chất được điều chế theo Ví dụ 11).

LC/ MS t_R 2,74 phút; MS (ES^+) M/z 489 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,53 – 11,33 (M, 2 H), 9,69 (s, 1 H), 7,83 – 7,74 (M, 3 H), 7,28 - 6,77 (M, 3 H), 5,95 (s, 1 H), 5,93 (s, 1 H), 5,57 (d, 1 H), 3,42 – 3,31 (M, 1 H), 2,97 (dd, 1 H), 2,51 – 2,42 (M, 1 H), 2,26 (app. br. s, 1 H).

Ví dụ 801: axit 5-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-1H-pyrol-3-carboxylic - axit formic ở tỷ lệ (1:1)

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 378 → Ví dụ 139 → Ví dụ 361 → Ví dụ 51 → Ví dụ 52 → Ví dụ 363 được tiến hành từ axit 5-bromo-1H-pyrol-3-carboxylic tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này sau đó tinh chế sắc ký lỏng hiệu năng cao (5 đến 100% pha động B (axit formic 0,1% trong axetonitril) trong pha động A (axit formic 0,1% trong nước)) ở dạng muối axit formic có tính chất vật lý sau.

LC/ MS t_R 2,85 phút; MS (ES^+) M/z 489 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,02 (br. s, 1 H), 11,40 (br. s, 1 H), 9,70 (s, 1 H), 8,24 (s, 0,5 H), 7,83 - 7,80 (M, 3 H), 7,31 - 7,18 (M, 2 H), 6,50 (br. s, 1 H), 5,97 (s, 1 H), 5,95 (s, 1 H), 5,60 (dd, 1 H), 3,40 – 3,30 (obs. M, 1 H), 2,98 (dd, 1 H), 2,52 – 2,43 (obs. M, 1 H), 2,33 (app. br. s, 1 H).

Ví dụ 802: tert-butyl 5-{2-[(3S)-7-[5-clo-2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydroindolizin-3-yl]-1H-imidazol-5-yl}-1- metyl-1H-pyrol-2-carboxylat

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 378 → Ví dụ 139 → Ví dụ 361 → Ví dụ 51 → Ví dụ 52 được tiến hành từ 5-bromo-1- metyl-1H-pyrol-2-axit carboxylictạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau.
LC/ MS t_R 4,08 phút; MS (ES^+) M/z 559 (M+H), 503 (M-$C(CH_3)_3$+H) [b]

Ví dụ 803: (3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-3-[5-(1- metyl-1H-pyrol-2-yl)-1H-imidazol-2-yl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon

Xử lý hợp chất được điều chế theo Ví dụ 802 (135 mg) như được mô tả theo Ví dụ 363 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này sau đó tinh chế sắc ký lỏng hiệu năng cao (5 đến 100% pha động B (axit formic 0,1% trong axetonitril) trong pha động A (axit formic 0,1% trong nước)) có tính chất vật lý sau (42,9 mg).
LC/ MS t_R 3,02 phút; MS (ES^+) M/z 459 (M+H) [b]
^{1}H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,36 (s, 1 H), 7,76 - 7,71 (M, 2 H), 7,68 (d, 1 H), 7,12 (s, 1 H), 6,73 (t, 1 H), 6,28 (dd, 1 H), 6,13 (s, 1 H), 6,10 (d, 1 H), 6,07 (dd, 1 H), 5,79 (dd, 1 H), 3,67 (s, 3 H), 3,43 - 3,36 (M, 1 H), 3,13 (ddd, 1 H), 2,72 - 2,63 (M, 1 H), 2,45 (tdd, 1 H).

Ví dụ 804: axit 5-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-1- metyl-1H-pyrol-2-carboxylic

Bổ sung dung dịch chứa titan(IV) clorua trong diclometan 1M (0,63 mL) vào dung dịch diclometan (12,6 mL) được làm nguội xuống (0 °C) chứa hợp chất được điều chế theo Ví dụ 802 (35 mg), hỗn hợp được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội xuống 0 °C, axit clohydric 1M (12,6 mL) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy mạch trong khoảng 5 phút trước khi lọc thông qua lớp đệm Celite®. Bã lọc được rửa liên tục bằng nước (30 mL), propan-2-ol (50 mL) và diclometan (50 mL). Phân tách lớp hữu cơ của phần lọc hai pha và pH của pha nước được điều chỉnh đến khoảng từ 2 đến 3 bằng cách bổ sung natri hydro cacbonat rắn. Chiết hỗn hợp trong nước chứa propan-2-ol và diclometan ở tỷ lệ 1: 1, lớp hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước muối bão hòa, làm khô và cô. Tinh chế cặn sắc ký lỏng hiệu năng cao

(5 đến 100% pha động B (axit formic 0,1% trong axetonitril) trong pha động A (axit formic 0,1% trong nước)) tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (14,9 mg).

LC/ MS t_R 3,11 phút; MS (ES^+) M/z 503 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,30 (br. s, 1 H), 9,67 (s, 1 H), 7,86 - 7,73 (M, 3 H), 7,32 (br. s, 1 H), 6,79 (d, 1 H), 6,21 (app. br. s, 1 H), 5,95 (app. s, 2 H), 5,63 (d, 1 H), 3,98 (br. s, 3 H), 3,51 - 3,17 (obs. M, 1 H), 2,99 (dd, 1 H), 2,55 - 2,44 (obs. M, 1 H), 2,35 - 2,26 (M, 1 H).

Ví dụ 805: (3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-3-[5-(3-hydroxy-1- metyl-1H-pyrazol-5-yl)-1H-imidazol-2-yl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 234 → Ví dụ 51 → Ví dụ 52 được tiến hành từ axit 3-hydroxy-1- metyl-1H-pyrazol-5-carboxylic (Chem. Ber., 109, 268 (1976)) tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này sau đó tinh chế sắc ký lỏng hiệu năng cao (5 đến 100% pha động B (axit formic 0,1% trong axetonitril) trong pha động A (axit formic 0,1% trong nước)) có tính chất vật lý sau.

LC/ MS t_R 3,02 phút; MS (ES^+) M/z 476 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,34 (s, 1 H), 7,76 – 7,70 (M, 2 H), 7,68 (d, 1 H), 7,26 (br. s, 1 H), 6,13 (s, 1 H), 6,08 (s, 1 H), 5,78 (dd, 1 H), 5,69 (s, 1 H), 3,75 (s, 3 H), 3,43 (td, 1 H), 3,11 (ddd, 1 H), 2,68 – 2,57 (M, 1 H), 2,52 – 2,42 (M, 1 H).

Ví dụ 806: etyl [4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-thienyl]axetat

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 139 → Ví dụ 361 → Ví dụ 51 → Ví dụ 52 được tiến hành từ etyl 2-(4-bromothiophen-2-yl)axetat [bằng sáng chế Mỹ số 6184245, 2001] tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau.

LC/ MS t_R 3,33 phút; MS (ES^+) M/z 548 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 11,05 (br. s, 1 H), 8,62 (s, 1 H), 7,63 (dd, 1 H), 7,56 (d, 1 H), 7,54 (d, 1 H), 7,35 (br. s, 1 H), 7,14 (s, 1 H), 7,08 (s, 1 H), 6,31 (s,

1 H), 5,86 (d, 1 H), 5,78 (s, 1 H), 4,21 (q, 2 H), 3,83 (s, 2 H), 3,55 - 3,45 (M, 1 H), 3,35 - 3,26 (M, 1 H), 3,04 (dd, 1 H), 2,56 - 2,45 (M, 1 H), 1,30 (t, 3 H).

Ví dụ 807: axit [4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-thienyl]axetic - axit formic ở tỷ lệ (1:1)

Xử lý hợp chất được điều chế theo Ví dụ 806 (75 mg) như được mô tả theo Ví dụ 342 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này sau đó tinh chế sắc ký lỏng hiệu năng cao (5 đến 100% pha động B (axit formic 0,1% trong axetonitril) trong pha động A (axit formic 0,1% trong nước)) ở dạng muối axit formic có tính chất vật lý sau (52,7 mg).

LC/ MS t_R 2,90 phút; MS (ES^+) M/z 520 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,61 (br. s, 1 H), 12,01 (br. s, 1 H), 9,70 (s, 1 H), 8,15 (s, 1 H), 7,84 - 7,76 (M, 3 H), 7,34 (br. s, 1 H), 7,30 (br. s, 1 H), 7,20 (br. s, 1 H), 5,97 (s, 1 H), 5,95 (s, 1 H), 5,60 (d, 1 H), 3,80 (s, 2 H), 3,40 – 3,20 (obs. M, 1 H), 2,99 (dd, 1 H), 2,59 - 2,48 (obs. M, 1 H), 2,33 (app. br. s, 1 H).

Ví dụ 808: etyl [4-(4-clo-2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-thienyl]axetat

Xử lý hợp chất được điều chế theo Ví dụ 806 (153 mg) như được mô tả theo Ví dụ 338 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (92 mg).

LC/ MS t_R 4,44 phút; MS (ES^+) M/z 604 và 606 (M+Na), 582 và 584 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 11,23 (br. s, 1 H), 8,49 (s, 1 H), 7,55 (dd, 1 H), 7,48 - 7,44 (M, 2 H), 7,35 (s, 1 H), 7,11 (s, 1 H), 6,26 (s, 1 H), 5,73 (d, 1 H), 5,67 (s, 1 H), 4,13 (q, 2 H), 3,75 (s, 2 H), 3,40 - 3,31 (M, 1 H), 3,10 (dd, 1 H), 2,93 (dd, 1 H), 2,44 - 2,33 (M, 1 H), 1,23 (t, 3 H).

Ví dụ 809: hydroclorua axit [4-(4-clo-2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-thienyl]axetic

Xử lý hợp chất được điều chế theo Ví dụ 808 (50 mg) như được mô tả theo Ví dụ 342 tạo ra sau khi cô của hỗn hợp phản ứng, hợp chất nêu ở tiêu đề này ở dạng muối hydroclorua có tính chất vật lý sau (48,5 mg).
LC/ MS t_R 3,86 phút; MS (ES^+) M/z 554 và 556 (M+H) [b]
^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 13,00 (br. s, 1 H), 9,71 (s, 1 H), 7,91 - 7,74 (M, 3 H), 7,64 (s, 1 H), 7,39 (s, 1 H), 5,98 (s, 1 H), 5,94 (s, 1 H), 5,55 (dd, 1 H), 3,87 (s, 2 H), 3,34 - 3,21 (M, 1 H), 2,98 (dd, 1 H), 2,58 - 2,47 (obs. M, 1 H), 2,18 (app. t, 1 H).

Ví dụ 810: 4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)benzenulfonamit

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 51 → Ví dụ 52 được tiến hành từ 4-(2-bromoaxetyl)benzen-1-sulfonamit (Công bố đơn số WO2009/009122) tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau.
LC/ MS t_R 3,05 phút; MS (ES^+) M/z 535 (M+H) [b]
^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,32 (br. s, 1 H), 9,70 (s, 1 H), 7,88 (d, 2 H), 7,84 - 7,78 (M, 3 H), 7,77 (d, 2 H), 7,70 (d, 1 H), 7,30 (br. s, 2 H), 5,99 (s, 1 H), 5,97 (s, 1 H), 5,64 (dd, 1 H), 3,42 - 3,32 (M, 1 H), 3,02 (dd, 1 H), 2,58 - 2,49 (M, 1 H), 2,38 - 2,31 (M, 1 H).

Ví dụ 811: 4-(4-clo-2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)benzenulfonamit

Xử lý hợp chất được điều chế theo Ví dụ 810 (70 mg) như được mô tả theo Ví dụ 338 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (31 mg).
LC/ MS t_R 3,69 phút; MS (ES^+) M/z 569 và 571 (M+H) [b]
^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,37 (s, 1 H), 7,96 (d, 2 H), 7,86 (d, 2 H), 7,75 - 7,71 (M, 2 H), 7,70 - 7,66 (M, 1 H), 6,13 (s, 1 H), 6,11 (s, 1 H), 5,73 (dd, 1 H), 3,50 - 3,40 (M, 1 H), 3,12 (ddd, 1 H), 2,66 (qd, 1 H), 2,43 - 2,36 (M, 1 H).

Ví dụ 812: 3-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)benzenulfonamit

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 51 → Ví dụ 52 được tiến hành từ 3-(2-bromoaxetyl)benzen-1-sulfonamit (Chem. Pharm. Bull., 30(11), 4092 (1982)) tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau.

LC/ MS t_R 3,09 phút; MS (ES^+) M/z 535 (M+H) [b]

^1H NMR (250 MHz, DMSO-d_6) δ 12,27 (br. s, 1 H), 9,69 (s, 1 H), 8,14 (s, 1 H), 7,88 (d, 1 H), 7,82 - 7,73 (M, 3 H), 7,65 - 7,43 (M, 3 H), 7,35 (s, 2 H), 5,98 (s, 1 H), 5,94 (s, 1 H), 5,62 (dd, 1 H), 3,49 - 3,38 (M, 1 H), 3,09 - 2,92 (M, 1 H), 2,62 - 2,52 (M, 1 H), 2,43 - 2,28 (M, 1 H).

Ví dụ 813: (3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-3-{5-[4-(5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl]-1H-imidazol-2-yl}-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 139 → Ví dụ 361 → Ví dụ 51 → Ví dụ 52 được tiến hành từ 3-(4-bromophenyl)-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-5-on tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau.

LC/ MS t_R 3,29 phút; MS (ES^+) M/z 540 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,91 (br. s, 1 H), 12,32 (br. s, 1 H), 9,69 (s, 1 H), 7,89 (d, 2 H), 7,84 - 7,75 (M, 5 H), 7,71 (s, 1 H), 5,98 (s, 1 H), 5,96 (s, 1 H), 5,63 (dd, 1 H), 3,44 – 3,33 (obs. M, 1 H), 3,01 (dd, 1 H), 2,59 – 2,48 (obs. M, 1 H), 2,38 - 2,30 (M, 1 H).

Ví dụ 814: (3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-3-{5-[3-(5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl]-1H-imidazol-2-yl}-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 139 → Ví dụ 361 → Ví dụ 51 → Ví dụ 52 được tiến hành từ 3-(3-bromophenyl)-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-5-on tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau.

LC/ MS t_R 3,34 phút; MS (ES^+) M/z 540 (M+H) [b]

^1H NMR (250 MHz, DMSO-d_6) δ 12,94 (br. s, 1 H), 12,25 (br. s, 1 H), 9,70 (s, 1 H), 8,14 (s, 1 H), 7,93 (d, 1 H), 7,85 - 7,74 (M, 3 H), 7,66 - 7,46 (M, 3 H), 5,99 (s, 1 H), 5,95 (s, 1 H), 5,64 (dd, 1 H), 3,53 – 3,28 (obs. M, 1 H), 3,02 (dd, 1 H), 2,59 - 2,28 (obs. M, 2 H).

Ví dụ 815: 2-(4-bromophenyl)-2-(triflo metyl)-1,3-dioxolan

Khuấy mạnh dung dịch chứa 1-(4-bromophenyl)-2,2,2-trifloetanon (2,0g) và 2-cloetanol (0,79 mL) trong N,N-dimetylformamit (4 mL) và tetrahydrofuran (2 mL) được làm nguội xuống -60 °C và dung dịch chứa kali *tert*-butoxit (1,33g) trong N,N-dimetylformamit (3 mL) được bổ sung nhỏ giọt trong khoảng 20 phút. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở -60 °C trong khoảng 90 phút sau đó dung dịch nước bão hòa chứa amoni clorua (10 mL) được bổ sung. Tiếp tục làm ấm đến nhiệt độ trong phòng, bổ sung nước (5 mL) tiếp theo bằng nước muối bão hòa (5 mL) và hỗn hợp được chiết vào trong etyl axetat. Rửa các lớp hữu cơ được kết hợp hai lần bằng nước và một lần bằng nước muối bão hòa, làm khô và cô. Tinh chế cặn bằng sắc ký cột (0 đến 40% etyl axetat trong heptan) tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau.

^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,54 (d, 2 H), 7,49 (d, 2 H), 4,33 - 4,24 (M, 2 H), 4,13 - 4,04 (M, 2 H).

Ví dụ 816: (3S)-7-(2-amino-5-clophenyl)-3-(5-{4-[2-(triflo metyl)-1,3-dioxolan-2-yl]phenyl}-1H-imidazol-2-yl)-1,2,3,5-tetrahydroindolizin-5-on

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 139 → Ví dụ 361 → Ví dụ 51 → Ví dụ 52 → Ví dụ 40 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 815 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau. (Lưu ý: theo bước tương ứng với Ví dụ 51 theo quy trình, sử dụng hợp chất được điều chế theo Ví dụ 11).

LC/ MS t_R 1,89 phút; MS (ES^+) M/z 543 (M+H) [a]

Ví dụ 817: (3S)-7-(2-amino-5-clophenyl)-3-{5-[4-(trifloaxetyl)phenyl]-1H-imidazol-2-yl}-1,2,3,5-tetrahydroindolizin-5-on

Bổ sung dung dịch chứa boron tribromua trong diclometan 1M (1,33 mL) vào dung dịch diclometan (6,8 mL) được làm nguội xuống (0 °C) chứa hợp chất được điều chế theo Ví dụ 816 (131 mg) và hỗn hợp được khuấy ở 0 °C trong khoảng 1 giờ sau đó được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để nguội xuống (0 °C), dung dịch nước bão hòa chứa natri hydro cacbonat được bổ sung tiếp theo bằng cách chiết với diclometan. Rửa các lớp được kết hợp diclometan bằng nước muối bão hòa, làm khô và cô. Tinh chế cặn bằng sắc ký cột (0 đến 15% metanol trong etyl axetat) tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (50 mg).
LC/ MS t_R 1,57 phút; MS (ES^+) M/z 517 ($M+H_2O+H$) [a]

Ví dụ 818: (3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-3-{5-[4-(trifloaxetyl)phenyl]-1H-imidazol-2-yl}-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon

Xử lý hợp chất được điều chế theo Ví dụ 817 (67,9 mg) như được mô tả theo Ví dụ 24 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (60,1 mg).
LC/ MS t_R 4,31 phút; MS (ES^+) M/z 570 ($M+H_2O+H$), 552 (M+H) [g]
^{1}H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,35 (s, 1 H), 7,74 – 7,66 (M, 5 H), 7,59 (d, 2 H), 7,38 (s, 1 H), 6,13 (s, 1 H), 6,09 (s, 1 H), 5,79 (dd, 1 H), 3,45 (td, 1 H), 3,11 (ddd, 1 H), 2,64 (qd, 1 H), 2,53 – 2,44 (M, 1 H).

Ví dụ 819: (3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-3-{5-[4-(2,2,2-triflo-1-hydroxyetyl)phenyl]-1H-imidazol-2-yl}-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon

Bổ sung natri borohydrit (5,1 mg) vào dung dịch metanol (3,2 mL) chứa hợp chất được điều chế theo Ví dụ 818 (32 mg) và hỗn hợp được khuấy một giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi cô, tạo huyền phù cặn trong dung dịch nước bão hòa chứa amoni clorua (5 mL) và chiết vào trong etyl axetat. Rửa các lớp hữu cơ được kết hợp bằng nước muối bão hòa, làm khô và cô. Tinh chế cặn bằng sắc ký

cột (0 đến 10% metanol trong diclometan) tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (25,3 mg).

LC/ MS t_R 3,30 phút; MS (ES^+) M/z 554 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, metanol-d_4) δ 9,35 (s, 1 H), 7,79 – 7,57 (M, 5 H), 7,47 (app. br. s, 2 H), 7,43 – 7,20 (M, 1 H), 6,12 (s, 1 H), 6,08 (s, 1 H), 5,79 (d, 1 H), 5,07 – 4,96 (M, 1 H), 3,51 – 3,38 (M, 1 H), 3,10 (ddd, 1 H), 2,64 (qd, 1 H), 2,56 – 2,34 (M, 1 H).

Ví dụ 823: axit [3-(2-{(3S)-8-clo-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]axetic

Xử lý hợp chất được điều chế theo Ví dụ 345 (150 mg) bằng cách sử dụng phương pháp như được mô tả theo Ví dụ 338 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này sau đó tinh chế sắc ký lỏng hiệu năng cao [pha động B 5 đến 100% (axit formic 0,1% trong axetonitril) trong pha động A (axit formic 0,1% trong nước)) ở dạng muối axit formic có tính chất vật lý sau (10 mg).

LC/ MS t_R 3,22 phút; MS (ES^+) M/z 548 và 550 (M+H) [b]

Phân tích NMR cho thấy tỷ lệ là 2: 1 chất đồng phân atropisome

Chất đồng phân atropisomesome chính: ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,20 (br. s, 1 H), 9,76 (s, 1 H), 8,21 (app. s, 1 H), 7,91 – 7,82 (M, 2 H), 7,79 (s, 1 H), 7,66 – 7,39 (M, 3 H), 7,35 – 7,20 (M, 1 H), 7,13 – 7,03 (M, 1 H), 6,29 (s, 1 H), 5,74 (dd, 1 H), 3,55 (s, 2 H), 3,36 – 3,25 (M, 1 H), 3,18 – 3,05 (M, 1 H), 2,66 – 2,54 (M, 1 H), 2,35 (app. br. s, 1 H).

Chất đồng phân atropisome phụ: ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,67 (very br. s, 1 H), 9,70 (s, 1 H), 8,22 (app. s, 1 H), 7,91 – 7,82 (M, 2 H), 7,72 (s, 1 H), 7,66 – 7,39 (M, 3 H), 7,35 – 7,20 (M, 1 H), 7,13 – 7,03 (M, 1 H), 6,34 (s, 1 H), 5,72 (dd, 1 H), 3,65 (s, 2 H), 3,36 – 3,25 (M, 1 H), 3,18 – 3,05 (M, 1 H), 2,66 – 2,54 (M, 1 H), 2,35 (app. br. s, 1 H).

Ví dụ 824: 2- metyl-2-propanyl {[4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]thio}axetat

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 139 → Ví dụ 361 → Ví dụ 51 → Ví dụ 52 được tiến hành từ tert-butyl 2-[(4-bromophenyl)sulfanyl]axetat [bằng sáng chế Mỹ số 2004/010019] tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau.
LC/ MS t_R 3,89 phút; MS (ES^+) M/z 602 (M+H) [b]
^1H NMR (250 MHz, DMSO-d_6) δ 12,15 (br. s, 1 H), 9,69 (s, 1 H), 7,78 – 7,74 (M, 3 H), 7,66 (d, 2 H), 7,53 (s, 1 H), 7,31 (d, 2 H), 5,97 (s, 1 H), 5,96 (s, 1 H), 5,61 (d, 1 H), 3,71 (s, 2 H), 3,49 – 3,31 (obs. M, 1 H), 3,08 – 2,89 (M, 1 H), 2,60 – 2,41 (obs. M, 1 H), 2,42 – 2,25 (M, 1 H), 1,33 (s, 9 H).

Ví dụ 825: axit axetic{[4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]thio}

Xử lý hợp chất được điều chế theo Ví dụ 824 (235 mg) như được mô tả theo Ví dụ 363 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này sau đó tinh chế sắc ký lỏng hiệu năng cao (5 đến 100% pha động B (axit formic 0,1% trong axetonitril) trong pha động A (axit formic 0,1% trong nước)) có tính chất vật lý sau (104 mg).
LC/ MS t_R 3,13 phút; MS (ES^+) M/z 546 (M+H) [b]
^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,12 (br. s, 1 H), 9,68 (s, 1 H), 7,83 – 7,76 (M, 3 H), 7,64 (d, 2 H), 7,50 (s, 1 H), 7,29 (d, 2 H), 5,96 (s, 1 H), 5,95 (s, 1 H), 5,62 (dd, 1 H), 3,74 (s, 2 H), 3,44 – 3,30 (obs. M, 1 H), 2,99 (dd, 1 H), 2,53 – 2,44 (obs. M, 1 H), 2,38 – 2,30 (M, 1 H).

Ví dụ 826: tert-butyl 2-[(3-{2-[(3S)-7-[5-clo-2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydroindolizin-3-yl]-1H-imidazol-5-yl}phenyl)sulfanyl]axetat

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 139 → Ví dụ 361 → Ví dụ 51 → Ví dụ 52 được tiến hành từ tert-butyl 2-[(3-bromophenyl)sulfanyl]axetat (J. Med. Chem., 47(1), 18 (2004)) tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau.

LC/ MS t_R 1,92 phút; MS (ES^+) M/z 602 (M+H) [a].

Ví dụ 827: axit {[3-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]thio}axetic

Xử lý hợp chất được điều chế theo Ví dụ 826 (80 mg) như được mô tả theo Ví dụ 363 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này sau đó tinh chế sắc ký lỏng hiệu năng cao (5 đến 100% pha động B (axit formic 0,1% trong axetonitril) trong pha động A (axit formic 0,1% trong nước)) có tính chất vật lý sau (40 mg).

LC/ MS t_R 3,14 phút; MS (ES^+) M/z 546 (M+H) [b]

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,16 (br. s, 1 H), 9,69 (s, 1 H), 7,85 – 7,76 (M, 3 H), 7,64 (app. s, 1 H), 7,58 – 7,44 (M, 2 H), 7,33 – 7,23 (M, 1 H), 7,18 – 7,10 (M, 1 H), 5,97 (s, 1 H), 5,94 (s, 1 H), 5,62 (dd, 1 H), 3,79 (s, 2 H), 3,43 – 3,30 (obs. M, 1 H), 3,00 (dd, 1 H), 2,57 – 2,49 (obs. M, 1 H), 2,41 – 2,29 (M, 1 H).

Ví dụ 828: axit {[3-(4-clo-2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]thio}axetic

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 338 → Ví dụ 363 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 826 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này sau đó tinh chế sắc ký lỏng hiệu năng cao (5 đến 100% pha động B (axit formic 0,1% trong axetonitril) trong pha động A (axit formic 0,1% trong nước)) có tính chất vật lý sau.

LC/ MS t_R 4,02 phút; MS (ES^+) M/z 580 và 582 (M+H) [b]

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 13,08 (br. s, 1 H), 9,71 (s, 1 H), 7,85 – 7,77 (M, 3 H), 7,64 (app. s, 1 H), 7,53 (d, 1 H), 7,41 (t, 1 H), 7,28 (d, 1 H), 5,98 (s, 1 H), 5,94 (s, 1 H), 5,57 (dd, 1 H), 3,83 (s, 2 H), 3,35 – 3,23 (obs. M, 1 H), 2,99 (dd, 1 H), 2,59 – 2,48 (obs. M, 1 H), 2,24 – 2,17 (M, 1 H).

Ví dụ 829: 2- metyl-2-propanyl {[4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]amino}axetat

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 90 → Ví dụ 361 → Ví dụ 51 → Ví dụ 52 được tiến hành từ tert-butyl 2-[(4-bromophenyl)amino]axetat (Công bố đơn số WO2004/113279) tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau.

LC/ MS t_R 3,40 phút; MS (ES^+) M/z 585 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 10,96 (br. s, 1 H), 8,57 (s, 1 H), 7,61 (dd, 1 H), 7,54 (d, 1 H), 7,51 (d, 1 H), 7,42 (app. br. s, 2 H), 7,07 (s, 1 H), 6,60 (d, 2 H), 6,32 (s, 1 H), 5,85 (d, 1 H), 5,71 (s, 1 H), 4,36 (br. s, 1 H), 3,82 (s, 2 H), 3,53 - 3,40 (M, 1 H), 3,39 - 3,28 (M, 1 H), 3,01 (dd, 1 H), 2,52 - 2,40 (M, 1 H), 1,50 (s, 9 H).

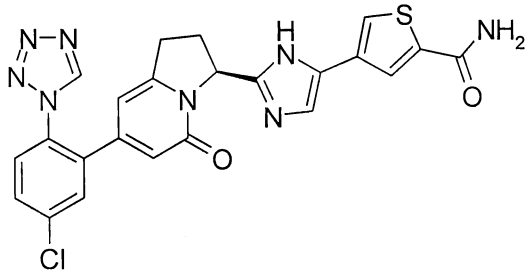
Ví dụ 830: hydroclorua axit {[4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]amino}axetic

Bổ sung axit clohydric được cô (40 µL) vào dung dịch 1,4-dioxan (1,5 mL) chứa hợp chất được điều chế theo Ví dụ 829 (25,6 mg) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng khoảng 7 giờ. Sau khi cô, tán nhỏ cặn với diclometan và thu gom kết tủa thu được được bằng cách lọc tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (20mg).

LC/ MS t_R 1,66 phút; MS (ES^+) M/z 529 (M+H) [e]

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 14,68 (br. s, 1 H), 14,51 (br. s, 1 H), 9,70 (s, 1 H), 7,84 - 7,79 (M, 3 H), 7,71 (d, 1 H), 7,53 (d, 2 H), 6,68 (d, 2 H), 6,06 (d, 1 H), 6,01 (s, 1 H), 5,80 (dd, 1 H), 3,87 (s, 2 H), 3,32 - 3,23 (M, 1 H), 3,14 - 3,05 (M, 1 H), 2,74 - 2,65 (M, 1 H), 2,38 - 2,29 (M, 1 H).

Ví dụ 831: 4-{2-[(3S)-7-[5-clo-2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydroindolizin-3-yl]-1H-imidazol-5-yl}thiophen-2-carboxamit



Xử lý hợp chất được điều chế theo Ví dụ 363 (20mg) như được mô tả theo Ví dụ 114 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (16 mg).
LC/ MS t_R 1,36 phút; MS (ES^+) M/z 505 (M+H) [a].

Ví dụ 832: 4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-thiophencacbonitril

Bổ sung metansulfonyl clorua (2,45 µL) vào dung dịch pyridin (0,5 mL) chứa hợp chất được điều chế theo Ví dụ 831 (16 mg). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng khoảng 20 giờ, sau đó được làm ấm đến 50 °C và được khuấy 7 giờ. Phản ứng được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, bổ sung tiếp metansulfonyl clorua (4,90 µL) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng khoảng 16 giờ. Sau khi cô, hòa tan cặn trong metanol (0,5 mL), được xử lý với dung dịch nước amoni đậm đặc (12,3 µL) và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng khoảng 5 ngày. Sau khi cô, cặn được tạo huyền phù trong dung dịch nước bão hòa chứa natri hydro cacbonat và được chiết vào trong hỗn hợp chứa diclometan và metanol ở tỷ lệ 9:1. Làm khô và cô pha hữu cơ được kết hợp và tinh chế cặn sắc ký lỏng hiệu năng cao (pha động B 5 đến 100% (axit formic 0,1% trong axetonitril) trong pha động A (axit formic 0,1% trong nước)) tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (8 mg).
LC/ MS t_R 3,60 phút; MS (ES^+) M/z 487 (M+H) [b]
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,24 (br. s, 1 H), 9,68 (s, 1 H), 8,20 (s, 1 H), 7,97 (s, 1 H), 7,85 - 7,73 (M, 3 H), 7,48 (s, 1 H), 5,96 (s, 1 H), 5,95 (s, 1 H), 5,61 (d, 1 H), 3,38 - 3,28 (obs. M, 1 H), 2,99 (dd, 1 H), 2,53 - 2,44 (obs. M, 1 H), 2,35 - 2,25 (M, 1 H).

Ví dụ 833: 4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-N-(metylsulfonyl)-2-thiophencarboxamit

Bổ sung liên tục trietylamin (159 µL) vào huyền phù (2,5 mL) trong tetrahydrofuran được làm nguội xuống (0 °C) chứa hợp chất được điều chế theo Ví dụ 363 (170 mg), tiếp theo bằng isobutyl clorofomat (95,9 µL) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng khoảng 2 giờ. Tiếp tục làm nguội xuống 0 °C, bổ sung dung dịch chứa metansulfonamit (164 mg) và trietylamin (93,7 µL) trong tetrahydrofuran (2,5 mL). Bổ sung 4-dimetylaminopyridin (40,8 mg) và tiếp tục khuấy ở nhiệt độ trong phòng khoảng 16 giờ. Bổ sung dung dịch nước amoni đậm đặc (125 µL) vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng hơn một giờ sau đó được cô. Tạo huyền phù cặn trong axit clohydric 1M (5 mL) và chiết vào trong hỗn hợp chứa diclometan và metanol ở tỷ lệ 9:1. Chiết lớp nước nhiều hơn ba lần bằng hỗn hợp chứa clorofom và propan-2-ol ở tỷ lệ 9:1, các lớp hữu cơ được kết hợp làm khô và cô. Tinh chế cặn sắc ký lỏng hiệu năng cao (pha động B 5 đến 100% (axit formic 0,1% trong axetonitril) trong pha động A (axit formic 0,1% trong nước)) sau đó còn được tinh chế bằng cách tán nhỏ với diclometan, kết tủa thu được được phân lập bằng cách lọc để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (11,5 mg). Cô phần lọc và chất kết tủa 2-metyl-propan-1-ol được tách ra bằng cách tạo hỗn hợp đồng sôi với clorofom được đoteri hóa để tạo ra hỗn hợp thứ hai của hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (13 mg).

LC/ MS t_R 3,15 phút; MS (ES^+) M/z 583 (M+H) [b]

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 13,03 – 11,93 (M, 2 H), 9,69 (s, 1 H), 8,22 (s, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 7,82 - 7,74 (M, 3 H), 7,31 (br. s, 1 H), 5,97 (s, 1 H), 5,95 (s, 1 H), 5,62 (dd, 1 H), 3,44 - 3,28 (obs. M, 1 H), 3,27 (s, 3 H), 3,01 (dd, 1 H), 2,56 - 2,48 (obs. M, 1 H), 2,34 (app. br. s, 1 H).

Ví dụ 834: axit 4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-3-flo-2-thiophencarboxylic

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 139 → Ví dụ 361 → Ví dụ 51 → Ví dụ 52 → Ví dụ 8 → Ví dụ 55 → Ví dụ 24 được tiến hành từ metyl 4-bromo-3-flothiophen-2-carboxylat (Tetrahedron Lett., 42(50), 8797 (2001)) tạo ra, sau đó tán nhỏ với diclometan, hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau. (Lưu ý: theo bước tương ứng với Ví dụ 51 theo quy trình, sử dụng hợp chất được điều chế theo Ví dụ 11).

LC/ MS t_R 3,34 phút; MS (ES^+) M/z 524 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 13,30 (br. s, 1 H), 12,26 (br. s, 1 H), 9,68 (s, 1 H), 7,85 - 7,78 (M, 3 H), 7,77 (s, 1 H), 7,29 (s, 1 H), 5,96 (app. s, 2 H), 5,63 (dd, 1 H), 3,38 – 3,27 (obs. M, 1 H), 2,99 (dd, 1 H), 2,53 – 2,47 (obs. M, 1 H), 2,35 – 2,28 (M, 1 H).

Ví dụ 835: tert-butyl 4-{2-[(3S)-7-[5-clo-2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydroindolizin-3-yl]-1H-imidazol-5-yl}-3-flopyridin-2-carboxylat

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 378 → Ví dụ 139 → Ví dụ 361 → Ví dụ 51 → Ví dụ 52 được tiến hành từ axit 4-clo-3-flopyridin-2-carboxylic (Eur. J. Org. Chem., 10, 2116 (2005)) tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau.

LC/ MS t_R 2,00 phút; MS (ES^+) M/z 575 (M+H), 519 (M-$C(CH_3)_3$+H)+; 447 (M-CO_2 $C(CH_3)_3$-N_2+H) [a].

Ví dụ 836: axit 4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-3-flo-2-pyridincarboxylic

Bổ sung axit clohydric 6M (4,2 mL) vào dung dịch 1,4-dioxan (4,2 mL) chứa hợp chất được điều chế theo Ví dụ 835 (102 mg) và hỗn hợp được gia nhiệt ở 60 °C trong khoảng 1 giờ. Sau khi cô tinh chế cặn sắc ký lỏng hiệu năng cao (pha

động B 5 đến 100% (axit formic 0,1% trong axetonitril) trong pha động A (axit formic 0,1% trong nước)) tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (33,1 mg).

LC/ MS t_R 3,16 phút; MS (ES^+) M/z 519 (M+H), 447 ($M-CO_2-N_2+H$) [b]

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 13,52 (br. s, 1 H), 12,63 (br. s, 1 H), 9,69 (s, 1 H), 8,41 (d, 1 H), 8,04 (t, 1 H), 7,86 - 7,75 (M, 3 H), 7,69 (d, 1 H), 5,98 (app. s, 2 H), 5,77 - 5,58 (M, 1 H), 3,37 - 3,25 (obs. M, 1 H), 3,02 (dd, 1 H), 2,59 - 2,45 (M, 1 H), 2,39 - 2,28 (M, 1 H).

Ví dụ 837: hydroclorua axit 4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-3-thiophencarboxylic

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 378 → Ví dụ 139 → Ví dụ 361 → Ví dụ 51 → Ví dụ 52 → Ví dụ 363 được tiến hành từ axit 4-bromothiophen-3-carboxylic tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này ở dạng muối hydroclorua có tính chất vật lý sau.

LC/ MS t_R 3,37 phút; MS (ES^+) M/z 506 (M+H) [b]

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 14,34 (br. s, 1 H), 9,69 (s, 1 H), 8,46 (d, 1 H), 7,96 (d, 1 H), 7,84 (dd, 1 H), 7,82 (d, 1 H), 7,79 (s, 1 H), 7,71 (d, 1 H), 6,06 – 6,04 (M, 1 H), 6,03 – 6,01 (M, 1 H), 5,82 (dd, 1 H), 3,26 (td, 1 H), 3,14 - 3,05 (M, 1 H), 2,76 - 2,66 (M, 1 H), 2,33 - 2,21 (M, 1 H).

Ví dụ 838(1) và 838(2): axit 2-tert-butyl 4- metyl thiophen-2,4-dicarboxylat và 4-(metoxycacbonyl)thiophen-2-carboxylic

Xử lý tert-Butyl 4-bromothiophen-2-carboxylat (J. Med. Chem., 55(12), 5982, thông tin hỗ trợ (2012)) (1,0g) như được mô tả theo Ví dụ 673 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau.

Ví dụ 838(1): 309mg

^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,22 (d, 1 H), 8,07 (d, 1 H), 3,89 (s, 3 H), 1,59 (s, 9 H).

Ví dụ 838(2): 363mg

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,35 (d, 1 H), 8,27 (d, 1 H), 3,91 (s, 3 H).

Ví dụ 839: axit 5-[(tert-butoxy)cacbonyl]thiophen-3-carboxylic

Bổ sung lithi hydroxit monohydrat (63,1 mg) vào dung dịch được khuấy chứa hợp chất được điều chế theo Ví dụ 838(1) (305 mg) trong tetrahydrofuran (12,8 mL) và nước (12,8 mL) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng khoảng 5 giờ. Bổ sung nước (20 mL) và tert-butyl metyl ete (30 mL) vào hỗn hợp phản ứng, và pha được tách. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch nước bão hòa chứa natri hydro cacbonat (30 mL), lớp trong nước sau đó được kết hợp và được xử lý với axit clohydric 2M cho đến khi đạt được pH từ 1 đến 2, Lớp nước này huyền phù được chiết bằng etyl axetat, các lớp hữu cơ được kết hợp được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô và được cô để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (269 mg).

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 13,04 (br. s, 1 H), 8,51 (d, 1 H), 7,87 (d, 1 H), 1,53 (s, 9 H).

Ví dụ 840: axit 4-(5-{7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-pyrol-2-yl)-2-thiophencarboxylic

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 676 → Ví dụ 665 → Ví dụ 666 → Ví dụ 667 → Ví dụ 24 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 839 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau. (Lưu ý: theo bước tương ứng với Ví dụ 665 theo quy trình, sử dụng hợp chất được điều chế theo Ví dụ 617).

LC/ MS t_R 3,94 phút; MS (ES^+) M/z 505 (M+H) [b]

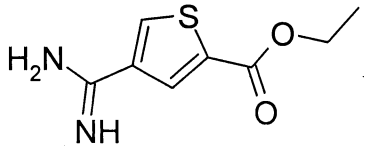
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 13,08 (br. s, 1 H), 11,22 (br. s, 1 H), 9,70 (s, 1 H), 7,97 (d, 1 H), 7,84 - 7,73 (M, 4 H), 6,32 (t, 1 H), 6,00 (s, 1 H), 5,92 (s, 1 H), 5,67 (d, 1 H), 5,62 (t, 1 H), 3,13 (td, 1 H), 2,94 (dd, 1 H), 2,55 – 2,41 (obs. M, 1 H), 2,18 (dd, 1 H).

Ví dụ 841: etyl 4-xyanothiophen-2-carboxylat

Bổ sung đồng(I) xyanit (2,09g) vào dung dịch N,N-dimetylformamit (75 mL) chứa etyl 4-bromothiophen-2-carboxylat [bằng sáng chế Mỹ số 2012/022123] (4,98g) và hỗn hợp được gia nhiệt ở 150 °C trong khoảng 9,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, được pha loãng bằng etyl axetat (350 mL) và được rửa bằng nước (200 mL) và dung dịch nước amoniac 2M (200 mL). Lớp hữu cơ làm khô, được cô và tinh chế cặn bằng sắc ký cột (0 đến 20% etyl axetat trong heptan) tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (2,39g).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,07 (d, 1 H), 7,93 (d, 1 H), 4,39 (q, 2 H), 1,39 (t, 3 H).

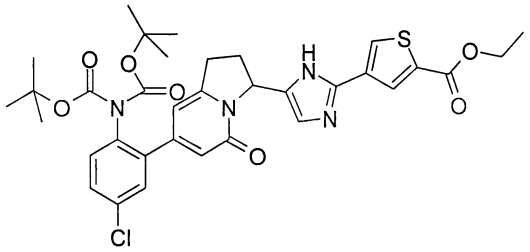
Ví dụ 842: etyl 4-carbami midoylthiophen-2-carboxylat



Xử lý hợp chất được điều chế theo Ví dụ 841 (1,79g) như được mô tả theo Ví dụ 237 tạo ra, sau đó tán nhỏ với hỗn hợp chứa nước (15 mL) và dung dịch nước bão hòa chứa natri hydro cacbonat (15 mL), hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (1,08g).

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,37 (d, 1 H), 8,18 (d, 1 H), 7,36 (br. s, 3 H), 4,31 (q, 2 H), 1,31 (t, 3 H).

Ví dụ 843: etyl 4-{5-[7-(2-{bis[(tert-butoxy)cacbonyl]amino}-5-clophenyl)-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydroindolizin-3-yl]-1H-imidazol-2-yl}thiophen-2-carboxylat



Xử lý hợp chất được điều chế theo Ví dụ 842 (0,57g) hợp chất được điều chế theo Ví dụ 623 (1,60g) như được mô tả theo Ví dụ 620 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (1,44g).
LC/ MS t_R 2,08 phút; MS (ES^+) M/z 704 (M+Na), 681 (M+H) [a].

Ví dụ 844: etyl 4-(5-{7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-2-yl)-2-thiophencarboxylat

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 40 → Ví dụ 24 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 843 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau.
LC/ MS t_R 3,46 phút; MS (ES^+) M/z 534 (M+H) [b]
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,48 (br. s, 1 H), 9,68 (s, 1 H), 8,18 (d, 1 H), 8,15 (d, 1 H), 7,85 - 7,74 (M, 3 H), 6,89 (s, 1 H), 5,91 (app. s, 2 H), 5,58 (d, 1 H), 4,32 (q, 2 H), 3,36 – 3,25 (M, 1 H), 2,93 (dd, 1 H), 2,47 - 2,38 (M, 1 H), 2,26 (dd, 1 H), 1,32 (t, 3 H).

Ví dụ 845: etyl 4-(5-{7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-4-flo-1H-imidazol-2-yl)-2-thiophencarboxylat

Xử lý hợp chất được điều chế theo Ví dụ 844 (296 mg) như được mô tả theo Ví dụ 364 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (20,4 mg).
LC/ MS t_R 4,25 phút; MS (ES^+) M/z 552 (M+H) [b]
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 11,26 (br. s, 1 H), 8,62 (s, 1 H), 8,07 (s, 1 H), 7,93 (s, 1 H), 7,62 (dd, 1 H), 7,58 - 7,51 (M, 2 H), 6,36 (s, 1 H), 5,85 (d, 1 H), 5,79 (s, 1 H), 4,36 (q, 2 H), 3,42 - 3,27 (M, 1 H), 3,06 (dd, 1 H), 2,84 (dd, 1 H), 2,61 - 2,46 (M, 1 H), 1,39 (t, 3 H).

Ví dụ 846: etyl 4-(4-clo-5-{7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-2-yl)-2-thiophencarboxylat

Xử lý hợp chất được điều chế theo Ví dụ 844 (90 mg) như được mô tả theo Ví

dụ 44 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (54,9 mg).
LC/ MS t_R 4,10 phút; MS (ES^+) M/z 568 và 570 (M+H) [b]
^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,90 (br. s, 1 H), 9,64 (s, 1 H), 8,21 (d, 1 H), 8,17 (d, 1 H), 7,84 - 7,78 (M, 2 H), 7,76 - 7,72 (M, 1 H), 5,98 (s, 1 H), 5,92 (s, 1 H), 5,60 (dd, 1 H), 4,32 (q, 2 H), 3,18 (td, 1 H), 3,02 (ddd, 1 H), 2,63 - 2,53 (M, 1 H), 2,16 - 2,08 (M, 1 H), 1,32 (t, 3 H).

Ví dụ 847: axit 4-(5-{7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-2-yl)-2-thiophencarboxylic

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 8 → Ví dụ 40 → Ví dụ 24 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 843 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau.
LC/ MS t_R 2,96 phút; MS (ES^+) M/z 506 (M+H), 478 (M-N_2+H) [b]
^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 13,25 (br. s, 1 H), 12,46 (br. s, 1 H), 9,69 (s, 1 H), 8,18 - 8,06 (M, 2 H), 7,84 - 7,76 (M, 3 H), 6,88 (br. s, 1 H), 5,92 (app. s, 2 H), 5,60 (d, 1 H), 3,40 – 3,26 (obs. M, 1 H), 2,94 (dd, 1 H), 2,48 - 2,38 (M, 1 H), 2,26 (dd, 1 H).

Ví dụ 848: axit 4-(5-{7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-4-flo-1H-imidazol-2-yl)-2-thiophencarboxylic

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 364 → Ví dụ 8 → Ví dụ 40 → Ví dụ 24 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 843 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau.
LC/ MS t_R 3,66 phút; MS (ES^+) M/z 524 (M+H) [b]
^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 13,32 (br. s, 1 H), 12,57 (s, 1 H), 9,66 (s, 1 H), 8,12 - 8,03 (M, 2 H), 7,85 - 7,77 (M, 2 H), 7,76 (d, 1 H), 5,97 (s, 1 H), 5,91 (s, 1 H), 5,60 (dd, 1 H), 3,25 - 3,15 (M, 1 H), 3,05 - 2,95 (M, 1 H), 2,62 - 2,53 (M, 1 H), 2,24 - 2,13 (M, 1 H).

Ví dụ 849: axit 4-(4-clo-5-{7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-2-yl)-2-thiophencarboxylic

Xử lý hợp chất được điều chế theo Ví dụ 847 (70 mg) như được mô tả theo Ví dụ 338. Cô hỗn hợp phản ứng trực tiếp và tinh chế sắc ký lỏng hiệu năng cao (5 đến 100% pha động B (axit formic 0,1% trong axetonitril) trong pha động A (axit formic 0,1% trong nước)) tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (18,1 mg).

LC/ MS t_R 2,57 phút; MS (ES^+) M/z 540 và 542 (M+H) [e]

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 13,30 (br. s, 1 H), 12,85 (br. s, 1 H), 9,64 (s, 1 H), 8,13 (s, 1 H), 8,09 (s, 1 H), 7,83 - 7,78 (M, 2 H), 7,74 (app. s, 1 H), 5,99 (s, 1 H), 5,91 (s, 1 H), 5,61 (dd, 1 H), 3,21 - 3,12 (M, 1 H), 3,06 - 2,97 (M, 1 H), 2,62 - 2,53 (M, 1 H), 2,16 - 2,07 (M, 1 H).

Ví dụ 850: 2- metoxyetyl [4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(4-xyano-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 283 →Ví dụ 8 → Ví dụ 38 →Ví dụ 39 →Ví dụ 290 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 288 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau. (Lưu ý: theo bước tương ứng với Ví dụ 38 theo quy trình, sử dụng hợp chất được điều chế theo Ví dụ 324)

LC/ MS t_R 0,72 phút; MS (ES^+) M/z 597 (M+H) [f]

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,6 – 11,8 (M, 1H), 9,85 – 9,55 (M, 1H), 9,35 (s, 1 H), 7,85 – 7,73 (M, 3 H), 7,64 – 7,02 (M, 5 H), 5,95 (s, 1 H), 5,94 (s, 1 H), 5,60 (d, 1 H), 4,18 (dd, 2 H), 3,56 (dd, 2 H), 3,46 – 3,30 (M, 1 H), 3,27 (s, 3H), 2,99 (dd, 1 H), 2,60-2,45 (M, 1 H), 2,40 – 2,25 (M, 1 H).

Ví dụ 851: 2- metoxyetyl [4-(4-clo-2-{(3S)-7-[5-clo-2-(4-xyano-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 44 được tiến hành từ hợp chất được

điều chế theo Ví dụ 850 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau.

TLC: Rf 0,51 (CH_2Cl_2/AcOEt/ MeOH, 8/4/1)

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,8 (s, 1H), 9,89 (s, 1H), 9,36 (s, 1 H), 7,85 – 7,77 (M, 3 H), 7,63 – 7,48 (M, 4 H), 5,96 (s, 1 H), 5,94 (s, 1 H), 5,56 (dd, 1 H), 4,20 (dd, 2 H), 3,56 (dd, 2 H), 3,28 (s, 3H), 3,25 – 3,17 (M, 1 H), 3,06-2,90 (M, 1 H), 2,60-2,45 (M, 1 H), 2,28 – 2,14 (M, 1 H).

Ví dụ 852: 1-(2-{(3S)-3-[5-(6-amino-3-pyridinyl)-4-clo-1H-imidazol-2-yl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-7-indolizinyl}-4-clophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-cacbonitril

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 283 →Ví dụ 8 → Ví dụ 38 →Ví dụ 39 →Ví dụ 10 →Ví dụ 290 →Ví dụ 338 →Ví dụ 287 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 288 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau. (Lưu ý: theo bước tương ứng với Ví dụ 38 theo quy trình, sử dụng hợp chất được điều chế theo Ví dụ 193)

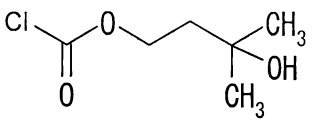
LC/ MS t_R 0,70 phút; MS (ES^+) M/z 530 $(M+H)^f$

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,7 (s, 1H), 9,36 (s, 1 H), 8,19 (d, 1H), 7,83 – 7,72 (M, 3 H), 7,63 (dd, 1 H), 6,50 (d, 1H), 6,17 (s, 2 H), 5,95 (s, 1 H), 5,93 (s, 1 H), 5,53 (dd, 1 H), 3,30 – 3,06 (M, 1 H), 3,05 – 2,92 (M, 1 H), 2,60-2,45 (M, 1 H), 2,24 – 2,12 (M, 1 H).

Từ Ví dụ 853(1) đến Ví dụ 853(2)

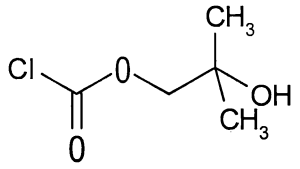
Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 485 được tiến hành từ rượu tương ứng tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau.

Ví dụ 853(1): 3-hydroxy-3- metylbutyl cacbonochloridat



^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 4,51 (t, 2 H), 1,94 (t, 2 H), 1,29 (s, 6 H).

Ví dụ 853(2): 2-hydroxy-2- metylpropyl cacbonochloridat



^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 4,18 (s, 2 H), 1,30 (s, 6 H).

Từ Ví dụ 854(1) đến Ví dụ 854(3)

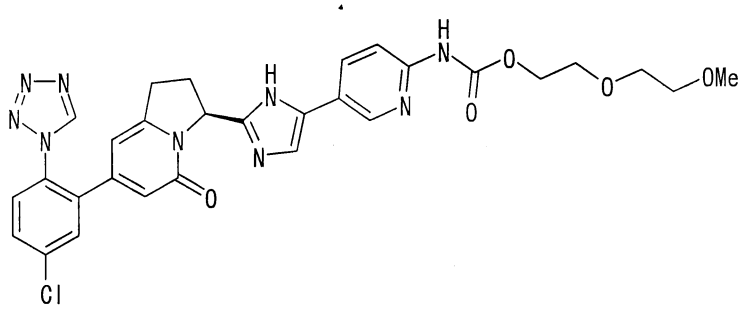
Điều chế hợp chất nêu ở tiêu đề này có dữ liệu vật lý dưới đây bằng cách sử dụng hợp chất được điều chế theo Ví dụ 194 và clorofomat tương ứng bằng cách sử dụng phương pháp như được mô tả theo Ví dụ 128.

Ví dụ 854(1): 2-hydroxy-2- metylpropyl [5-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-pyridinyl]carbamat

LC/ MS t_R 0,66 phút; MS (ES^+) M/z 588 (M+H) [f]

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,7-12,1 (M, 1 H), 10,1-9,98 (M, 1 H), 9,70-9,60 (M, 1 H), 8,62-8,52 (M, 1 H), 8,05-7,95 (M, 1 H), 7,86-7,72 (M, 4 H), 7,52-7,20 (M, 1 H), 5,97-5,88 (M, 2 H), 5,60 (d, 1 H), 4,54 (M, 1 H), 3,90-3,83 (M, 2 H), 3,38 (M, 1 H), 2,98 (M, 1 H), 2,60-2,20 (M, 2 H), 1,13 (s, 6 H).

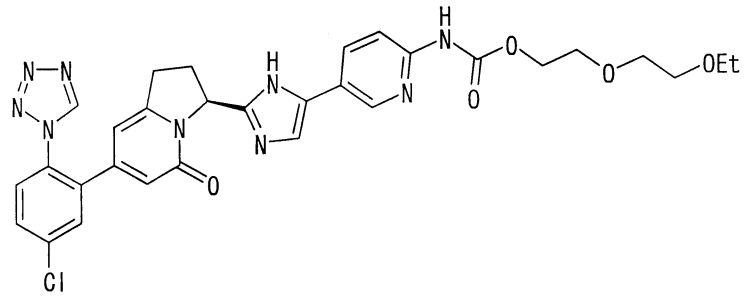
Ví dụ 854(2): 2-(2- metoxyetoxy)etyl [5-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-pyridinyl]carbamat



LC/ MS t_R 0,69 phút; MS (ES^+) M/z 618 (M+H) [f]

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,7 (s, 0,2 H), 12,2 (s, 0,8 H), 10,3 (s, 0,2 H), 10,1 (s, 0,8 H), 9,69 (s, 0,2 H), 9,67 (s, 0,8 H), 8,60 - 8,51 (M, 1 H), 8,03 -7,95 (M, 1 H), 7,85 - 7,75 (M, 4 H), 7,52 (d, 0,8 H), 7,21 (d, 0,2 H), 5,97 - 5,90 (M, 2 H), 5,64 - 5,58 (M, 1 H), 4,23 – 4,16 (M, 2 H), 3,66 – 3,59 (M, 2 H), 3,58 - 3,52 (M, 2 H), 3,50 - 3,32 (M, 5 H), 3,05 – 2,92 (M, 1 H), 2,62 - 2,18 (M, 2 H), 1,07 (t, 3 H).

Ví dụ 854(3): 2-(2-etoxyetoxy)etyl [5-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-pyridinyl]carbamat



LC/ MS t_R 0,72 phút; MS (ES$^+$) M/z 632 (M+H)^f

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,7 (s, 0,2 H), 12,2 (s, 0,8 H), 10,3 (s, 0,2 H), 10,1 (s, 0,8 H), 9,69 (s, 0,2 H), 9,67 (s, 0,8 H), 8,59 - 8,51 (M, 1 H), 8,03 -7,95 (M, 1 H), 7,82 - 7,75 (M, 4 H), 7,53 (d, 0,8 H), 7,22 (d, 0,2 H), 5,97 - 5,92 (M, 2 H), 5,64 - 5,58 (M, 1 H), 4,24 – 4,16 (M, 2 H), 3,66 – 3,56 (M, 2 H), 3,56 - 3,51 (M, 2 H), 3,46 - 3,28 (M, 3 H), 3,24 (s, 3 H), 3,05 – 2,92 (M, 1 H), 2,60 - 2,18 (M, 2 H).

Từ Ví dụ 855(1) đến Ví dụ 855(3)

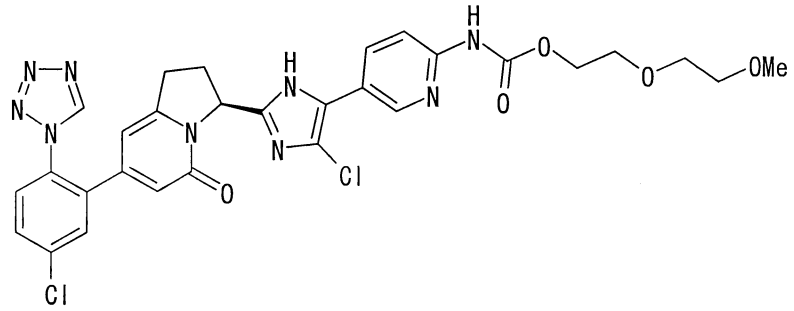
Điều chế hợp chất nêu ở tiêu đề này có dữ liệu vật lý dưới đây bằng cách sử dụng hợp chất được điều chế theo Ví dụ 198 và clorofomat tương ứng bằng cách sử dụng phương pháp như được mô tả theo Ví dụ 128.

Ví dụ 855(1): 3-hydroxy-3- metylbutyl [5-(4-clo-2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-pyridinyl]carbamat

LC/ MS t_R 0,82 phút; MS (ES^+) M/z 636 (M+H) [f]

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,0 (brs, 1 H), 10,2 (s, 1 H), 9,69 (s, 1 H), 8,55 (d, 1 H), 8,04 (dd, 1 H), 7,92 (d, 1 H), 7,86-7,75 (M, 3 H), 5,97 (s, 1 H), 5,92 (s, 1 H), 5,55 (dd, 1 H), 4,35 (s, 1 H), 4,20 (t, 2 H), 3,28 (M, 1 H), 2,98 (M, 1 H), 2,52 (M, 1 H), 2,20 (M, 1 H), 1,74 (t, 2 H), 1,13 (s, 6 H).

Ví dụ 855(2): 2-(2- metoxyetoxy)etyl [5-(4-clo-2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-pyridinyl]carbamat



LC/ MS t_R 0,82 phút; MS (ES^+) M/z 652 (M+H) [f]

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,1 (s, 1 H), 10,4 (s, 1 H), 9,70 (s, 1 H), 8,56 (d, 1 H), 8,02 (dd, 1 H), 7,91 (d, 1 H), 7,84 – 7,77 (M, 3 H), 5,98 (s, 1 H), 5,93 (s, 1 H), 5,59 – 5,52 (M, 1 H), 4,26 - 4,19 (M, 2 H), 3,67 – 3,61 (M, 2 H), 3,59 - 3,52 (M, 2 H), 3,47 - 3,40 (M, 2 H), 3,37 - 3,24 (M, 1 H), 3,23 (s, 3 H), 3,04 – 2,92 (M, 1 H), 2,60 - 2,28 (M, 1 H), 2,27 – 2,13 (M, 1 H).

Ví dụ 855(3): 2-(2-etoxyetoxy)etyl [5-(4-clo-2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-pyridinyl]carbamat

LC/ MS t_R 0,86 phút; MS (ES^+) M/z 666 (M+H) [f]

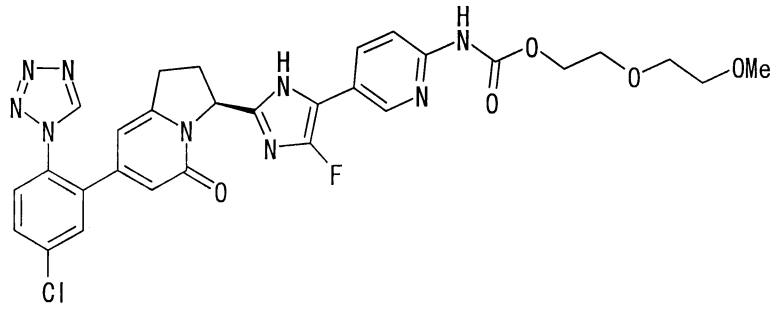
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,1 (s, 1 H), 10,4 (s, 1 H), 9,70 (s, 1 H), 8,56 (d, 1 H), 8,02 (dd, 1 H), 7,91 (d, 1 H), 7,84 – 7,77 (M, 3 H), 5,98 (s, 1 H), 5,93 (s,

1 H), 5,59 – 5,52 (M, 1 H), 4,26 - 4,19 (M, 2 H), 3,68– 3,61 (M, 2 H), 3,59 - 3,52 (M, 2 H), 3,51 - 3,20 (M, 5 H), 3,04 – 2,92 (M, 1 H), 2,60 - 2,28 (M, 1 H), 2,27 – 2,13 (M, 1 H), 1,08 (t, 3H).

Từ Ví dụ 856(1) đến Ví dụ 856(2)

Điều chế hợp chất nêu ở tiêu đề này có dữ liệu vật lý dưới đây bằng cách sử dụng hợp chất được điều chế theo Ví dụ 593 và clorofomat tương ứng bằng cách sử dụng phương pháp như được mô tả theo Ví dụ 128.

Ví dụ 856(1): 2-(2- metoxyetoxy)etyl [5-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-4-flo-1H-imidazol-5-yl)-2-pyridinyl]carbamat



LC/ MS t_R 0,82 phút; MS (ES^+) M/z 636 $(M+H)^f$

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,9 (s, 1 H), 10,3 (s, 1 H), 9,69 (s, 1 H), 8,46 (s, 1 H), 7,92 - 7,77 (M, 5 H), 5,96 (s, 1 H), 5,93 (s, 1 H), 5,53 (d, 1 H), 4,25 - 4,18 (M, 2 H), 3,67 – 3,60 (M, 2 H), 3,59 - 3,52 (M, 2 H), 3,47 - 3,40 (M, 2 H), 3,37 - 3,24 (M, 1 H), 3,23 (s, 3 H), 3,03 – 2,92 (M, 1 H), 2,60 - 2,28 (M, 1 H), 2,27 – 2,13 (M, 1 H).

Ví dụ 856(2): 2-(2-etoxyetoxy)etyl [5-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-4-flo-1H-imidazol-5-yl)-2-pyridinyl]carbamat

LC/ MS t_R 0,85 phút; MS (ES^+) M/z 650 $(M+H)^f$

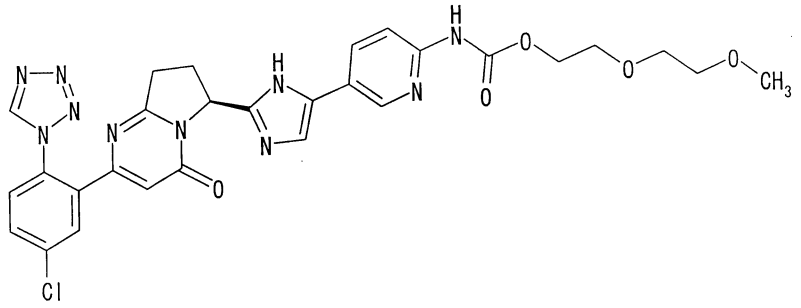
^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,9 (s, 1 H), 10,3 (s, 1 H), 9,69 (s, 1 H), 8,45 (s, 1 H), 7,91 - 7,77 (M, 5 H), 5,96 (s, 1 H), 5,93 (s, 1 H), 5,52 (d, 1 H), 4,25 -

4,18 (M, 2 H), 3,67 – 3,60 (M, 2 H), 3,58 - 3,52 (M, 2 H), 3,50 - 3,19 (M, 5 H), 3,03 – 2,92 (M, 1 H), 2,60 - 2,28 (M, 1 H), 2,27 – 2,13 (M, 1 H), 1,08 (t, 3 H).

Từ Ví dụ 857(1) đến Ví dụ 857(2)

Điều chế hợp chất nêu ở tiêu đề này có dữ liệu vật lý dưới đây bằng cách sử dụng hợp chất được điều chế theo Ví dụ 718(6) và clorofomat tương ứng bằng cách sử dụng phương pháp như được mô tả theo Ví dụ 128.

Ví dụ 857(1): 2-(2- metoxyetoxy)etyl [5-(2-{(6S)-2-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-yl}-1H-imidazol-5-yl)-2-pyridinyl]carbamat



LC/ MS t_R 0,67 phút; MS (ES^+) M/z 619 (M+H) [f]

^{1}H NMR (300 MHz, metanol-d_4) δ 9,43 (s, 1 H), 8,63 – 8,50 (M, 1 H), 8,10 – 7,97 (M, 1 H), 7,97 – 7,83 (M, 2 H), 7,77 (dd, 1 H), 7,70 (d, 1 H), 7,49 – 7,39 (M, 1 H), 6,34 (s, 1 H), 5,78 – 5,69 (M, 1 H), 4,31 (t, 2 H), 3,77 (t, 2 H), 3,69 – 3,63 (M, 2 H), 3,58 - 3,52 (M, 2 H), 3,36 (s, 3 H), 3,28 – 3,21 (M, 1 H), 3,01 – 2,85 (M, 1 H), 2,76 – 2,60 (M, 1 H), 2,50 – 2,32 (M, 1 H).

Ví dụ 857(2): 2-(2-etoxyetoxy)etyl [5-(2-{(6S)-2-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-yl}-1H-imidazol-5-yl)-2-pyridinyl]carbamat

LC/ MS t_R 0,70 phút; MS (ES^+) M/z 633 (M+H) [f]

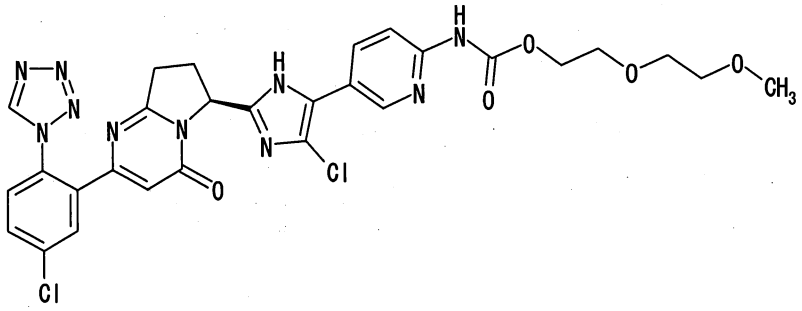
^{1}H NMR (300 MHz, metanol-d_4) δ 9,43 (s, 1 H), 8,60 – 8,49 (M, 1 H), 8,08 – 7,98 (M, 1 H), 7,93 – 7,83 (M, 2 H), 7,77 (dd, 1 H), 7,69 (d, 1 H), 7,49 – 7,39 (M, 1 H), 6,35 (s, 1 H), 5,78 – 5,70 (M, 1 H), 4,32 (t, 2 H), 3,76 (t, 2 H), 3,69 – 3,63

(M, 2 H), 3,62 - 3,57 (M, 2 H), 3,53 (q, 2 H), 3,28 – 3,22 (M, 1 H), 3,01 – 2,86 (M, 1 H), 2,77 – 2,59 (M, 1 H), 2,51 – 2,32 (M, 1 H), 1,17 (t, 3 H).

Từ Ví dụ 858(1) đến Ví dụ 858(2)

Điều chế hợp chất nêu ở tiêu đề này có dữ liệu vật lý dưới đây bằng cách sử dụng hợp chất được điều chế theo Ví dụ 330 và clorofomat tương ứng bằng cách sử dụng phương pháp như được mô tả theo Ví dụ 128.

Ví dụ 858(1): 2-(2- metoxyetoxy)etyl [5-(4-clo-2-{(6S)-2-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-yl}-1H-imidazol-5-yl)-2-pyridinyl]carbamat



LC/ MS t_R 0,80 phút; MS (ES^+) M/z 653 (M+H)[f]

^{1}H NMR (300 MHz, metanol-d_4) δ 9,44 (s, 1 H), 8,58 (d, 1 H), 8,05 (dd, 1 H), 7,99 (d, 1 H), 7,92 (d, 1 H), 7,77 (dd, 1 H), 7,70 (d, 1 H), 6,37 (s, 1 H), 5,71 – 5,64 (M, 1 H), 4,33 (t, 2 H), 3,76 (t, 2 H), 3,72 – 3,62 (M, 2 H), 3,59 - 3,52 (M, 2 H), 3,36 (s, 3 H), 3,26 – 3,20 (M, 1 H), 2,99 – 2,85 (M, 1 H), 2,76 – 2,60 (M, 1 H), 2,43 – 2,29 (M, 1 H).

Ví dụ 858(2): 2-(2-etoxyetoxy)etyl [5-(4-clo-2-{(6S)-2-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-yl}-1H-imidazol-5-yl)-2-pyridinyl]carbamat

LC/ MS t_R 0,83 phút; MS (ES^+) M/z 667 (M+H)[f]

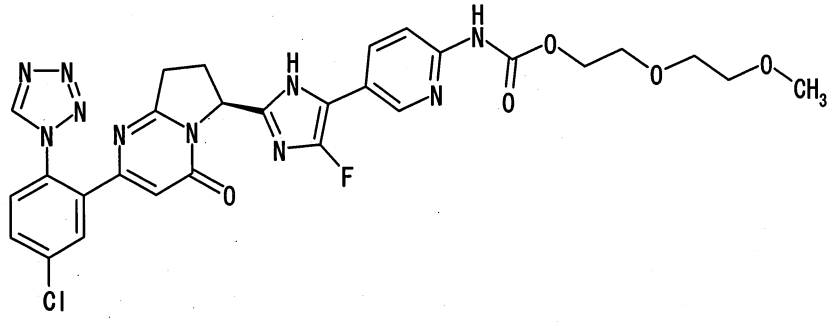
^{1}H NMR (300 MHz, metanol-d_4) δ 9,44 (s, 1 H), 8,62 – 8,55 (M, 1 H), 8,09 – 7,96 (M, 2 H), 7,92 (d, 1 H), 7,78 (dd, 1 H), 7,70 (d, 1 H), 6,36 (s, 1 H), 5,71 – 5,63 (M, 1 H), 4,33 (t, 2 H), 3,77 (t, 2 H), 3,69 – 3,63 (M, 2 H), 3,62 - 3,57 (M, 2

H), 3,53 (q, 2 H), 3,28 – 3,20 (M, 1 H), 3,00 – 2,85 (M, 1 H), 2,77 – 2,61 (M, 1 H), 2,43 – 2,29 (M, 1 H), 1,17 (t, 3 H).

Từ Ví dụ 859(1) đến Ví dụ 859(2)

Điều chế hợp chất nêu ở tiêu đề này có dữ liệu vật lý dưới đây bằng cách sử dụng hợp chất được điều chế theo Ví dụ 722 và clorofomat tương ứng bằng cách sử dụng phương pháp như được mô tả theo Ví dụ 128.

Ví dụ 859(1): 2-(2- metoxyetoxy)etyl [5-(2-{(6S)-2-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-yl}-4-flo-1H-imidazol-5-yl)-2-pyridinyl]carbamat



LC/ MS t_R 0,79 phút; MS (ES^+) M/z 637 (M+H)[f]

^{1}H NMR (300 MHz, metanol-d_4) δ 9,43 (s, 1 H), 8,46 (d, 1 H), 7,99 -7,87 (M, 3 H), 7,77 (dd, 1 H), 7,70 (d, 1 H), 6,36 (s, 1 H), 5,67 – 5,61 (M, 1 H), 4,32 (t, 2 H), 3,78 (t, 2 H), 3,69 – 3,61 (M, 2 H), 3,59 - 3,52 (M, 2 H), 3,37 – 3,34 (M, 3 H), 3,26 – 3,20 (M, 1 H), 2,99 – 2,85 (M, 1 H), 2,76 – 2,62 (M, 1 H), 2,41 – 2,29 (M, 1 H).

Ví dụ 859(2): 2-(2-etoxyetoxy)etyl [5-(2-{(6S)-2-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-yl}-4-flo-1H-imidazol-5-yl)-2-pyridinyl]carbamat

LC/ MS t_R 0,83 phút; MS (ES^+) M/z 651 (M+H)[f]

^{1}H NMR (300 MHz, metanol-d_4) δ 9,43 (s, 1 H), 8,45 (d, 1 H), 7,99 – 7,88 (M, 3 H), 7,77 (dd, 1 H), 7,70 (d, 1 H), 6,35 (s, 1 H), 5,67 – 5,61 (M, 1 H), 4,33 (t, 2 H), 3,76 (t, 2 H), 3,69 – 3,63 (M, 2 H), 3,62 - 3,57 (M, 2 H), 3,53 (q, 2 H), 3,28 –

3,20 (M, 1 H), 3,00 – 2,85 (M, 1 H), 2,75 – 2,58 (M, 1 H), 2,42 – 2,27 (M, 1 H), 1,17 (t, 3 H).

Ví dụ 860: (3S)-3-[5-(5-amino-2-pyridinyl)-4-clo-1H-imidazol-2-yl]-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 52 →Ví dụ 44 → Ví dụ 55 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 228 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau.

LC/ MS t_R 0,71 phút; MS (ES^+) M/z 506 (M+H) [f]

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,6 (brs, 1 H), 9,68 (s, 1 H), 8,02-7,70 (M, 4 H), 7,65 (d, 1 H), 7,00 (d, 1 H), 5,96 (s, 1 H), 5,92 (s, 1 H), 5,63 (d, 1 H), 5,54 (brs, 2 H), 3,22 (M, 1 H), 2,98 (M, 1 H), 2,45 (M, 1 H), 2,20 (M, 1 H).

Ví dụ 861: (6S)-6-[5-(5-amino-2-pyridinyl)-4-clo-1H-imidazol-2-yl]-2-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-7,8-dihydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-4(6H)-on

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 51 →Ví dụ 52 →Ví dụ 44 → Ví dụ 55 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 336 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau. (Lưu ý: theo bước tương ứng với Ví dụ 51 theo quy trình, sử dụng hợp chất được điều chế theo Ví dụ 219)

LC/ MS t_R 0,68 phút; MS (ES^+) M/z 507 (M+H) [f]

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,77 (s, 1 H), 8,07 (d, 1 H), 7,84 (d, 1 H), 7,67 - 7,60 (M, 2 H), 7,46 (d, 1 H), 7,01 (dd, 1 H), 6,41 (s, 1 H), 5,74 (dd, 1 H), 3,79 (s, 2 H), 3,46 - 3,15 (M, 2 H), 2,95 - 2,80 (M, 1 H), 2,55 - 2,39 (M, 1 H).

Ví dụ 862: metyl [4-(4-clo-2-{(6S)-2-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-yl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 44 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 718(13) tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau.

LC/ MS t_R 0,84 phút; MS (ES^+) M/z 564 (M+H) [f]

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,9 (s, 1 H), 9,79 (s, 1 H), 9,74 (s, 1 H), 7,98 (d, 1 H), 7,88 – 7,78 (M, 2 H), 7,62 - 7,50 (M, 4 H), 6,32 (s, 1 H), 5,59 - 5,52 (M, 1 H), 3,67 (s, 3 H), 3,20 - 3,02 (M, 1 H), 2,81 - 2,71 (M, 1 H), 2,62 - 2,39 (M, 1 H), 2,18 – 2,09 (M, 1 H).

Ví dụ 863: metyl [4-(4-clo-2-{(3S)-7-[5- metyl-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 44 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 309 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau.
LC/ MS t_R 2,18 phút; MS (ES^+) M/z 543 (M+H) [d]
^{1}H NMR (300 MHz, metanol-d_4) δ 9,31 (s, 1 H), 7,66-7,46 (M, 7 H), 6,10 (s, 1 H), 6,06 (s, 1 H), 5,69 (dd, 1 H), 3,74 (s, 3 H), 3,42 (M, 1 H), 3,08 (M, 1 H), 2,62 (M, 1 H), 2,51 (s, 3 H), 2,38 (M, 1 H).

Từ Ví dụ 864(1) đến Ví dụ 864(3)

Điều chế hợp chất nêu ở tiêu đề này có dữ liệu vật lý dưới đây từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 9 bằng cách sử dụng alpha-bromoketon tương ứng theo quy trình của Ví dụ 51 → Ví dụ 52,

Ví dụ 864(1): metyl [4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-3- metylphenyl]carbamat
LC/ MS t_R 3,73 phút; MS (ES^+) M/z 543 (M+H) [d]
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,26 – 12,10 (M, 1 H), 9,74 – 9,57 (M, 2 H), 7,84 – 7,80 (M, 3 H), 7,62 (d, 1 H), 7,39 – 7,30 (M, 2 H), 7,19 (d, 1 H), 5,99 (s, 2 H), 5,69 – 5,66 (M, 1 H), 3,73 - 3,69 (M, 3 H), 3,48 – 3,30 (M, 1 H), 3,08 – 3,00 (M, 1 H), 2,56 – 2,53 (M, 2 H), 2,38 – 2,30 (M, 3 H).

Ví dụ 864(2): 2- metoxyetyl [4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]carbamat
LC/ MS t_R 0,66 phút; MS (ES^+) M/z 573 (M+H) [f]
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,02 (brs, 1 H), 9,69 (s, 1 H), 9,68 (s, 1 H),

7,85 – 7,74 (M, 3 H), 7,59 (d, 2 H), 7,41 (d, 2 H), 7,39 (d, 1 H), 6,02 – 5,90 (M, 2 H), 5,61 (d, 1 H), 4,28 - 4,12 (M, 2 H), 3,62 - 3,50 (M, 2 H), 3,45 - 3,21 (M, 1 H), 3,32 (s, 3 H), 3,06 - 2,93 (M, 1 H), 2,57 – 2,25 (M, 2 H).

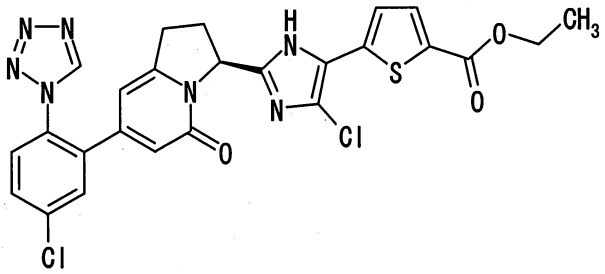
Ví dụ 864(3): (3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-3-[5-(4-hydroxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon
LC/ MS t_R 0,64 phút; MS (ES^+) M/z 472 (M+H)[f]
^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,3 (s, 0,3 H), 11,9 (s, 0,7 H), 9,69 (s, 0,3 H), 9,67 (s, 0,7 H), 9,47 (s, 0,3 H), 9,24 (s, 0,7 H), 7,80 - 7,75 (M, 3 H), 7,51 - 7,37 (M, 2 H), 7,26 (d, 0,7 H), 6,98 (d, 0,3 H), 6,79 - 6,67 (M, 2 H), 5,97 – 5,90 (M, 2 H), 5,62 - 5,55 (M, 1 H), 3,43 – 3,21 (M, 1 H), 3,02 – 2,91 (M, 1 H), 2,63 - 2,13 (M, 2 H).

Từ Ví dụ 865(1) đến Ví dụ 865(2)

Điều chế hợp chất nêu ở tiêu đề này có dữ liệu vật lý dưới đây từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 9 bằng cách sử dụng alpha-bromoketon tương ứng theo quy trình của Ví dụ 51 → Ví dụ 52→ Ví dụ 44.

Ví dụ 865(1): (3S)-3-[4-clo-5-(4-hydroxyphenyl)-1H-imidazol-2-yl]-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon
LC/ MS t_R 0,82 phút; MS (ES^+) M/z 506 (M+H)[f]
^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,7 (s, 1 H), 9,70 (s, 1 H), 9,66 (s, 1 H), 7,85 - 7,77 (M, 3 H), 7,48 (d, 2 H), 6,84 (d, 2 H), 5,97 (s, 1 H), 5,92 (s, 1 H), 5,54 (dd, 1 H), 3,40 -3,20 (M, 1 H), 3,02 – 2,89 (M, 1 H), 2,62 - 2,30 (M, 1 H), 2,24 – 2,14 (M, 1 H).

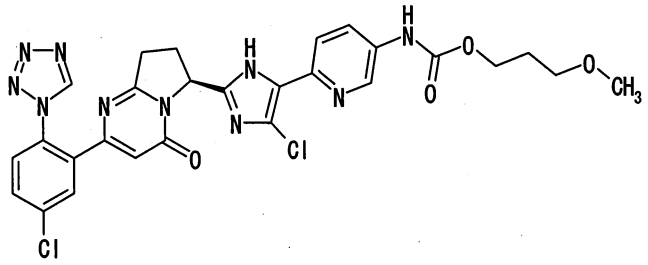
Ví dụ 865(2): etyl 5-(4-clo-2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-thiophencarboxylat



TLC Rf 0,52 (etyl axetat)

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9,34 (s, 1 H), 7,75 - 7,65 (M, 4 H), 7,37 (d, 1 H), 6,12 (d, 1 H), 6,08 (d, 1 H), 5,68 (dd, 1 H), 4,34 (q, 2 H), 3,50 -3,30 (M, 1 H), 3,08 – 3,10 (M, 1 H), 2,70 - 2,58 (M, 1 H), 2,43 – 2,30 (M, 1 H), 1,37 (t, 3 H).

Ví dụ 867: 3-metoxypropyl [6-(4-clo-2-{(6S)-2-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-yl}-1H-imidazol-5-yl)-3-pyridinyl]carbamat



Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 128 → Ví dụ 188 → Ví dụ 204 → Ví dụ 51 →Ví dụ 52 → Ví dụ 338 được tiến hành từ 5-amino-2-xyanopyridin tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau. (Lưu ý: theo bước tương ứng với Ví dụ 128 theo quy trình, sử dụng 3- metoxypropyl clorofomat. Theo bước tương ứng với Ví dụ 51 theo quy trình, sử dụng hợp chất được điều chế theo Ví dụ 336)

LC/ MS t_R 0,85 phút; MS (ES^+) M/z 623 $(M+H)^f$

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 11,45 – 11,25 (M, 1 H), 8,82 (s, 1 H), 8,20 (d, 1 H), 8,13 – 8,03 (M, 1 H), 7,90 (d, 1 H), 7,70 – 7,60 (M, 2 H), 7,48 (d, 1 H), 7,20 – 7,12 (M, 1 H), 6,48 (s, 1 H), 5,85 – 5,79 (M, 1 H), 4,30 (t, 2 H), 3,57 - 3,40 (M, 3 H), 3,36 (s, 3 H), 3,16 – 3,03 (M, 1 H), 2,96 – 2,82 (M, 1 H), 2,60 – 2,42 (M, 1 H), 2,03 – 1,92 (M, 2 H).

Ví dụ 868: bis(2-metyl-2-propanyl) [5-(bromoaxetyl)-3-flo-2-pyridinyl]imidodicacbonat

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 90 → Ví dụ 228 → Ví dụ 361 được tiến hành từ (5-iodo-3-flopyridin-2-yl)-amin tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,87 (dd, 1H), 8,03 (dd, 1H), 4,42 (s, 2 H), 1,44 (s, 18 H).

Ví dụ 869: (3S)-3-[5-(6-amino-5-flo-3-pyridinyl)-4-clo-1H-imidazol-2-yl]-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 51 →Ví dụ 52 →Ví dụ 338→ Ví dụ 55 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 9 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau. (Lưu ý: theo bước tương ứng với Ví dụ 51 theo quy trình, sử dụng hợp chất được điều chế theo Ví dụ 868)

LC/ MS t_R 0,75 phút; MS (ES^+) M/z 524 (M+H) [f]

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,9 (s, 1H), 9,70 (s, 1 H), 8,09 (s, 1H), 7,86 – 7,74 (M, 3 H), 7,60 (dd, 1 H), 6,49 (s, 2 H), 5,97 (s, 1 H), 5,92 (s, 1 H), 5,52 (dd, 1 H), 3,30 – 3,17 (M, 1 H), 3,03 – 2,92 (M, 1 H), 2,60-2,45 (M, 1 H), 2,24 – 2,12 (M, 1 H).

Ví dụ 870: hydroclorua axit 3-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-flobenzoic

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 378 → Ví dụ 90 → Ví dụ 361 → Ví dụ 51 → Ví dụ 52 → Ví dụ 363 được tiến hành từ axit 3-bromo-2-flobenzoic tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau.

LC/ MS t_R 0,68 phút; MS (ES^+) M/z 518 (M+H) [f]

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,68 (s, 1 H), 8,12 – 8,04 (M, 1 H), 7,88 - 7,71 (M, 5 H), 7,43 – 7,36 (M, 1 H), 6,02 (s, 1 H), 6,00 (s, 1 H), 5,80 – 5,72 (M, 1 H), 3,45 – 3,21 (M, 1 H), 3,17 – 2,98 (M, 1 H), 2,72 - 2,25 (M, 2 H).

Ví dụ 871: axit 5-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-flobenzoic

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 378 → Ví dụ 90 → Ví dụ 361 → Ví dụ 51 → Ví dụ 52 → Ví dụ 363 được tiến hành từ axit 5-bromo-2-flobenzoic tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau.

LC/ MS t_R 0,65 phút; MS (ES^+) M/z 518 $(M+H)^f$

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,69 (s, 1 H), 8,29 - 8,21 (M, 1 H), 8,07 – 7,93 (M, 2 H), 7,85 – 7,81 (M, 2 H), 7,76 – 7,72 (M, 1 H), 7,50 – 7,40 (M, 1 H), 6,03 (s, 1 H), 6,00 (s, 1 H), 5,78 – 5,70 (M, 1 H), 3,37 - 3,20 (M, 1 H), 3,15 – 3,00 (M, 1 H), 2,71 – 2,59 (M, 1 H), 2,42 – 2,28 (M, 1 H).

Ví dụ 872: hydroclorua axit 3-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2- metylbenzoic

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 378 → Ví dụ 90 → Ví dụ 361 → Ví dụ 51 → Ví dụ 52 → Ví dụ 363 được tiến hành từ axit 3-bromo-2- metylbenzoic tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau.

LC/ MS t_R 0,60 phút; MS (ES^+) M/z 514 $(M+H)^f$

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,67 (s, 1 H), 7,86 – 7,76 (M, 4 H), 7,70 (d, 1 H), 7,56 (dd, 1 H), 7,42 (dd, 1 H), 6,04 (s, 1 H), 6,03 (s, 1 H), 5,84 – 5,75 (M, 1 H), 3,42 – 3,00 (M, 2 H), 3,79 – 2,23 (M, 5 H).

Ví dụ 873: hydroclorua axit 2-clo-5-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)benzoic

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 378 → Ví dụ 90 → Ví dụ 361 → Ví dụ 51 → Ví dụ 52 → Ví dụ 363 được tiến hành từ axit 2-clo-5-iodobenzoic tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau.

LC/ MS t_R 0,69 phút; MS (ES^+) M/z 534 $(M+H)^f$

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,68 (s, 1 H), 8,18 (d, 1 H), 8,13 (s, 1 H), 7,92 (dd, 1 H), 7,83 – 7,79 (M, 2 H), 7,73 - 7,65 (M, 2 H), 6,04 (s, 1 H), 6,01 (s, 1 H), 5,80 – 5,72 (M, 1 H), 3,39 – 3,21 (M, 1 H), 3,18 – 3,00 (M, 1 H), 2,74 – 2,23 (M, 2 H).

Ví dụ 874: axit 1-[4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]xyclopropancarboxylic

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 378 → Ví dụ 90 → Ví dụ 361 → Ví dụ 51 → Ví dụ 52 → Ví dụ 363 được tiến hành từ 1-(4-bromophenyl)xyclopropanaxit carboxylictạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau.

LC/ MS t_R 0,68 phút; MS (ES^+) M/z 540 (M+H)[f]

^1H NMR (300 MHz, metanol-d_4) δ 9,39 (s, 1 H), 7,83 (s, 1 H), 7,77 (dd, 1 H), 7,74 – 7,71 (M, 1 H), 7,79 – 7,63 (M, 3 H), 7,52 (d, 2 H), 6,18 (s, 1 H), 6,15 (s, 1 H), 5,94 – 5,85 (M, 1 H), 2,97 - 2,79 (M, 2 H), 2,52 – 2,36 (M, 2 H), 1,66 – 1,61 (M, 2 H), 1,27 – 1,21 (M, 2 H).

Ví dụ 875: axit 1-[3-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]xyclopropancarboxylic

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 378 → Ví dụ 90 → Ví dụ 361 → Ví dụ 51 → Ví dụ 52 → Ví dụ 363 được tiến hành từ axit 1-(3-bromophenyl)xyclopropancarboxylic tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau.

LC/ MS t_R 0,69 phút; MS (ES^+) M/z 540 (M+H)[f]

^1H NMR (300 MHz, metanol-d_4) δ 9,39 (s, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 7,80 – 7,67 (M, 4 H), 7,63 – 7,57 (M, 1 H), 7,51 – 7,44 (M, 2 H), 6,18 (s, 1 H), 6,15 (s, 1 H), 5,93 – 5,86 (M, 1 H), 2,95 - 2,80 (M, 2 H), 2,55 – 2,38 (M, 2 H), 1,68 – 1,62 (M, 2 H), 1,31 – 1,24 (M, 2 H).

Ví dụ 876: axit 1-[3-(4-clo-2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]xyclopropancarboxylic

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 378 → Ví dụ 90 → Ví dụ 361 → Ví dụ 51 → Ví dụ 52 → Ví dụ 338 → Ví dụ 363 được tiến hành từ axit 1-(3-

bromophenyl)xyclopropancarboxylic tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau.

LC/ MS t_R 0,87 phút; MS (ES^+) M/z 574 $(M+H)^f$

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,69 – 8,56 (M, 1 H), 7,67 – 7,44 (M, 5 H), 7,39 – 7,19 (M, 2 H), 6,30 – 6,10 (M, 1 H), 5,93 – 5,73 (M, 2 H), 3,67 - 3,45 (M, 1 H), 3,12 – 2,85 (M, 1 H), 2,65 – 2,40 (M, 2 H), 1,80 – 1,60 (M, 2 H), 1,40 – 1,20 (M, 2 H).

Ví dụ 877: hydroclorua axit 3-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2,6-diflobenzoic

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 378 → Ví dụ 90 → Ví dụ 361 → Ví dụ 51 → Ví dụ 52 → Ví dụ 363 được tiến hành từ axit 3-bromo-2,6-diflobenzoic tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau.

LC/ MS t_R 0,65 phút; MS (ES^+) M/z 536 $(M+H)^f$

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,67 (s, 1 H), 8,06 – 7,94 (M, 1 H), 7,82 – 7,71 (M, 3 H), 7,65 – 7,56 (M, 1 H), 7,34 – 7,24 (M, 1 H), 5,99 (s, 1 H), 5,98 (s, 1 H), 5,74 – 5,67 (M, 1 H), 3,39 – 3,22 (M, 1 H), 3,08 – 2,96 (M, 1 H), 2,75 – 2,25 (M, 2 H).

Ví dụ 878: axit 2-clo-3-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)benzoic trifloaxetat

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 378 → Ví dụ 90 → Ví dụ 361 → Ví dụ 51 → Ví dụ 52 → Ví dụ 363 được tiến hành từ axit 3-bromo-2-clobenzoic tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau. (Lưu ý: sử dụng sắc ký lỏng hiệu năng cao (5 đến 100% pha động B (axit trifloaxetic 0,1% trong axetonitril) trong pha động A (axit trifloaxetic trong nước 0,1%)) tạo ra sản phẩm theo sáng chế ở dạng muối axit trifloaxetic)

LC/ MS t_R 0,64 phút; MS (ES^+) M/z 534 $(M+H)^f$

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,68 (s, 1 H), 8,03 – 7,93 (M, 1 H), 7,85 – 7,74 (M, 4 H), 7,61 – 7,54 (M, 1 H), 7,47 (t, 1 H), 6,02 – 5,97 (M, 2 H), 5,75 – 5,67 (M, 1 H), 3,43 – 3,23 (M, 2 H), 3,11 – 2,97 (M, 2 H).

Ví dụ 879: hydroclorua axit (2E)-3-[4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-thienyl]acrylic

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 378 → Ví dụ 139 → Ví dụ 361 → Ví dụ 51 → Ví dụ 52 → Ví dụ 363 được tiến hành từ axit (2E)-3-(4-bromo-2-thienyl)acrylic tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau.

LC/ MS t_R 0,63 phút; MS (ES^+) M/z 532(M+H)[f]

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,70 (s, 1 H), 8,23 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,82 (s, 2H), 7,78 – 7,66 (M, 3H), 6,27 (d, 1H), 6,05 (s, 1 H), 5,99 (s, 1H), 5,83 – 5,79 (M, 1H), 3,39 – 3,24 (M, 1H), 3,18 – 3,04 (M, 1H), 2,79 – 2,63 (M, 1 H), 2,46 – 2,26 (M, 1 H).

Ví dụ 880: hydroclorua axit 3-[4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-thienyl]propanoic

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 378 → Ví dụ 139 → Ví dụ 21 → Ví dụ 361 → Ví dụ 51 → Ví dụ 52 → Ví dụ 363 được tiến hành từ axit (2E)-3-(4-bromo-2-thienyl)acrylic tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau.

LC/ MS t_R 0,58 phút; MS (ES^+) M/z 535(M+H)[f]

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,68 (s, 1 H), 7,84 – 7,76 (M, 3H), 7,69 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 6,04 (s, 1H), 6,00 (s, 1 H), 5,79 – 5,75 (M, 1H), 3,35 – 3,20 (M, 1H), 3,18 – 3,04 (M, 1H), 3,04 (t, 1H), 2,76 – 2,63 (M, 1 H),2,61 (t, 1H), 2,40–2,19 (M, 1 H).

Ví dụ 881: axit dihydroclorua 5-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)nicotinic

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 378 → Ví dụ 139 → Ví dụ 361 → Ví dụ 51 → Ví dụ 52 → Ví dụ 363 được tiến hành từ axit 5-bromonicotinic tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau.

LC/ MS t_R 0,59 phút; MS (ES^+) M/z 501 (M+H)[f]

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,68 (s, 1 H), 9,21 (d, 1 H), 9,01 (d, 1 H), 8,65

(t, 1 H), 8,21 – 8,15 (M, 1 H), 7,84 – 7,80 (M, 2 H), 7,73 (s, 1 H), 6,03 (s, 1 H), 6,00 (s, 1 H), 5,81 – 5,73 (M, 1 H), 3,41 – 3,25 (M, 1 H), 3,18 – 3,01 (M, 2 H), 2,71– 2,61 (M, 1 H).

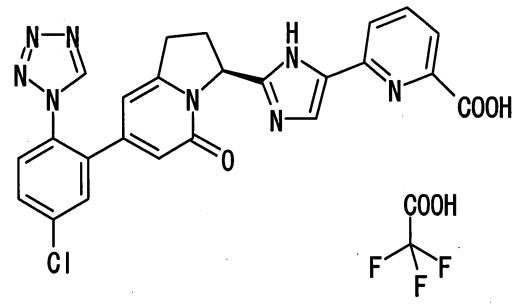
Ví dụ 882: axit trifloaxetat 2-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-1,3-thiazol-5-carboxylic

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 378 → Ví dụ 139 → Ví dụ 361 → Ví dụ 51 → Ví dụ 52 → Ví dụ 363 được tiến hành từ axit 2-bromo-1,3-thiazol-5-carboxylic tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau. (Lưu ý: sử dụng sắc ký lỏng hiệu năng cao (5 đến 100% pha động B (axit trifloaxetic 0,1% trong axetonitril) trong pha động A (axit trifloaxetic trong nước 0,1%)) tạo ra sản phẩm theo sáng chế ở dạng muối axit trifloaxetic)

LC/ MS t_R 0,67 phút; MS (ES^+) M/z 507 $(M+H)^f$

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,34 (s, 1 H), 8,27 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,74 – 7,65 (M, 3 H), 6,14 (s, 1 H), 6,10 (s, 1H), 5,82 – 5,77 (M, 1 H), 3,51 – 3,40 (M, 1 H), 3,20 – 3,08 (M, 1H), 2,76 – 2,61 (M, 1 H), 2,60 – 2,46 (M, 1 H).

Ví dụ 883: trifloaxetat axit 6-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-pyridincarboxylic



Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 378 → Ví dụ 139 → Ví dụ 361 → Ví dụ 51 → Ví dụ 52 → Ví dụ 363 được tiến hành từ axit 6-bromo-2-pyridincarboxylic tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau. (Lưu ý: sử dụng sắc ký lỏng hiệu năng cao (5 đến 100% pha động B (axit trifloaxetic 0,1% trong axetonitril) trong pha động A (axit trifloaxetic trong nước 0,1%)) tạo ra sản phẩm theo sáng chế ở dạng muối axit trifloaxetic)

LC/ MS t_R 0,62 phút; MS (ES^+) M/z 501 (M+H)[f]
^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,68 (s, 1 H), 8,13 – 8,01 (M, 3 H), 8,00 – 7,90 (M, 1 H), 7,86 – 7,72 (M, 3 H), 6,05 – 5,98 (M, 2 H), 5,84 – 5,72 (M, 1 H), 3,40 – 3,20 (M, 2 H), 3,15 – 2,98 (M, 2 H).

Ví dụ 884: hydroclorua axit 4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-1,3-thiazol-2-carboxylic

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 378 → Ví dụ 139 → Ví dụ 361 → Ví dụ 51 → Ví dụ 52 → Ví dụ 363 được tiến hành từ axit 4-bromo-1,3-thiazol-2-carboxylic tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau.
LC/ MS t_R 0,58 phút; MS (ES^+) M/z 507 (M+H)[f]
^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,69 (s, 1 H), 8,46 (s, 1 H), 8,10 (s, 1 H), 7,87 – 7,78 (M, 2 H), 7,71 (s, 1 H), 6,03 (s, 1 H), 6,01 (s, 1 H), 5,86 – 5,75 (M, 1 H), 3,35 – 3,05 (M, 4 H).

Ví dụ 885: trifloaxetat axit 4-clo-3-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)benzoic

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 378 → Ví dụ 139 → Ví dụ 361 → Ví dụ 51 → Ví dụ 52 → Ví dụ 363 được tiến hành từ axit 3-bromo-4-clobenzoic tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau. (Lưu ý: sử dụng sắc ký lỏng hiệu năng cao (5 đến 100% pha động B (axit trifloaxetic 0,1% trong axetonitril) trong pha động A (axit trifloaxetic trong nước 0,1%)) tạo ra sản phẩm theo sáng chế ở dạng muối axit trifloaxetic)
LC/ MS t_R 0,70 phút; MS (ES^+) M/z 534 (M+H)[f]
^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,37 (s, 1 H), 8,31 (s, 1H), 8,07 – 8,04 (M, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,76 – 7,66 (M, 4H), 6,16 (s, 1 H), 6,14 (s, 1H), 5,94 – 5,89 (M, 1 H), 3,42 – 3,10 (M, 2 H), 3,90 – 2,79 (M, 1H), 2,53 – 2,41 (M, 1 H).

Ví dụ 886: trifloaxetat axit [5-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-1-benzothiophen-3-yl]axetic

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 139 → Ví dụ 361 → Ví dụ 51 → Ví dụ 52 → Ví dụ 363 được tiến hành từ 2- metyl-2-propanyl (5-clo-1-benzothiophen-3-yl)axetat tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau. (Lưu ý: sử dụng sắc ký lỏng hiệu năng cao (5 đến 100% pha động B (axit trifloaxetic 0,1% trong axetonitril) trong pha động A (axit trifloaxetic trong nước 0,1%)) tạo ra sản phẩm theo sáng chế ở dạng muối axit trifloaxetic)
LC/ MS t_R 0,67 phút; MS (ES^+) M/z 570(M+H)[f]
^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,68 (s, 1 H), 8,19 (s, 1H), 8,14 – 8,09 (M, 2H), 7,82 (s, 2H), 7,79 – 7,70 (M, 3H), 6,06 (s, 1 H), 6,03 (s, 1H), 5,84 – 5,79 (M, 1 H), 3,91 (s, 2H), 3,36 – 3,22 (M, 1H), 3,18 – 3,05 (M, 1H), 2,78 – 2,63 (M, 1 H), 2,43– 2,29 (M, 1 H).

Ví dụ 887: trifloaxetat axit [4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenoxy]axetic

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 139 → Ví dụ 361 → Ví dụ 51 → Ví dụ 52 → Ví dụ 363 được tiến hành từ 2- metyl-2-propanyl (3-iodophenoxy)axetat [patent EP1386913] tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau. (Lưu ý: sử dụng sắc ký lỏng hiệu năng cao (5 đến 100% pha động B (axit trifloaxetic 0,1% trong axetonitril) trong pha động A (axit trifloaxetic trong nước 0,1%)) tạo ra sản phẩm theo sáng chế ở dạng muối axit trifloaxetic)
LC/ MS t_R 0,59 phút; MS (ES^+) M/z 530 (M+H)[f]
^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,38 (s, 1 H), 7,76 – 7,70 (M, 4 H), 7,63 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 6,16 (s, 1 H), 6,14 (s, 1H), 5,90 – 5,85 (M, 1 H), 3,35 - 3,17 (M, 2 H), 2,94 – 2,79 (M, 1 H), 2,49 – 2,35 (M, 1 H).

Ví dụ 888: trifloaxetat axit [3-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenoxy]axetic

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 139 → Ví dụ 361 → Ví dụ 51 → Ví dụ 52 → Ví dụ 363 được tiến hành từ 2- metyl-2-propanyl (4-iodophenoxy)axetat [patent EP1386913] tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau. (Lưu ý: sử dụng sắc ký lỏng hiệu năng cao (5 đến 100% pha động B (axit

trifloaxetic 0,1% trong axetonitril) trong pha động A (axit trifloaxetic trong nước 0,1%)) tạo ra sản phẩm theo sáng chế ở dạng muối axit trifloaxetic)

LC/ MS t_R 0,62 phút; MS (ES^+) M/z 530 (M+H)[f]

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,38 (s, 1 H), 7,85 (s, 1H), 7,76 – 7,67 (M, 3 H), 7,42 (t, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,29 (d, H), 7,04 (dd, 1H), 6,16 (s, 1 H), 6,15 (s, 1H), 5,92 – 5,86 (M, 1 H), 3,41 - 3,17 (M, 2 H), 2,94 – 2,79 (M, 1 H), 2,49 – 2,39 (M, 1 H).

Ví dụ 889: trifloaxetat axit 2-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-1,3-thiazol-4-carboxylic

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 139 → Ví dụ 361 → Ví dụ 51 → Ví dụ 52 → Ví dụ 363 được tiến hành từ 2- metyl-2-propanyl 2-bromo-1,3-thiazol-4-carboxylat [Công bố đơn số WO2008/54701] tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau. (Lưu ý: sử dụng sắc ký lỏng hiệu năng cao (5 đến 100% pha động B (axit trifloaxetic 0,1% trong axetonitril) trong pha động A (axit trifloaxetic trong nước 0,1%)) tạo ra sản phẩm theo sáng chế ở dạng muối axit trifloaxetic)

LC/ MS t_R 0,69 phút; MS (ES^+) M/z 507 (M+H)[f]

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,35 (s, 1 H), 8,31 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,75 – 7,65 (M, 3 H), 6,15 (s, 1 H), 6,09 (s, 1H), 5,83 – 5,79 (M, 1 H), 3,48 – 3,37 (M, 1 H), 3,20 – 3,08 (M, 1H), 2,78 – 2,62 (M, 1 H), 2,57 – 2,43 (M, 1 H).

Ví dụ 890: trifloaxetat axit 3-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-4-flobenzoic

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 139 → Ví dụ 361 → Ví dụ 51 → Ví dụ 52 → Ví dụ 363 được tiến hành từ 2- metyl-2-propanyl 3-bromo-4-flobenzoat [Công bố đơn số WO2010/37210] tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau. (Lưu ý: sử dụng sắc ký lỏng hiệu năng cao (5 đến 100% pha động B (axit trifloaxetic 0,1% trong axetonitril) trong pha động A (axit trifloaxetic trong nước 0,1%)) tạo ra sản phẩm theo sáng chế ở dạng muối axit trifloaxetic)

LC/ MS t_R 0,69 phút; MS (ES^+) M/z 518 (M+H)[f]

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,66 (s, 1 H), 8,51 – 8,47 (M, 1H), 7,90 – 7,82 (M, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,75 (s, 1 H), 7,63 – 7,59 (M, 1H), 7,43 – 7,37 (M, 1H), 6,01 (s, 1 H), 5,96 (s, 1H), 5,71 – 5,68 (M, 1 H), 3,40 – 3,27 (M, 1 H), 3,13 – 3,02 (M, 1H), 2,71 – 2,24 (M, 2 H).

Ví dụ 891: metyl (6-{[(triflo metyl)sulfonyl]oxy}-1-benzothiophen-3-yl)axetat

Bổ sung anhydrit triflo metansulfonic (1,23g) vào dung dịch chứa metyl (6-hydroxy-1-benzothiophen-3-yl)axetat (883 mg) và trietylamin (1,1 mL) trong CH_2Cl_2 (5 mL) ở 0 °C. Sau đó được khuấy trong khoảng 25 phút ở 0 °C, rót hỗn hợp phản ứng vào dung dịch nước bão hòa chứa amoni clorua. Chiết hỗn hợp bằng diclometan. Làm khô lớp hữu cơ bằng Na_2SO_4 và cô. Tinh chế cặn bằng sắc ký cột (10 đến 20% etyl axetat trong hexan) tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (1,16g).

TLC: Rf 0,76 (30% etyl axetat trong hexan).

Ví dụ 892: trifloaxetat axit [6-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-1-benzothiophen-3-yl]axetic

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 139 → Ví dụ 361 → Ví dụ 51 → Ví dụ 52 → Ví dụ 342 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 891 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau. (Lưu ý: sử dụng sắc ký lỏng hiệu năng cao (5 đến 100% pha động B (axit trifloaxetic 0,1% trong axetonitril) trong pha động A (axit trifloaxetic trong nước 0,1%)) tạo ra sản phẩm theo sáng chế ở dạng muối axit trifloaxetic)

LC/ MS t_R 0,64 phút; MS (ES^+) M/z 570(M+H)[f]

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,68 (s, 1 H), 8,36 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,84 – 7,71 (M, 3H), 7,70 (d, 1H), 7,67 (s, 1H), 6,05 (s, 1 H), 6,02 (s, 1H), 5,83 – 5,78 (M, 1 H), 3,88 (s, 2H), 3,37 – 3,22 (M, 1H), 3,18 – 3,06 (M, 1H), 2,78 – 2,63 (M, 1 H), 2,43– 2,24 (M, 1 H).

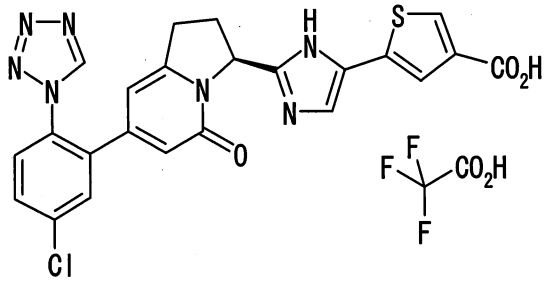
Ví dụ 893: trifloaxetat axit 2-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)isonicotinic

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 139 → Ví dụ 361 → Ví dụ 51 → Ví dụ 52 → Ví dụ 342 được tiến hành từ metyl 2-bromoisonicotinate tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau. (Lưu ý: sử dụng sắc ký lỏng hiệu năng cao (5 đến 100% pha động B (axit trifloaxetic 0,1% trong axetonitril) trong pha động A (axit trifloaxetic trong nước 0,1%)) tạo ra sản phẩm theo sáng chế ở dạng muối axit trifloaxetic)

LC/ MS t_R 0,60 phút; MS (ES^+) M/z 501 (M+H)[f]

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,68 (s, 1 H), 8,75 (d, 1 H), 8,28 (s, 1 H), 8,17 – 8,05 (M, 1 H), 7,91 – 7,69 (M, 4 H), 6,01 (s, 1 H), 5,98 (s, 1 H), 5,79 – 5,70 (M, 1 H), 3,40 – 3,23 (M, 1 H), 3,14 – 2,98 (M, 2 H), 2,65 – 2,30 (M, 1 H).

Ví dụ 894: trifloaxetat axit 5-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-3-thiophencarboxylic



Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 90 → Ví dụ 361 → Ví dụ 51 → Ví dụ 52 → Ví dụ 342 được tiến hành từ metyl 5-iodo-3-thiophencarboxylat tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau. (Lưu ý: sử dụng sắc ký lỏng hiệu năng cao (5 đến 100% pha động B (axit trifloaxetic 0,1% trong axetonitril) trong pha động A (axit trifloaxetic trong nước 0,1%)) tạo ra sản phẩm theo sáng chế ở dạng muối axit trifloaxetic)

LC/ MS t_R 0,73 phút; MS (ES^+) M/z 506 (M+H)[f]

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,68 (s, 1 H), 8,25 (s, 1 H), 7,92 (s, 1 H), 7,83 – 7,75 (M, 3 H), 7,71 (s, 1 H), 6,03 (s, 1 H), 5,99 (s, 1 H), 5,73 (dd, 1 H), 3,40 – 3,20 (M, 1 H), 3,14 – 2,98 (M, 1 H), 2,65 – 2,25 (M, 2 H).

Ví dụ 895: 2- metyl-2-propanyl 3-axetyl-1H-pyrazol-5-carboxylat

Bổ sung 3-butyn-2-on (340 mg) và tert-butyl diazoaxetat (710 mg) ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch được khuấy chứa indi (III) clorua (22 mg) trong nước (3 mL). Sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng khoảng 1 giờ, thu gom chất kết tủa thu được bằng cách lọc, rửa bằng nước và làm khô trong chân không tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (1,05g).
TLC: Rf 0,74 (50% etyl axetat trong hexan).

Ví dụ 896: axit 3-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-1H-pyrazol-5-carboxylic

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 361 → Ví dụ 51 → Ví dụ 52 → Ví dụ 363 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 895 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau.
LC/ MS t_R 0,59 phút; MS (ES^+) M/z 490 $(M+H)^f$
^1H NMR (300 MHz, metanol-d_4) δ 9,34 (s, 1 H), 7,78-7,62 (M, 3 H), 7,30 (s, 1 H), 6,87 (s, 1 H), 6,13 (s, 1 H), 6,07 (s, 1 H), 5,78 (dd, 1 H), 3,40 - 3,02 (M, 2 H), 2,72 – 2,40 (M, 2 H).

Ví dụ 897: axit 5-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-1H-indol-2-carboxylic trifloaxetat

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 378 → Ví dụ 139 → Ví dụ 379 → Ví dụ 361 → Ví dụ 51 → Ví dụ 52 → Ví dụ 363 được tiến hành từ axit 5-bromo-1H-indol-2-carboxylic tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau. (Lưu ý: sử dụng sắc ký lỏng hiệu năng cao (5 đến 100% pha động B (axit trifloaxetic 0,1% trong axetonitril) trong pha động A (axit trifloaxetic trong nước 0,1%)) tạo ra sản phẩm theo sáng chế ở dạng muối axit trifloaxetic)
LC/ MS t_R 0,59 phút; MS (ES^+) M/z 539$(M+H)^f$
^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,56 (s, 1H), 9,39 (s, 1 H), 7,96 (d, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,76 – 7,66 (M, 4H), 7,57 (s, 2H), 7,21 (s, 1H), 6,17 (s, 1 H), 6,15 (s, 1H), 5,94 – 5,88 (M, 1 H), 3,43 – 3,18 (M, 2 H), 2,94 – 2,80 (M, 1 H), 2,52 – 2,39 (M,

1 H).

Ví dụ 898: hydroclorua axit 5-(2-{(6S)-2-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-yl}-1H-imidazol-5-yl)-1H-indol-2-carboxylic

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 378 → Ví dụ 139 → Ví dụ 379 → Ví dụ 361 → Ví dụ 51 → Ví dụ 52 → Ví dụ 363 được tiến hành từ axit 5-bromo-1H-indol-2-carboxylic tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau. (Lưu ý: theo bước tương ứng với Ví dụ 51 theo quy trình, sử dụng hợp chất được điều chế theo Ví dụ 336)

LC/ MS t_R 0,58 phút; MS (ES^+) M/z 540 $(M+H)^f$

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,05 (s, 1 H), 9,73 (s, 1 H), 8,09 (s, 1 H), 8,04 (s, 1 H), 7,94 (d, 1 H), 7,91 - 7,79 (M, 2 H), 7,69 - 7,62 (M, 1 H), 7,58 - 7,51 (M, 1 H), 7,17 (s, 1 H), 6,41 (s, 1 H), 5,87 (dd, 1 H), 3,21 - 3,04 (M, 1 H), 3,01 - 2,83 (M, 1 H), 2,81 - 2,61 (M, 1 H) 2,42 - 2,28 (M, 1 H).

Ví dụ 899: hydroclorua axit [5-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-1H-indol-3-yl]axetic

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 378 → Ví dụ 379 → Ví dụ 139 → Ví dụ 361 → Ví dụ 51 → Ví dụ 52 → Ví dụ 363 được tiến hành từ (5-bromo-1H-indol-3-yl)axit axetic tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau.

LC/ MS t_R 0,60 phút; MS (ES^+) M/z 553 $(M+H)^f$

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,23 (s, 1H), 9,69 (s, 1 H), 7,96 (d, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,82 (s, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,48 (s, 2H), 7,34 (s, 1H), 6,06 (s, 1 H), 6,03 (s, 1H), 5,84 – 5,79 (M, 1 H), 3,70 (s, 2H), 3,39 – 3,22 (M, 1 H), 3,18 – 3,05 (M, 1H), 2,80 – 2,64 (M, 1 H), 2,43 – 2,28 (M, 1 H).

Ví dụ 900: hydroclorua axit [6-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-1H-indol-3-yl]axetic

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 378 → Ví dụ 379 → Ví dụ 139 → Ví dụ 361 → Ví dụ 51 → Ví dụ 52 → Ví dụ 363 được tiến hành từ axit axetic (6-bromo-1H-indol-3-yl) tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau.
LC/ MS t_R 0,62 phút; MS (ES^+) M/z 553 $(M+H)^f$
^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,3 (s, 1 H), 9,69 (s, 1 H), 8,03 (s, 1 H), 7,86-7,75 (M, 3 H), 7,71 (d, 1 H), 7,62 (d, 1 H), 7,40 (d, 1 H), 7,36 (d, 1 H), 6,06 (s, 1 H), 6,04 (s, 1 H), 5,82 (dd, 1 H), 3,67 (s, 2 H), 3,28 (M, 1 H), 3,14 (M, 1 H), 2,72 (M, 1 H), 2,38 (M, 1 H).

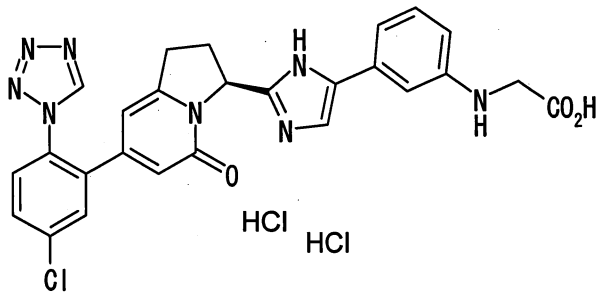
Ví dụ 901: dihydroclorua axit [5-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-1H-indazol-3-yl]axetic

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 379 → Ví dụ 378 → Ví dụ 139 → Ví dụ 361 → Ví dụ 51 → Ví dụ 52 → Ví dụ 363 được tiến hành từ axit axetic (5-bromo-1H-indazol-3-yl) tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau.
LC/ MS t_R 0,56 phút; MS (ES^+) M/z 554 $(M+H)^f$
^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 14,66 (br s, 1 H), 13,2 (br s, 1 H), 9,70 (s, 1 H), 8,18 – 8,16 (M, 1 H), 8,05 (s, 1 H), 7,86 – 7,78 (M, 2 H), 7,75 (dd, 1 H), 7,71 (dd, 1 H), 7,64 (dd, 1 H), 6,06 (s, 1 H), 6,03 (s, 1 H), 5,82 (dd, 1 H), 3,95 (s, 2 H), 3,39 – 3,22 (M, 1 H), 3,20 – 3,03 (M, 1 H), 2,80 – 2,62 (M, 1 H), 2,44 – 2,31 (M, 1 H).

Ví dụ 902: tert-butyl 2-(3-axetylanilino)axetat

Bổ sung kali cacbonat (1,23g) và tert-butyl 2-bromoaxetat (1,73g) vào dung dịch chứa 1-(3-aminophenyl)etanon (600 mg) trong axeton (20 mL). Hồi lưu hỗn hợp qua đêm sau đó được làm lạnh nhiệt độ trong phòng.không có khả năng hòa tan Material được loại bỏ bằng cách lọc. Cô phần lọc. Tinh chế cặn bằng sắc ký cột (1etyl axetat 0 đến 20% trong hexan) tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (1,10g).
TLC: Rf 0,62 (20% etyl axetat trong hexan).

Ví dụ 903: dihydroclorua axit {[3-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3- indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)phenyl]amino}axetic



Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 379 → Ví dụ 361 → Ví dụ 51 → Ví dụ 52 → Ví dụ 363 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 902 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau.

LC/ MS t_R 0,57 phút; MS (ES^+) M/z 529 $(M+H)^f$

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,68 (s, 1 H), 7,98 (s, 1 H), 7,81 (s, 2 H), 7,69 (d, 1 H), 7,63 - 7,45 (M, 1 H), 7,18 (d, 1 H), 7,06 – 6,88 (M, 2 H), 6,67 (d, 1 H), 6,04 (s, 1 H), 6,00 (s, 1 H), 5,88 - 5,72 (M, 1 H), 3,88 (s, 2 H), 3,34 - 3,18 (M, 1 H), 3,16 – 2,98 (M, 1 H), 2,77 - 2,60 (M, 1 H) 2,43 - 2,28 (M, 1 H).

Ví dụ 904: 2-(1H-indol-5-yl)-2-oxoetyl (3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizincarboxylat

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 361 → Ví dụ 51 → Ví dụ 363 được tiến hành từ 2- metyl-2-propanyl 5-axetyl-1H-indol-1-carboxylat (Công bố đơn số WO2005/26175) tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau.

TLC: Rf 0,47 (20% etyl axetat trong hexan).

Ví dụ 905: 2-(1-{2-[(2-metyl-2-propanyl)oxy]-2-oxoetyl}-1H-indol-5-yl)-2-oxoetyl (3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizincarboxylat

Bổ sung kali cacbonat (792 mg) và tert-butyl 2-bromoaxetat (395 mg) vào dung dịch chứa hợp chất được điều chế theo Ví dụ 904 (140 mg) trong N,N-dimetylformamit (3 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó, khuấy trong khoảng 1

giờ ở nhiệt độ trong phòng, rót hỗn hợp phản ứng vào dung dịch nước bão hòa chứa amoni clorua. Chiết hỗn hợp bằng etyl axetat. Làm khô lớp hữu cơ qua Na_2SO_4 và cô. Tinh chế cặn bằng sắc ký cột (0 đến 10% metanol trong etyl axetat) tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (99 mg).
TLC: Rf 0,53 (etyl axetat).

Ví dụ 906: axit [5-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-1H-indol-1-yl]axetic

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 52 → Ví dụ 363 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 905 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau.
LC/ MS t_R 0,63 phút; MS (ES^+) M/z 553 $(M+H)^f$
^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,69 (s, 1 H), 7,88-7,02 (M, 8 H), 6,35 (brs, 1 H), 5,97 (brs, 1 H), 5,94 (s, 1 H), 5,63 (d, 1 H), 4,57 (s, 2 H), 3,53-2,85 (M, 2 H), 2,62-2,38 (M, 2 H).

Ví dụ 907: 2- metyl-2-propanyl (5-bromo-1H-benzimidazol-1-yl)axetat

Bổ sung dung dịch chứa 5-bromo-1H-benzimidazol (2g) trong N,N-dimetylformamit (5 mL) vào huyền phù được khuấy chứa natri hydrua (487 mg) trong N,N-dimetylformamit (10 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung tert-butyl 2-bromoaxetat (2,38g) ở nhiệt độ trong phòng vào hỗn hợp thu được được. Sau đó, khuấy trong khoảng 20 phút, rót hỗn hợp phản ứng vào dung dịch nước bão hòa chứa amoni clorua. Chiết hỗn hợp bằng etyl axetat. Làm khô lớp hữu cơ được kết hợp trên qua Na_2SO_4 và cô. Tinh chế cặn bằng sắc ký cột (0 đến 50% etyl axetat trong hexan) tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau (3,16g).
TLC: Rf 0,59 (etyl axetat).

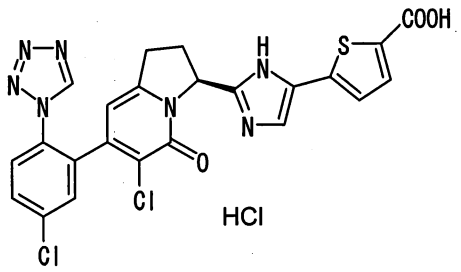
Ví dụ 908: dihydroclorua axit [5-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-1H-benzimidazol-1-yl]axetic

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 139 → Ví dụ 361 → Ví dụ 51 → Ví dụ 52 → Ví dụ 363 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 907 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau.

LC/ MS t_R 0,55 phút; MS (ES^+) M/z 554 $(M+H)^f$

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,70 (s, 1 H), 9,22 (brs, 1 H), 8,31 (s, 1 H), 8,17 (s, 1 H), 8,06-7,92 (M, 2 H), 7,85-7,78 (M, 2 H), 7,71 (s, 1 H), 6,07 (s, 1 H), 6,01 (s, 1 H), 5,86 (dd, 1 H), 5,38 (s, 2 H), 3,32 (M, 1 H), 3,12 (M, 1 H), 2,72 (M, 1 H), 2,42 (M, 1 H).

Ví dụ 909: hydroclorua axit 5-(2-{(3S)-6-clo-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-thiophencarboxylic



Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 51 → Ví dụ 52 → Ví dụ 363 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 383(2) tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau. (Lưu ý: theo bước tương ứng với Ví dụ 51 theo quy trình, sử dụng hợp chất được điều chế theo Ví dụ 374).

LC/ MS t_R 0,64 phút; MS (ES^+) M/z 540 $(M+H)^f$

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,73 – 9,63 (M, 1 H), 7,91 – 7,85 (M, 2 H), 7,78 – 7,61 (M, 3 H), 7,41 – 7,31 (M, 1 H), 6,43 – 6,35 (M, 1 H), 5,79 – 5,68 (M, 1 H), 3,80 – 3,05 (M, 4 H).

Ví dụ 910: axit 4-(2-{(6S)-2-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-yl}-1H-imidazol-5-yl)-2-pyridincarboxylic

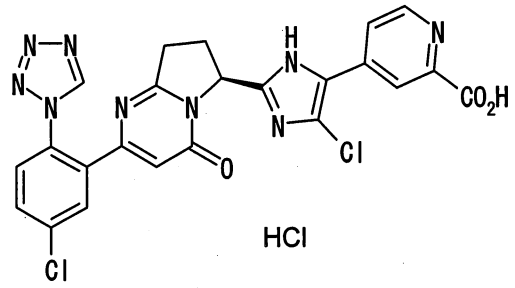
Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 51 → Ví dụ 52 → Ví dụ 363 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 336 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này

có tính chất vật lý sau. (Lưu ý: theo bước tương ứng với Ví dụ 51 theo quy trình, sử dụng hợp chất được điều chế theo Ví dụ 384)

LC/ MS t_R 0,55 phút; MS (ES^+) M/z 502 $(M+H)^f$

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,73 (s, 1 H), 8,78 – 8,71 (M, 1 H), 8,53 (s, 1 H), 8,47 (s, 1 H), 8,21 (d, 1 H), 7,95 (s, 1 H), 7,91 – 7,80 (M, 2 H), 6,36 (s, 1 H), 5,82 – 5,71 (M, 1 H), 3,24 – 3,05 (M, 2 H), 2,95 – 2,78 (M, 2 H).

Ví dụ 911: hydroclorua axit 4-(4-clo-2-{(6S)-2-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-yl}-1H-imidazol-5-yl)-2-pyridincarboxylic

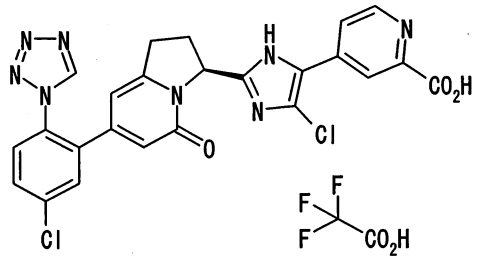


Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 51 → Ví dụ 52 → Ví dụ 338 → Ví dụ 363 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 336 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau. (Lưu ý: theo bước tương ứng với Ví dụ 51 theo quy trình, sử dụng hợp chất được điều chế theo Ví dụ 384)

LC/ MS t_R 0,59 phút; MS (ES^+) M/z 536 $(M+H)^f$

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,74 (s, 1 H), 8,78 (d, 1 H), 8,53 (d, 1 H), 8,13 (dd, 1 H), 7,98 (d, 1 H), 7,84 (dd, 1 H), 7,81 (d, 1 H), 6,34 (s, 1 H), 5,63 (dd, 1 H), 3,13 – 3,03 (M, 1 H), 2,85 – 2,73 (M, 1 H), 2,65 – 2,52 (M, 1 H), 2,26 – 2,15 (M, 1 H).

Ví dụ 912: trifloaxetat axit 4-(4-clo-2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-pyridincarboxylic



Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 51 → Ví dụ 52 → Ví dụ 338 → Ví dụ 363 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 384 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau. (Lưu ý: sử dụng sắc ký lỏng hiệu năng cao (5 đến 100% pha động B (axit trifloaxetic 0,1% trong axetonitril) trong pha động A (axit trifloaxetic trong nước 0,1%)) tạo ra sản phẩm theo sáng chế ở dạng muối axit trifloaxetic)

LC/ MS t_R 0,63 phút; MS (ES^+) M/z 535 (M+H)[f]

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,70 (s, 1 H), 8,75 (d, 1 H), 8,46 (d, 1 H), 7,98 (dd, 1 H), 7,83 – 7,76 (M, 3 H), 5,99 (s, 1 H), 5,94 (s, 1 H), 5,59 (dd, 1 H), 3,38 – 3,20 (M, 1 H), 3,07 – 2,91 (M, 1 H), 2,50 – 2,30 (M, 1 H), 2,28 – 2,16 (M, 1 H).

Ví dụ 913: axit trifloaxetat 4-(4-clo-2-{(3S)-8-clo-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-pyridincarboxylic

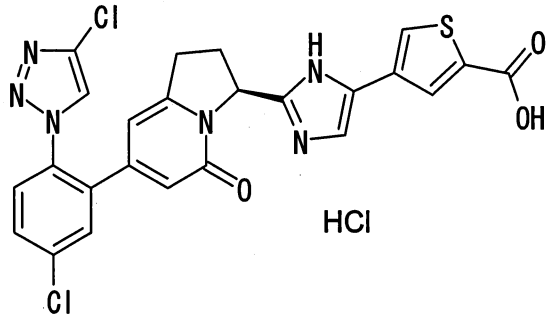
Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 51 → Ví dụ 52 → Ví dụ 338 → Ví dụ 363 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 383(1) tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau. (Lưu ý: theo bước tương ứng với Ví dụ 51 theo quy trình, sử dụng hợp chất được điều chế theo Ví dụ 384. Sử dụng sắc ký lỏng hiệu năng cao (5 đến 100% pha động B (axit trifloaxetic 0,1% trong axetonitril) trong pha động A (axit trifloaxetic trong nước 0,1%)) tạo ra sản phẩm theo sáng chế ở dạng muối axit trifloaxetic)

LC/ MS t_R 0,69 phút; MS (ES^+) M/z 569 (M+H)[f]

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,74 – 9,72 (M, 1 H), 8,77 – 8,75 (M, 1 H), 8,45 – 8,43 (M, 1 H), 8,00 – 7,95 (M, 1 H), 7,89 – 7,68 (M, 3 H), 6,32 – 6,25 (M,

1 H), 5,74 – 5,68 (M, 1 H), 3,40 – 3,21 (M, 1 H), 3,19 – 3,03 (M, 1 H), 2,77 – 2,60 (M, 1 H), 2,42 – 2,39 (M, 1 H).

Ví dụ 914: axit 4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-thiophencarboxylic hydroclorua



Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 51 → Ví dụ 52 → Ví dụ 363 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 756 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau. (Lưu ý: theo bước tương ứng với Ví dụ 51 theo quy trình, sử dụng hợp chất được điều chế theo Ví dụ 361)

LC/ MS t_R 0,68 phút; MS (ES^+) M/z 539 $(M+H)^f$

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,70 (s, 1 H), 8,29 (s, 1 H), 8,17 (s, 1 H), 8,05 (s, 1 H), 7,78 (dd, 1 H), 7,73 (d, 1 H), 7,68 (d, 1 H), 6,10 (s, 1 H), 5,82 (s, 1 H), 5,79 (dd, 1 H), 3,30 (M, 1 H), 3,14 (M, 1 H), 2,72 (M, 1 H), 2,36 (M, 1 H).

Ví dụ 915: hydroclorua axit 4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(4-clo-1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-pyridincarboxylic

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 51 → Ví dụ 52 → Ví dụ 363 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 756 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau. (Lưu ý: theo bước tương ứng với Ví dụ 51 theo quy trình, sử dụng hợp chất được điều chế theo Ví dụ 384)

LC/ MS t_R 0,65 phút; MS (ES^+) M/z 534 $(M+H)^f$

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,73 (d, 1 H), 8,70 (s, 1 H), 8,52 (d, 1 H), 8,44

(s, 1 H), 8,18 (dd, 1 H), 7,78 (dd, 1 H), 7,77-7,68 (M, 2 H), 6,04 (s, 1 H), 5,96 (s, 1 H), 5,73 (dd, 1 H), 3,38 (M, 1 H), 3,08 (M, 1 H), 2,68-2,25 (M, 2 H).

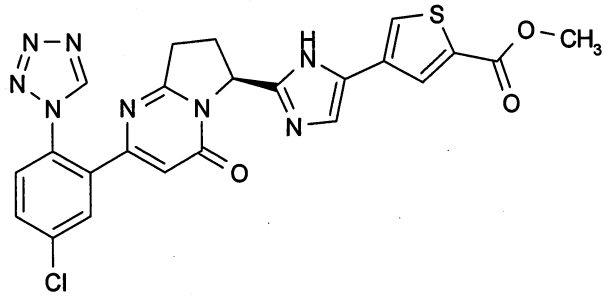
Ví dụ 916: 5-clo-2-(1,2,3-thiadiazol-4-yl)phenol

Thực hiện tương tự như theo tài liệu sáng chế (Tetrahedron 56 (24), 3933 (2000)) được tiến hành từ 1-(4-clo-2-hydroxyphenyl)etanon tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau. (Lưu ý: theo bước tương ứng với Ví dụ 51 theo quy trình, sử dụng hợp chất được điều chế theo Ví dụ 384)
TLC: Rf 0,74 (50% etyl axetat trong hexan).

Ví dụ 917: (3S)-3-[5-(6-amino-3-pyridinyl)-4-clo-1H-imidazol-2-yl]-7-[5-clo-2-(1,2,3-thiadiazol-4-yl)phenyl]-2,3-dihydro-5(1H)-indolizinon

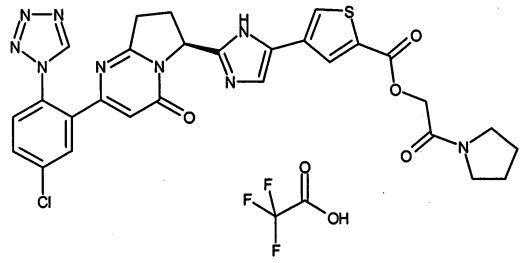
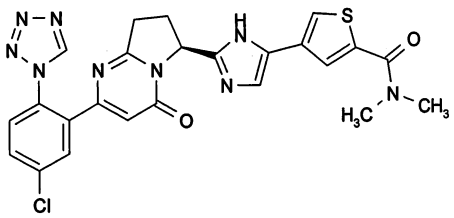
Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 6 → Ví dụ 283 → Ví dụ 8 → Ví dụ 51 → Ví dụ 52 →Ví dụ 10 →Ví dụ 338 → Ví dụ 363 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 916 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau. (Lưu ý: theo bước tương ứng với Ví dụ 51 theo quy trình, sử dụng hợp chất được điều chế theo Ví dụ 193)
LC/ MS t_R 0,71 phút; MS (ES^+) M/z 522 (M+H) [f]
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,72 (brs, 1 H), 9,04 (d, 1 H), 8,20 (d, 1 H), 7,86 (d, 1 H), 7,73 – 7,57 (M, 3 H), 6,51 (d, 1 H), 6,18 (brs, 2 H), 5,98 (d, 1 H), 5,56 (d, 1 H), 3,45 - 3,14 (M, 1 H), 3,04 - 2,88 (M, 1 H), 2,60 - 2,34 (M, 1 H), 2,29 - 2,12 (M, 1 H).

Ví dụ 918: metyl 4-(2-{(6S)-2-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-yl}-1H-imidazol-5-yl)-2-thiophencarboxylat



Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 370 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 392 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau.
LC/ MS t_R 0,71 phút; MS (ES^+) M/z 521 $(M+H)^f$
^1H NMR (300 MHz, metanol-d_4) δ 9,44 (s, 1 H), 8,04 (d, 1 H), 7,91 (d, 1 H), 7,82 (d, 1 H) 7,79 - 7,73 (M, 1 H) 7,72 - 7,66 (M, 1 H) 7,40 - 7,34 (M, 1 H), 6,34 (s, 1 H), 5,71 (dd, 1 H), 3,87 (s, 3 H), 3,27 - 3,20 (M, 1 H), 3,02 – 2,84 (M, 1 H), 2,77 - 2,55 (M, 1 H), 2,49 - 2,29 (M, 1 H).

Ví dụ 919(1) và Ví dụ 919(2) : 2-oxo-2-(1-pyrolidinyl)etyl 4-(2-{(6S)-2-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-yl}-1H-imidazol-5-yl)-2-thiophencarboxylat trifloaxetat và 4-(2-{(6S)-2-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-yl}-1H-imidazol-5-yl)-N,N-dimetyl-2-thiophencarboxamit


và


Bổ sung O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroni hexaflophosphat (84 mg) vào dung dịch chứa hợp chất được điều chế theo Ví dụ 392 (100 mg), 2-hydroxy-1-pyrolidin-1-yl-etanon (48 mg), và N,N-diisopropyletylamin (0,080 mL) trong N,N-dimetylformamit (2 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi khuấy ở 40 °C trong khoảng 15 giờ, rót hỗn hợp phản ứng vào dung dịch nước bão hòa chứa natri hydro cacbonat và chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được kết hợp được làm khô và được cô. Tinh chế cặn sắc ký lỏng hiệu năng cao (5 đến 100% pha động B (axit trifloaxetic 0,1% trong axetonitril) trong pha động A (axit trifloaxetic trong nước 0,1%)) tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau.

Ví dụ 919(1): 48 mg

LC/ MS t_R 0,71 phút; MS (ES^+) M/z 618 $(M+H)^f$

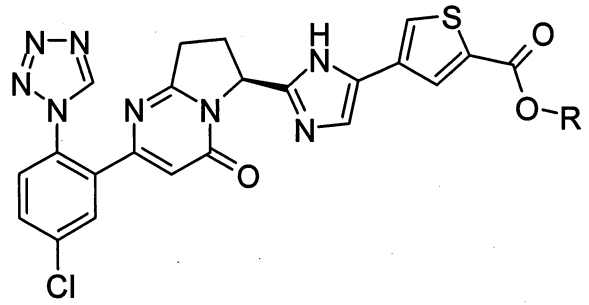
^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,72 (s, 1 H), 8,16 (s, 1 H), 8,07 (s, 1 H), 7,95 (d, 1 H), 7,92-7,79 (M, 2 H), 7,76 (brs, 1H), 6,37 (s, 1 H), 5,68 (dd, 1 H), 4,91 (s, 2 H), 3,50-3,02 (M, 5 H), 2,82 (M, 1 H), 2,60 (M, 1 H), 2,24 (M, 1 H), 1,96-1,92 (M, 2 H), 1,82-1,70 (M, 2 H).

Ví dụ 919(2): 20mg.

LC/ MS t_R 0,61 phút; MS (ES^+) M/z 534 $(M+H)^f$

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10,7-10,4 (M, 1 H), 8,78 (M, 1 H), 7,72-7,35 (M, 5 H), 7,18-7,08 (M 1 H), 6,42-6,37 (M, 1 H), 5,75 (M, 1 H), 3,48-3,00 (M, 8 H), 2,92 (M, 1 H), 2,48(M, 1 H).

Từ Ví dụ 920(1) đến Ví dụ 920(9)



Tổng hợp hợp chất nêu ở tiêu đề này có dữ liệu vật lý dưới đây từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 392 bằng cách sử dụng rượu tương ứng, dùng phương pháp như được mô tả theo Ví dụ 367.

Ví dụ 920(1): Etyl 4-(2-{(6S)-2-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-yl}-1H-imidazol-5-yl)-2-thiophencarboxylat

LC/ MS t_R 0,77 phút; MS (ES^+) M/z 535 $(M+H)^f$

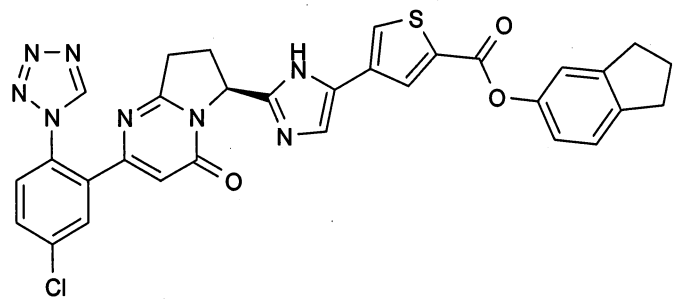
^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,78 (s, 1 H), 8,00 (s, 1 H), 7,72 – 7,62 (M, 3 H), 7,47 (d, 1 H), 7,18 (s, 1 H), 6,39 (s, 1 H), 5,76 (d, 1 H), 4,35 (q, 2 H), 3,41 – 3,35 (M, 2 H), 2,96 – 2,87 (M, 1 H), 2,53 – 2,47 (M, 1 H), 1,39 (t, 3 H).

Ví dụ 920(2): Isobutyl 4-(2-{(6S)-2-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-yl}-1H-imidazol-5-yl)-2-thiophencarboxylat

LC/ MS t_R 0,88 phút; MS (ES^+) M/z 563 (M+H)[f]

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,78 (s, 1 H), 7,98 (s, 1 H), 7,68 – 7,61 (M, 3 H), 7,47 (d, 1 H), 7,18 (s, 1 H), 6,39 (s, 1 H), 5,76 (d, 1 H), 4,09 (d, 2 H), 3,43 – 3,35 (M, 2 H), 2,96 – 2,91 (M, 1 H), 2,54 – 2,47 (M, 1 H), 2,12 – 2,07 (M, 1 H),1,01 (d, 6 H).

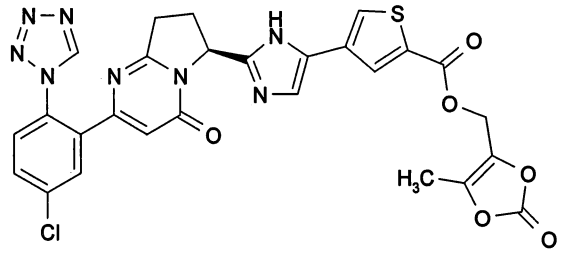
Ví dụ 920(3): 2,3-dihydro-1H-inden-5-yl 4-(2-{(6S)-2-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-yl}-1H-imidazol-5-yl)-2-thiophencarboxylat



LC/ MS t_R 0,99 phút; MS (ES^+) M/z 623(M+H)[f]

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10,39 (s, 1H), 8,79 (s, 1 H), 8,16 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,67 – 7,62 (M, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,97 – 6,94 (M, 1 H), 6,39 (s, 1H), 5,76 (d, 1H), 3,47 – 3,35 (M, 2H), 2,92(q, 4H), 2,58 – 2,43 (M, 1H), 2,18 – 2,06 (M, 3H).

Ví dụ 920(4): (5- metyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl) metyl 4-(2-{(6S)-2-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-yl}-1H-imidazol-5-yl)-2-thiophencarboxylat



LC/ MS t_R 0,76 phút; MS (ES^+) M/z 619 (M+H) [f]

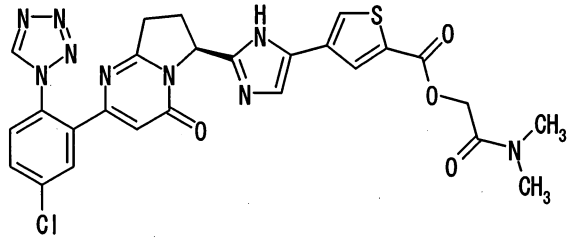
^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10,7-10,3 (M, 1 H), 8,79 (M, 1 H), 8,05-7,90 (M, 1 H), 7,81-7,43 (M, 4 H), 7,22-7,14 (M, 1 H), 6,42-6,37 (M, 1 H), 5,80-5,70 (M, 1 H), 5,06 (s, 2 H), 3,46-3,25 (M, 2 H), 2,93 (M, 1 H), 2,50 (M, 1 H), 2,25 (M, 3 H).

Ví dụ 920(5): 2-(4- morpholinyl)etyl 4-(2-{(6S)-2-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-yl}-1H-imidazol-5-yl)-2-thiophencarboxylat

LC/ MS t_R 0,56 phút; MS (ES^+) M/z 620 (M+H) [f]

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10,7-10,4 (M, 1 H), 8,78 (M, 1 H), 8,01-7,88 (M, 1 H), 7,75-7,59 (M, 3 H), 7,47 (M, 1 H), 7,21-7,12 (M 1 H), 6,42-6,37 (M, 1 H), 5,80-5,70 (M, 1 H), 4,46-4,40 (M, 2 H), 3,72 (t, 4 H), 3,48-3,18 (M, 2 H), 2,92 (M, 1 H), 2,76 (t, 2 H), 2,57 (t, 4 H), 2,51 (M, 1 H).

Ví dụ 920(6): 2-(di metylamino)-2-oxoetyl 4-(2-{(6S)-2-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-yl}-1H-imidazol-5-yl)-2-thiophencarboxylat



LC/ MS t_R 0,66 phút; MS (ES^+) M/z 592 (M+H) [f]

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10,4 (brs, 1 H), 8,79 (M, 1 H), 8,04 (brs, 1 H), 7,75 (brs, 1 H), 7,67 (d, 1 H), 7,62 (dd, 1 H), 7,47 (d, 1 H), 7,14 (s, 1H), 6,38 (s,

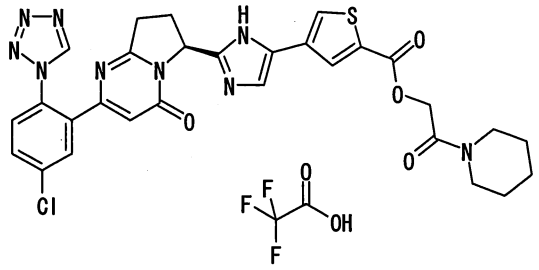
1 H), 5,75 (d, 1 H), 4,94 (s, 2 H), 3,39 (M, 1 H), 3,21 (M, 1 H), 3,04 (s, 3 H), 3,00 (s, 3 H), 2,93 (M, 1 H), 2,51 (M, 1 H).

Ví dụ 920(7): 2-(dietylamino)-2-oxoetyl 4-(2-{(6S)-2-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-yl}-1H-imidazol-5-yl)-2-thiophencarboxylat

TLC Rf 0,42 (10% metanol trong etyl axetat)

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10,36 (br. s, 1 H), 8,78 (s, 1 H), 8,16 – 7,93 (M, 1 H), 7,83 - 7,55 (M, 3 H), 7,47 (d, 1 H), 7,21 - 7,09 (M, 1 H), 6,50 - 6,29 (M, 1 H), 5,74 (d, 1 H), 4,93 (s, 2 H), 3,65 - 3,22 (M, 6 H), 3,22 - 3,65 (M, 6 H), 3,01 – 2,83 (M, 1 H), 2,64 - 2,37 (M, 1 H), 1,26 (t, 3 H), 1,15 (t, 3 H).

Ví dụ 920(8): 2-oxo-2-(1-piperidinyl)etyl 4-(2-{(6S)-2-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-yl}-1H-imidazol-5-yl)-2-thiophencarboxylat trifloaxetat



LC/ MS t_R 0,76 phút; MS (ES^+) M/z 632 $(M+H)^f$

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,72 (s, 1 H), 8,20 (s, 1 H), 8,15 (s, 1 H), 7,98-7,80 (M, 4 H), 6,41 (s, 1 H), 5,73 (dd, 1 H), 5,03 (s, 2 H), 3,46-3,25 (M, 4 H), 3,12 (M, 1 H), 2,83 (M, 1 H), 2,65 (M, 1 H), 2,28 (M, 1 H), 1,65-1,12 (M, 6 H).

Ví dụ 920(9): 2-(4- morpholinyl)-2-oxoetyl 4-(2-{(6S)-2-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-yl}-1H-imidazol-5-yl)-2-thiophencarboxylat

LC/ MS t_R 0,65 phút; MS (ES^+) M/z 634$(M+H)^f$

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,72 (s, 1 H), 8,11 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,95

(d, 1H), 7,86 – 7,78 (M, 2H), 7,60 (s, 1H), 6,35 (s, 1H), 5,65 – 5,61 (M, 1H), 5,03 (s, 2H), 3,62 – 3,54 (M, 2H), 3,44 – 3,40 (M, 2H), 3,21 – 3,10 (M, 1H), 2,82 – 2,71 (M, 1H), 2,62 – 2,50 (M, 1H), 2,26 – 2,19 (M, 1H).

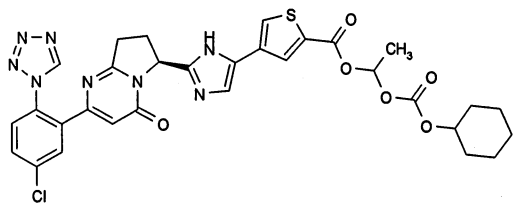
Ví dụ 921: Isopropyl 4-(2-{(6S)-2-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-yl}-1H-imidazol-5-yl)-2-thiophencarboxylat

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 367 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 392 và 2-propanol tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau.

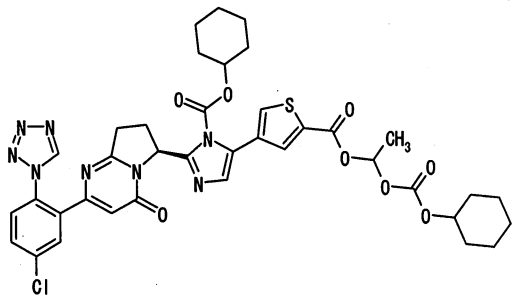
LC/ MS t_R 0,82 phút; MS (ES^+) M/z 549 (M+H) [f]

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,78 (s, 1 H), 7,96 (s, 1 H), 7,68 – 7,61 (M, 3 H), 7,47 (d, 1 H), 7,17 (s, 1 H), 6,39 (s, 1 H), 5,27 – 5,18 (M, 1 H), 3,42 – 3,35 (M, 2 H), 2,96 – 2,87 (M, 1 H), 2,54 – 2,47 (M, 1 H), 1,37 (d, 6 H).

Ví dụ 922(1) và Ví dụ 922(2): 1-{[(xyclohexyloxy)cacbonyl]oxy}etyl 4-(2-{(6S)-2-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-yl}-1H-imidazol-5-yl)-2-thiophencarboxylat và xyclohexyl 2-{(6S)-2-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-yl}-5-{5-[(1-{[(xyclohexyloxy)cacbonyl]oxy}etoxy)cacbonyl]-3-thienyl}-1H-imidazol-1-carboxylat



và



Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 373 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 392 và 1-cloetyl xyclohexyl cacbonat tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau.

Ví dụ 922(1):

LC/ MS t_R 0,99 phút; MS (ES^+) M/z 677(M+H) [f]

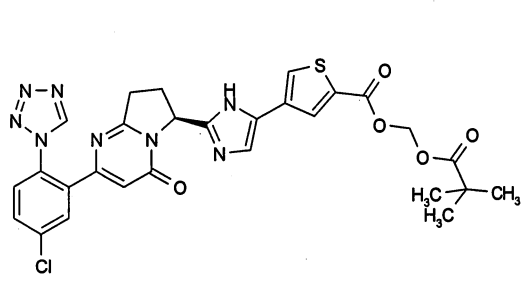
^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10,41 (s, 1H), 8,79 (s, 1 H), 8,02 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,65 – 7,61 (M, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,98 (q, 1 H), 6,38 (s, 1H), 5,75 (d, 1H), 4,69 – 4,60 (M, 1H), 3,43 – 3,33 (M, 2H), 2,96 – 2,85 (M, 1H), 2,60 – 2,43 (M, 1H), 1,98 – 1,90 (M, 2H), 1,81 – 1,71 (M, 2H), 1,64 (d, 3H),1,60 – 1,21 (M, 6H).

Ví dụ 922(2):

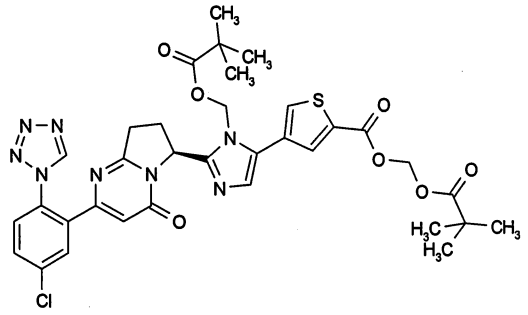
LC/ MS t_R 1,24 phút; MS (ES^+) M/z 803(M+H) [f]

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,78 (s, 1 H), 7,96 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,66 – 7,62 (M, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,52 (s, 1H), 6,97 (q, 1 H), 6,42 (s, 1H), 6,35 – 6,32 (M, 1H), 5,08 – 4,98 (M, 1H), 4,69 – 4,60 (M, 1H), 3,20 – 3,08 (M, 1H), 2,80 – 2,77 (M, 1H), 2,69 – 2,55 (M, 1H), 2,31 – 2,21 (M, 1H), 2,08 – 1,21 (M, 20H), 1,63 (d, 3H).

Ví dụ 923(1) và Ví dụ 923(2): [(2,2-dimetylpropanoyl)oxy] metyl 4-(2-{(6S)-2-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-yl}-1H-imidazol-5-yl)-2-thiophencarboxylat và [(2,2-dimetylpropanoyl)oxy] metyl 4-(2-{(6S)-2-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-yl}-1-{[(2,2-dimetylpropanoyl)oxy] metyl}-1H-imidazol-5-yl)-2-thiophencarboxylat



và



Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 373 được tiến hành từ hợp chất được

điều chế theo Ví dụ 392 và clo metyl 2,2-dimetylpropanoat tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau.

Ví dụ 923(1):

LC/ MS t_R 0,90 phút; MS (ES^+) M/z 621(M+H) [f]

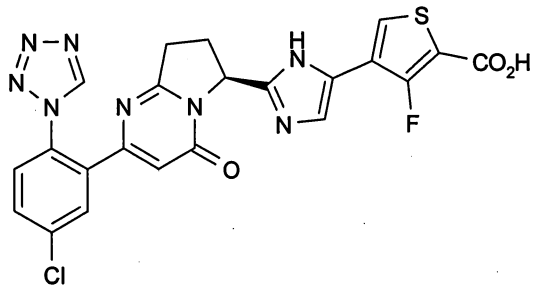
^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10,43 (s, 1H), 8,79 (s, 1 H), 8,05 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,64 – 7,62 (M, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,38 (s, 1 H), 5,96 (s, 2H), 5,75 (d, 1 H), 3,48 – 3,32 (M, 2H), 2,97 – 2,85 (M, 1H), 2,60 – 2,43 (M, 1 H), 1,23 (s, 9H).

Ví dụ 923(2):

LC/ MS t_R 1,13 phút; MS (ES^+) M/z 735(M+H) [f]

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,78 (s, 1 H), 8,01 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,64 – 7,60 (M, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,45 (d, 1H), 6,27 (s, 1 H), 5,94 (s, 2H), 5,91 (d, 1H), 5,87 – 5,83 (M, 1 H), 3,77 – 3,62 (M, 1H), 2,98 – 2,85 (M, 1H), 2,65 – 2,49 (M, 2 H), 1,21 (s, 9H), 1,18 (s, 9H).

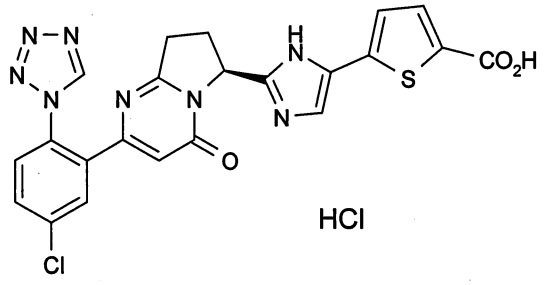
Ví dụ 924: axit 4-(2-{(6S)-2-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-yl}-1H-imidazol-5-yl)-3-flo-2-thiophencarboxylic



LC/ MS t_R 0,63 phút; MS (ES^+) M/z 525 (M+H) [f]

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,71 (s, 1 H), 7,94 (d, 1 H), 7,89 (d, 1 H), 7,87 - 7,78 (M, 2 H), 7,35 (d, 1 H), 6,34 (s, 1 H), 5,63 (dd, 1 H), 3,21 - 3,04 (M, 1 H), 2,84 - 2,68 (M, 1 H), 2,63 - 2,51 (M, 1 H) 2,28 - 2,11 (M, 1 H).

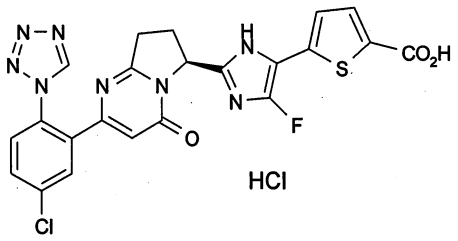
Ví dụ 925: hydroclorua axit 5-(2-{(6S)-2-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-yl}-1H-imidazol-5-yl)-2-thiophencarboxylic



LC/ MS t_R 0,65 phút; MS (ES^+) M/z 507(M+H)[f]

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,72 (s, 1 H), 7,97 – 7,90 (M, 2H), 7,88 – 7,80 (M, 3H), 7,70 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 6,36 (s, 1 H), 5,80 – 5,74 (M, 1 H), 3,20 – 3,06 (M, 1H), 2,92 – 2,80 (M, 1H), 2,70 – 2,56 (M, 1 H), 2,36– 2,23 (M, 1 H).

Ví dụ 926: hydroclorua axit 5-(2-{(6S)-2-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrolo[1,2-a]pyrimidin-6-yl}-4-flo-1H-imidazol-5-yl)-2-thiophencarboxylic



LC/ MS t_R 0,75 phút; MS (ES^+) M/z 525(M+H)[f]

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,28 (s, 1H), 9,74 (s, 1 H), 7,97 (d, 1H), 7,87 – 7,79 (M, 2H), 7,69 (d, 1H), 7,26 (d, 1H), 6,35 (s, 1 H), 5,57 – 5,50 (M, 1 H), 3,17 – 3,01 (M, 1H), 2,83 – 2,70 (M, 1H), 2,63 – 2,47 (M, 1 H), 2,21– 2,10 (M, 1 H).

Ví dụ 927: metyl {4-[4-clo-2-({4-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-6-metyl-2-oxo-1(2H)-pyridinyl}metyl)-1H-imidazol-5-yl]phenyl}carbamat

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 44 được tiến hành từ hợp chất được

điều chế theo Ví dụ 318 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau.
TLC Rf 0,80 (10% metanol trong etyl axetat)
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,81 (s, 1 H), 9,86 - 9,59 (M, 2 H), 7,90 - 7,70 (M, 3 H), 7,68 - 7,44 (M, 4 H), 6,02 (s, 1 H), 5,94 (s, 1 H), 5,15 (s, 2 H), 3,67 (s, 3 H), 2,43 (s, 3 H).

Ví dụ 928: metyl {4-[4-clo-2-({4-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-2-metyl-6-oxo-1(6H)-pyrimidinyl}metyl)-1H-imidazol-5-yl]phenyl}carbamat

Thực hiện tương tự như theo Ví dụ 44 được tiến hành từ hợp chất được điều chế theo Ví dụ 323 tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này có tính chất vật lý sau.
TLC Rf 0,63 (1% metanol trong etyl axetat)
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,84 (s, 1 H), 9,78 (s, 2 H), 8,01 (d, 1 H), 7,90 - 7,75 (M, 2 H), 7,67 - 7,41 (M, 4 H), 6,51 (s, 1 H), 5,17 (s, 2 H), 3,68 (s, 3 H), 2,39 (s, 3 H).

Hoạt tính dược lý

Hợp chất theo sáng chế có hoạt tính ức chế yếu tố Xia và độ sinh khả dụng theo đường miệng, ví dụ, tác dụng của hợp chất theo sáng chế được xác định bằng thí nghiệm.

Quy trình được tiến hành bằng được sử dụng kỹ thuật thông thường dựa trên phương pháp sinh học cơ bản. Ngoài ra, phương pháp đo theo sáng chế được biến đổi để nâng cao độ chính xác và/hoặc độ nhạy của dụng cụ đo để đánh giá hợp chất theo sáng chế. Chi tiết phương pháp thực nghiệm như sau.
Phương pháp thực nghiệm
(1) Phân tích in vitro (trong ống nghiệm)

Hoạt tính ức chế của hợp chất theo sáng chế kháng yếu tố XIa, Xa, XIIa, IXa, VIIa, kallikrein huyết tương hoặc thrombin được đánh giá bằng cách sử dụng proteaza và chất nền tổng hợp phù hợp được tinh chế. Tốc độ thủy phân của chất nền sinh màu bằng proteaza thích hợp được đo liên tục ở 405 nm.

Hoạt tính ức chế mỗi enzym được tính theo % mức ức chế bằng cách sử dụng phương trình được mô tả dưới đây.

% mứcức chế = (((tốc độ không có hợp chất)-(tốc độ có hợp chất))/(tốc độ không có hợp chất)) ×100%.

Xác định mỗi nồng độ hợp chất ức chế 50% sự phát triển (IC50) bằng các lập đồ thị nồng độ hợp chất theo sáng chế theo % mứcức chế.

(1-1) Hoạt tính enzym yếu tố XIa

Hoạt tính yếu tố XIa ở người (Haematologic Technologies Inc.) được đo ở nồng độ enzym là 0,1 U/ mL trong 150 mM NaCl, 5 mM KCl, 1 mg/ mL PEG6000, 50 mM HEPES-NaOH (pH7,4) với 300 μm S-2366 (pyroGlu-Pro-Arg-pNA, Chromogenix).

(1-2) Hoạt tính enzym kallikrein huyết tương

Hoạt tính kallikrein huyết tương ở người (Enzym Research Laboratories Ltd) được đo ở nồng độ enzym là 0,605 MU/ mL trong 200 mM NaCl, 5 mg/ mL PEG6000, 100 mM Phosphat-NaOH (pH7,4) với 150 μm S-2302 (H-D-Pro-Phe-Arg-pNA, Chromogenix).

(1-3) Hoạt tính enzym yếu tố Xa và thrombin

Hoạt tính yếu tố Xa ở người (A Merican Diagnostica Inc.) và thrombin ở người (Xicma) được đo ở nồng độ enzym lần lượt là 0,18 U/ mL và 0,12 U/ ML, trong cùng dung dịch đệm chứa 150 mM NaCl, 2 mg/ mL PEG6000, 50 mM Tris-HCl (pH 7,4), ngoại trừ việc phản ứng được bắt đầu lần lượt bằng 300 μm S-2222 (phenyl-Ile-Glu-Gly-Arg-pNA, Chromogenix) và 300 μm S-2366.

(1-4) Hoạt tính enzym yếu tố XIIa

Hoạt tính yếu tố α-XIIa ở người (Enzym Research Laboratories Ltd) được đo ở nồng độ enzym là 0,17 U/ mL trong 150 mM NaCl, 50 mM Tris-HCl (pH7,4) với 300 μm S-2302 (H-D-Pro-Phe-Arg-pNA, Chromogenix).

(1-5) Hoạt tính enzym yếu tố IXa

Hoạt tính yếu tố IXa ở người (A Merican Diagnostica Inc.) được đo ở nồng độ enzym à 13 U/ mL trong 100 mM NaCl, 5 mM $CaCl_2$, 30% etylen glycol, 50 mM Tris-HCl (pH7,4) với 3 mM Pefachrome IXa 3960 (Leu-Ph'Gly-Arg-pNA, Pentapharm).

(1-6) Hoạt tính enzym yếu tố VIIa

Hoạt tính yếu tố VIIa được đo bằng cách sử dụng yếu tố tái tổ hợp VIIa ở người (A Merican Diagnostica Inc.) với sự có mặt của yếu tố mô ở người tái tổ hợp mà được sản xuất theo phương pháp được mô tả trong tài liệu (Protein expression and purification, 3, 453-460 (1992)) trong dung dịch đệm chứa 150 mM NaCl, 5 mM $CaCl_2$, 0,5 mg/ mL PEG6000, 50 mM HEPES-NaCl (pH7,4) với 3 mM S-2288 (Ile-Pro-Arg-pNA, Chromogenix).

(1-7) Phương pháp đo APTT, PT

Thời gian đông máu cục bộ được hoạt hóa (APTT) và thời gian đông máu (PT) được đo bằng cách sử dụng bộ phân tích đông tụ tự động (CA-1500, Sysmex Corporation). Đối với phương pháp đo APTT hoặc PT, huyết thanh người chuẩn (Siemens Healthcare Diagnostics GmbH) được trộn với mỗi dung dịch chứa hợp chất được pha loãng, tiếp theo bằng cách bổ sung tự động chất phản ứng APTT (Siemens Healthcare Diagnostics GmbH) và 0,02 M canxi clorua hoặc chất phản ứng PT (Siemens Healthcare Diagnostics GmbH) để bắt đầu tạo ra cục đông máu. Hoạt tính chống đông tụ (APTT2 hoặc PT2) của hợp chất theo sáng chế được thể hiện theo nồng độ cần thiết để kéo dài gấp đối thời gian đông máu trong nhóm chất dẫn thuốc (1% DMSO) . APTT2 hoặc PT2 được xác định bằng cách lập đồ thị nồng độ của hợp chất theo sáng chế theo mức tăng theo lần thời gian đông máu.

(2) Thí nghiệm dùng qua đường miệng chuột

Mỗi hợp chất theo sáng chế trong dung dịch chứa 20% Wellsolve (celeste) đưa dùng cho chuột đực được cho nhịn đói Crj:CD(SD)IGS với lượng chỉ 3 mg/kg, bằng ống đưa vào dạ dày. Mẫu máu được rút từ mạch cổ vào ống tiêm

chứa 3,2% natri xitrat (tỷ lệ thể tích của máu đối với chất chống đông tụ = 9:1), sau đó dùng qua đường miệng ở 0,5, 1, 2, 4 và 6 giờ. Huyết thanh được thu gom bằng cách quay ly tâm và được bảo quản ở -20°C cho đến khi thực hiện việc đo nồng độ trong huyết thanh.

Để đo nồng độ trong huyết thanh của hợp chất theo sáng chế, mẫu pha với axetonitril, tiếp theo bằng cách làm bay hơi axetonitril đến khô. Sau đó, kết tủa được hòa tan lại với DMSO và mức ức chế hoạt tính FXIa của nó được đo bằng thử nghiệm enzym được mô tả trên đây. Nồng độ trong huyết thanh mỗi hợp chất theo sáng chế được định lượng bằng cách tạo ra đường cong chuẩn của nồng độ hợp chất đã biết trong huyết thanh chuột.

Hợp chất theo sáng chế được thử nghiệm trong thử nghiệm yếu tố XIa và thí nghiệm dùng qua đường miệng chuột được mô tả trên đây, và hoạt tính ức chế yếu tố Xia và độ sinh khả dụng đường miệng được xác định là cao. Bảng 1 dưới đây liệt kê giá trị yếu tố XIa IC_{50} được đo cho các hợp chất ví dụ sau.

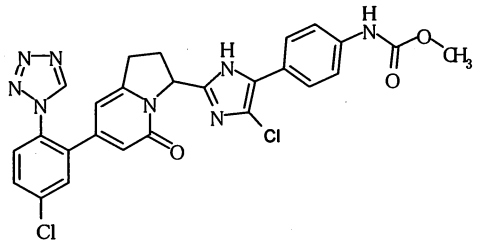
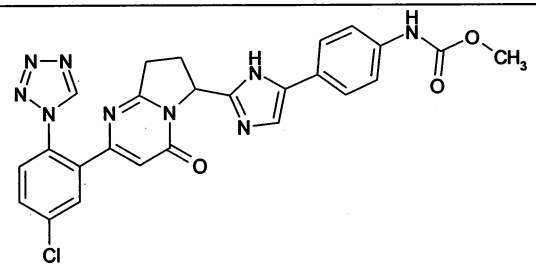
Bảng 1

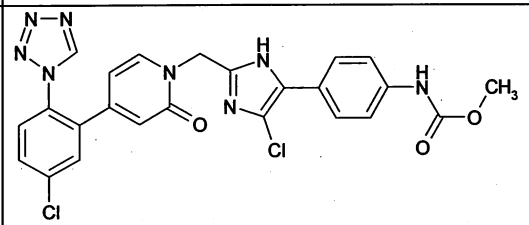
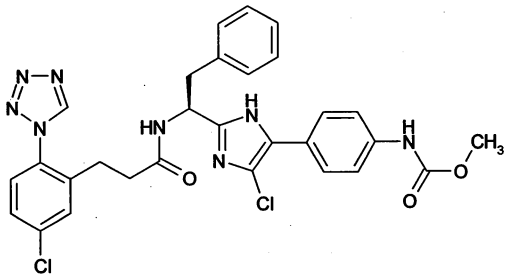
Ví dụ số	Hoạt tính ức chế FXIa in vitro IC_{50} (μm)
41	0,0065
45	0,015
57	0,0024
60	0,0072
61	0,014
86	0,0039
129(2)	0,0046
181	0,047
198	0,0015
210	0,0028
216	0,0038
230	0,011
241	0,0048
245	0,017
264	0,0061
270	0,011
278	0,0057
290	0,0025
309	0,0083
310	0,0049
347	0,0042
363	0,0014
387	0,0016
391	0,0011
392	0,0021
399	0,0011
400	0,013
834	0,0016
848	0,0017

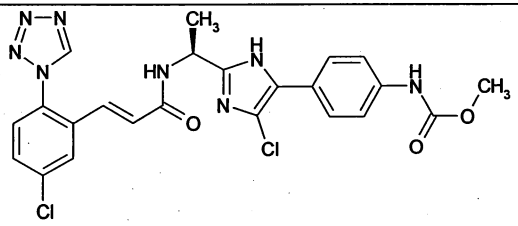
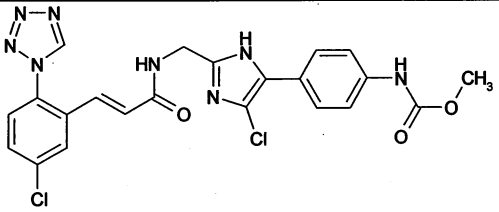
Thí nghiệm đối chứng

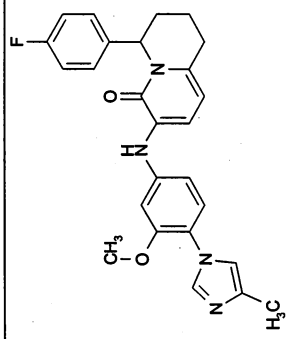
Hợp chất trong các ví dụ so sánh 1, 2, 3 và 4 dùng làm hợp chất đối chứng được điều chế theo cách điều chế như được mô tả trong WO2007/070826 (Ví dụ 64 và 254), WO2008/076805 (Ví dụ 1) và WO2009/076337 (Ví dụ 1). Hợp chất đối chứng cũng được cho thử nghiệm trong thử nghiệm yếu tố XIa và thử nghiệm dùng qua đường miệng của chuột như được mô tả trên đây. Bảng 2 dưới đây liệt kê giá trị yếu tố XIa IC_{50} và nồng độ trong huyết thanh được đo đối với hợp chất đối chứng và hợp chất thông thường theo sáng chế.

Bảng 2

Ví dụ số	Cấu trúc	Hoạt tính ức chế FXIa in vitro IC_{50} (μm)	Nồng độ trong huyết thanh chuột sau khi dùng theo đường miệng Cmax (μm) ở 3 mpk
45		0,015	1,25
41		0,0065	2,28

Ví dụ số	Cấu trúc	Hoạt tính ức chế FXIa in vitro IC_{50} (μm)	Nồng độ trong huyết thanh chuột sau khi dùng theo đường miệng Cmax (μm) ở 3 mpk
57		0,0024	0,51
Ví dụ so sánh 1		0,0036	0,015

Ví dụ số	Cấu trúc	Hoạt tính ức chế FXIa in vitro IC_{50} (μm)	Nồng độ trong huyết thanh chuột sau khi dùng theo đường miệng Cmax (μm) ở 3 mpk
Ví dụ so sánh 2		0,040	0,025
Ví dụ so sánh 3		0,130	0,088

Ví dụ so sánh 4		>10	Không được thử nghiệm

Kết quả, hợp chất theo sáng chế được thể hiện độ sinh khả dụng đường miệng cao khi so với hợp chất đối chứng được mô tả trên đây.

Ngoài ra, kết quả cho thấy rằng hợp chất theo sáng chế có hoạt tính ức chế yếu tố XIa, với độ sinh khả dụng đường miệng cao.

Ngoài ra, độ sinh khả dụng đường miệng cao của hợp chất theo sáng chế có thể được xác định bằng cách sử dụng theo phương pháp thí nghiệm.

(3-1) Nghiên cứu dược động học (Pharmacokinetic - PK) ở chuột

Mỗi hợp chất theo sáng chế trong dung dịch chứa 20% Wellsolve (celeste) được dùng cho chuột đực được cho nhịn đói Crj:CD(SD) với lượng chỉ 3 mg/kg, bằng ống đưa vào dạ dày. Mẫu máu được rút từ cổ mạch vào ống tiêm chứa 3,2% natri xitrat (tỷ lệ thể tích của máu đối với chất chống đông tụ = 9:1) hoặc ống tiêm được heparin hóa ở 0,5, 1, 3, 7 giờ sau đó dùng qua đường miệng. Huyết thanh thu được gom bằng cách quay ly tâm và được bảo quản ở -20°C cho đến khi được dùng để đo nồng độ trong huyết thanh.

Để nồng độ trong huyết thanh của hợp chất theo sáng chế, mẫu huyết thanh được khử protein với axetonitril, tiếp theo bằng cách làm bay hơi axetonitril đến khô. Sau đó mẫu được hoàn nguyên trong pha động và được phân tích theo LC/MS/MS. Cột phân tích (Shi M-pack XR-ODS II, 2,0 mM × 75 M M, 2,2 μm) và pha động (axit formic 0,1% trong nước và axit formic 0,1% trong axetonitril, tốc độ dòng là 0,5 mL/giây). Sử dụng hệ trong chế độ giám sát đa phản ứng (MRM) bằng sự phát hiện ion dương.

(3-2) Nghiên cứu dược động học (PK) của hợp chất ở chuột mà có nhóm este

Mỗi hợp chất theo sáng chế trong dung dịch chứa 20% Wellsolve (celeste) đưa dùng cho chuột đực được cho nhịn đói Crj:CD(SD) với lượng chỉ 3 mg/kg, bằng ống đưa vào dạ dày. Mẫu máu đưa rút từ cổ mạch vào ống tiêm được xử lý với hỗn hợp heparin-diisopropyl flophosphat ở tỷ lệ (500:1) trong khoảng 0,5, 1, 3, 7 giờ sau đó dùng qua đường miệng. Huyết thanh được thu gom bằng cách

quay ly tâm và được bảo quản ở -20°C cho đến khi được dùng để đo nồng độ trong huyết thanh.

Để nồng độ trong huyết thanh của hợp chất theo sáng chế, mẫu huyết thanh được khử protein với axetonitril, tiếp theo bằng cách làm bay hơi axetonitril đến khô. Sau đó mẫu được hoàn nguyên trong pha động và được phân tích theo LC/MS/MS. Cột phân tích (Shi M-pack XR-ODS II , 2,0 mM × 75 M M, 2,2 μm) và pha động (axit formic 0,1% trong nước và axit formic 0,1% trong axetonitril, tốc độ dòng chảy là 0,5 mL/phút). Sử dụng hệ trong chế độ giám sát đa phản ứng (MRM) bằng sự phát hiện ion dương.

Bảng 3

Ví dụ số của hợp chất được dùng	Nồng độ trong huyết thanh chuột của hợp chất este sau khi dùng qua đường miệng Cmax (μm) ở 3 Mpk	Nồng độ trong huyết thanh chuột của axit carboxylic tương ứng sau khi được dùng qua đường miệng Cmax (μm) ở 3 Mpk
401	0,96	5,6

Ngoài ra, sự thủy phân bằng enzym của nhóm este trong hợp chất theo sáng chế có thể được xác định bằng cách sử dụng theo phương pháp thí nghiệm.

(4-1) Phân tích sự thủy phân enzym của nhóm este trong hợp chất theo sáng chế bằng cách sử dụng tế bào gan từ các loài khác nhau (chuột, chó, khỉ, người)

Quy trình thử nghiệm thông thường được tiến hành bằng cách sử dụng tế bào gan được bảo quản đông lạnh từ các loài khác nhau. Hỗn hợp chứa tế bào gan, dung dịch đệm (pH 7,4), và mỗi hợp chất thí nghiệm được ủ. Nồng độ hợp chất thí nghiệm cuối thường là 100 ng/ ML, với mật độ tế bào là 1.000.000 tế bào/ mL đối với tất cả các loài. Việc ủ là ở 37°C, thời gian tiến hành khoảng 120 phút. Việc kết thúc phản ứng được thực hiện bằng cách bổ sung các phân ước tế bào gan/hỗn hợp hợp chất thí nghiệm vào axetonitril/etanol (7/3) để kết tủa protein, tiếp theo bằng cách quay ly tâm. Sau đó mẫu được pha loãng bằng nước

được chưng cất và được phân tích theo LC/ MS/ MS. Cột phân tích (Shi M-pack XR-ODS II, 2,0 mM x 75mm, 2,2 μm) và pha động (axit formic 0,1% trong nước và axit formic 0,1% trong axetonitril, tốc độ dòng chảy là 0,5 mL/phút). Sử dụng hệ ở chế độ giám sát đa phản ứng (MRM) với sự phát hiện ion dương.

(4-2) Phân tích sự thủy phân enzymc của hợp chất mà có nhóm este bằng cách sử dụng máu từ các loài khác nhau (chuột, chó, khỉ, người)

Mỗi hợp chất theo sáng chế trong dung dịch chứa axetonitril được ủ trong máu từ các loài khác nhau. Việc ủ thường được thực hiện ở nồng độ 100ng/ mL của hợp chất thí nghiệm ở 37°C, thời gian tiến hành trong khoảng 60 phút. Phản ứng kết thúc bằng cách bổ sung phân ước máu/hỗn hợp hợp chất thử nghiệm so với axetonitril/etanol (7/3) để kết tủa protein, tiếp theo bằng cách quay ly tâm. Sau đó mẫu được pha loãng bằng nước được chưng cất và được phân tích bằng LC/MS/MS. Cột phân tích (Shi M-pack XR-ODS II, 2,0 mM x 75 M M, 2,2 μm) và pha động (axit formic 0,1% trong nước và axit formic 0,1% trong axetonitril, tốc độ dòng chảy là 0,5 mL/phút). Sử dụng hệ theo chế độ giám sát đa phản ứng (MRM) với sự phát hiện ion dương.

Dược phẩm ví dụ 1

Trộn thành phần sau theo phương pháp thông thường và dập để thu được 10000 viên nén mà chứa 10mg thành phần hoạt tính.

- metyl [4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-5-metyl-1H-imidazol-4-yl)phenyl]carbamat 100 g
- carboxy metylxenluloza canxi (chất làm phân rã) 20 g
- magie stearat (chất làm trơn) 10 g
- xenluloza vi tinh thể 870 g

Dược phẩm ví dụ 2

Trộn thành phần sau trong phương pháp thông thường. Dung dịch được khử trùng theo phương pháp thông thường, được lọc thông qua thiết bị khử bụi, đătj mỗi phần chia 5 mL vào ống thuốc tiêm và được khử trùng bằng cách chưng

hấp để thu được 10,000 ống thuốc tiêm, mỗi ống thuốc tiêm chứa 20mg thành phần hoạt tính.

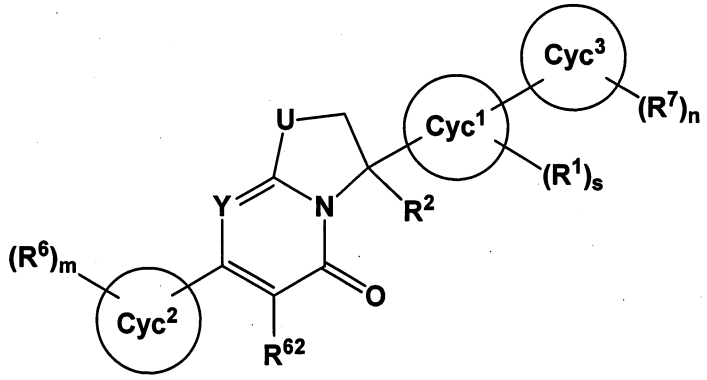
- metyl [4-(2-{(3S)-7-[5-clo-2-(1H-tetrazol-1-yl)phenyl]-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-3-indolizinyl}-5- metyl-1H-imidazol-4-yl)phenyl]carbamat 200 g
- mannitol 20 g
- nước được chưng cất 50 L

Khả năng ứng dụng trong công nghiệp

Hợp chất có công thức (I) theo sáng chế hữu dụng dùng làm chất ức chế chọn lọc và hiệu quả yếu tố XIa, với hoạt tính chống đông máu và/hoặc độ hấp thu đường miệng tốt. Cụ thể hơn, hợp chất theo sáng chế tác dụng dùng làm chất ức chế yếu tố XIa hoặc chất ức chế kép yếu tố XIa và kallikrein huyết tương. Do đó, hợp chất theo sáng chế hữu dụng trong phòng và/hoặc điều trị bệnh nghẽn mạch huyết khối, ví dụ rối loạn huyết khối tắc động mạch chính, rối loạn huyết khối tắc hệ tim mạch chính, rối loạn nghẽn mạch huyết khối máu não chính, rối loạn nghẽn mạch huyết khối máu não tĩnh mạch và rối loạn nghẽn mạch huyết khối trong khoang tim hoặc trong hệ tuần hoàn ngoại vi. Do đó, hợp chất theo sáng chế hữu dụng làm dược phẩm.

Yêu cầu bảo hộ

1. Hợp chất có công thức (I-A):



(I-A)

trong đó U là S hoặc CH_2;

R^2 là (1) hydro, (2) C1-8 alkyl, (3) C2-8 alkenyl, (4) C2-8 alkynyl, (5) Cyc^4 hoặc (6) C1-8 alkyl, C2-8 alkenyl hoặc C2-8 alkynyl, mà được thế bằng từ 1 đến 5 nhóm được chọn từ halogen, nitro, triflometyl, xyano, Cyc^5, $-NR^{13}R^{14}$, $-OR^{15}$, $-SR^{16}$, $-NHC(O)-Cyc^6$, -NHC(O)-C1-8 alkyl, $-NHC(O)O-R^{17}$ và Cyc^5 được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm được chọn từ C1-8 alkyl, C2-8 alkenyl, C2-8 alkynyl, halogen, nitro, triflometyl, xyano, oxo, amidino và $-OR^{18}$,

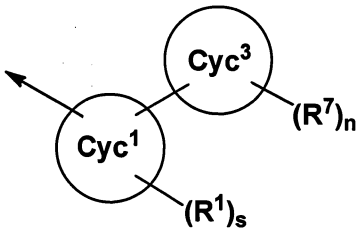
trong đó mỗi R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17} và R^{18} độc lập là (1) hydro, (2) C1-8 alkyl, (3) C2-8 alkenyl, (4) C2-8 alkynyl, (5) C3-C8 xycloalkyl, (6) heteroxycloalkyl có từ 5 đến 10 cạnh, (7) C5-C10 aryl, (8) heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh hoặc (9) C1-4 alkyl được thế bằng từ 1 đến 5 nhóm được chọn từ C3-C8 xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 5 đến 10 cạnh, C5-C10 aryl và heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh;

mỗi Cyc^4, Cyc^5 và Cyc^6 độc lập là C3-C8 xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 5 đến 10 cạnh, C5-C10 aryl hoặc heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh;

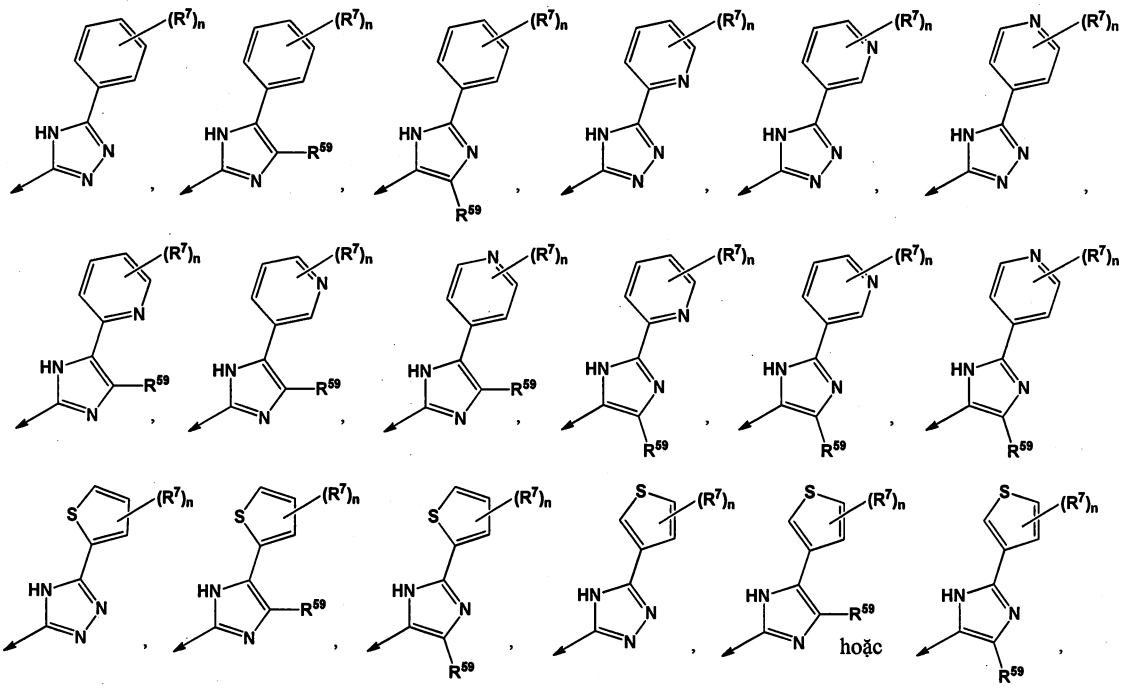
Y là N hoặc $C(R^5)$;

R^5 là (1) hydro, (2) halogen, (3) C1-4 alkyl, (4) C3-C8 xycloalkyl, (5) heteroxycloalkyl có từ 5 đến 10 cạnh, (6) C5-C10 aryl, (7) heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh hoặc (8) C1-4 alkyl được thế bằng từ 1 đến 5 nhóm được chọn từ C3-C8 xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 5 đến 10 cạnh, C5-C10 aryl và heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh;

trong đó:



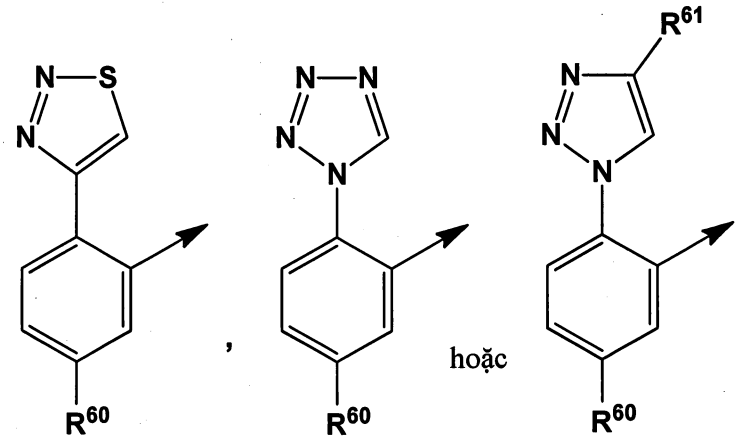
là:



trong đó R^{59} là hydro, C1-4 alkyl hoặc halogen; và

mũi tên chỉ vị trí liên kết;

-Cyc^2-$(R^6)_m$ là:



trong đó R^{60} là hydro, metyl hoặc halogen;

R^{61} là (1) hydro, (2) halogen, (3) nitro, (4) triflometyl, (5) -COOH, (6) -COO-C1-4 alkyl, (7) xyano hoặc (8) $-CONH_2$; và

mũi tên chỉ vị trí liên kết;

R^7 là (1) C1-8 alkyl, (2) halogen, (3) nitro, (4) triflometyl, (5) xyano, (6) oxo, (7) $-OR^{40}$, (8) $-NR^{42}R^{43}$, (9) $-NHC(O)NR^{44}R^{45}$, (10) -NHC(O)-C1-4 alkylen-$NR^{46}R^{47}$, (11) -NHC(O)-C1-4 alkylen-COOH, (12) $-NH-S(O)_2$-C1-4 alkyl, (13) $-COOR^{48}$, (14) $-NHC(O)-R^{49}$, (15) -NHC(O)-C1-4 alkylen-OR^{50}, (16) $-NHC(O)O-R^{51}$, (17) -NHC(O)O-C1-4 alkylen $-OR^{52}$, (18) $-C(O)NH-R^{53}$, (19) $-OC(O)-R^{55}$, (20) $-C(O)-R^{56}$, (21) $-CH(OH)-R^{57}$, (22) -C1-4 alkylen $-NH_2$, (23) -C1-4 alkylen-OH, (24) -C1-4 alkylen-OC(O)-C1-4 alkyl, (25) -C1-4 alkylen-NHC(O)-C1-4 alkyl, (26) -C1-4 alkylen-NHC(O)O-C1-4 alkyl, (27) -C1-4 alkylen-$NHC(O)-CF_3$, (28) -C1-4 alkylen-NHC(O)NH-C1-4 alkyl, (29) -CH=N-OR^{58} hoặc (30) $-T-COOR^{66}$;

trong đó mỗi R^{40}, R^{42}, R^{43}, R^{44}, R^{45}, R^{46}, R^{47}, R^{49}, R^{50}, R^{51}, R^{52}, R^{53}, R^{55}, R^{56}, R^{57} và R^{58} độc lập là (1) hydro, (2) triflometyl, (3) C1-8 alkyl, (4) C2-8 alkenyl, (5) C2-8 alkynyl, (6) C3-C8 xycloalkyl, (7) heteroxycloalkyl có từ 5 đến 10 cạnh, (8) C5-C10 aryl, (9) heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh hoặc (10) C1-4 alkyl được thế bằng từ 1 đến 5 nhóm được chọn từ C3-C8 xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 5 đến 10 cạnh, C5-C10 aryl và heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh;

T là (1) C1-4 alkylen, (2) C2-4 alkenylen, (3) -O-C1-4 alkylen-, (4) -O-C2-4 alkenylen-, (5) -S-C1-4 alkylen-, (6) -S-C2-4 alkenylen-, (7) -NH-C1-4 alkylen-, (8) -NH-C2-4 alkenylen-, (9) -NH-C5-C10 aryl- hoặc (10) -NH-heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh-;

mỗi R^{48} và R^{66} độc lập là (1) hydro, (2) C1-8 alkyl, (3) C2-8 alkenyl, (4) C2-8 alkynyl, (5) C1-8 alkyl, C2-8 alkenyl hoặc C2-8 alkynyl, mà được thế bằng từ 1 đến 5 nhóm được chọn từ $-NH_2$, -NH-C1-4 alkyl, $-N(C1\text{-}4\ alkyl)_2$, OH, oxo, -O-C1-4 alkyl, -O-C1-4 alkylen-O-C1-4 alkyl, halogen, nitro, xyano, C3-C8 xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 5 đến 10 cạnh, C5-C10 aryl và heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh (6) C3-C10 xycloalkyl, (7) heteroxycloalkyl có từ 5 đến 10 cạnh, (8) C5-C10 aryl, (9) heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, (10) -C1-4 alkylen-C3-

C8 xycloalkyl được thế bằng từ 1 đến 5 nhóm được chọn từ C1-4 alkyl, oxo, OH, triflometyl và halogen, (11) -C1-4 alkylen-C5-C10 aryl được thế bằng từ 1 đến 5 nhóm được chọn từ C1-4 alkyl, OH, triflometyl và halogen, (12) -C1-4 alkylen-heteroxycloalkyl có từ 5 đến 10 cạnh được thế bằng từ 1 đến 5 nhóm được chọn từ C1-4 alkyl, oxo, OH, triflometyl và halogen, (13) -C1-4 alkylen-heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh được thế bằng từ 1 đến 5 nhóm được chọn từ C1-4 alkyl, OH, triflometyl và halogen hoặc (14) -C1-4 alkylen-O-C1-8 alkyl được thế bằng từ 1 đến 5 nhóm được chọn từ OH, oxo, -O-C1-4 alkyl, -O-C1-4 alkylen-O-C1-4 alkyl, halogen, nitro, xyano, C3-C8 xycloalkyl, C5-C10 aryl, heteroxycloalkyl có từ 5 đến 10 cạnh, -O-heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, -O-C3-C8 xycloalkyl, -O-C5-C10 aryl, -O-heteroxycloalkyl có từ 5 đến 10 cạnh, -O-heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, -O-C1-4 alkylen-heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, -O-C1-4 alkylen-C3-C8 xycloalkyl, -O-C1-4 alkylen-C5-C10 aryl, -O-C1-4 alkylen-heteroxycloalkyl có từ 5 đến 10 cạnh và -O-C1-4 alkylen-heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh;

n là số nguyên 0 đến 6,

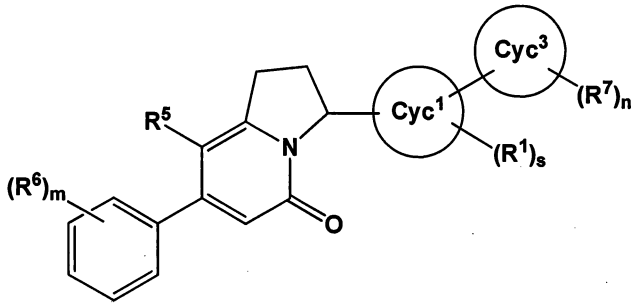
trong đó n là số nguyên 2 đến 6, mỗi R^7 có thể giống nhau hoặc khác nhau; và

R^{62} là hydro hoặc halogen,

muối của nó, N-oxit của nó hoặc solvat của nó.

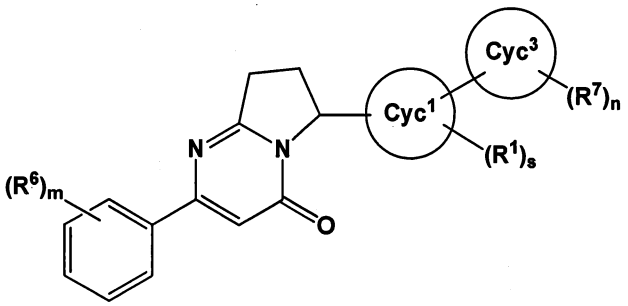
2, Hợp chất theo điểm 1, trong đó n là 2 và một R^7 là (1) $-NH_2$, (2) -NHC(O)O-C1-4 alkyl hoặc (3) -NHC(O)O-C1-4 alkylen -O-C1-4 alkyl, (4) -COOH, (5) -COO-C1-8 alkyl, (6) -COO-C1-8 alkyl được thế bằng từ 1 đến 5 nhóm được chọn từ $-N(C1\text{-}4\ alkyl)_2$, oxo và heteroxycloalkyl có từ 5 đến 10 cạnh, (7) -COO-C5-C10 aryl hoặc (8) -COO- C1-4 alkylen -heteroxycloalkyl có từ 5 đến 10 cạnh được thế bằng từ 1 đến 5 nhóm được chọn từ C1-4 alkyl, oxo, OH và halogen và R^7 khác là halogen.

3. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất có công thức (I-A) là hợp chất có công thức (I-A-5-1):



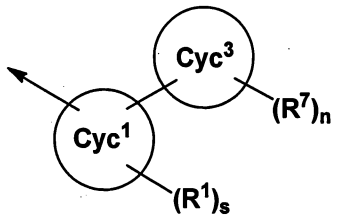
(I-A-5-1)

trong đó m là số nguyên 0 đến 5; hoặc hợp chất có công thức (I-A-5-2):

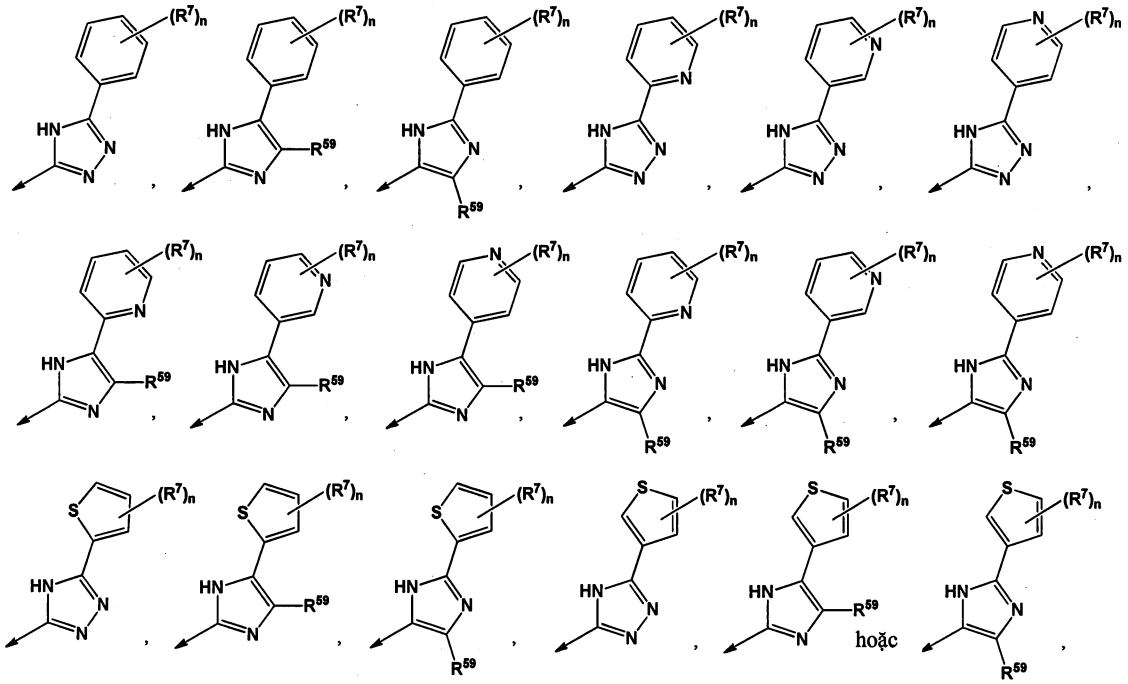


(I-A-5-2)

trong đó m là số nguyên 0 đến 5; và trong đó:



là:

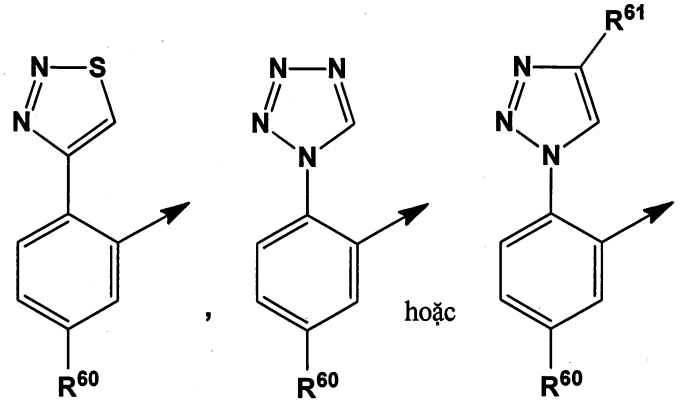


hoặc

trong đó R^{59} là hydro, C1-4 alkyl hoặc halogen;

mũi tên chỉ vị trí liên kết;

-Cyc^2-$(R^6)_m$ là:



trong đó R^{60} là hydro, metyl hoặc halogen;

R^{61} là (1) hydro, (2) halogen, (3) nitro, (4) triflometyl, (5) -COOH, (6) -COO-C1-4 alkyl, (7) xyano hoặc (8) $-CONH_2$; và

mũi tên chỉ vị trí liên kết;

trong đó R^7 là (1) C1-8 alkyl, (2) halogen, (3) nitro, (4) triflometyl, (5) xyano, (6) oxo, (7) $-OR^{40}$, (8) $-NR^{42}R^{43}$, (9) $-NHC(O)NR^{44}R^{45}$, (10) -NHC(O)-C1-4 alkylen-$NR^{46}R^{47}$, (11) -NHC(O)-C1-4 alkylen-COOH, (12) -NH-$S(O)_2$-C1-4 alkyl, (13) $-COOR^{48}$, (14) $-NHC(O)-R^{49}$, (15) -NHC(O)-C1-4 alkylen-OR^{50}, (16) $-NHC(O)O-R^{51}$, (17) -NHC(O)O-C1-4 alkylen $-OR^{52}$, (18) $-C(O)NH-R^{53}$, (19) $-OC(O)-R^{55}$, (20) $-C(O)-R^{56}$, (21) $-CH(OH)-R^{57}$, (22) -C1-4 alkylen $-NH_2$, (23) -C1-4 alkylen-OH, (24) -C1-4 alkylen-OC(O)-C1-4 alkyl, (25) -C1-4 alkylen-NHC(O)-C1-4 alkyl, (26) -C1-4 alkylen-NHC(O)O-C1-4 alkyl, (27) -C1-4 alkylen-$NHC(O)-CF_3$, (28) -C1-4 alkylen-NHC(O)NH-C1-4 alkyl, (29) $-CH=N-OR^{58}$ hoặc (30) $-T-COOR^{66}$; và

các ký hiệu khác có cùng nghĩa như được xác định trong điểm 1.

4. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, muối của nó, N-oxit của nó hoặc solvat của nó.